



**Interacção fármaco/nutrição entérica
num serviço de cuidados intensivos oncológico**

Autora: Nathalie Cunha

Orientada por: Dra. Sónia Cabral

Monografia

Porto, 2006/2007

AGRADECIMENTOS:

Uma tese nunca é um projecto individual e, ao longo do seu desenvolvimento, foram várias as pessoas que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que esta pudesse ser concluída. É com grande gratidão e estima que expresso aqui o meu apreço por todos os que de alguma forma estiveram envolvidos neste trabalho:

À Dra. Sónia Cabral, pela confiança, amizade, dedicação, competência e excelente orientação prestada durante o período de elaboração desta monografia.

À Dra. Filomena Faria e à Dra. Anabela Martins, pela forma atenciosa com que me receberam no Serviço de Cuidados Intensivos do Instituto de Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – Entidade Pública Empresarial, pela revisão cuidadosa desta monografia e pelas informações enriquecedoras facultadas.

Aos docentes da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação que se mostraram sempre disponíveis para o esclarecimento de dúvidas e me proporcionaram as bases para a realização desta monografia.

Aos meus pais e às minhas irmãs, pela paciência, carinho e apoio incalculáveis.

ÍNDICE:

Agradecimentos	i
Lista de Abreviaturas.....	v
Resumo em Português e Inglês	vii
Introdução	1
Desenvolvimento do tema	3
I. O doente crítico oncológico.....	3
II. Suporte Nutricional	10
III. Interações fármaco/nutrição entérica	11
Análise crítica	31
Conclusão	37
Referências Bibliográficas	38
Índice de Anexos	45

LISTA DE ABREVIATURAS:

ATP – Adenosina Trifosfato

EG – Esvaziamento Gástrico

FIP – Factor Indutor de Proteólise

FML – Factor Mobilizador de Lipídeos

FNT- α – Factor de Necrose Tumoral- α

GER – Gasto Energético em Repouso

IL – Interleucina

IFN- γ – Interferão- γ

NE – Nutrição Entérica

NP – Nutrição Parentérica

SCI – Serviço de Cuidados Intensivos

TGI – Tracto Gastrointestinal

UCP – Proteína Desemparelhadora

RESUMO:

A nutrição entérica é, actualmente, considerada uma importante ferramenta no tratamento dos doentes críticos oncológicos. Contudo, a combinação desta com a terapêutica farmacológica levanta questões sobre biodisponibilidade, compatibilidades, interacções ou complicações. Estas últimas são, na maioria das vezes, incorrectamente atribuídas à intolerância da nutrição entérica, mas a causa está usualmente relacionada com a preparação farmacêutica co-administrada com a nutrição.

O conhecimento básico das interacções fármaco/nutrição entérica e técnicas de administração adequadas revelam-se, assim, essenciais para otimizar a terapêutica farmacológica e assegurar a administração de um volume de fórmula entérica apropriado.

PALAVRAS-CHAVE:

Interacções fármaco/nutrição entérica; nutrição entérica; fármaco; doente crítico oncológico.

SUMMARY:

Enteral nutrition is considered to be a very important tool for the treatment of the oncological critically ill patients. However when associated with drug therapy brings out questions about bioavailability, compatibility, interactions or complications. Complications are often incorrectly attributed to intolerance of enteral nutrition, but the cause is usually related to the formulation of medication co administered with the nutrition.

The knowledge of drug/enteral nutrition interactions and correct administration techniques are essential for optimizing drug therapy and to assure an appropriate delivery of the enteral formula.

KEY WORDS:

Drug/enteral nutrition interactions; enteral nutrition; drug; oncological critically ill patients.

INTRODUÇÃO:

A manutenção da homeostase metabólica e o normal funcionamento do organismo requerem, continuamente, energia. Com reservas energéticas endógenas limitadas, o corpo humano necessita de um aporte de nutrientes adequado para assegurar a sobrevivência. (1) No doente crítico oncológico, com alterações graves do metabolismo, o estado nutricional influencia marcadamente o prognóstico. (1, 2) Neste contexto, no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI), o suporte nutricional assume grande importância, sendo considerado um factor determinante do sucesso terapêutico. (3-9)

Nos últimos anos, a melhoria das técnicas e fórmulas de Nutrição Entérica (NE) e as suas vantagens face à Nutrição Parentérica (NP) tornaram-na a via de suporte nutricional preferencial, quando o tracto gastrointestinal (TGI) está parcial ou totalmente funcionante. (1, 7, 8, 10-16) A NE surge associada à manutenção da integridade e função das vilosidades intestinais, à redução do risco de translocação bacteriana, à diminuição do tempo de internamento, além de ser mais segura e ter menores custos que a NP. (1, 7, 9, 10, 12, 15)

Apesar destas vantagens e da sua crescente popularidade, numerosos estudos têm demonstrado que a quantidade de NE prescrita pode diferir significativamente da quantidade realmente administrada. (4-6, 8, 9, 12) Com efeito, vários factores podem limitar o potencial da NE, entre os quais se destacam, as sucessivas interrupções para a realização de exames de diagnóstico, as alterações gastrointestinais, os tipos de sonda e as interacções fármacos/NE. (4, 5, 8, 9, 12, 17) Este último, além de poder comprometer os

objectivos nutricionais basais pré-estabelecidos, pode igualmente levar a uma menor eficácia da terapêutica farmacológica. (14, 18-20)

Neste sentido, é importante conhecer os tipos de interacção fármaco/NE, a fim de otimizar o tratamento farmacológico e assegurar a administração de um volume de fórmula entérica apropriado. (13, 16, 18-23)

Esta monografia tem como objectivos principais descrever e analisar os tipos de interacção fármaco/NE que poderão ocorrer numa população de doentes admitidos num SCI oncológico. Para tal, fez-se uma revisão da literatura seleccionada em bases de dados informatizadas e livros de referência nas áreas de Cuidados Intensivos e Farmacologia bem como um levantamento dos fármacos de administração pela sonda usados no SCI do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – Entidade Pública Empresarial. (anexo 1) A análise crítica das interacções descritas fundamentou-se em parte na experiência profissional obtida pela autora da monografia no âmbito da realização do estágio académico, bem como em informações recolhidas junto de profissionais afectos à área dos Cuidados Intensivos.

Tendo por base os fármacos enumerados no anexo 1, procurou-se, igualmente, elaborar linhas de orientação (24, 25) para assegurar a sua correcta administração pela sonda. (anexo 2)

DESENVOLVIMENTO DO TEMA:

I. O doente crítico oncológico:

Os doentes oncológicos são admitidos, num SCI, para prevenção e tratamento de doenças que ameaçam a vida. Pelas suas características, poderemos dividir os doentes em três grandes grupos: aqueles admitidos no pós-operatório imediato de grandes cirurgias; por complicações relacionadas com a neoplasia de base salientando-se as associadas com a transplantação de células progenitoras hematopoiéticas e/ou com os tratamentos citostáticos; e, por complicações infecciosas que evoluem para sépsis grave e choque séptico. Tratam-se de doentes instáveis, com alterações metabólicas graves e com múltiplas disfunções (cardiovascular, hematológica, renal, respiratória e/ou gastrointestinal).

Em virtude da severidade da patologia de base bem como das alterações que levam à admissão no SCI, durante a permanência neste serviço, um quadro de caquexia, anteriormente latente ou sem sinais clínicos e/ou fisiológicos evidentes da sua presença, pode emergir. Neste sentido, considera-se oportuno desenvolver o impacto que este quadro poderá ter, quer na situação clínica do doente, quer na resposta ao suporte nutricional instituído.

1. Caquexia:

A caquexia do cancro é uma síndrome complexa e multifactorial que envolve anorexia, perda ponderal progressiva, astenia, depleção das reservas lipídicas e perda severa de proteínas musculares. (11, 26-28) Está presente em cerca de 50% dos doentes oncológicos. (26, 27) A sua prevalência é maior em

doentes com tumores do TGI superior ou do pulmão do que em doentes com outros tumores sólidos ou com neoplasias hematológicas. (26, 27) Prejudica, significativamente, a resposta aos tratamentos antineoplásicos e a qualidade de vida, aumentando a morbidade e a mortalidade. (11, 26-29) Estima-se que 20% dos doentes com cancro morrem devido a complicações da caquexia. (26, 27, 30, 31)

Os mecanismos principais perfilados na patogénese da caquexia são a redução da ingestão alimentar e as alterações do metabolismo energético, glicídico, lipídico e proteico. (26, 27)

1.1. Redução da ingestão alimentar e anorexia

Frequentemente, os doentes oncológicos apresentam obstruções do TGI, náuseas, vômitos, dores, depressão, malabsorção e alterações do paladar. Estes sintomas, decorrentes do próprio tumor e/ou dos tratamentos antineoplásicos, repercutam-se negativamente na ingestão alimentar. (26, 27, 31) Com efeito, esta encontra-se francamente diminuída em muitos doentes, contribuindo, desta forma, para a perda de peso. (26, 27)

A anorexia, isto é, a perda do desejo de comer, desempenha, igualmente, um papel proeminente na redução da ingestão alimentar. (26, 29, 30) A anorexia parece resultar de uma desregulação dos mecanismos periféricos e centrais que controlam o comportamento alimentar. Em muitos estudos, as citocinas pró-inflamatórias são apontadas como as responsáveis dessa desregulação. (26, 27, 29, 30)

1.2. Alteração do metabolismo energético

O gasto energético voluntário, que normalmente constitui 25% dos gastos diários totais, está diminuído no doente oncológico, manifestando-se clinicamente como apatia, fadiga e depressão. (27)

O gasto energético em repouso (GER), que representa cerca de 70% dos gastos diários totais, pode estar aumentado. Contudo, as observações nesta área são controversas. (11, 26, 27)

Alguns estudos realizados em doentes com diferentes tipos de cancro verificaram um GER normal nos doentes com cancro gástrico e colorectal e um GER aumentado nos doentes com cancro pancreático ou do pulmão. (11)

Outros estudos avaliaram a influência dos tratamentos antineoplásicos no GER. Um deles demonstrou que o tratamento de quimioterapia, em 12 doentes com diagnóstico de cancro de pequenas células do pulmão, diminuiu a circulação de mediadores inflamatórios e o GER. (11)

Apesar destas controvérsias, é unânime a existência, em muitas circunstâncias, de um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético total, com uma ingestão alimentar insuficiente para cobrir os gastos energéticos. Este desequilíbrio aparece como um importante mecanismo para explicar a perda de peso. (27)

1.3. Alterações do metabolismo dos macronutrientes

As alterações metabólicas que ocorrem durante a progressão tumoral são desencadeadas por numerosos factores, alguns dos quais produzidos pelo tumor – Factor Mobilizador de Lipídeos (FML) e Factor Indutor de Proteólise (FIP) – e outros libertados como resultado da interacção entre as células neoplásicas e as

restantes células do hospedeiro – citocinas pró-inflamatórias (factor de necrose tumoral-alfa (FNT- α), interleucina-1 (IL-1), IL-6 e interferão- γ (IFN- γ)). (11, 27-31)

1.3.1. Metabolismo dos Hidratos de Carbono

Nos doentes oncológicos têm sido descritas alterações importantes no metabolismo dos hidratos de carbono. Estas incluem um aumento da resistência à insulina, da intolerância à glicose e da gliconeogénese proveniente do lactato e dos aminoácidos musculares. (26, 27)

A célula neoplásica utiliza como substrato energético preferencial a glicose. Estima-se que o consumo de glicose por esta célula seja 10 a 50 vezes superior ao das células normais. (32) Consequentemente, seria de esperar uma diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, contudo, tal não acontece. Isto, deve-se ao facto da célula neoplásica degradar a glicose em lactato, o qual é, posteriormente, reconvertido em glicose no fígado – via Ciclo de Cori. (27, 30) Esta reconversão é dispendiosa, cerca de 300 calorias por dia, sendo fútil energeticamente para o doente. (30) Rubin (33) demonstrou que a actividade do Ciclo de Cori é duas a três vezes maior em doentes oncológicos em estado avançado da doença e com perda de peso quando comparada com a de doentes oncológicos sem perda de peso ou com a de indivíduos saudáveis. (33)

Verifica-se, igualmente, uma intolerância à glicose, em aproximadamente 60% dos doentes com cancro, a qual está associada a uma diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. (11, 34)

1.3.2. Metabolismo das Gorduras

Num indivíduo saudável, cerca de 90% das reservas corporais correspondem a gordura. (27) Na caquexia, a perda de gordura corporal é responsável pela maior parte da perda de peso observada. (26) Verifica-se uma perda de 85% da gordura corporal quando a perda total de peso é de 30%. (26, 28, 30)

Esta perda de gordura corporal é consequência do aumento da lipólise e diminuição da lipogénese. (26, 27, 29) Várias citocinas pró-inflamatórias – FNT- α , IFN- γ , IL1- β – têm sido associadas a estas alterações do metabolismo lipídico. Estas citocinas inibem a lipase das lipoproteínas, o que conduz a uma ineficiente internalização dos ácidos gordos nos adipócitos. (27, 30) Isto resulta num aumento de lipídeos na circulação, pelo que a maioria dos doentes apresenta hiperlipidemia. (30)

A perda de massa gorda tem sido também associada a um factor catabólico tumoral – o FML. O FML age directamente no tecido adiposo, promovendo a libertação de ácidos gordos livres e glicerol, de forma análoga às hormonas lipolíticas. (26, 27) Este factor foi isolado na urina de pacientes caquéticos, sendo idêntico a uma proteína plasmática humana – glicoproteína Zn α_2 , quanto à sequência de aminoácidos, imunoreactividade e mobilidade electroforética. (26, 27, 30)

Está demonstrado que o FML pode aumentar a sensibilidade aos estímulos lipolíticos por alteração da expressão de proteínas G: aumentando as que estimulam e diminuindo as que inibem. (26)

Para além do seu papel no metabolismo dos lipídeos, o FML parece estimular a actividade das proteínas desemparelhadoras (UCPs). (26, 31) As

UCPs são uma família de proteínas membranares mitocondriais que regulam o fluxo de prótons e dissociam a fosforilação oxidativa, o que culmina com a produção de calor em vez de adenosina trifosfato (ATP). (29, 30) O papel das UCPs na perda de peso foi sugerido pela observação de uma perda de 24% do peso em ratinhos com adenocarcinoma do cólon que apresentavam níveis aumentados de UCP1 no tecido adiposo castanho e UCP-2 e 3 no músculo esquelético. (26, 30)

1.3.3. Metabolismo das Proteínas

As principais alterações do metabolismo proteico incluem: um aumento da degradação proteica, uma redução da síntese de proteínas musculares, um aumento da síntese hepática de proteínas de fase aguda e um permanente balanço azotado negativo. (27, 29, 30)

A perda de massa muscular é considerada a mais importante manifestação fenotípica da caquexia, sendo a principal causa do aparecimento de distúrbios funcionais, de fadiga e de complicações respiratórias. (26, 30) O aumento do catabolismo parece depender da hiperactivação de reacções proteolíticas dependentes do cálcio e da ubiquitina-ATP. (26)

A activação das proteases dependentes do cálcio (calpaínas) por citocinas, parece ser essencial na degradação das proteínas miofibrilares em actina e miosina. A hiperestimulação das calpaínas por citocinas e o seu papel no aumento da degradação proteica é confirmado pela observação de que fármacos que bloqueiam as citocinas reduzem a actividade das calpaínas, culminando na prevenção da degradação muscular em ratos. (26)

Além das citocinas, uma glicoproteína sulfatada de origem tumoral – o FIP – tem sido associada ao aumento da degradação muscular. (26, 27) Este factor foi isolado na urina de doentes oncológicos com perda de peso e parece aumentar a degradação muscular por estimulação da via proteolítica dependente da ubiquitina-ATP. (26, 27, 30)

As citocinas parecem também poder afectar os processos de reparação muscular. O FNT- α e o IFN- γ activam um factor de transcrição (factor nuclear kappa B), o qual leva a uma diminuição da expressão do MyoD, um factor de transcrição importante para a regeneração muscular. (26, 27, 30, 31)

II. Suporte Nutricional:

A *European Society of Intensive Care Medicine* e a *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* concordam na necessidade de se instituir suporte nutricional específico nos doentes graves que apresentam sinais ou risco de malnutrição. As recomendações de ambas as sociedades convergem na opção pela NE como via preferencial. (2, 35) Esta surge associada à preservação da mucosa intestinal, à redução do risco de translocação bacteriana, à melhoria da função imune, à diminuição das complicações sépticas e a um melhor controlo do estado hipercatabólico. (20)

Embora vantajosa, a NE pode também ser problemática. Os doentes críticos recebem numerosos fármacos que podem interferir directamente com o volume da fórmula entérica administrado. Por outro lado, a fórmula entérica pode alterar a absorção da droga, resultando em interacções fármacos/nutrientes com significado clínico. As informações relacionadas com este tipo de interacção são escassas. A literatura disponível consiste em pequenos estudos farmacocinéticos e observações sem valor científico. (19, 20, 36)

O conhecimento básico das interacções fármaco/NE e técnicas de administração adequadas são essenciais para otimizar a terapêutica farmacológica e assegurar a administração de um volume de fórmula entérica apropriado. (13, 16, 18-22)

III. Interações fármaco/nutrição entérica:

3.1. Factores que influenciam a interação fármaco/nutrição entérica:

A magnitude e incidência de interações fármaco/NE dependem de vários factores, sendo difícil prever com exactidão o que irá suceder quando um doente recebe, simultaneamente, terapêutica farmacológica e nutricional. (19) Entre esses factores destacam-se:

3.1.1. O perfil do doente:

Os doentes críticos oncológicos são, particularmente, susceptíveis ao desenvolvimento de interações fármaco/NE. A idade avançada de alguns destes doentes e a necessidade de vários fármacos aumentam o risco deste tipo de interação.(18, 19, 22, 36) Além disso, a desnutrição presente, em grande parte deles, leva a uma diminuição da capacidade de absorção intestinal, redução dos níveis séricos de albumina e modificação da actividade de enzimas envolvidas no metabolismo.(37) Isto conduz a alterações na absorção dos nutrientes e nos parâmetros farmacocinéticos. Concomitantemente, muitos doentes apresentam, falência hepática e/ou renal, alterando ainda mais o perfil de metabolização e excreção dos fármacos, uma vez que estes órgãos são determinantes nestas funções.(19, 22, 36)

3.1.2. Aspectos técnicos da nutrição entérica:

a) Composição da Fórmula:

A fórmula entérica é constituída por diferentes componentes, os quais podem interagir uns com os outros e/ou com certos fármacos, aumentando o risco

de insucesso dos tratamentos farmacológico e nutricional. (19, 38, 39) As fórmulas poliméricas, nomeadamente, as que possuem caseína ou caseinatos, são mais susceptíveis de coagular e, conseqüentemente, de obstruir a sonda. (19, 40)

Um estudo (41) analisou *in vitro* as características de coagulação de diferentes fórmulas entéricas. A coagulação foi, sobretudo, observada em fórmulas com proteína intacta e conduziu à obstrução da sonda durante 36 horas. Os investigadores sugeriram que a precipitação das proteínas da fórmula entérica induzida pelo ácido gástrico pode ser um importante factor de obstrução. (41)

Com efeito, quando expostas a pH ácido, as fórmulas com proteína intacta são mais susceptíveis de coagular, portanto, o refluxo do ácido gástrico para o interior da sonda bem como preparações farmacêuticas ácidas (xaropes), podem facilitar a precipitação. (17, 19, 20, 37, 40)

As fórmulas com proteína hidrolisada ou aminoácidos livres não possuem a estrutura complexa das fórmulas poliméricas. Deste modo, não estão sujeitas às mesmas alterações na estrutura e na forma do que as fórmulas com proteína intacta. (40, 42)

O conteúdo em fibra das fórmulas entéricas pode afectar a biodisponibilidade de alguns fármacos como o paracetamol, a amoxicilina, a lovastatina e a digoxina. (19, 24) Este efeito parece estar associado a processos de adsorção. (19, 24, 36)

b) Tipo de sonda:

O tipo de material, o calibre e o número de orifícios na extremidade distal condicionam o risco de obstrução da sonda. (22, 24, 38, 40)

As sondas de silicone parecem obstruir mais facilmente do que as de poliuretano. Tal diferença poderá estar relacionada com o facto das sondas de poliuretano apresentarem um diâmetro interno mais largo do que as sondas de silicone que possuem o mesmo diâmetro externo. (22, 24, 40)

As sondas de pequeno calibre, embora mais confortáveis para o doente, correlacionam-se com um maior risco de obstrução do que as sondas de grande calibre. (14, 19, 24, 38, 40)

As sondas, que possuem um orifício na extremidade distal, obstruem menos facilmente do que as que possuem vários. (19, 24) Isto relaciona-se, possivelmente, com o aumento do contacto entre a fórmula entérica e o ácido gástrico. (24)

c) Localização da extremidade distal da sonda:

A extremidade distal da sonda pode localizar-se no estômago, duodeno ou jejuno. (18, 22, 23, 37) Estas diferentes localizações condicionam o potencial de acção dos fármacos que são administrados pela sonda de NE. (18, 19, 22, 37, 38) Os fármacos que necessitam de um pH ácido para serem absorvidos, se forem administrados por sonda jejunal ou duodenal, podem ter a sua absorção prejudicada. (22, 24) Os fármacos que actuam localmente no estômago, como os antiácidos e o sucralfato, têm somente acção terapêutica quando administrados por via oral ou por sonda cuja extremidade distal se localiza no estômago. (22, 23, 37, 40) As alterações na absorção podem, igualmente, ocorrer quando o fármaco é administrado num segmento do TGI a jusante do seu sítio de absorção. (37, 43) Isto pode levar a concentrações séricas subterapêuticas do fármaco e ao fracasso do tratamento. (22)

As preparações hiperosmolares de fármacos ou fórmulas entéricas deveriam ser administradas no estômago. A administração pós-pilórica aumenta o risco de intolerâncias intestinais. (19, 36, 37)

d) Técnica de administração:

A fórmula entérica pode ser administrada de forma contínua ou intermitente. Estas duas técnicas de administração apresentam diferenças quanto à probabilidade de ocorrência de interações fármaco/NE. (19, 38, 40)

Geralmente, a administração contínua da fórmula entérica surge associada a um aumento da incidência de obstrução da sonda quando comparada com a administração intermitente. Tal facto, poderá estar relacionado com o maior número de lavagens da sonda na administração intermitente, o que minimiza a acumulação de resíduos da fórmula entérica ou dos fármacos na parede da sonda. (19, 36)

A biodisponibilidade do fármaco pode ser afectada positiva ou negativamente pela presença de nutrientes no TGI. Algumas evidências documentam, nos doentes que recebem NE contínua, uma redução da absorção da maioria dos fármacos que necessitam de ser administrados de estômago vazio. (37, 40) A decisão de interromper a nutrição, geralmente uma hora antes e depois da toma do fármaco, deve considerar não só as consequências de um inadequado volume de fórmula entérica fornecido como também as de uma absorção inadequada do fármaco. Com efeito, pode ser prudente parar a NE para fármacos críticos que necessitam de ser administrados de estômago vazio, como a ofloxacina. No entanto, no caso de outros fármacos, pode ser mais vantajoso

continuar a NE, monitorizar a resposta ao fármaco e, somente, parar a NE se o doente não apresentar resposta à terapêutica farmacológica. (40)

3.1.3. Características do fármaco:

A probabilidade de interacção fármaco/NE é, igualmente, determinada pelo tipo de fármaco. Em geral, os fármacos que apresentam uma janela terapêutica estreita, como a digoxina, são considerados de alto risco. Os fármacos com uma curva dose-resposta com inclinação abrupta como a rifampicina ou com um potente efeito farmacológico como os anticoagulantes também aumentam os riscos de interacção. (19)

Além disso, a preparação farmacêutica pode apresentar determinadas características (pH, osmolalidade, ...) que favorecem a interacção com a NE. (38)

3.1.4. Protocolos de manutenção:

A lavagem da sonda com água antes e após a administração dos fármacos permite manter a sonda permeável, ajudando a prevenir a ocorrência de interacções fármaco/NE. (14, 17, 19, 20, 23, 24, 40)

A quantidade de água utilizada na lavagem da sonda deve ser, devidamente, documentada. Este registo é, particularmente, importante em doentes com restrição hídrica como crianças ou alguns insuficientes renais. (24)

3.2. Mecanismos de interacção fármaco/nutrição entérica:

As interacções fármaco/NE podem ser definidas como interacções directas entre o fármaco e a fórmula entérica ou, de uma forma mais ampla, como o efeito recíproco entre o fármaco e a NE. (40) Tendo por base esta definição, as

interacções fármaco/NE podem ser divididas em várias categorias ou classes: físico-químicas, farmacêuticas, fisiológicas, farmacológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. (21, 40) Estas categorias não se excluem mutuamente, podendo uma das classes estar associada a outra. Por exemplo, uma interacção física que conduza a uma obstrução da sonda poderá afectar a absorção do fármaco – uma interacção farmacocinética. (40)

a) Incompatibilidade físico-química:

As incompatibilidades físicas resultantes da combinação do fármaco com a fórmula entérica podem manifestar-se por alterações na textura, na viscosidade e na taxa de circulação da fórmula, pela separação de fases ou pela formação de precipitados. (19-22, 39, 43) Estas modificações podem causar a obstrução da sonda bem como uma alteração da biodisponibilidade do fármaco e/ou dos componentes da fórmula entérica. (20, 22, 43)

Vários parâmetros físicos influenciam a ocorrência destas interacções, nomeadamente, o pH da preparação farmacêutica e a concentração e complexidade dos componentes da fórmula de NE. (39) A maioria das investigações aponta que o pH ácido e a presença de caseína nas fórmulas entéricas actuam sinergicamente no desenvolvimento de incompatibilidades físicas. (18, 24, 40)

Um estudo (44) avaliou a compatibilidade física entre 52 fármacos e 3 fórmulas de NE (Ensure[®], Ensure Plus[®] e Osmolite[®]). A maioria das suspensões, elixires e emulsões mostraram-se fisicamente compatíveis com as fórmulas entéricas. Os xaropes ácidos e soluções de pH inferior a 4 foram responsáveis pela maioria das incompatibilidades físicas, as quais incluíram a formação de gel

e a granulação da fórmula entérica. Estas incompatibilidades resultaram na consistente oclusão da sonda.(44)

Outro estudo (45) testou a compatibilidade física entre 3 fórmulas entéricas – uma fórmula contendo fibras (Enrich[®]), uma fórmula polimérica (TwoCal HN[®]) e uma fórmula com aminoácidos livres (Vivonex T.E.N.[®]) – e 39 preparações farmacêuticas. Nenhuma das preparações se mostrou incompatível com a fórmula de NE contendo aminoácidos livres. Porém, cerca de um terço dos fármacos não se mostrou compatível com as outras duas fórmulas. (45)

Além disso, o fármaco pode formar complexos insolúveis com componentes da fórmula entérica, como é o caso do sucralfato e das fluoroquinolonas. (18, 37)

O sucralfato é um agente anti-ulceroso usado, com frequência, nos doentes internados nos SCIs, para prevenir hemorragias a nível do TGI superior. (24) Em meio ácido, liga-se à albumina e ao fibrinogénio, formando uma substância gelatinosa que protege a mucosa gástrica. (36) Este fármaco pode também ligar-se a componentes proteicos da fórmula entérica e formar complexos insolúveis. (19, 24, 38, 40) Com efeito, em alguns doentes com NE, tem sido associado à formação de bezoares e à obstrução da sonda. A fim de otimizar a sua ligação no estômago, o sucralfato deveria ser administrado pelo menos uma hora antes da NE. (23, 38) Uma vez que age localmente a nível gástrico, o seu benefício clínico fica comprometido se administrado por jejunostomia. (22, 23, 37, 38, 40)

Vários estudos têm avaliado a biodisponibilidade de fluoroquinolonas em indivíduos saudáveis e em doentes com NE. (40) A maioria das investigações tem demonstrado uma redução da biodisponibilidade das fluoroquinolonas, quando estas são administradas com a fórmula entérica. (18, 38, 40) O mecanismo

envolvido nesta alteração não está completamente esclarecido, pensa-se que está associado à formação de complexos entre o fármaco e catiões bivalentes presentes na fórmula entérica. (18, 23, 38, 40)

Mueller e col. (46) avaliaram, em 13 indivíduos, a biodisponibilidade de duas fluoroquinolonas, a ciprofloxacina e a ofloxacina, quando co-administradas com água ou com uma fórmula entérica polimérica (Ensure®). Verificaram que a co-administração dos fármacos com a fórmula entérica reduziu significativamente a absorção de ambas. Contudo, a redução da absorção da ciprofloxacina foi significativamente maior que a redução da absorção da ofloxacina (biodisponibilidade relativa de 72% e 90%, respectivamente). (46)

Cohn e col. (47) avaliaram vários parâmetros farmacocinéticos, em doentes críticos recebendo 750 mg de ciprofloxacina por sonda nasogástrica, a cada 12 horas. Embora verificassem uma diminuição da absorção da ciprofloxacina, a sua concentração ficou bem acima da concentração mínima inibitória para vários organismos patogénicos. (47)

Os vários estudos publicados sugerem que a biodisponibilidade da ciprofloxacina é variável nos doentes que recebem NE. (20, 40) As recomendações vão no sentido de que nos doentes que recebem NE intermitente, a administração da ciprofloxacina deve ocorrer uma hora antes e duas horas depois da nutrição. Se o doente receber NE contínua e não responder à terapêutica farmacológica, será mais prudente parar a NE uma hora antes e uma hora depois da administração do fármaco. Neste caso, a velocidade de administração da NE deveria ser reajustada, para permitir alcançar as necessidades nutricionais. (40)

b) Incompatibilidade farmacêutica:

Cada preparação possui características farmacêuticas singulares que determinam a forma como o fármaco é libertado e onde e como é absorvido. (39) Quando se manipulam preparações, com o intuito de administrá-las pela sonda, podem surgir incompatibilidades farmacêuticas. (21, 40) Um estudo (48) demonstrou que 74% dos enfermeiros usavam pelo menos dois métodos incorrectos de administração de fármacos pela sonda. (48)

Neste sentido, parece oportuno clarificar que tipo de preparação farmacêutica deve ser utilizada e a forma como esta deve ser, preferencialmente, manipulada.

A preparação farmacêutica líquida é, geralmente, a forma preferível para administrar fármacos pela sonda. (19, 22-24, 37, 38, 42, 43) As excepções são os xaropes ou as preparações líquidas com pH inferior a 4. Estes, como já foi referido anteriormente, podem interagir com componentes da fórmula entérica, aumentando o risco de obstrução da sonda. (19, 22) Outras formas líquidas, incluindo suspensões, soluções e elixires, normalmente, não reagem com a fórmula entérica. Contudo, podem requerer uma diluição com 15 a 30mL de água, se forem líquidos viscosos ou com elevada osmolalidade. (22) Algumas soluções endovenosas podem, ocasionalmente, ser administradas pela sonda. (22, 43)

Várias preparações farmacêuticas sólidas podem ser trituradas para serem administradas pela sonda. (19, 37, 38) Para cada fármaco, existem técnicas específicas de preparação, as quais visam otimizar a sua entrega e eficácia. (22) Apesar destas diferenças, em todos os casos, a sonda deverá ser lavada com uma quantidade de água apropriada antes e após administração do fármaco, para prevenir incompatibilidades e evitar a obstrução. (22, 37)

De salientar que certas preparações farmacêuticas, pelas suas características, nunca deveriam ser trituradas, nomeadamente, formas de administração sublinguais, microencapsulados, fármacos com actividade teratogénica ou carcinogénica, preparações de revestimento entérico e formas de absorção prolongada. (18-20, 22, 23)

As formas de administração sublinguais são elaboradas com o objectivo de serem absorvidas no epitélio ricamente vascularizado da mucosa bucal. (40, 43) A absorção por esta via leva o fármaco directamente para a veia cava superior, o que o desvia da metabolização hepática que se verificaria com a absorção oral. (49) Assim, quando o fármaco é triturado e administrado pela sonda, sofre o efeito de primeira passagem no fígado. (22, 24, 38) O resultado final é uma redução significativa ou completa da eficácia do fármaco. (22, 23, 36, 38, 43)

As preparações de revestimento entérico são concebidas com a finalidade de prevenir a irritação gástrica ou proteger os fármacos ácido lábeis do ambiente do estômago. (22, 37, 38, 40) Quando se trituram grageias de revestimento entérico, como a aspirina, o benefício desejado de prevenção da gastrite fica comprometido. Enquanto, por exemplo, a trituração do pantoprazol, poderá levar à destruição ácida do fármaco, antes de ele ser absorvido. (37)

As cápsulas gelatinosas “duras” podem ser abertas e o seu conteúdo deverá ser misturado com água antes de ser administrado pela sonda. O líquido contido em cápsulas gelatinosas “macias” pode ser aspirado e administrado pela sonda. Em ambos os casos, deve assegurar-se que o conteúdo da cápsula é totalmente removido. (23, 38)

As preparações de absorção prolongada são constituídas por numerosas microesferas, as quais contêm o medicamento. Estas microesferas têm tempos

de desagregação variáveis de umas para as outras, o que permite uma libertação sustentada do fármaco. (49) Quando estas preparações são trituradas, o efeito desejado de libertação sustentada é perdido, podendo ocasionar um pico de concentração tóxico, seguido de concentrações subterapêuticas no intervalo de acção do fármaco. (20-22, 38, 40, 43) Além disso, estas preparações são, geralmente, muito difíceis de quebrar, originando partículas heterogêneas e grosseiras, as quais podem obstruir a sonda. (20) A substituição destas preparações por outras de libertação imediata, poderá prevenir concentrações séricas irregulares e diminuir a possibilidade de obstrução da sonda. (20, 37, 43)

As preparações microencapsuladas possuem partículas no seu interior, as quais podem ser removidas e administradas por sondas de grande calibre. (23, 38, 40)

Os fármacos com propriedades carcinogénicas, teratogénicas ou citostáticas não deveriam ser triturados, uma vez que o risco potencial de inalação de partículas pelo pessoal de enfermagem, pode ter efeitos nefastos. (23, 36)

É necessário ter presente que existem outras vias de administração de fármacos, as quais podem evitar alguns dos problemas encontrados com a administração pela sonda. Assim, em alguns casos, poderá ser preferível optar pelas vias rectal, tópica ou endovenosa. (23, 36, 38, 43)

c) Incompatibilidade fisiológica:

As incompatibilidades fisiológicas relacionam-se com os efeitos laterais dos fármacos, os quais podem diminuir a tolerância à NE. Estas incompatibilidades podem manifestar-se, clinicamente, por diarreia, desconforto abdominal e vômitos. (21, 36, 39)

A incidência de diarreia nos SCIs oscila entre 20 a 60% e a sua origem é multifactorial. (14) Esta alteração da motilidade gastrointestinal é um efeito lateral de vários fármacos, nomeadamente, antiácidos, sais contendo magnésio, laxantes e agentes colinérgicos. (20) No entanto, a causa mais comum de diarreia hospitalar parece ser o conteúdo em sorbitol de alguns fármacos. (20, 23) O sorbitol é um excipiente inerte, muitas vezes, usado nas preparações líquidas para melhorar a palatibilidade e aumentar a estabilidade. (18, 19, 22) Estima-se que 10g de sorbitol possam causar desconforto abdominal (flatulência e distensão) e 20g sejam suficientes para provocar cólicas e diarreia. (19-21, 23, 43) Num estudo (50), a ingestão de sorbitol foi responsável por pelo menos 48% dos casos de diarreia nos doentes que recebiam NE. (50) A quantidade deste poliálcool, nos fármacos, é extremamente variável e, por se tratar de um agente inactivo, nem sempre figura no rótulo. (20, 22, 37, 40, 43) Além disso, embora a quantidade de sorbitol no fármaco possa ser pequena, o efeito cumulativo diário pode ser o suficiente para provocar reacções adversas. (23, 40)

A administração pela sonda de formulações de elevada osmolalidade é outra das causas de diarreia e cólicas. (18-20, 23, 37, 40, 43) Várias preparações farmacêuticas apresentam uma osmolalidade superior a 1000mOsm/kg, enquanto que a osmolalidade das secreções gastrointestinais varia entre 100 a 400mOsm/kg. (23, 38) Em virtude desta diferença, os líquidos hipertónicos, especialmente quando administrados a grande velocidade e/ou directamente no duodeno ou jejuno, podem provocar diarreia osmótica. (18) Este efeito pode ser reduzido pela diluição da preparação num volume apropriado de água. (20, 23, 37, 40)

A diarreia associada ao conteúdo em sorbitol ou à hiperosmolalidade das preparações não é uma razão para descontinuar a NE. Esta situação pode sugerir a necessidade de mudar a preparação farmacêutica ou a via de administração. (23)

d) Incompatibilidade farmacológica:

As incompatibilidades farmacológicas ocorrem quando o mecanismo de acção do fármaco interfere na absorção ou induz intolerância à NE. (21, 36)

O aumento do resíduo gástrico é uma possível manifestação da intolerância à NE. Nestas circunstâncias é comum a utilização de agentes procinéticos, como a metoclopramida e a eritromicina, para aumentar a motilidade gastrointestinal. (19-21) Contudo, este aumento pode diminuir a absorção de nutrientes por acelerar o trânsito intestinal. (19)

No doente crítico, a diminuição do esvaziamento gástrico (EG) pode estar presente, independentemente da presença de fármacos. No entanto, alguns fármacos podem diminuir a taxa de contracção do músculo liso do estômago, promover um relaxamento do músculo liso e/ou diminuir o peristaltismo gastrointestinal, contribuindo, desta forma, para a estase gástrica. (19, 20)

A aspiração pulmonar de conteúdo gástrico é outro problema comum, particularmente, em doentes com sonda nasogástrica ou gastrostomia. Os factores de risco incluem a necessidade de ventilação mecânica, a alteração do estado de consciência e do reflexo de tosse, bem como alguns fármacos. Há duas categorias de fármacos que aumentam o risco de aspiração pulmonar: os fármacos que atrasam o EG (como os antiácidos contendo alumínio) e os

fármacos que diminuem a pressão do esfíncter esofágico inferior (como o diazepam, a nifedipina e a levodopa). (22)

A obstipação e a distensão abdominal ocorrem, frequentemente, neste tipo de doentes, podendo mesmo condicionar a manutenção da NE. Os fármacos associados a estas alterações são os opiáceos e os anti-colinérgicos. (37)

A absorção da tiamina, da cianocobalamina e do ferro pode ser diminuída quando fármacos que aumentam o pH gástrico – inibidores da bomba de protões, antagonistas do receptor da histamina e antiácidos – são administrados simultaneamente com a NE. (19) A produção de vitamina K pode ser afectada por antibióticos, dada a capacidade destes reduzirem ou alterarem a flora intestinal. (19, 39)

O balanço hidroelectrolítico pode, igualmente, ser influenciado pela terapêutica farmacológica. Por exemplo, a furosemida leva a um aumento da excreção urinária de sódio e potássio e a uma diminuição da água corporal total. (37)

e) Interacção farmacocinética:

As interacções farmacocinéticas resultam da interferência da NE nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos e/ou dos nutrientes. (21, 40) As interacções clinicamente mais significativas ocorrem a nível da absorção. (19)

Absorção:

Embora o processo de absorção não apresente uma variabilidade intra e interindividual muito acentuada, a verdade é que existem factores a montante da

absorção propriamente dita que poderão condicionar a biodisponibilidade. Entre estes factores destacam-se o tempo de EG, o pH intraluminal e o trânsito intestinal. (49)

As características da fórmula entérica podem alterar a velocidade do EG e, consequentemente, influenciar a biodisponibilidade dos fármacos. As fórmulas entéricas muito concentradas em macronutrientes, particularmente, em lipídeos e as que possuem elevada osmolalidade atrasam o EG. (19, 40)

Este atraso aumenta a extensão da dissolução de fármacos que são apenas solúveis em meio ácido e de fármacos relativamente insolúveis. Se estes fármacos forem estáveis em pH ácido, a extensão da absorção é também aumentada mas se forem ácido lábeis é diminuída. Geralmente, quando a velocidade do EG diminui, o aumento da exposição ao ácido gástrico incrementa a destruição de fármacos ácido lábeis e reduz a biodisponibilidade. (24, 40)

Quando o fármaco é administrado por sondas pós-pilóricas, o efeito do EG na taxa de absorção é anulado. (1, 40) A maior consequência desta administração é a reduzida exposição ao pH ácido. (40) No duodeno, o pH é cerca de 4,0 a 5,0, aumentando gradualmente para neutro em direcção ao jejuno. (40, 49) Assim, os fármacos que são unicamente solúveis em pH ácido ou, de algum modo, requerem a exposição a um ambiente ácido para serem adequadamente absorvidos, como o itraconazol, podem ser ineficazes quando administrados através de sondas duodenais ou jejunais. (24, 37, 40) O problema é tanto maior quanto mais distal for a localização da sonda. A mistura destes fármacos com um fluido ácido pode, teoricamente, melhorar a absorção mas as evidências que documentam esta suposição são escassas. (40)

Além disso, a administração de fármacos por sondas cujas extremidades distais se localizam no intestino delgado, reduz o tempo disponível para a dissolução, o que pode diminuir a extensão da absorção de fármacos fracamente solúveis. A administração jejunal é mais problemática do que a duodenal, uma vez que o tempo disponível para a dissolução ocorrer é menor. O uso de preparações farmacêuticas que não requerem dissolução pode contornar este problema e, no caso dos fármacos ácido lábeis, pode mesmo conduzir a uma maior absorção do que se a administração ocorresse por sonda gástrica. (40)

Outro factor a considerar é o local/porção do tubo digestivo onde o fármaco é absorvido. Com efeito, a extensão da absorção pode ser diminuída, quando os fármacos que são absorvidos, preferencialmente, no duodeno são administrados por sondas jejunais. (40) Por exemplo, quando a ciprofloxacina é administrada por jejunostomia, a sua biodisponibilidade é reduzida em 33% e o seu pico de concentração plasmático em 53%. (22)

A localização da extremidade distal da sonda pode também influenciar a biodisponibilidade de alguns nutrientes. (22, 40)

A maioria das vitaminas hidrossolúveis é absorvida por difusão passiva, primariamente, na porção superior do intestino delgado. Contudo, a absorção é raramente limitada a esta zona, podendo estender-se até ao íleo, dependendo do tempo de trânsito. Assim, a administração da fórmula entérica por sonda nasojejunal ou jejunostomia tem pouco impacto na quantidade de vitaminas hidrossolúveis absorvida. (40)

Os minerais são, geralmente, absorvidos por transporte activo ou difusão facilitada porque a maioria forma complexos ou quelatos, cujo tamanho inviabiliza a absorção por difusão passiva. O cálcio, o fósforo e a maioria dos oligoelementos

são melhor absorvidos no pH levemente ácido do TGI superior e demonstram uma absorção limitada no íleo. A dissociação destes minerais da fórmula entérica e a formação de complexos normalmente ocorre no estômago, assim, teoricamente, a administração jejunal pode comprometer a absorção. Contudo, o uso por rotina de fórmulas poliméricas administradas no jejuno não tem evidenciado resultados na deficiência em minerais. (40)

A técnica de administração da NE pode também influenciar a biodisponibilidade dos fármacos, pela sua capacidade de alterar o pH intraluminal. Na NE contínua, a presença constante de nutrientes no estômago, favorece a manutenção do pH gástrico entre 3,0 a 4,0, distante do pH 1,0 a 1,5 encontrado após períodos de jejum ou nos intervalos fisiológicos alimentares. (19, 36) Esta alteração do pH no estômago favorece a dissociação e absorção de fármacos de perfil alcalino como a isoniazida e a ciprofloxacina, mas, por outro lado, dificulta as de fármacos de perfil ácido, como o itraconazol. (19)

As características da fórmula entérica e a sua velocidade de administração podem também modificar a biodisponibilidade dos fármacos, por conduzirem a alterações do trânsito intestinal. Quando as fórmulas entéricas de elevada osmolalidade são administradas directamente no intestino podem causar náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais como consequência da entrada rápida de água para diluir a fórmula. (14, 40) Da mesma forma, a administração rápida ou flutuações significativas no volume de fórmula entérica administrado podem causar diarreia. Quando a diarreia encurta o tempo de trânsito intestinal, a absorção do fármaco pode ser reduzida, especialmente, quando o fármaco sofre dissolução no intestino delgado. (40)

É importante salientar que as interacções que afectam a taxa de absorção são sobretudo relevantes para fármacos com uma semi-vida curta ou que requerem um pico plasmático rápido para alcançar o seu efeito terapêutico. (36)

De referir, igualmente, que nem sempre a toma simultânea do fármaco com a NE é prejudicial. Na verdade, nalguns casos, recomenda-se precisamente a administração dos fármacos com as refeições, especialmente quando o fármaco em questão é irritante ou lesivo para a mucosa gástrica. (49) Além disso, os sais biliares libertados em resposta à ingestão de gordura podem favorecer a absorção de fármacos altamente lipossolúveis. (19, 24)

Distribuição:

A desnutrição, como já foi referido anteriormente, está presente em grande parte dos doentes críticos oncológicos. Este estado pode afectar a distribuição dos fármacos, uma vez que conduz à (ao):

- Redução das proteínas plasmáticas de ligação ao fármaco, o que aumenta a concentração do fármaco livre em circulação; (24, 40)
- Diminuição das reservas lipídicas, o que diminui o volume de distribuição de fármacos lipossolúveis; (24)
- Aumento da água corporal total, o que aumenta o volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis. (18, 24, 40)

Metabolismo:

O metabolismo é influenciado pela composição da fórmula bem como pelo padrão metabólico dos fármacos. Devido à capacidade dos nutrientes interferirem na síntese e actividade de enzimas microssomais hepáticas, a administração

concomitante de nutrientes e de fármacos pode afectar a actividade de ambos ou de apenas um. Esta situação, geralmente, está associada com a estimulação ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo ou com alterações na circulação hepática-esplâncica. (19)

Excreção:

No que se refere à eliminação dos fármacos, este processo pode ser condicionado pelo pH urinário, que influencia o processo de reabsorção tubular dos ácidos e bases fracas, por alteração do grau de ionização das moléculas. Uma fórmula hiperproteica leva a uma acidificação da urina, a qual aumenta a taxa de excreção de fármacos catiónicos como a amitriptilina. Este tipo de fórmula também aumenta o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular mediada pela libertação de glucagon. (19)

É de realçar que os doentes críticos oncológicos apresentam, muitas vezes, falência hepática e/ou renal, o que pode ter consequências significativas, dada a importância destes órgãos nos processos farmacocinéticos. (19, 22, 36)

f) Interação farmacodinâmica:

Contrariamente às interações farmacocinéticas, existem poucos dados relativamente às farmacodinâmicas. Estas têm lugar quando o efeito do fármaco no seu local de acção é alterado por um ou mais componentes da fórmula entérica, sem que se produza uma modificação nas suas características farmacocinéticas. Há dois mecanismos envolvidos neste tipo de interação: as alterações no sistema de transporte celular e o antagonismo farmacológico. (19)

Uma das interacções mais descritas na literatura relaciona-se com o conteúdo em vitamina K das fórmulas entéricas e a Varfarina. (19, 20)

ANÁLISE CRÍTICA:

Actualmente, o suporte nutricional é considerado uma ferramenta crucial no tratamento dos doentes críticos oncológicos. (3-9) A NE tem sido apontada como a via de suporte nutricional preferencial, quando o TGI está parcial ou totalmente funcionante. (1, 7, 8, 10-16) Apesar da sua crescente popularidade e vantagens face à NP, alguns estudos têm demonstrado que a quantidade de NE prescrita difere substancialmente da quantidade realmente administrada. Esta diferença pode levar a complicações que culminam no aumento da mortalidade e custos de saúde. (4-6, 8, 9, 12, 51, 52)

Colleen e col. (9) realizaram um estudo descritivo com o objectivo de avaliar a adequação da NE e os factores que limitam o alcance das necessidades nutricionais, em 60 doentes críticos com ventilação mecânica. Durante três dias consecutivos, registaram o volume de fórmula entérica administrado, a razão e a duração das interrupções do suporte nutricional entérico. Verificaram que 68,3% dos doentes recebiam menos de 90% das necessidades nutricionais, as quais foram calculadas usando a equação de *Harris and Benedict* ajustada para um factor de stresse entre 1.3 a 1.5. Múltiplos factores contribuíram para a administração de um volume de fórmula entérica inadequado, nomeadamente, factores gastrointestinais (vómitos, resíduo gástrico elevado, distensão abdominal e diarreia), factores associados à sonda (deslocamento, obstrução) e factores intrínsecos ao SCI (exames de diagnóstico, procedimentos para cirurgia, medicação, cuidados de enfermagem). Estes factores foram responsáveis por, respectivamente, 19,8%, 11,1% e 69,1% do tempo de interrupção da NE. (9)

Adam e Batson (51) descreveram os problemas associados com a NE, em cinco SCIs. Estudaram 193 doentes, num total de 1929 doentes dia. Verificaram que somente 76% da quantidade de NE prescrita era administrada. Os principais factores que contribuíram para este resultado foram os problemas gastrointestinais e as paragens para a realização de exames/cirurgia. (51) Os resultados deste estudo foram de encontro aos de McClave. (52) Este procurou identificar quais os factores que inviabilizam o sucesso da NE e de que forma alguns deles poderiam ser evitados. Verificou que, no geral, os doentes recebiam somente 51,6% das necessidades nutricionais e que a NE foi temporariamente interrompida em 83,7% dos doentes, sendo que 66,2% dos tempos de paragem eram evitáveis. O resíduo gástrico elevado foi a principal causa de interrupção, embora somente em 2,8% do tempo o resíduo fosse superior a 200mL. (52)

Através dos estudos supra-citados, verificamos que vários factores limitam o potencial da NE. (9, 51, 52) As intolerâncias gastrointestinais são, na maioria das vezes, o problema que mais contribui para um aporte energético inadequado. Tal não se verificou no estudo de Colleen e col. porque, como concluíram os autores, este só incluiu os doentes que já tinham alcançado a dose alvo de NE. (9) De entre as alterações gastrointestinais mais comuns salientam-se o resíduo gástrico elevado e a diarreia. (4)

A presença de um resíduo gástrico elevado está associada a uma maior incidência de pneumonia nosocomial, a uma maior duração do tempo de internamento nos SCIs e a um aumento da mortalidade. (1) Por esta razão, o resíduo gástrico é um factor de risco que tende a ser sobrestimado. Com efeito, embora resíduos gástricos superiores a 200mL tenham sido descritos como seguros, a NE é, muitas vezes, suspensa ou a sua velocidade de administração

diminuída, com resíduos gástricos inferiores a 200mL. Vários clínicos associam a diminuição da motilidade gástrica à osmolalidade das fórmulas entéricas, a qual varia entre 270 a 700 mOsm/kg. (14) O estômago funciona como um reservatório que dilui as substâncias hipertônicas, antes destas passarem para o intestino delgado. (14, 40) Parece, pouco provável, que fórmulas entéricas isotônicas ou moderadamente hipertônicas possam induzir uma diminuição da motilidade gástrica, visto que estas têm uma osmolalidade similar às secreções gástricas (osmolalidade média de 282 ± 22 mOsm/kg). (14) As fórmulas entéricas hipertônicas poderão causar intolerância somente quando administradas muito rapidamente no intestino delgado. (14, 40) Várias preparações farmacêuticas têm uma osmolalidade que oscila entre 450 a 10900 mOsm/kg, sendo estas muito mais susceptíveis de induzir alterações gastrointestinais. (14)

Além disso, não nos podemos esquecer que os doentes críticos oncológicos, particularmente, após cirurgia, ou aqueles sob sedação, agentes simpaticomiméticos, relaxantes musculares ou outros fármacos que interfiram com a motilidade gastrointestinal, apresentam frequentemente (30 a 70% dos casos) disfunção do EG. Esta disfunção traduz-se pela presença de resíduos gástricos elevados e, conseqüentemente, pela necessidade de interromper frequentemente a nutrição. A NE por sondas duodenais ou jejunais poderá minimizar este problema, uma vez que a importância da disfunção do EG é anulada, ao ultrapassar o piloro. (1)

A diarreia é outra situação comum nos SCIs, com uma incidência que varia entre 20 a 60%. A maioria dos profissionais de saúde associa esta alteração gastrointestinal à NE, mas a causa nem sempre é a técnica ou a fórmula de NE. (14) Os fármacos, as infecções virais ou bacterianas, os problemas de

malabsorção intestinal, a contaminação da fórmula e a administração de líquidos hiperosmolares directamente no intestino são factores associados com a diarreia nos SCIs. (4, 14, 20) Um estudo (50) verificou, inclusive, que os fármacos foram responsáveis por 61% dos casos de diarreia. (50) A adopção de medidas preventivas simples como diluir as preparações hiperosmolares num volume de água apropriado, prestar atenção ao conteúdo em sorbitol de alguns fármacos, evitar a administração directa de medicamentos à fórmula entérica poderiam conduzir a um menor incidência de diarreia e, conseqüentemente, a um menor número de interrupções da NE. (14, 22, 24)

Devido à multiplicidade de factores que podem causar diarreia, a mudança da fórmula entérica para tratar esta alteração gastrointestinal é, geralmente, desnecessária. As fórmulas entéricas enriquecidas em fibra podem ajudar a modular a função intestinal mas têm uma eficiência limitada na redução ou prevenção da diarreia nos doentes críticos. As fórmulas elementares mostram benefícios apenas nos doentes com diarreia devido a malabsorção. Os probióticos e prebióticos podem ser úteis na prevenção e tratamento de diarreia, em doentes que recebem antibióticos. Estes ajudam a manter ou restaurar a flora intestinal normal, podendo, desta forma, prevenir o crescimento de algumas bactérias indesejáveis. (14) Contudo, ainda não existem, nesta área, estudos conclusivos. (53)

De realçar que, sempre que possível, dever-se-á identificar, a causa de diarreia, antes de decidir parar a NE ou diminuir a sua velocidade de administração. (14)

Os problemas associados com a sonda (deslocamento, obstrução) também contribuem para a administração de um volume de fórmula entérica inadequado.

(4, 5, 8, 9, 12, 17) A oclusão da sonda ocorre em, aproximadamente, 6 a 10% dos doentes com NE. Esta situação está associada, entre outros factores, a técnicas de administração de fármacos inapropriadas, a lavagens inadequadas da sonda e a interações entre os fármacos, a fórmula entérica e o ácido gástrico. (24) Mateo (54) verificou que embora 95% das enfermeiras afirmavam lavar a sonda depois da administração de fármacos, somente 47% dizia fazê-lo previamente à administração. (54) Noutro estudo (48), 74% das enfermeiras usavam pelo menos dois métodos incorrectos de administração de fármacos pela sonda. (48) Neste sentido, é importante a adopção de normas gerais para a administração de fármacos pela sonda. O cumprimento destas normas permitiria minimizar o risco de oclusão da sonda e, consequentemente, aumentar a eficácia da terapêutica farmacológica e do suporte entérico.

No estudo de Colleen e col (9), a administração de fármacos afectou apenas 3,3% dos doentes estudados, enquanto que noutro estudo (55) afectou 31% dos doentes, sendo mesmo a causa mais frequente de paragem da NE. Para minimizar o tempo que a NE é interrompida, sempre que possível, dever-se-ia administrar os fármacos aquando da mudança da fórmula entérica. No caso dos fármacos que beneficiem de uma interrupção prolongada da NE, a velocidade de administração da fórmula deveria ser reajustada. Por exemplo, se a NE tiver de ser suspensa durante 4 horas e o doente receber 2000ml de fórmula entérica, a 83mL/h, o ritmo deveria ser aumentado para 100mL/h. Contudo, isto pode revestir-se de alguma dificuldade, especialmente, em doentes que apresentam desconforto gastrointestinal.

O número de doses diárias de fármacos é outro aspecto que, sempre que possível, deveria ser ajustado. Com efeito, a não ser que a NE seja administrada

intermitentemente, a ingestão de nutrientes é reduzida de 12,5 a 17% com uma dose diária de fármacos e de 25 a 33% com duas doses. (23)

Em suma, podemos afirmar que a combinação da terapêutica farmacológica e nutricional levanta questões sobre biodisponibilidade, compatibilidades e complicações. A maioria das complicações são atribuídas à NE, embora, a maioria das vezes, estejam relacionadas com o tipo e as características da preparação farmacêutica co-administrada com a NE.

Embora, as informações relacionadas com as interações entre os fármacos e a NE sejam escassas, estas não devem ser subestimadas, uma vez que podem comprometer o tratamento dos doentes críticos. Devem ser consideradas por todos os profissionais de saúde, uma vez que cada um deles poderá tomar decisões que promovem ou previnem a ocorrência destas interações.

No estudo de Adam e Batson (51), os SCIs que possuíam protocolos administraram um volume de fórmula entérica significativamente superior aos que não possuíam. (51) Assim, a adopção de um protocolo poderá ser útil para uniformizar procedimentos e optimizar os tratamentos farmacológico e nutricional.

CONCLUSÃO:

Os doentes críticos oncológicos representam uma população particularmente susceptível ao desenvolvimento de interacções entre os fármacos e a NE. As incompatibilidades físicas, fisiológicas, farmacológicas, farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas devem ser consideradas, uma vez que podem comprometer a eficácia dos fármacos administrados e do suporte entérico. O conhecimento básico das potenciais interacções, a adopção de técnicas de administração adequadas e uma abordagem multidisciplinar podem contribuir para otimizar os tratamentos farmacológico e nutricional.

Como parte integrante da equipa do SCI, o nutricionista deveria proceder a uma revisão regular de todos os fármacos concomitantemente administrados com a NE e ter consciência de como estes podem afectar a manutenção e/ou progressão do suporte nutricional entérico. Esta atitude permitiria evitar algumas interrupções desnecessárias da NE e arranjar estratégias para solucionar os problemas que limitam o potencial desta via.

Embora poucos estudos documentem as potenciais interacções fármaco/NE, o significado destas não deveria, de facto, ser subestimado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rosa I, Henriques R, Dias A, Páscoa B, Gonçalves L, Medeiros I, et al. Nutrição entérica em cuidados intensivos. GE Jornal Português de Gastrenterologia. 2005; 12:204-06.
2. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr. 2006; 25(2):210-23.
3. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003; 27(5):355-73.
4. Roberts SR, Kennerly DA, Keane D, George C. Nutrition support in the intensive care unit. Adequacy, timeliness, and outcomes. Crit Care Nurse. 2003; 23(6):49-57.
5. Santana-Cabrera L, O'Shanahan-Navarro G, Garcia-Martul M, Ramirez Rodriguez A, Sanchez-Palacios M, Hernandez-Medina E. Quality of artificial nutritional support in an intensive care unit. Nutr Hosp. 2006; 21(6):661-6.
6. Dock-Nascimento DB, Tavares VM, de Aguiar-Nascimento JE. Evolution of nutritional therapy prescription in critically ill patients. Nutr Hosp. 2005; 20(5):343-7.
7. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. Chest. 1997; 111(3):769-78.

8. Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, Nace L, Raffy F, Gaconnet N. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2000; 26(7):893-900.
9. O'Leary-Kelley CM, Puntillo KA, Barr J, Stotts N, Douglas MK. Nutritional adequacy in patients receiving mechanical ventilation who are fed enterally. *Am J Crit Care.* 2005; 14(3):222-31.
10. Serpa LF, Kimura M, Faintuch J, Ceconello I. Effects of continuous versus bolus infusion of enteral nutrition in critical patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2003; 58(1):9-14.
11. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2006; 25(2):245-59.
12. Binnekade JM, Tepaske R, Bruynzeel P, Mathus-Vliegen EM, de Hann RJ. Daily enteral feeding practice on the ICU: attainment of goals and interfering factors. *Crit Care.* 2005; 9(3):R218-25.
13. Sánchez A, Almagro C, Aranzana M, Continente A, Hernández M. Atención farmacéutica en pacientes con nutrición enteral. *Farm Hosp.* 2006; 30(1):44-48.
14. Fish J. [documento electrónico]. Ohio: ROSS NUTRITION; 2002. Disponível em: http://www.rosslearningcenter.com/library/Tube%20Feeding%20in%20the%20ICU_RD.pdf.
15. Waitzberg D, Fadul R, Aanholt D, Plopper C, Terra R. Indicações e técnicas de ministração em nutrição enteral. In: Waitzberg D, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. 561-71.

16. Santana-Cabrera L, O'Shanahan-Navarro G, Garcia-Martul M, Ramirez Rodriguez A, Sanchez-Palacios M, Hernandez-Medina E. [Quality of artificial nutritional support in an intensive care unit]. *Nutr Hosp.* 2006; 21(6):661-6.
17. Williams TA, Leslie GD. A review of the nursing care of enteral feeding tubes in critically ill adults: part I. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004; 20(6):330-43.
18. Sacks G. Drug-Nutrient Considerations in Patients Receiving Parenteral and Enteral Nutrition. *Practical Gastroenterology.* 2004; 19:39-48.
19. Lourenco R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr.* 2001; 20(2):187-93.
20. Brackbill M, Brophy G. Optimizing drug therapy and enteral nutrition: detecting drug-nutrient interactions. In: Latifi R, Dudrick S, editores. *The biology and practice of current nutritional support.* 2nd ed. Texas: LANDES BIOSCIENCE; 2003. 145-57.
21. Castillo A, Escribano M, Gallardo M, García G, León P, Martínez L, et al. *Manual de Nutrición Enteral y Medicación para Farmacéuticos.* 1ª ed. Barcelona: Novartis Consumer Health S.A.; 2003.
22. Strausburg K. Drug interactions in nutrition support. In: McCabe BJ, Wolfe JJ, Frankel EH, editores. *Handbook of food-drug interactions.* Boca Raton, Fla.; London: CRC Press; 2003.
23. Beckwith M, Feddema S, Barton R, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm.* 2004; 39:225-37.
24. White R, Bradnam V. *Handbook of drug administration via enteral feeding tubes.* London: Pharmaceutical Press; 2007.

25. Pineiro Corrales G, Olivera Fernandez R, Guindel Jimenez C. [Drug administration in patients with enteral tube nutrition]. *Nutr Hosp.* 2006; 21 Suppl 4:1-216.
26. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Rossi Fanelli F. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer.* 2006; 42(1):31-41.
27. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(2):72-91.
28. Waitzberg D. Câncer. In: Waitzberg D, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. 1381-91.
29. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2(3):158-65.
30. Tisdale MJ. Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20:340-8.
31. Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Mol Cancer.* 2003; 2:36.
32. Guppy M, Leedman P, Zu X, Russell V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochem J.* 2002; 364(Pt 1):309-15.
33. Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(9):5384-9.
34. Yoshikawa T, Noguchi Y, Satoh S, Doi C, Okamoto T, Nomura K, et al. Insulin resistance and the alterations of glucose transporter-4 in adipose cells from cachectic tumor-bearing rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21(6):347-9.

35. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26(1 Suppl):1SA-138SA.
36. Reis N. Nutrição clínica: interações. 1ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2004.
37. Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins LA, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. Nutr Clin Pract. 2005; 20(6):618-24.
38. Thomson F, Naysmith M, Lindsay A. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition. Hosp Pharm. 2000; 7(6):155-64.
39. Gastaldi M, Silveira D. Ministração e compatibilidade de drogas em nutrição enteral. In: Waitzberg DL, editor. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2000. 865-73.
40. Rollins C. Drug-Nutrient Interactions in Patients Receiving Enteral Nutrition. In: Boullata J, Armenti VT, editores. Handbook of Drug-Nutrient Interactions. Totowa, N.J.: Humana; Oxford: Blackwell; 2004. 515-52.
41. Marcuard SP, Perkins AM. Clogging of feeding tubes. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988; 12(4):403-5.
42. Rollins C. [documento electrónico]. 4th ed. Kansas: American College of Clinical Pharmacy; 2001. Disponível em: <http://www.accp.com/p4b8samplemod2.pdf>.
43. Joncas M. L'administration des médicaments par les sondes d'alimentation entérale: problème ou défi? Pharmactuel. 2000; 33(6):159-63.
44. Cutie AJ, Altman E, Lenkel L. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1983; 7(2):186-91.

45. Burns PE, McCall L, Wirsching R. Physical compatibility of enteral formulas with various common medications. *J Am Diet Assoc.* 1988; 88(9):1094-6.
46. Mueller BA, Brierton DG, Abel SR, Bowman L. Effect of enteral feeding with ensure on oral bioavailabilities of ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(9):2101-5.
47. Cohn SM, Sawyer MD, Burns GA, Tolomeo C, Milner KA. Enteric absorption of ciprofloxacin during tube feeding in the critically ill. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 38(5):871-6.
48. Belknap DC, Seifert CF, Petermann M. Administration of medications through enteral feeding catheters. *Am J Crit Care.* 1997; 6(5):382-92.
49. Falcão A. Farmacocinética. In: Guimarães S, Moura D, da Silva PS, editores. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas manual de Farmacologia e Farmacoterapia.* 5ª ed. Porto: Porto Editora; 2006. 16-34.
50. Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med.* 1990; 88(2):91-3.
51. Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med.* 1997; 23(3):261-6.
52. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med.* 1999; 27(7):1252-6.
53. Whelan K. Enteral-tube-feeding diarrhoea: manipulating the colonic microbiota with probiotics and prebiotics. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66(3):299-306.
54. Mateo MA. Nursing management of enteral tube feedings. *Heart Lung.* 1996; 25(4):318-23.

55. Stechmiller J, Treloar DM, Derrico D, Yarandi H, Guin P. Interruption of enteral feedings in head injured patients. J Neurosci Nurs. 1994; 26(4):224-9.

ÍNDICE DE ANEXOS:

Anexo 1: Fármacos administrados pela sonda no Serviço de Cuidados Intensivos do Instituto de Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – Entidade Pública Empresarial.....	1
Anexo 2: Linhas de orientação para a administração de fármacos pela sonda .	7

ANEXO 1:

Fármacos administrados pela sonda no Serviço de Cuidados Intensivos do Instituto de
Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – Entidade Pública Empresarial

a2



Requisição aos Serviços Farmacêuticos

Serviço de Cuidados Intensivos

Código: 11601

Data: ____ / ____ / ____

Medicação Oral

Requisitante _____
(nome / nº mecanográfico)

Código	Designação	Dosagem	Quant. Requisitada	Quant. Fornecida	OBS
186	Ácido acetilsalicílico	500 mg			
1182	Acyclovir	200 mg			
688	Acyclovir	800 mg			
321	Ácido fólico	5 mg			
514	Alopurinol	100 mg			
515	Alopurinol	300 mg			
365	Aminofilina	225 mg			
246	Amiodarona	200 mg			
146	Amitriptina	25 mg			
3	Amoxicilina	500 mg			
1294	Amoxicilina + ác. clavulânico	625 mg			
156	Bromazepan	1,5 mg			
157	Bromazepan	3 mg			
1938	Carvediol	6,25 mg			
257	Captopril	25 mg			
1376	Ciprofloxacina	250 mg			
23	Ciprofloxacina	750 mg			
300	Cloreto potássio	600 mg			
1085	Co-trimaxazol	480 mg			
922	Co-trimaxazol	960 mg			
453	Dexametasona	0,5 mg			
134	Diazepan	5 mg			
135	Diazepan	10 mg			
1117	Digoxina	0,125 mg			
255	Dinitrato isossurbido	5 mg			
559	Enalapril	5 mg			
554	Enalapril	20 mg			
55	Eritromicina				
417	Espironalectona				
1996	Fluconazol				
403	Furosemida				

Requisição aos Serviços Farmacêuticos

Medicação Oral

[illegible]

Fornecido por: _____ Data: ____ / ____ / ____

ANEXO 2:

Linhas de orientação para a administração de fármacos pela sonda.

Princípio activo	Observações
Ácido acetilsalicílico	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. As preparações de revestimento entérico não devem ser trituradas.
Aciclovir	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não se recomenda utilizar as suspensões devido à elevada osmolalidade (3000mOsm/kg) e ao conteúdo em sorbitol (70%). Não há dados específicos relativamente à administração jejunal.
Ácido fólico	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Algumas preparações líquidas contêm sorbitol. Vários fármacos devido à sua actividade podem inibir a reductase do dihidrofolato e, por conseguinte, causar uma deficiência funcional de ácido fólico.
Alopurinol	Administrar depois da NE. A semi-vida do metabolito activo, oxipurinol, aumenta nos doentes com uma dieta pobre em proteína e pode também ser prolongada nos doentes desnutridos. Tal situação pode incrementar o risco de toxicidade. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Aminofilina	O efeito da NE na biodisponibilidade do fármaco é complexo e não está claramente definido. As recomendações apontam para que a administração do fármaco ocorra, sempre que possível, no intervalo da NE. Algumas preparações líquidas contêm sorbitol.

	Não há dados específicos sobre a administração jejunal.
Amiodarona	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não há dados específicos relativamente à administração jejunal.
Amitriptilina	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Amoxicilina	Pode administrar-se concomitantemente com a NE.
Amoxicilina + ác. Clavulânico	Pode administrar-se concomitantemente com a NE Evitar utilizar as preparações de absorção prolongada.
Bromazepam	Pode administrar-se concomitantemente com a NE.
Carvedilol	A biodisponibilidade do carvedilol não é afectada pela NE, mas a absorção é atrasada. Por esta razão, recomenda-se que o carvedilol seja administrado depois da NE com o intuito de reduzir o <i>flushing</i> , a rápida vasodilatação e hipotensão.
Captopril	A presença de alimentos no TGI reduz a absorção em 30 a 40%, contudo, não há recomendações para a administração do fármaco ocorrer antes da NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Ciprofloxacina	No caso da NE intermitente, a administração da ciprofloxacina deve ocorrer uma hora antes e duas horas depois da nutrição. No caso da NE contínua, se o doente não responder à terapêutica farmacológica, será mais prudente parar a NE uma hora antes e uma hora depois da

	administração do fármaco.
Cloreto de potássio	Há um risco potencial de interação física com a NE se a preparação não for suficientemente diluída. Deve assegurar-se que a sonda é adequadamente lavada antes e após administração do fármaco, para evitar o contacto deste com a fórmula entérica. As preparações sólidas devem ser dissolvidas num volume de água apropriado para reduzir a osmolalidade. Algumas preparações líquidas contêm sorbitol.
Cotrimoxazol	Administrar separadamente da NE, pelo menos uma hora antes ou duas horas depois. Diluir as preparações farmacêuticas num volume de água apropriado, para reduzir a osmolalidade. Não há dados específicos sobre a administração jejunal.
Dexametasona	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Algumas preparações líquidas contêm sorbitol.
Diazepam	Administrar concomitantemente com a NE para aumentar a biodisponibilidade. Para a administração por sonda gástrica, usar as preparações líquidas. Para a administração por sonda jejunal, usar as preparações sólidas.
Digoxina	Deve administrar-se separadamente da fórmula entérica, quando esta é enriquecida em fibra. Nos restantes casos, pode administrar-se concomitantemente com a NE.
Enalapril	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando

	administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Eritromicina	As preparações de revestimento entérico não devem ser trituradas. Não há dados específicos sobre a administração jejunal.
Espironolactona	Pode administrar-se concomitantemente com a NE, para aumentar a sua biodisponibilidade e reduzir a sua toxicidade gastrointestinal.
Fluconazol	Pode administrar-se concomitantemente com a NE.
Furosemida	A presença de alimentos no TGI reduz a biodisponibilidade em 30%, contudo, não há recomendações para a administração do fármaco ocorrer antes da NE.
Hidroxizina	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Hidroxiureia	Este fármaco é citostático. Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal.
Ibuprofeno	Pode administrar-se concomitante com a NE. Algumas preparações líquidas contêm sorbitol.
Isoniazida	A biodisponibilidade da isoniazida é reduzida por dietas ricas em hidratos de carbono. Administrar separadamente da NE, pelo menos uma hora antes ou duas horas depois. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou

	a perda de eficácia.
Itraconazol	Recomenda-se que a NE seja suspensa pelo menos 2 horas antes da administração do fármaco e que só seja reiniciada 30 minutos depois. Não há dados sobre a administração jejunal.
Lactulose	Pode administrar-se concomitantemente com a NE.
Levotiroxina	Não deve ser administrada com fórmulas entéricas enriquecidas em fibra. Não há dados específicos sobre a administração jejunal.
Loperamida	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Diluir as preparações líquidas num volume de água apropriado, para reduzir a osmolalidade.
Lorazepam	 Administrar antes de iniciar a NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Metilprednisolona	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Não há dados específicos sobre a administração jejunal. Quando administrado por esta via, monitorizar o aumento de efeitos laterais ou a perda de eficácia.
Metoclopramida	As preparações líquidas devem ser diluídas num volume de água apropriado, para reduzir a osmolalidade.

	Alguns xaropes contêm sorbitol.
Midazolan	Administrar antes de iniciar a NE.
Paracetamol	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. As preparações líquidas contêm sorbitol.
Pirazinamida	Pode administrar-se concomitantemente com a NE.
Prednisolona	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. As preparações de revestimento entérico não devem ser trituradas. Não há dados específicos sobre a administração jejunal.
Ranitidina	Pode administrar-se concomitantemente com a NE. Usar os comprimidos efervescentes como primeira escolha, a não ser que seja necessário uma restrição de sódio. As preparações líquidas podem ser utilizadas para administração por sonda gástrica, contudo, devem ser evitadas para a administração por sonda jejunal devido à elevada osmolalidade. Algumas preparações possuem sorbitol.
Rifampicina	A absorção óptima do fármaco ocorre quando este é administrado 30 minutos antes da NE ou 2 horas depois. Pelo que se recomenda, que a NE seja suspensa pelo menos 2 horas antes da administração do fármaco e que esta só seja reiniciada 30 minutos depois. Devem usar-se as preparações líquidas. As cápsulas não devem ser abertas devido ao risco de sensibilidade por contacto.
Sucralfato	A NE deve ser suspensa pelo menos uma hora antes e uma hora depois da NE. Uma pausa mais prolongada pode ser necessária em doentes com atraso do EG. Não deve ser administrado por sonda jejunal, uma vez que age localmente no estômago e duodeno.

