
INTERACÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE
NO DOENTE COM NUTRIÇÃO
ARTIFICIAL

RUTE SÁ PEREIRA LOPES FERREIRA AZEVEDO

INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
NUTRIÇÃO E DA ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO
1997/1998

ÍNDICE

	Pág.
1. Introdução.....	1
2. Incompatibilidades entre os fármacos e a nutrição entérica/parentérica	3
3. Efeitos dos fármacos no estado nutricional.....	5
4. Efeitos dos fármacos no suporte nutricional/adaptação nutricional à terapêutica	7
4.1. Equilíbrio electrolítico	7
4.2. Vitaminas e oligoelementos	17
4.3. Alterações na absorção e metabolismo de proteínas, hidratos de carbono e gorduras.....	19
4.4. Efeito dos fármacos no gasto energético	23
4.5. Farmacoterapia e complicações gastrointestinais	25
5. Agentes anabólicos e o suporte nutricional	29
6. Influência do estado nutricional na farmacocinética	32
7. Principais alterações na farmacocinética devidas à existência de patologia grave	33
8. Efeitos da nutrição na terapêutica medicamentosa	35
8.1. Nutrição entérica	39
8.1.1. Principais fármacos envolvidos nas interacções com a nutrição entérica	40
8.1.2. Vias de acesso.....	43
8.1.3. A adição de fármacos aos produtos de nutrição entérica	44
8.2. Nutrição parentérica	44
8.2.1. Importância da constituição da mistura nutritiva	44
8.2.2. Alterações no volume de distribuição e excreção dos fármacos ...	46
8.2.3. Compatibilidade dos fármacos com as misturas intravenosas de nutrição parentérica	47
9. Conclusão	48
Bibliografia	50



1. Introdução

O uso da nutrição entérica e parentérica no doente que não quer ou não pode ser alimentado pela via oral ou para o qual as necessidades não são asseguradas através desta via tem vindo a crescer, à medida que os conhecimentos nesta área se vão aprofundando e as técnicas são aperfeiçoadas.

O suporte nutricional está indicado na prevenção ou tratamento da malnutrição em doentes com ingestão inadequada (aporte insuficiente de nutrientes), de modo a reduzir a subsequente morbidade e mortalidade. Apesar de ambas as vias, a entérica e a parentérica, apresentarem evidentes benefícios na melhoria do estado nutricional do doente, a via entérica é, habitualmente, a preferida. Entre as razões principais inclui-se o facto de ser a via mais fisiológica, apresentar a capacidade de manutenção da estrutura e função gastrointestinal, para além de representar não só custos mais baixos, como também acarretar um menor risco de complicações.^[1, 2]

A administração de nutrientes para o tracto gastrointestinal, quando a capacidade de comer ou beber está comprometida, é um conceito que data do tempo dos antigos Egípcios. Desde então, várias técnicas foram descritas e a “alimentação forçada”- o *force feeding* - de doentes, através de tubos rectais ou esofágicos, espalhou-se em hospitais-asilo na última metade do século XVIII. Os tubos usados eram feitos de borracha ou “goma elástica” e, como o doente era frequentemente alimentado contra a sua vontade, o uso da força era muitas vezes necessário.^[3]

Contudo, foi só em meados de 1970 que as técnicas daquilo que é hoje apelidado de nutrição enteral ou entérica foram claramente definidas. Nos dias que correm, existe uma grande variedade de produtos disponíveis no mercado, constituídos, normalmente, por uma mistura completa de nutrientes, de acordo com as Recommended Dietary Allowances (RDA).^[3]

A nutrição parenteral ou parentérica está indicada quando o uso de nutrição entérica falhou ou é insuficiente, ou quando a função intestinal está severamente diminuída, devido à patologia de base.^[4]

Existem poucas áreas da Medicina que tenham conhecido avanços tão significativos como a nutrição parentérica. A primeira administração intravenosa conhecida foi realizada em 1656 por Sir Christopher Wren e consistiu na infusão de vinho e cerveja a um cão. Com a introdução dos termos proteínas (em 1839, por Mulder), vitaminas (em 1884, por Kazimierzfunk), oligoelementos (em 1912, por Bertrand) e as primeiras tentativas de administração de soluções salinas, leite fresco e a primeira solução de

glicose, respectivamente, durante o século XIX e, já no século XX, das primeiras perfusões de caseína hidrolisada e de lípidos, esta área foi conhecendo avanços significativos. Cada vez mais, torna-se possível nutrir com maior eficácia e segurança o doente para o qual a única via possível é a intravenosa.^[5]

Apesar dos avanços na área da nutrição artificial permitirem hoje oferecer ao doente o tipo de nutrição mais adequada não só à sua situação clínica como a todos os factores subjacentes, continua a existir o risco da ocorrência de complicações. Estas são mais graves no doente com nutrição parentérica — como facilmente se compreende se pensarmos que se está a lidar directamente com a via intravenosa — e dividem-se fundamentalmente em mecânicas, infecciosas e metabólicas. As complicações metabólicas dizem respeito ao metabolismo dos nutrientes, traduzindo-se basicamente num défice ou num excesso de nutrientes e em alterações hepáticas. Apesar do risco e da gravidade das complicações ser menor, o doente com nutrição entérica também está sujeito à ocorrência de complicações mecânicas, infecciosas e metabólicas, tal como a complicações gastrointestinais.^[6]

O doente com suporte nutricional artificial é, habitualmente, devido à(s) patologia(s) subjacentes(s), sujeito a uma terapêutica medicamentosa extensa.^[7] Existem vários fármacos que, pela sua interacção com os nutrientes constituintes do produto de nutrição entérica ou mistura nutritiva de nutrição parentérica, podem desencadear algumas destas complicações metabólicas, interferindo com a eficácia do suporte nutricional.

Num estudo realizado em doentes com nutrição parentérica, verificou-se que, em 600 doentes com terapêutica medicamentosa, 77% dos fármacos administrados tinham o potencial para provocar alterações no suporte nutricional especializado.^[7] Estas interacções são mais significativas no doente crítico, internado em unidades de cuidados intensivos, principalmente quando se trata de doentes idosos, estrato populacional crescente e sujeito, habitualmente, a uma terapêutica mais extensa.^[7]

As interacções entre fármacos e nutrientes constituintes da nutrição artificial podem resultar em desequilíbrios metabólicos graves (principalmente no que se refere a electrólitos), comprometendo a eficácia do suporte nutricional e/ou da terapêutica, podendo resultar em toxicidade e até mesmo pôr em perigo a vida do doente. A administração concomitante de nutrientes e fármacos, quer por via intravenosa, quer por via entérica ou oral, implica a avaliação de determinados parâmetros, com o objectivo principal de garantir a segurança e eficácia terapêutica de ambos.

2. Incompatibilidades entre os fármacos e a nutrição entérica/parentérica

Existem dois grandes tipos de classificação das interações entre os fármacos e os nutrientes. Um deles divide-as em dois grupos: as interações farmacocinéticas e as farmacodinâmicas. As primeiras incluem todas as variáveis da dieta que afectam a farmacocinética do fármaco e vice-versa, conduzindo a alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco e/ou nutriente; as segundas englobam as interações que surgem no local de acção do fármaco e/ou nutriente, quer por competição directa para o mesmo receptor, quer por interferência nos processos fisiológicos (distúrbios no apetite, efeitos de sinergismo ou de antagonismo).

O segundo tipo de classificação divide as interações em cinco grupos. Por ser mais completo, optei pela sua explicação mais pormenorizada:

Incompatibilidades físicas

As incompatibilidades físicas ocorrem quando a mistura de um fármaco com o produto de nutrição entérica ou parentérica resulta numa mudança física deste.^[8,9,10]

As mudanças podem ser visíveis a olho nu ou não (podendo ocorrer, por exemplo, uma alteração no sabor) e ser de vários tipos: na textura (granulação ou formação de gel), mudanças reológicas (separação, precipitação) ou quebra de emulsões. Esta última é mais comum em fórmulas de nutrição entérica com proteína intacta e menos frequente quando as proteínas se encontram hidrolisadas ou na forma de aminoácidos livres.

É também frequente quando se misturam xaropes ácidos na fórmula de nutrição entérica e, no caso das misturas de nutrição parentérica, quando existe uma grande concentração de catiões, especialmente de catiões bivalentes.^[8,9]

Incompatibilidades farmacêuticas

São assim denominadas as mudanças na fórmula de nutrição ou do fármaco que possam resultar numa alteração da potência, eficácia ou tolerância de um deles.^[8,9,10]

Ocorrem quando se trituram (ou se abrem) formas farmacêuticas de revestimento gástrico ou entérico, de libertação controlada, de administração sublingual, cápsulas gelatinosas com líquido no interior, comprimidos efervescentes, fármacos lábeis à luz ou humidade.^[8]

De modo a evitar este tipo de complicações, deverão ser usadas formulações líquidas, considerar-se uma terapêutica ou via de administração alternativa com efeito semelhante.^[9] A decisão deverá ser tomada através de uma abordagem multidisciplinar,

que inclui o farmacêutico, o nutricionista e o enfermeiro, de modo a determinar o tipo de administração mais eficaz (por exemplo, se é aconselhável administrar com a alimentação ou não).^[9]

Incompatibilidades farmacológicas

São as mais frequentes e ocorrem quando há uma alteração na tolerância à nutrição entérica ou parentérica que resulta da administração simultânea de alguns fármacos e que se centra à volta do seu mecanismo de acção.^[8,9,10]

O resultado pode ser uma alteração na tolerância, manifestada por diarreia (metoclopramida, doxorrubicina, etoposídeo, parassimpaticomiméticos, aminofilina, potássio), obstipação (anticolinérgicos, narcóticos, vinblastina, vincristina), náuseas, vômitos, flatulência (antineoplásicos, antibióticos). Pode também ser uma alteração do metabolismo, como por exemplo hiperglicemia (esteróides), hipoglicemia (excesso de insulina ou antidiabéticos orais) ou hipertrigliceridemia (ciclosporina). Finalmente, pode ocorrer um efeito de antagonismo – efeito anticoagulante diminuído da varfarina reportado ao conteúdo de vitamina K da fórmula de nutrição entérica ou da mistura de nutrição parentérica, ou o antagonismo do ácido fólico devido ao metotrexato.^[9]

Incompatibilidades fisiológicas

São acções não farmacológicas de um fármaco que alteram a tolerância ao suporte nutricional (estão particularmente associadas à nutrição entérica).^[8, 9]

A ocorrência de diarreia como resultado da administração de fármacos com uma osmolaridade elevada é um exemplo deste tipo de incompatibilidade.^[8, 9] A deposição de soluções hiperosmolares no intestino resulta num grande fluxo de electrólitos e de água para o lúmen intestinal; quando a capacidade de absorção do intestino é reduzida, surge a diarreia. De uma maneira geral, este tipo de incompatibilidade pode ser evitado através de uma redução na osmolaridade, diluindo o fármaco em água antes da administração através da sonda nasogástrica e procedendo à sua irrigação com água antes e após a administração.^[8]

Diminuir a dose do fármaco (aumentando a sua frequência, se necessário) ou procurar uma medicação alternativa pode reduzir os sintomas, que podem também ser tratados com medicação. A diarreia pode também ser devida à antibioterapia, ou ao conteúdo de sorbitol de vários fármacos, tratando-se também, neste caso, de uma incompatibilidade fisiológica.^[9]

Incompatibilidades farmacocinéticas

Ocorrem quando a fórmula de nutrição entérica ou a mistura nutritiva de nutrição parentérica alteram a biodisponibilidade, a distribuição, o metabolismo ou a eliminação do fármaco, ou quando a medicação altera a função do nutriente. [8, 9,10]

São exemplos de interações farmacocinéticas a diminuição da eficácia da varfarina (um anticoagulante) devida à vitamina K, ou a diminuição da absorção da fenitoína quando administrada em simultâneo com a nutrição entérica. A quelação de alguns minerais, incluindo o magnésio, cálcio, ferro e alumínio pelas tetraciclina (antibióticos) é também um exemplo de uma interação deste tipo. [9]

As alterações na quantidade de proteínas e lípidos na alimentação têm sido directamente correlacionadas com alterações no metabolismo hepático e intestinal dos fármacos em humanos e animais. Por esta razão, estão a decorrer investigações acerca dos efeitos da variação no conteúdo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono nas fórmulas de nutrição entérica. Todavia, descobertas recentes sugerem que a composição das fórmulas pode ter um impacto significativo na função hepática e, mais especificamente, que a presença de lípidos nesses produtos parece ser importante para que sejam mantidos níveis normais do metabolismo hepático. [8]

3. Efeitos dos fármacos no estado nutricional

Efeitos dos fármacos na ingestão de alimentos

Os fármacos podem reduzir a ingestão de alimentos de três modos: reduzindo o apetite, induzindo uma certa seditação, ou evocando uma resposta adversa quando da ingestão de alguns alimentos ou dos alimentos em geral. [8] O efeito do fármaco pode ser primário ou secundário. [8]

Existem vários fármacos que diminuem o apetite. A anorexia decorrente pode ser intencional (anfetaminas ou fármacos usados no tratamento da obesidade) ou não (antibióticos, anticonvulsivantes, fluoxetina, levodopa). Por outro lado, alguns fármacos podem aumentar o apetite (e alguns deles são prescritos por este motivo) como por exemplo os esteróides, o acetato de megestrol, as benzodiazepinas, a insulina, os anti-histamínicos. [9]

Outros fármacos diminuem a ingestão devido a efeitos secundários como náuseas, xerostomia, alterações do paladar. Entre estes, os fármacos antineoplásicos são talvez os

mais evidentes, sendo que os doentes com neoplasias apresentam as mais elevadas taxas de malnutrição entre os doentes hospitalizados. A presença do tumor, por si só, e o tratamento com quimioterapia ou radioterapia são os principais factores responsáveis pela diminuição da ingestão, agravando deficiências nutricionais.^[9] Os digitálicos, por exemplo, quando usados em dosagens fortes e por períodos de tempo longos, provocam náuseas, conduzindo a uma diminuição da ingestão (caquexia digitálica).^[10,11] Os diuréticos tiazídicos e alguns antibióticos são exemplos de fármacos que, pelo mesmo efeito, podem levar à diminuição da ingestão. O captopril é um exemplo de um fármaco responsável por alterações do paladar e os diuréticos provocam, muitas vezes, xerostomia.^[9]

Estes efeitos podem desencadear ou agravar a inibição do apetite e, portanto, comprometer a ingestão oral, tornando necessário o recurso à nutrição artificial.

Efeitos dos fármacos na absorção dos nutrientes

As interacções fármaco-nutriente mais significativas envolvem o processo de absorção e ocorrem no intestino delgado, onde a maior parte dos nutrientes e dos fármacos são absorvidos.^[10,12] O tipo de interacção depende da dosagem terapêutica do fármaco, composição e horário das refeições e da presença de doença ou malnutrição.^[10,12]

São várias as formas desta interacção, como por exemplo:

- alteração do tempo de trânsito gastrointestinal devido ao uso de laxantes que conduzem à perda de cálcio e potássio, ou o conteúdo de sorbitol de vários fármacos, que pode desencadear uma diarreia osmótica;
- alteração na motilidade gastrointestinal, associada ao uso de fármacos anticolinérgicos, o que pode desencadear situações de malabsorção generalizada (ex.: os bloqueadores ganglionares);
- alteração do pH gastrointestinal (antiácidos) ou efeitos adversos nas secreções exócrinas — gástrica, intestinal, biliar e pancreática, como por exemplo a cimetidina;
- o uso de fármacos inactivadores dos sais biliares que afectam a digestão das gorduras e vitaminas lipossolúveis, diminuindo a biodisponibilidade destes nutrientes (ex.: colestiramina);
- alterações no meio gastrointestinal devidas a mudanças no tipo de microrganismos da flora local e mucosa intestinal; por exemplo o uso crónico de laxantes provoca danos nas vilosidades intestinais, inibindo as enzimas da

bordadura em escova e os sistemas de transporte envolvidos na absorção dos nutrientes, e o metotrexato é responsável por lesões da mucosa intestinal.^[13]

- formação de precipitados insolúveis ou quelatos entre certos fármacos e nutrientes, prejudicando a sua absorção. O exemplo clássico é o que ocorre entre a tetraciclina e vários minerais, como o cálcio, o ferro, o magnésio, o cobre e o zinco; após a quelação, quer a absorção do nutriente quer a absorção do fármaco são reduzidas.^[7]

Efeito dos fármacos no metabolismo dos nutrientes

A administração simultânea de alimentos e fármacos ou a administração crónica de alguns destes pode resultar num aumento ou numa diminuição do metabolismo de certos nutrientes. Em certas situações, esta acção farmacológica constitui o desejado efeito terapêutico. Por exemplo, a varfarina (um anticoagulante) inibe a acção da vitamina K, que está envolvida nos mecanismos de coagulação.^[14]

Efeito dos fármacos na excreção dos nutrientes

Alguns fármacos podem induzir carências de nutrientes pelo aumento da sua excreção. Esta situação pode ocorrer quando há substituição do nutriente no local de ligação às proteínas transportadoras, por quelação e ainda por perturbações da excreção renal.

Por exemplo o uso de diuréticos (sobretudo no caso de diuréticos da ansa e tiazídicos) para combater edemas e hipertensão é responsável pelas perdas acrescidas de potássio, magnésio e zinco e conseqüente depleção destes minerais.^[9] A furosemida é também responsável por uma maior excreção renal de tiamina, acarretando o risco de alterações cardiovasculares.^[15]

4. Efeitos dos fármacos no suporte nutricional/adaptação nutricional à terapêutica

4.1. Equilíbrio electrolítico

A patologia de base, a ingestão prévia, a função renal e a terapêutica medicamentosa podem influenciar a concentração sérica dos vários electrólitos. Os profissionais que monitorizam o doente com suporte nutricional artificial devem, através do conhecimento destas interacções, evitar ou corrigir défices ou excessos, de modo a otimizar os cuidados prestados ao doente.

Sódio

O sódio é o catião mais abundante no fluido extracelular. Em parceria com o potássio e o cloro, está envolvido no equilíbrio ácido-base e osmótico, no balanço hídrico e contracção muscular.^[10] A sua concentração normal no soro é de aproximadamente 140 mEq/l e as necessidades diárias variam entre 60 e 150 mEq nos adultos e entre 2 e 6 mEq/kg nas crianças. A função renal normal regula as alterações na ingestão.^[16]

O mecanismo renal de concentração é a primeira defesa contra a depleção de água e hiperosmolaridade. Se a urina é inadequadamente concentrada ou se são perdidas e/ou não são repostas quantidades significativas de fluido hipotónico, surge a hipernatrémia.^[17] Os sintomas são predominantemente do foro neurológico, devido à hiperosmolaridade a que as células cerebrais são sujeitas. Poderá surgir letargia, fraqueza, irritabilidade e, mais tarde, tremor, convulsões, coma e morte. A par destas manifestações, podem associar-se sinais de hipovolémia (prega cutânea, hipotensão) e, embora menos frequentemente, de expansão de volume (edema agudo do pulmão e edemas periféricos).^[18]

Doentes com hipernatrémia não deverão receber suplementos de sódio na alimentação. Contudo, a solução de aminoácidos pode conter até 70 mEq de sódio, sendo necessário tomar este facto em conta. Nestes doentes, o soro usado (incluindo aquele com o fim de administrar a medicação) deverá ser a dextrose a 5%.^[16]

A quantidade de sódio normalmente administrada nas misturas nutritivas situa-se entre os 30 e os 50 mEq/l. Alguns antibióticos, como por exemplo a ticarcilina e a penicilina, estão associados com cargas consideráveis de sódio, variando entre 31 e 200 mEq/l. Deste modo, um doente a fazer ticarcilina, se não se estiver na presença de perdas extra-renais, vai precisar de uma menor quantidade de sódio vinda da nutrição; no caso de um doente com edemas, o sódio deverá mesmo ser restrito, ou a hipótese de se usar um outro antibiótico ponderada.^[16] Os estrogéneos, a hidralazina e os corticoesteróides podem originar retenção de sódio.^[7] Os corticoesteróides (mineralocorticóides) actuam nos túbulos distais e tubo colector do rim, aumentando a reabsorção de sódio do fluido tubular.^[19] Deve ter-se também em atenção que alguns fármacos de toma oral à base de fósforo contêm pequenas quantidades de sódio e alguns hemoderivados podem ter entre 130 e 160 mEq/L de sódio.^[16, 20]

O uso indevido ou excessivo de lactulose em doentes com falência hepática e encefalopatia hepática pode resultar em hipernatrémia, presumivelmente por perda de água nas fezes líquidas. A lactulose é um dissacarídeo semi-sintético (galactose e

frutose) que não é hidrolisado pelas enzimas intestinais mas é metabolizado em ácido láctico, acético e outros ácidos orgânicos pelas bactérias do tubo digestivo. O efeito osmótico do dissacarídeo e seus metabolitos contribui para reter água. A lactulose é útil na profilaxia e terapêutica da encefalopatia hepática – diminui a produção de amónia pelas bactérias do tubo digestivo e, baixando o pH fecal, diminui a sua absorção. O efeito laxante também pode contribuir para a diminuição dos níveis circulantes de amónia.^[21] Esta administração excessiva de lactulose deve também ser evitada em doentes com alimentação entérica, porque a ocorrência de fezes aquosas pode levar a uma diminuição da quantidade de alimentação fornecida e, portanto, comprometer a ingestão nutricional.^[21]

A hiponatremia é o distúrbio electrolítico mais comum em doentes hospitalizados. Frequentemente resulta da retenção de água devido ao aumento da actividade da aldosterona e da secreção de hormona antidiurética como parte da resposta metabólica à agressão e a uma fluidoterapia em excesso e não devido a depleção de sódio.^[20]

A hiponatremia pode, contudo, estar relacionada com o uso de certos fármacos, como os diuréticos, principalmente os tiazídicos, a cisplatina, que parece ocasionar perdas renais de sódio e o co-trimoxazole (uma associação de trimetoprima com uma sulfonamida), um antibacteriano. Este fármaco é estruturalmente semelhante ao amilorido (diurético poupador de potássio), pelo que parece actuar de um modo idêntico, inibindo a reabsorção de sódio e a secreção de potássio a nível do tubo distal.^[20] Os doentes que estejam a fazer algum destes fármacos deverão ser devidamente monitorizados. Um suplemento de cloreto de sódio poderá ser adicionado ao saco de nutrição parentérica.^[16]

Uma sobrecarga de sódio parece prevenir a toxicidade renal atribuída à anfotericina B, pelo que será de aumentar a quantidade de sódio na bolsa de nutrição parentérica ou na fluidoterapia de doentes que estejam a ser tratados com este fármaco.^[7]

Potássio

O potássio é o catião mais abundante no corpo humano. Aproximadamente 98% do total de 4000 mmol faz parte do fluido intracelular. As suas concentrações são mantidas à custa da bomba sódio/potássio, que bombeia sódio para fora da célula e potássio para dentro a uma razão de 3:2.^[18, 22] O potássio é de importância vital na síntese proteica, funções cardíaca e renal, neurotransmissão e metabolismo dos hidratos de carbono. As necessidades diárias situam-se entre os 50 e os 100 mEq/dia nos adultos e os 3 e os

5 mEq/dia nas crianças. Durante períodos de anabolismo, este catião “desloca-se” para o espaço intracelular, onde participa na síntese de tecidos, de modo que doentes desnutridos provavelmente terão necessidades acrescidas de potássio. Na alimentação parentérica, as quantidades aconselhadas situam-se entre os 80 e os 120 mEq/dia, no caso de doentes com função renal normal.^[16]

Na fisiopatologia da regulação do potássio há que ter em consideração dois pontos fundamentais: a distribuição entre os espaços intracelular e extracelular e os factores que a afectam e a regulação da excreção renal do potássio. A regulação da distribuição do potássio entre os dois espaços é extremamente eficiente, pois um desvio de 1,5% a 2% do potássio intracelular pode levar a uma hipercaliémia. Os principais factores que intervêm nesta regulação são a bomba de sódio/potássio e a concentração sérica de potássio. A excreção renal do potássio é regulada, fundamentalmente, pela aldosterona e a concentração plasmática do ião, que aumenta a permeabilidade da porção distal do nefrónio ao Na^+ e K^+ .^[18]

Num estudo realizado por Dawson *et al* (em 1979), concluiu-se que 50% dos casos de hipocaliémia grave eram devidos a fármacos ou à quantidade insuficiente de potássio nas soluções intravenosas.^[23] Diuréticos da ansa (como a furosemida) e tiazídicos, tal como todos os diuréticos que aumentam o fluxo urinário de água e electrólitos no tubo colector, determinam uma perda aumentada de potássio, que em condições de risco (falta de aporte dietético, p. ex.) podem levar a hipocaliémia, cujo principal risco é desencadear ou agravar perturbações do ritmo cardíaco.^[7] Os corticoesteróides influenciam o metabolismo proteico, lipídico e glucídico, o balanço hidroelectrolítico, as funções cardiovascular, renal, da musculatura esquelética, do sistema nervoso e de praticamente todos os tecidos e órgãos. Os mineralocorticóides e os glucocorticóides com acção mineralocorticóide promovem retenção de sódio e excreção de potássio a nível renal.^[19] A anfotericina B, um antifúngico potente cuja utilidade terapêutica é, no entanto, limitada pela sua toxicidade, e certas penicilinas são fármacos capazes de desencadear uma perda urinária de potássio e, portanto, uma hipocaliémia.^[7] A insulina, ao aumentar a actividade da bomba sódio-potássio, promove a entrada de potássio para dentro das células, nomeadamente das células musculares e hepáticas. Os agonistas dos adrenoceptores β podem também, através de um mecanismo semelhante, originar hipocaliémia. Esta poderá ser uma explicação para as hipocaliémias frequentemente encontradas em doentes críticos internados em unidades de cuidados intensivos devidas à libertação de catecolaminas endógenas.^[18]

A combinação do uso de fármacos capazes de originarem hipocaliémia com o uso de nutrição artificial, para a síntese de novos tecidos, eleva substancialmente as necessidades diárias de potássio, pelo que deverá ser administrado ao doente um suplemento deste catião (que pode chegar aos 100mEq/l).

A hipomagnesiemia aparece frequentemente associada à hipocaliémia. O mecanismo pelo qual a depleção de magnésio pode conduzir à hipocaliémia é desconhecido, mas existem dados que apontam para um hiperaldosteronismo. A administração de potássio nestes doentes, sem correcção da hipomagnesiemia, não corrige a hipocaliémia, uma vez que é excretado pela urina. Em face disto, a hipomagnesiemia deve ser sempre corrigida em primeiro lugar.^[18]

A prescrição de fármacos que podem originar hipercaliémia obriga a um ajuste das quantidades de potássio fornecidas na bolsa de nutrição parentérica ou à escolha de um produto de nutrição entérica que possua quantidades mais baixas deste mineral.^[16]

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como por exemplo o captopril, ao inibirem a conversão da angiotensina I em angiotensina II, conduzem a um hipoaldosteronismo hiperreninémico, uma vez que a libertação da renina não é inibida por aquela. Por si só habitualmente não provocam hipercaliémia. Esta pode surgir quando há insuficiência renal ou se associam diuréticos poupadores de potássio. A heparina, um anticoagulante, pode antagonizar os efeitos da aldosterona e causar hipercaliémia. Em doses superiores a 10 000U/dia, inibe a produção de aldosterona.^[18]

Os anti-inflamatórios não esteróides podem também induzir uma hipercaliémia ao inibirem a cicloxigenase e, portanto, a síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas possuem um vasto leque de acções, sendo uma delas, a nível renal, o aumento da eliminação de água e sódio.^[24] O co-trimoxazole é um antibiótico de largo espectro de acção e baixo custo, pelo que é prescrito em várias situações. É frequente o aparecimento de hipercaliémia em doentes que recebem este fármaco, podendo esta ser grave em 21,2% dos doentes.^[25] O mecanismo pelo qual se processa já foi sucintamente descrito aquando da abordagem do ião sódio.

As hipercaliémias podem também estar associadas a uma suplementação excessiva de potássio ou a disfunção renal. O equilíbrio ácido-base é determinante na concentração sérica deste ião. Uma elevação do pH arterial (> 7,45) resulta numa troca de potássio para o espaço intracelular, conduzindo a hipocaliémia; a acidose metabólica produz o efeito oposto, ou seja, uma troca para o espaço extracelular, resultando em hipercaliémia.^[20]

Fósforo

O fósforo é um componente de várias vias metabólicas vitais. Aproximadamente 85% do fósforo corporal está contido no tecido ósseo; os restantes 15% encontram-se na forma de ião fosfato livre. Esta percentagem de ião livre participa em várias funções metabólicas, e pode ser negativamente influenciada pelas terapêuticas nutricional e farmacológica.^[26]

A incidência de hipofosfatemia severa em doentes hospitalizados tem sido apontada como variando entre os 0,24 e os 0,43%, sendo definida como uma concentração sérica de fósforo inferior a 0,32mmol/L.^[27, 28] A hipofosfatemia é muito comum quando o doente inicia a alimentação artificial após um período de “jejum” e é um de vários desarranjos metabólicos, colectivamente denominados como a síndrome do “reefeeding”. Isto porque, quando há uma privação crónica de energia (calorias), as perdas de massa magra (essencialmente de músculo) são paralelas às perdas de fósforo, pelo que se mantém a sua concentração sanguínea.^[28] Os ajustamentos na taxa de excreção renal de fósforo impedem a hipofosfatemia no jejum.^[29] Quando se reinicia a alimentação e as calorias fornecidas são suficientes para promover o anabolismo, é estimulada a libertação de insulina e aumentam as necessidades intracelulares de fósforo para produzir compostos ricos em energia como o ATP. Deste modo, a hipofosfatemia extracelular é o resultado da perda das reservas de fósforo durante a privação calórico-proteica e o aumento das trocas de fósforo para o espaço intracelular quando se inicia o suporte nutricional. A rapidez e magnitude da queda na concentração sérica de fósforo é mais pronunciada quando se começa logo com uma alimentação “agressiva”, principalmente com os hidratos de carbono como principal fonte energética.^[30] Os doentes em risco são aqueles que sofrem de alcoolismo crónico, desnutrição (perda de peso acentuada), hiperglicemias ou que estão a ser tratados com antiácidos ou antidiuréticos.^[31] Estes doentes podem ser identificados através da avaliação nutricional, prevenindo-se deste modo esta complicação.

Dado o ião fosfato desempenhar funções importantes na glicólise e produção de adenosina trifosfato (ATP), a sua depleção é mais evidente em órgãos que requerem uma constante e grande produção de energia. No doente crítico, com grandes exigências metabólicas, os sinais e sintomas de depleção de fósforo traduzem-se num decréscimo das funções respiratória, cardiovascular, neuromuscular e hematológica.

Deste modo, uma falência respiratória necessitando de recorrer a ventilação artificial pode ocorrer com a hipofosfatemia severa. A falência no desmame do ventilador no

doente com hipofosfatemia severa, até se conseguir uma repleção dos níveis de fósforo sanguíneo, comprova a necessidade do fósforo na função respiratória.^[26]

O decréscimo na produção de ATP originado pela depleção de fósforo reduz a força de contracção de todos os músculos, incluindo o coração, podendo, portanto, levar a uma diminuição das funções cardíaca e neuromuscular.

Existem vários factores que contribuem para o desenvolvimento de uma hipofosfatemia no doente crítico. Os fármacos podem alterar a concentração sérica de fosfato por um de três mecanismos: inibição da absorção do fosfato pelo tracto gastrointestinal, distribuição aumentada do fosfato aos tecidos e ossos ou aumento da eliminação deste pelo rim.^[26]

O fósforo é absorvido no intestino delgado, particularmente no jejuno.^[27] Os antiácidos que contenham hidróxido de alumínio na sua composição reduzem a sua absorção produzindo sintomas de depleção de fósforo. O mecanismo desta interacção pressupõe-se ser a ligação do alumínio ao fosfato, produzindo sais não absorvíveis.

O sucralfato contém aproximadamente 18% de alumínio na sua composição, que fica disponível após a toma oral para se ligar ao fósforo no tracto gastrointestinal, de um modo semelhante aos antiácidos que contêm alumínio.^[26]

As catecolaminas (ex.: adrenalina) parecem ser potentes estimuladores do movimento do fósforo do sangue para o espaço intracelular, o que pode reduzir drasticamente a concentração de fósforo no sangue.^[26] Têm sido descritos decréscimos na concentração sérica de fosfato após traumas e queimaduras, devido à grande produção endógena de catecolaminas. Diminuições na concentração sérica deste mineral foram também observadas com o uso de agonistas beta-adrenérgicos, como o albuterol e a terbutalina, fármacos usados no tratamento da asma.

Aproximadamente 80% do fósforo filtrado pelo rim é reabsorvido; os restantes 20% são excretados. A maior parte da reabsorção do fósforo (60 a 70%) ocorre no tubo proximal, na ansa de Henle não ocorre absorção.^[32] Esta reabsorção dá-se por transporte activo e é influenciada pelo pH urinário.

A acetazolamida, um inibidor da anidrase carbónica, é o diurético mais fosfatúrico possivelmente devido à sua capacidade de aumentar a excreção urinária de bicarbonato. Os diuréticos da ansa, como a furosemida, têm um efeito mínimo na excreção do fosfato, já que aqui praticamente não ocorre absorção. O pequeno efeito da furosemida na excreção de fósforo poderá ser resultante de alguma capacidade de inibir a actividade

da anidrase carbónica. Também os diuréticos tiazídicos têm um efeito irrisório na excreção do fósforo, pela mesma razão.^[32]

A teofilina também parece aumentar as perdas urinárias de fosfato e o tratamento com doses maciças deste fármaco pode resultar em hipofosfatémia, secundária a um aumento da concentração de catecolaminas na circulação.^[26]

Os glucocorticóides parecem aumentar as perdas urinárias de fósforo, devido a uma diminuição da reabsorção no tubo proximal e a terapêutica com estrogéneos também parece reduzir a sua reabsorção o suficiente para baixar significativamente a sua concentração sanguínea e, apesar de não ser importante ao ponto de produzir uma hipofosfatémia sintomática, o uso concomitante de outros fármacos passíveis de originar baixas na concentração de fósforo pode ter consequências significativas.^[26]

Também os fármacos antineoplásicos têm sido implicados no aparecimento de hipofosfatémia. A cisplatina parece aumentar a sua excreção renal; a ciclofosfamida e a doxorrubicina parecem interferir no seu metabolismo, apesar deste resultado poder representar um decréscimo na absorção intestinal.^[26]

A quantidade de fósforo habitualmente administrada na nutrição parentérica ronda os 10 a 20 mmol/litro (15 a 30 mg/kg/dia). Esta quantidade é, normalmente, suficiente em doentes com necessidades e função renal normais.^[33] O doente com hipofosfatémia pode necessitar de um suplemento de fósforo.

A hiperfosfatémia é um achado pouco frequente em doentes sem falência renal. As emulsões de lípidos endovenosas foram implicadas nesta complicação num estudo realizado com apenas um doente no qual os autores sugerem que os fosfolipídeos do ovo (um dos constituintes da emulsão) forneciam uma certa quantidade de fósforo ao doente, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de uma hiperfosfatémia.^[34]

Magnésio

O magnésio é o quarto catião mais abundante no corpo humano e o segundo no espaço intracelular. Cerca de 50 a 60% do total de 1000mmol do catião encontra-se nos ossos e apenas 1% do total está contido no espaço extracelular. A concentração normal de magnésio situa-se entre os 0,75 e os 0,95 mmol/l (1.5 – 1.9 mEq/l).^[35]

Este catião é essencial para a função de importantes enzimas, metabolismo celular, estabilização de membranas, condução nervosa, transporte de iões e actividade dos canais de cálcio.^[35] Durante a administração de suporte nutricional especializado, o magnésio é necessário no fabrico de novas células, pelo que se recomenda um aporte de

8 a 12 mEq/l e, de modo a possibilitar o anabolismo, uma quantidade de, pelo menos, 2 mEq por grama de azoto fornecido.^[16]

O rim é o principal órgão envolvido na regulação do magnésio. Cerca de 100 mg são diariamente excretados na urina e a reabsorção dá-se, principalmente, a nível da parte ascendente da ansa de Henle. No entanto, apesar do tubo distal ser responsável pela reabsorção de cerca de 10% do magnésio filtrado, é o principal local de regulação do catião. Embora o grande regulador desta reabsorção seja o próprio magnésio, vários factores, hormonais e não-hormonais, estão envolvidos na sua reabsorção, entre eles a hormona paratiróide, a calcitonina, o glucagon, a vasopressina, alterações no equilíbrio ácido-base e depleção de potássio.^[35]

A hipomagnesiémia é frequentemente encontrada em doentes com alcoolismo crónico, com malabsorção ou terapêutica medicamentosa que aumente as perdas renais. Cerca de 65% dos doentes internados em unidades de cuidados intensivos e 12% dos doentes internados noutros serviços apresentam hipomagnesiémia.^[35]

Vários fármacos têm sido associados a perdas renais de magnésio resultando em hipomagnesiémias. Uma hipomagnesiémia pode resultar em hipocaliémia e hipocalcémia, devido ao papel do magnésio na bomba ATPase sódio-potássio e hormona paratiróide (uma concentração de magnésio baixa reduz a quantidade de secreção desta hormona).

A anfotericina B, os aminoglicosídeos, diuréticos tiazídicos ou da ansa, os citostáticos ciclosporina e cisplatina são exemplos de fármacos relacionados com baixas significativas de magnésio corporal por espoliação renal deste ião.^[36-39] A cisplatina e a ciclosporina parecem interferir na capacidade de os túbulos renais reabsorverem o magnésio, resultando em grandes perdas urinárias. Os efeitos da lesão tubular e uma hipomagnesiémia podem persistir durante meses.^[20]

Os diuréticos tiazídicos ou da ansa inibem a reabsorção de magnésio, mas neste caso a baixa corporal de magnésio é pouco significativa, porque a depleção de volume conduz a um aumento da reabsorção no tubo proximal. A reabsorção deste ião está relacionada com o fluxo urinário, pelo que uma fluidoterapia parenteral a longo prazo (e conseqüente expansão de volume) pode resultar numa deficiência de magnésio.

A hipercalcémia diminui a reabsorção do magnésio, sendo a depleção deste catião frequentemente encontrada em doentes com elevadas concentrações séricas de cálcio, frequentes em situações de hiperparatiroidismo ou doença maligna.^[35]

O doente com suporte nutricional a fazer um ou mais destes fármacos terá necessidades acrescidas de magnésio. Uma monitorização atenta do doente, indicará se a quantidade de magnésio deve ser suplementada, adicionada nas soluções intravenosas, na bolsa de nutrição parentérica ou administrada em bólus intravenoso.

A hipermagnesiémia é rara e habitualmente iatrogénica. Pode ser devida a um excesso de suplementação de magnésio por via intravenosa, por exemplo, ou no caso de o doente receber catárticos ou antiácidos com magnésio na sua composição. Os doentes em risco são, principalmente, os idosos e doentes com desordens intestinais ou insuficiência renal.^[35]

Cálcio

Distúrbios na concentração sérica de cálcio podem ter efeitos profundos nas funções neurológica, gastrointestinal e renal.^[40]

O corpo humano de um adulto contém aproximadamente 1200 g de cálcio, isto é, cerca de 20 a 25 g por kg de peso corporal. A quase totalidade desse cálcio (99%) contribui para a formação do tecido ósseo e dos dentes e apenas uma pequena parcela (1%) se encontra nos tecidos moles e no fluido extracelular.^[41] A concentração de cálcio é regulada, em circunstâncias normais, dentro de limites muito próximos, por duas hormonas fundamentais no seu metabolismo, a hormona paratiroideia e a vitamina D. A calcitonina, terceira hormona com um papel activo nesta regulação, pode ter uma actuação efémera mas decisiva em situações que obriguem a uma reposição rápida de calcemia normal. Os principais órgãos envolvidos nesta rede complexa de acções e interacções são o intestino, o rim e o tecido ósseo.^[41]

A hipocalcémia é uma complicação pouco descrita na literatura. Ocorre quando há um fluxo de cálcio do compartimento extracelular, ou seja, quando a quantidade de cálcio diminui em tal quantidade, que não é repostada pelo intestino ou osso. É necessário ter em atenção valores falsos da concentração de cálcio, que podem dever-se à existência de hipoalbuminemia, pelo que deverão ser excluídos, através da medição do cálcio ionizado. Existem vários factores clínicos implicados na hipocalcémia; a existência de hipoparatiroidismo, doença maligna, insuficiência renal crónica, pancreatite aguda, choque séptico. Para o profissional nutricionista, as causas implicadas que têm mais significado são a hipomagnesiémia, a hiperfosfatémia e a deficiência em vitamina D. A hipocalcémia e a hipomagnesiémia frequentemente coexistem, e são normalmente

devidas ou a uma diminuição da absorção de cationes provenientes da nutrição ou porque esta não os fornece em quantidades suficientes.^[40]

A hipomagnesiemia diminui a secreção da hormona paratiroide e pode interferir com a sua acção periférica. A deficiência de vitamina D na nutrição pode por outro lado conduzir a uma diminuição da concentração sérica de cálcio.^[40]

Se uma hipocalcémia se encontra associada a uma elevação da concentração sérica da hormona paratiroide então a quantidade de cálcio fornecida na nutrição é insuficiente e por isso deve ser aumentada.

Dentro dos fármacos que aumentam a excreção de cálcio, temos a furosemida, a cisplatina, a anfotericina B e a pentamidina. Os fármacos que diminuem a concentração sérica de cálcio por malabsorção do electrólito são os aminoglicosídeos e o pentobarbital. Os corticoesteróides e a fenitoína aumentam simultaneamente a excreção e a malabsorção do cálcio.^[9]

4.2. Vitaminas e oligoelementos

Estes micronutrientes são constituintes essenciais da alimentação. Existe pouca informação acerca das necessidades de vitaminas e oligoelementos no doente crítico, devido às dificuldades na sua medição. Contudo, elas parecem estar acrescidas, devido a um aumento do metabolismo. O défice corporal pode já existir como resultado do aumento das perdas e reposição inadequada, pelo que é necessário um fornecimento maior. Em primeiro lugar porque, para além do aumento do metabolismo, pode existir malabsorção, que pode ser generalizada, devida a desordens da motilidade gástrica, perda da integridade da mucosa intestinal (por exemplo no doente celíaco ou com nutrição parentérica a longo prazo) ou de um micronutriente em particular (por exemplo da vitamina B12 na anemia perniciosa). Em segundo lugar, pode existir um aumento das perdas de micronutrientes hidrossolúveis, devido à existência de queimaduras, fistulas digestivas, diarreia, ou pela aspiração nasogástrica ou tratamento com diálise.

É difícil precisar as necessidades individuais de cada doente — embora na maior parte dos casos estas possam ser asseguradas pelos produtos de nutrição entérica ou soluções para nutrição parentérica —, no entanto alguns doentes podem manifestar carências, principalmente de zinco, selénio e vitaminas hidrossolúveis.^[42]

Apesar de vários fármacos terem potencial para interagir com várias vitaminas, apenas algumas destas interacções têm significado clínico.^[7]

O aumento da prevalência da tuberculose levou a um uso cada vez maior da isoniazida, cuja reacção secundária mais frequente é a nevrite (neuropatia) periférica e pode ser evitada pela administração profiláctica de piridoxina (10 a 50 mg/dia).

Tratamentos crónicos com cicloserina e penicilamina, que, tal como a isoniazida, inibem o metabolismo da piridoxina, estão também relacionados com situações de carência desta vitamina. A hidralazina, um anti-hipertensor, é também um seu antagonista.^[43]

Deficiências em ácido fólico foram descritas em doentes com colite ulcerosa, secundárias ao tratamento com sulfassalazina, que parece interferir com a absorção gastrointestinal de ácido fólico, inibindo o seu transporte intestinal. Se o doente está a receber nutrição parentérica, poderá ser adicionado ácido fólico (usualmente cerca de 1mg/dia) ao saco nutritivo. No caso de estar a receber nutrição entérica, poderá receber suplementos orais ou através da sonda.^[7]

O interesse terapêutico do metotrexato reside no facto de ser um inibidor do metabolismo do ácido fólico, fundamental para o metabolismo do ADN e dos aminoácidos, o que permite o seu uso como agente antineoplásico. Apesar de se pensar que a fenitoína, um anticonvulsivante, interfere na absorção do ácido fólico, a carência observada nos doentes que usam este fármaco pode ter origem no aumento da metabolização do ácido fólico. A pentamidina, fármaco de escolha no tratamento da pneumonia provocada pelo *Pneumocystis carinii* em doentes com SIDA, é também um antagonista do ácido fólico.^[11]

Num estudo realizado por Seligmann et al (em 1991), os autores correlacionaram uma maior prevalência de deficiência em tiamina em doentes com falência cardíaca congestiva submetidos a um longo tratamento com furosemida. Estes doentes tinham uma grande excreção urinária de tiamina. Seis destes receberam suplementos intravenosos de tiamina (100 mg, duas vezes por dia) e dos cinco submetidos a um ecocardiograma, quatro demonstraram uma melhor ejeção do ventrículo esquerdo.^[15]

A vitamina B12, estreitamente ligada às proteínas ingeridas, para poder ser absorvida necessita da degradação enzimática exercida pelo HCl e da pepsina no estômago. A supressão ácida exercida pelo omeprazole pode reduzir a actividade da pepsina, resultando numa malabsorção da cobalamina.^[44] Os antagonistas dos receptores H₂ da histamina por seu lado parecem reduzir também a absorção da cobalamina.

Os antibióticos de largo espectro de acção, como é o caso da tetraciclina, parecem diminuir a síntese de vitamina K pelo intestino. Este efeito parece não ser significativo,

a menos que o doente tenha uma prévia deficiência desta vitamina devido a doença hepática ou terapêutica com anticoagulantes, como a varfarina, um antagonista desta vitamina. Esta é uma interação importante, na medida em que pode desencadear hemorragias graves.^[11]

Existe pouca bibliografia acerca de carências de oligoelementos induzidas por fármacos. Sabe-se que os corticoesteróides diminuem a síntese e aumentam o catabolismo proteico, aumentando a excreção urinária de azoto, potássio e zinco. A excreção urinária de zinco, assim como a de cobre, é também aumentada pela penicilamina, que forma quelatos com estes oligoelementos, diminuindo significativamente a sua absorção. A neomicina, um antibiótico, danifica a mucosa intestinal, reduzindo a actividade de algumas enzimas, como as dissacarídeses, o que resulta numa diminuição da absorção de lípidos, hidratos de carbono, proteínas, vitaminas lipossolúveis (A,D e K), vitamina B12, cálcio e ferro.^[10] A terapêutica com antiácidos também pode ser uma das razões da carência de ferro. Isto porque a existência de um pH básico impede a passagem de ferro ferroso a férrico, não permitindo portanto a absorção do oligoelemento.

A quelação entre fármaco e nutriente é uma interação frequente. Os exemplos clássicos são os fármacos tetraciclina e fenitoína. A interação entre a tetraciclina e vários minerais, especialmente cálcio, ferro, zinco, magnésio e cobre, origina compostos insolúveis. A fenitoína parece formar compostos semelhantes com o ferro e o zinco e sais insolúveis com o cálcio e o magnésio.

Os diuréticos (tiazídicos e da ansa) aumentam a excreção renal de zinco; os diuréticos da ansa aumentam também a excreção renal de cloro.^[45]

4.3. Alterações na absorção e metabolismo de proteínas, hidratos de carbono e gorduras

A terapêutica farmacológica pode exercer efeitos importantes a nível do metabolismo dos nutrientes. Alguns destes efeitos são benéficos, como é o caso da diminuição na excreção de azoto (nitrogénio), e podem ser usados para modular este metabolismo.

Outros efeitos, contudo, poderão ser negativos, nomeadamente o aumento do catabolismo verificado durante a administração de esteróides. Alguns doentes críticos, apesar de estarem a receber aparentemente o suporte nutricional mais adequado, continuam no entanto a perder massa corporal. Permanece por enquanto pouco claro se

a imobilização por períodos de tempo longos é o principal factor responsável por esta incapacidade em atingir e manter um balanço azotado positivo.^[7]

Hidratos de carbono

Hiperglicemia - A hiperglicemia é uma complicação metabólica frequente. A hiperglicemia no doente com nutrição entérica pode ocorrer devido ao uso de produtos hipercalóricos, com um teor elevado de hidratos de carbono, sendo no entanto mais frequente em doentes com nutrição parentérica.^[46] Doentes com resistência à insulina, derivada da sua patologia subjacente ou existência não diagnosticada de diabetes, têm uma incidência elevada de hiperglicemia. Nestes doentes, quer a pesquisa de glicemia regular quer a administração de insulina, de acordo com um protocolo previamente definido, são imperativos. Os produtos de nutrição entérica mais ricos em lípidos e com baixo teor em hidratos de carbono são os mais adequados. No caso do doente estar a ser alimentado por via parentérica, a quantidade de glicose na mistura nutritiva deverá ser restringida.^[46]

Alguns fármacos podem ser os responsáveis quer pelo surgimento quer pelo agravamento da hiperglicemia. Os corticoesteróides, por exemplo, têm um efeito marcante no metabolismo dos hidratos de carbono e das proteínas. Esses efeitos dos glucocorticóides no metabolismo intermediário protegem os tecidos dependentes da glicose (como o cérebro e o coração) do jejum através, por um lado, da estimulação do fígado para produzir glicose através dos aminoácidos e do glicerol e, por outro estimulando por sua vez a deposição da glicose no fígado, sob a forma de glicogénio. Na periferia, os glucocorticóides diminuem a utilização de glicose, aumentam o catabolismo das proteínas e activam a lipólise, do que resultam aminoácidos livres e glicerol para a gliconeogénese. O resultado é a elevação dos níveis de glicose sanguíneos. É devido a estes efeitos no metabolismo da glicose que o tratamento com glucocorticóides pode piorar o controlo de doentes com diabetes e precipitar hiperglicemias em doentes predispostos.^[47] Existem outros fármacos que podem desencadear hiperglicemias em indivíduos saudáveis ou prejudicar o controlo metabólico de doentes diabéticos. Muitos destes fármacos têm efeitos directos nos tecidos periféricos que contrariam as acções da insulina, como por exemplo a adrenalina, os glucocorticóides e os contraceptivos orais. Outros desencadeiam hiperglicemias por inibição da secreção de insulina - é o caso da fenitoína, da clonidina (agonista alfa adrenérgico) e dos bloqueadores dos canais do cálcio, ou indirectamente

por depleção de potássio (que é necessário para a produção de insulina), como é o caso dos diuréticos.^[47, 48]

Estudos realizados em animais demonstraram que a ciclosporina diminui a síntese de insulina e aumenta o seu *clearance*, o que poderá explicar as hiperglicemias verificadas em doentes transplantados de fígado ou rim.^[49] Existem referências a outros fármacos que foram relacionados com hiperglicemias. As hormonas da tiróide, a pentamidina, o octreotide e o ácido nicotínico são alguns exemplos.^[48]

Hipoglicemia - A hipoglicemia pode ocorrer ocasionalmente, se a infusão de glicose é abruptamente descontinuada. Nestas condições, níveis endógenos elevados de insulina podem desencadear hipoglicemias. Esta complicação é no entanto perfeitamente evitável: quando se pára a nutrição, mantém-se a correr um soro glicosado.^[46]

Para além da insulina e dos antidiabéticos orais, as hipoglicemias induzidas por fármacos podem também dever-se aos antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos e aos salicilatos. Em doentes com diabetes, os antagonistas dos receptores beta adrenérgicos podem provocar hipoglicemias devido à sua capacidade de inibir os efeitos das catecolaminas na gluconeogénese e glicogenólise. Estes agentes podem também mascarar os sintomas mediados pelo sistema nervoso simpático associados à queda da glicose sanguínea (por exemplo tremores e palpitações).

Os salicilatos, por outro lado, exercem o seu efeito hipoglicémico por estimulação da sensibilidade das células beta do pâncreas para a glicose, aumentando a secreção de insulina. Os mecanismos dos os salicilatos na influência do metabolismo da glicose permanecem controversos, contudo estes fármacos parecem diminuir o *clearance* da insulina, reduzir a produção de glicose pelo fígado, inibir a gluconeogénese e aumentar a utilização periférica de glicose.^[48]

Existem outros fármacos com efeitos hipoglicémicos, tal como a pentamidina, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, os inibidores da monoamina oxidase, a quinina e a quinidina, o octreotide, a fluoxetina, a tetraciclina, os fibratos.^[48]

Alguns fármacos podem estar relacionados com o surgimento de hipoglicemias ou hiperglicemias. Este aparente paradoxo parece reflectir factores como a dose, o estado nutricional, a terapêutica com outros fármacos, a gravidade da doença, a idade e a reserva de células dos ilhéus pancreáticos do doente. Os bloqueadores beta adrenérgicos são um exemplo de um fármaco deste tipo. Por um lado, os bloqueadores beta parecem

aumentar a acção da insulina, inibir a lipólise e a fosforilação hepática. Estes efeitos têm sido observados em doentes em hemodiálise, doentes desnutridos e em alguns casos de disfunção hepática. Por outro lado, as hiperglicemias consequentes ao uso do fármaco parecem atribuir-se a uma diminuição da secreção de insulina e um aumento da produção de glicose pelo fígado e ao bloqueio da glicogenólise no músculo, que é mediada por adrenoceptores beta.^[48]

Malabsorção de nutrientes

Fármacos que tenham como efeito secundário náuseas, vómitos, diarreia, ou que provoquem danos na mucosa intestinal, originam uma malabsorção de nutrientes. Os fármacos antineoplásicos diminuem o apetite, a absorção e alteram o metabolismo. Entre os vários efeitos secundários da quimioterapia encontram-se a anorexia, náuseas, vómitos, xerostomia, intolerância à lactose, obstipação, diarreia, retenção de fluidos, toxicidade hepática. Alguns provocam ulcerações orais e intestinais por descamação, assim como estomatite e glossite. A malabsorção que assim se desenvolve pode continuar por um período mais ou menos prolongado após a suspensão do tratamento.^[11] Os citostáticos e as tetraciclinas inibem a síntese proteica.^[13] Os antibióticos podem originar diarreia e danificar a mucosa intestinal, um efeito secundário também característico dos anti-inflamatórios não esteróides.

A teofilina é um outro exemplo de um fármaco com acção negativa no metabolismo dos nutrientes. O uso de teofilina em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva parece estar directamente implicado no aumento de excreção urinária de 3-metilhistidina, facto que é muito importante na medida em que estes doentes são muito propensos a perda de peso.^[50]

Certos fármacos formam barreiras físicas que são responsáveis por situações de malabsorção. Assim, os laxantes contendo emolientes (óleos minerais ou fenolftaleína) dissolvem a gordura e as vitaminas lipossolúveis, o que faz com que boa parte destes nutrientes sejam excretados nas fezes.

O uso de fármacos inactivadores dos sais biliares afectam a digestão das gorduras e vitaminas lipossolúveis, diminuindo a biodisponibilidade destes nutrientes. A colestiramina é um desses fármacos, pois ao impedir a formação de micelas evita a reabsorção de sais biliares, sendo então menor a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis.^[11]

A ciclosporina é um fármaco imunossupressor, utilizado na prevenção da rejeição de órgãos no pós-transplante e tem uma grande influência no estado nutricional, sendo uma das consequências mais comuns a ocorrência de ganho de peso e hipertrigliceridemia. Deste modo, a quantidade de hidratos de carbono simples e lípidos na nutrição deve ser limitada.^[10]

4.4 Efeitos dos fármacos no gasto energético

Um dos objectivos da sedação do doente crítico é diminuir o seu metabolismo celular.^[51] A sedação reduz a resposta metabólica associada à agressão.^[52] A maior parte destes doentes tem um estado hipercatabólico secundário à resposta sistémica ao *stress*. Os níveis de catecolaminas estão aumentados, assim como a gluconeogénese e a glicogenólise e o seu balanço azotado pode ser negativo. É frequente existir febre e o consumo de oxigénio estar aumentado. Um doente agitado que esteja hiperventilado e taquicárdico utiliza mais oxigénio do que aquele de que necessita; neste caso, a sedação melhora o balanço aporte/consumo de O₂ por uma diminuição do seu consumo.^[51]

Os fármacos mais utilizados nas unidades de cuidados intensivos para sedação, controlo da ansiedade e dor são os opióides, as benzodiazepinas e o propofol.^[51]

Alguns estudos referem uma diminuição do gasto energético de doentes sedados. Um deles encontrou um gasto energético médio de $0,86 \times$ metabolismo basal em doentes profundamente sedados com pentobarbital, um barbitúrico, comparado com um gasto de $1,26 \times$ metabolismo basal em doentes sem sedação.^[53] Um outro, realizado em doentes com traumatismos cranianos, refere um gasto energético de 1833 ± 261 Kcal/dia durante sedação e de 2512 ± 486 Kcal/dia após a descontinuação desta.^[52]

A administração de morfina reduz o gasto energético nos doentes. Num estudo realizado não foi possível fazer uma comparação entre doentes sedados e não-sedados, porque todos eles recebiam morfina ou fentanil. Contudo, verificou-se que a dose de morfina estava positivamente correlacionada com o gasto energético em repouso e o gasto energético total e ambos aumentavam quando aumentava a gravidade do estado clínico. Parece que, quando o estado do doente se agrava, mais altas as doses de morfina e fentanil e do gasto energético, em repouso e total. Assim, o efeito atenuante da sedação/analgesia no gasto energético em doentes com traumatismos graves ou sepsis tem sido mascarado pelo resultante aumento do *stress*.^[54]

Se pensarmos que uma das grandes “regras” da nutrição artificial de hoje em dia é evitar a hipernutrição, facilmente se compreende que o uso da sedação tem de ser avaliado, quando se calculam as necessidades nutricionais. O uso da calorimetria indirecta é aconselhável em doentes graves, com politraumatismos, sepsis ou falência (disfunção) múltipla de órgãos. Na maior parte dos casos, 20 minutos de medição do gasto metabólico em repouso são suficientes para calcular o gasto energético total, enquanto as condições de *stress* e sedação intensa subsistem.^[54]

Alguns sedativos, para além de influenciarem o gasto energético, podem ter efeitos importantes, a considerar aquando do cálculo das necessidades do doente. O propofol está formulado numa emulsão aquosa com lípidos (10mg/ml de óleo numa emulsão de água). O conteúdo em óleo de soja do propofol 1% é semelhante ao da emulsão lipídica Intralipid® a 10% (1 ml = 1,1 Kcal); não existe diferença entre os seus efeitos no metabolismo dos lípidos.^[55] A infusão de propofol 1% em doentes críticos, quando administrada em simultâneo com uma mistura nutritiva de nutrição parentérica, tem sido associada com um aumento da concentração de triglicerídeos, que, ao fim de dez dias, se encontra quatro vezes maior.^[56] Se o propofol é administrado em simultâneo com a nutrição parentérica, a carga lipídica total pode exceder a capacidade hepática máxima para metabolizar a gordura exógena e, deste modo, resultar num *fat overload*. Isto é agravado pelo facto de a capacidade de utilização dos lípidos estar modificada em doentes críticos, devido a alterações enzimáticas ou das vias metabólicas. A concentração baixa de albumina nestes doentes parece interferir com a lipólise, conduzindo a uma acumulação de triglicerídeos.

De modo a minimizar o potencial aumento dos triglicerídeos, o conteúdo calórico da infusão de propofol deve ser incluído no cálculo das necessidades lipídicas dos doentes que recebam nutrição entérica ou parentérica.^[51]

Foi recentemente desenvolvida uma preparação mais concentrada do fármaco – o propofol 2% (20 mg/ml). Esta solução apresenta as vantagens de ter metade da carga lipídica e ser necessário um menor volume do fármaco para sedar o doente. Parece também não exercer efeitos tão significativos no aumento da concentração de triglicerídeos, embora neste campo sejam ainda necessários mais estudos comprovativos deste facto.^[55]

Os bloqueadores neuromusculares incapacitam o doente de se mover e parecem reduzir o gasto energético em doentes críticos. Contudo, num estudo realizado por Robertson *et al* (em 1984), o gasto energético total de doentes farmacologicamente “paralisados” era

significativamente mais alto do que o gasto energético em repouso e ambos os gastos eram maiores nestes doentes, comparativamente aos doentes “não paralisados”. A diferença entre o gasto energético em repouso e o gasto energético total em ambos os grupos de doentes era muito semelhante: 120 kcal/dia.

Este aumento do gastos energéticos — em repouso e total — nos doentes farmacologicamente paralisados poderá ser explicado pela maior gravidade do estado destes doentes.^[54]

4.5. Farmacoterapia e complicações gastrointestinais

A incidência de intolerância gastrointestinal é elevada em doentes críticos (numa unidade de cuidados intensivos) a fazerem nutrição entérica. Esta intolerância traduz-se num aumento do resíduo gástrico, vômitos e regurgitação da dieta.

Num estudo realizado por J. C. Montejo e o SEMIUC Metabolic Working Group (em 1995), verificou-se que, num total de 37 unidades de cuidados intensivos e 400 doentes a fazerem nutrição entérica durante cerca de um mês, 56,25% dos doentes tinham complicações gastrointestinais e destes, 56,5% tinham intolerância gastrointestinal, 15,7% obstipação, 14,7% diarreia e 13,2% distensão abdominal.^[57]

A terapêutica farmacológica pode estar directamente na origem ou exacerbar algumas destas complicações.

Intolerância gastrointestinal

Apesar do início precoce da alimentação entérica ser desejável no doente crítico, isto pode não ser possível devido a um inadequado esvaziamento gástrico, que, por sua vez, pode originar regurgitação e aspiração do conteúdo gástrico.^[58] Este aumento do resíduo gástrico pode ter vários factores na sua origem — factores relacionados com a ingestão, com a dieta, alterações patológicas, factores neuro-endócrinos ou farmacológicos. Existem vários fármacos que podem inibir o esvaziamento gástrico, como os analgésicos, os anestésicos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, antiácidos, anti-hipertensores, anti-histamínicos.^[59]

Os fármacos mais utilizados na estimulação da função gastrointestinal e absorção da nutrição entérica são o cisapride, a metoclopramida e a eritromicina.

A metoclopramida bloqueia os receptores da dopamina no tracto gastrointestinal, acelerando o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal. Apresenta, contudo, a

desvantagem de poder originar efeitos extrapiramidais. O cisapride não exerce qualquer efeito nos receptores da dopamina, mas aumenta a libertação de acetilcolina, elevando deste modo a actividade “propulsora” no tracto gastrointestinal. O uso deste fármaco tem sido limitado devido a algumas interacções com outros fármacos, como é o caso dos antibióticos do grupo imidazole.^[60]

A eritromicina simula o efeito da motilina (hormona gastrointestinal), aumentando a motilidade gastrointestinal, promovendo, portanto, a absorção da alimentação. É importante salientar, contudo, que ainda não está provada a sua eficácia na absorção da alimentação e que o seu uso pode contribuir para o desenvolvimento de microrganismos resistentes.^[60]

Infelizmente, ainda não há certezas acerca do uso destes fármacos com este propósito. Como a consequência de uma falência na absorção da nutrição entérica é o recurso à alimentação parentérica, são necessários mais estudos conclusivos nesta área.

Diarreia

A diarreia continua a ser uma complicação importante no doente a fazer nutrição entérica. Dado existirem várias definições de diarreia, a sua prevalência em diversos estudos efectuados é controversa.^[7] A sua etiologia é complexa, existindo uma série de factores que podem contribuir para o desenvolvimento de diarreia. Pode estar relacionada com a velocidade de administração, temperatura e a hiperosmolaridade do produto de nutrição entérica (> 500 mosm/l) ou à contaminação deste. Por outro lado, pode dever-se a uma redução da capacidade de absorção do intestino, distúrbios na absorção dos lípidos, ao défice de lactose ou à terapêutica medicamentosa.^[6] Num estudo efectuado, concluiu-se que esta é a causa mais frequente de diarreia em doentes com suporte nutricional entérico. Aproximadamente 80% dos casos de diarreia eram devidos a fármacos ou ao aparecimento de colite pseudomembranosa secundária a antibioterapia.^[61]

Aproximadamente um terço dos doentes admitidos numa unidade de cuidados intensivos desenvolvem diarreia durante o tempo de hospitalização. Esta pode conduzir a outras complicações, como depleções de volume e infecções, aumentando significativamente os custos do tratamento.^[62]

Um dos fármacos mais relacionados com esta complicação é o sorbitol, que entra na constituição de vários medicamentos pediátricos (na forma líquida), em substituição do açúcar e do álcool. Dado ser um poliálcool, não tem as propriedades metabólicas do

açúcar, mas mantém as propriedades de solubilização de fármacos de um “álcool”. O volume de fármaco necessário para um adulto pode atingir uma quantidade de sorbitol tal que desencadeie uma diarreia osmótica. Edes e colaboradores (em 1995) estudaram a diarreia em doentes a fazer nutrição entérica e constataram que 48% das causas de diarreia estavam relacionadas com o conteúdo de sorbitol de várias formas líquidas de fármacos - incidência particularmente elevada devido ao conteúdo de sorbitol de soluções de aminofilina. Em todos os casos, a diarreia subsistiu até ser interrompida a medicação, sendo de salientar no entanto que o recomeço da alimentação entérica foi sempre bem tolerado, tendo por outro lado cessado a diarreia.^[61] Por esta razão, há que ter em consideração a quantidade de sorbitol nos fármacos prescritos ao doente, tanto mais que esta nem sempre vem quantificada no rótulo.

A administração de magnésio (ex.: antiácidos) também deverá ser avaliada em doentes que desenvolvam intolerância gastrointestinal nas unidades de cuidados intensivos.^[63] Sabe-se que quantidades excessivas de magnésio a nível gastrointestinal podem levar a diarreia osmótica. No caso de se pretender diminuir, ou até mesmo suspender, a quantidade de magnésio, poder-se-á considerar uma mudança para outro antiácido, como o hidróxido de alumínio ou um bloqueador dos receptores H₂ da histamina. Este, porém, também tem sido associado à ocorrência de diarreia em doentes críticos a fazer alimentação por sonda, devido ao facto de diminuir a quantidade de ácido gástrico, criando um ambiente propício à colonização no intestino das bactérias da parte superior do tubo digestivo.^[64] A frequente administração de ranitidina ou cimetidina nestes doentes, como terapêutica profiláctica das úlceras de *stress*, deverá ser tomada em consideração, no caso da ocorrência de diarreia.

A diarreia poderá também ser devida a medicações hiperosmolares, particularmente soluções de electrólitos.^[65] A administração destes fármacos através da sonda de alimentação ou de uma jejunostomia poderá levar a cargas osmolares demasiado altas no tracto gastrointestinal, pelo que será aconselhável mudar as formulações ou diluir as preparações líquidas.

A maioria dos antibióticos usados no combate às infecções bacterianas têm sido responsáveis pelo aparecimento de colite pseudomembranosa. Doentes que desenvolvam diarreia ou fezes muito aquosas deverão fazer pesquisa de *Clostridium difficile* nas fezes. Apesar de não existir qualquer contra-indicação para a nutrição entérica em doentes com colite pseudomembranosa, muitas vezes a nutrição é

interrompida por um ou dois dias, enquanto a doença é tratada com vancomicina ou metronidazole.^[7]

Num estudo recente de M. DeMeo *et al* (1998), avaliou-se o efeito de uma resina permutadora de aniões na diarreia associada à nutrição entérica. Os autores adiantam a hipótese de o atraso na instituição da nutrição, e, portanto, de um jejum prolongado, resultar numa anormal homeostasia dos ácidos biliares. Quando se inicia a nutrição, há um excesso de ácidos biliares, o que leva a uma malabsorção destes, surgindo por conseguinte a diarreia. A administração de um fármaco que fixe os ácidos biliares no lúmen intestinal, como o cloridrato de colestipol, por resultar numa excreção fecal aumentada destes ácidos, parece ter resultados positivos no controlo da diarreia.^[6] Tem sido sugerida a administração de *lactobacillus* ou *saccaromyces* ao doente a fazer antibioterapia, de modo a prevenir o crescimento excessivo de microrganismos patogénicos, mas, no entanto, a sua eficácia permanece ainda pouco clara.^[6]

As implicações da diarreia no doente que faz nutrição entérica são significativas. A combinação da doença com o aumento de perdas entéricas, com a malabsorção e com os efeitos colaterais da medicação, associados a um eventual fornecimento inadequado, poderá resultar em deficiências nutricionais que se agravam com a persistência desta situação. A determinação das causas de diarreia vai levar à decisão sobre o tratamento e à prevenção da recorrência. É aconselhável, por esta razão, e antes de se proceder à suspensão completa da dieta, analisar o efeito dos passos intermédios, como a mudança no tipo de dieta (ex.: fórmula entérica isotónica, isenta de lactose e com fibras solúveis) ou a diminuição do ritmo de infusão¹.

A existência de um protocolo para o controlo da diarreia na nutrição entérica facilita o trabalho do grupo de nutrição artificial e beneficia o doente, que terá a sua alimentação suspensa apenas em última instância e cuja grande prioridade será assegurar as suas necessidades nutricionais.

Obstipação

É uma complicação que pode ocorrer com relativa frequência, devido ao aumento da absorção hídrica intestinal em doentes com uma volemia inadequada.

Para além de poder ser uma complicação da patologia do doente, a obstipação pode ter

1- Amaral, T. Controlo dietético das diarreias. II Jornadas de nutrição artificial, Porto, 13 e 14 de Novembro de 1997 (comunicação pessoal).

outros factores causais, sendo os mais significativos um aporte hídrico insuficiente, uma dieta pobre em resíduos, a inactividade e o efeito obstipante de alguns fármacos. Entre estes, encontram-se os analgésicos e os anestésicos, antiácidos contendo cálcio ou alumínio, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antidepressores, diuréticos. Mas também o uso abusivo de laxativos pode por si só ter um efeito obstipante.^[59]

Outras complicações gastrointestinais

Outros fármacos têm sido conotados na etiologia de doenças do aparelho gastrointestinal, doenças essas que podem interferir com a normal ingestão e metabolismo dos nutrientes. A esofagite e a pancreatite secundárias à terapêutica medicamentosa podem aumentar substancialmente a morbidade dos doentes. Os estrogéneos conjugados, os diuréticos tiazídicos, a azatioprina, a furosemida e a cisplatina são exemplos de fármacos relacionados com o desenvolvimento de pancreatite. Por outro lado, o cloreto de potássio, a tetraciclina e a aspirina são exemplos de fármacos responsáveis pelo desenvolvimento de esofagite.^[7]

5. Agentes anabólicos e o suporte nutricional

No decurso da nutrição artificial do doente crítico, é frequente tentar-se manipular farmacologicamente o seu metabolismo, durante o estado de agressão, porque a nutrição, por si só, é incapaz de contrariar o estado hipercatabólico do doente.

Em alguns casos conseguem-se resultados positivos, como a diminuição da proteólise (anti-inflamatórios não-esteróides, antipiréticos), redução do gasto energético (sedação e relaxamento); noutros, contudo, os resultados são negativos, como por exemplo quando há um aumento do catabolismo proteico (corticóides, catecolaminas).

Neste sentido têm sido realizadas, nos últimos anos, investigações sobre um restrito número de fármacos, basicamente hormonas e citocinas, que interferem com o metabolismo dos nutrientes.^[67]

Insulina

É uma hormona anabólica que aumenta a síntese e inibe a degradação proteica (músculo esquelético). Aumenta a captação de glicose (tecido adiposo, músculo esquelético) e a lipogénese (tecido adiposo), diminuindo a lipólise. Aumenta também a síntese de glicogénio e inibe a glicogenólise, a nível do fígado.

O aporte de insulina ao doente hipercatabólico é importante, de modo a assegurar-se uma glicemia inferior a 200-250 mg/dl.

Alguns estudos referem uma redução nas perdas azotadas (nitrogénio) com a administração de insulina a doentes críticos não-diabéticos; outros, no entanto, salientam uma redução marcada no catabolismo proteico e produção de ureia com a administração regular de altas doses de insulina regular (200 a 600 unidades por dia ou 2 a 20 unidades por hora, respectivamente).^[67]

A utilização terapêutica de insulina pode ser eficaz na redução das perdas proteicas em certos grupos de doentes catabólicos. As principais limitações desta abordagem relacionam-se principalmente com o risco de hipoglicemia, desequilíbrios electrolíticos derivados do “desvio” do potássio, fósforo e magnésio para o espaço intracelular e a retenção de líquidos (fluidos) devido à acção desta hormona na homeostasia do sódio².

Esteróides anabólicos

Têm sido publicadas surpreendentes investigações acerca dos efeitos clínicos e metabólicos dos esteróides anabólicos no suporte nutricional. Contudo decorrem ainda estudos destas hormonas em doentes catabólicos (por exemplo em doentes com SIDA, infecções crónicas, queimaduras, pós-operatórios e falência renal crónica). O resultado destes estudos ajudará a definir o uso de hormonas como a testosterona e a oxandrolona, que estão aprovadas pela FDA para uso em adultos.

Uma série de estudos realizados em doentes com hepatite alcoólica aguda demonstram que a oxandrolona, em combinação com nutrição entérica oral, é responsável quer pela melhoria clínica quer pelos parâmetros nutricionais desses doentes. Entretanto estudos mais recentes constataam estas melhorias em doentes queimados.

Os doentes com SIDA e outros estados catabólicos exibem frequentemente baixos níveis plasmáticos de testosterona; o restabelecimento dos níveis desta hormona parece melhorar o ganho de peso e outros parâmetros nutricionais em doentes desnutridos com SIDA².

Bloqueio das hormonas catabólicas

O bloqueio do efeito das catecolaminas sobre adrenoceptores alfa não tem mostrado resultados positivos; o bloqueio beta, contudo, parece ser mais benéfico, porque facilita o controlo da hiperglicemia. O bloqueio da libertação de hormonas catabólicas (por exemplo na anestesia epidural) só exerce a sua acção durante a agressão cirúrgica. No

geral, estes efeitos parecem ser pouco relevantes, não justificando a sua utilização clínica.^[67]

Hormona de crescimento e factor de crescimento da insulina (IGF-1)

Os efeitos da hormona de crescimento são bem conhecidos: estimula a síntese e reduz o catabolismo proteico. Assim, há uma melhoria do balanço azotado, mesmo em doentes com nutrição parentérica hipocalórica, obesos com dieta hipocalórica, doentes com traumatismos e grandes queimados; facilita a reparação da mucosa intestinal e a absorção dos nutrientes; melhora a cicatrização de feridas e a reparação dos tecidos (especialmente em crianças com grandes queimaduras); melhora a utilização de energia endógena e exógena; mantém e melhora a força muscular esquelética após doença; ajuda ao crescimento, reparação e função de órgãos específicos; palia os efeitos negativos das catecolaminas endógenas e exógenas; pode diminuir a taxa de infecções por melhoria da função imune (pós-operatório) e o tempo de internamento hospitalar.^[67]

A hormona de crescimento também estimula a lipólise, diminui a produção de ureia e aumenta os níveis plasmáticos de insulina, devido à resistência à insulina na homeostasia da glicose².

Estudos realizados em doentes não críticos (ex.: pós-operatórios, doenças gastrointestinais como pancreatite crónica ou cirrose) demonstram, em geral, uma melhoria marcada na utilização da nutrição, entérica ou parentérica, mesmo quando se está a administrar uma dieta hipocalórica².

No caso do doente crítico, estudos realizados com o propósito de avaliar o tratamento, a curto prazo, com esta hormona indicam um aumento da mortalidade, por razões ainda desconhecidas. Estes resultados, porque são alarmantes, obrigam a uma avaliação cuidadosa das possíveis razões que estejam na origem desta resposta adversa. Por esta razão, o uso desta hormona em unidades de cuidados intensivos para indicações não aprovadas pela FDA deve ser descontinuado, pelo menos até que estes factos sejam conhecidos e comprovados.^[68]

Como limitações ao uso desta hormona destacam-se a capacidade de causar hiperglicemia e resistência à insulina, que se pode tornar severa em doentes com diabetes ou intolerância à glicose, retenção de fluidos e sódio e estimulação do crescimento neoplásico.^[67, 68]

Conhecidos estes problemas, e sabendo que outros, ainda desconhecidos, poderão eventualmente surgir com o uso desta hormona, torna-se imperativo seleccionar e monitorizar cuidadosamente os doentes que a recebam em investigações futuras².

Os estudos acerca da administração de IGF-1, isoladamente ou associada à hormona de crescimento, ainda não são conclusivos. Este factor de crescimento parece, contudo, apresentar a vantagem de reduzir a hiperglicemia.^[67, 68]

6. Influência do estado nutricional na farmacocinética

Mudanças no estado nutricional ou o uso de suporte artificial podem provocar, por sua vez, alterações na farmacocinética.

A desnutrição parece resultar em alterações na absorção, metabolismo, distribuição e excreção dos fármacos, incluindo alterações no metabolismo hepático e volume de distribuição.^[7] Durante o processo da desnutrição, produzem-se alterações no tracto gastrointestinal, que se repercutem na absorção dos nutrientes e de vários fármacos, na flora bacteriana e no metabolismo intestinal, diminuindo a sua biodisponibilidade.^[13]

Outro tipo de alterações características da malnutrição são as relacionadas com a composição corporal, que alteram a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas e, portanto, o seu volume de distribuição.

A albumina é a maior proteína transportadora de muitos princípios activos. Quando a sua concentração diminui, dá-se um aumento da fracção livre do fármaco, o que se pode traduzir num efeito tóxico (por exemplo o caso de íleo paralítico devido aos antidepressores tricíclicos).^[13]

O fígado é o principal órgão envolvido no metabolismo dos fármacos e certas deficiências nutricionais podem provocar alterações nos sistemas enzimáticos microsossomais. Alguns estudos conduzidos em crianças concluem que a desnutrição resulta numa diminuição do metabolismo hepático. Em adultos desnutridos, este metabolismo é normal ou está aumentado nos casos de malnutrição leve ou moderada e está diminuído nos casos de malnutrição calórico-proteica severa.^[7, 69]

No que se refere à excreção dos fármacos, as alterações derivadas da desnutrição manifestam-se através de uma urina hipotónica e ácida, diminuição do fluxo sanguíneo

2 - Ziegler TR. Anabolic agents in nutritional support. 22nd Clinical Congress of ASPEN 1998, Florida, January 18-21 (Program book).

renal e filtração glomerular e diminuição da capacidade de concentração da urina. A excreção dos fármacos diminui em doentes gravemente desnutridos e aumenta em doentes com desnutrição leve ou moderada. Isto deve-se, principalmente, à diminuição da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.^[13]

7. Principais alterações na farmacocinética devidas à existência de patologia grave

Falência gastrointestinal

A falência gastrointestinal no doente crítico pode alterar a farmacocinética de vários modos. Em primeiro lugar, há uma perda da mais comum e conveniente via de administração dos fármacos, a via enteral. Na maior parte dos casos, devido à diminuição da motilidade gastrointestinal, como consequência de cirurgia, falência de órgãos (sepsis) ou devido à administração de opióides para analgesiar o doente. A administração de agentes procinéticos, como será mencionado mais adiante, melhora a estase gástrica e a absorção gastrointestinal dos fármacos. Por outro lado, o pH das secreções gastrointestinais pode ser alterado por vários factores, principalmente pelo uso de antagonistas dos receptores H₂ da histamina (para evitar as frequentes úlceras de *stress*) e pela disfunção pancreática.

Por último, a redução dos níveis sanguíneos de albumina, devido à redução do aporte proteico e/ou redução da síntese hepática, pode conduzir ao aumento da concentração da fracção livre de vários fármacos e, deste modo, aumentar o seu efeito, podendo resultar em toxicidade. Por outro lado, a nutrição do doente crítico é muitas vezes desequilibrada e desajustada, conduzindo a deficiências que afectam o metabolismo dos fármacos.^[70]

Disfunção hepática

O fígado é o principal órgão de metabolização de vários fármacos. A existência de disfunção hepática pode conduzir a uma diminuição da depuração de vários fármacos. O tipo de nutrição ou, inversamente, o facto de não se alimentar o doente, assim com a resposta ao *stress* do doente crítico podem ter um impacto significativo no metabolismo hepático.

A existência de patologia grave é acompanhada, muitas vezes, de um aumento das proteínas de fase aguda, como a alfa-1 glicoproteína ácida e redução da concentração plasmática de albumina. O *clearance* dos fármacos que têm ligação significativa a estas proteínas sofre, deste modo, alterações importantes. Quando a disfunção hepática é

grave, aumenta a importância dos locais extra-hepáticos de metabolização dos fármacos, como o intestino e o pulmão.^[70]

Falência cardiovascular

O impacto da falência cardiovascular na farmacocinética traduz-se de vários modos. Em primeiro lugar, há uma redução da perfusão sanguínea do fígado e do rim, o que resulta numa diminuição da depuração dos fármacos. Os mecanismos de homeostasia tentam manter a corrente sanguínea no coração, cérebro e músculo, em detrimento do rim e do fígado. Por outro lado, há uma diminuição da absorção enteral dos fármacos, devido à menor perfusão sanguínea dos órgãos. A retenção de fluidos aumenta o volume de distribuição dos fármacos, alterando ambos o seu *clearance* e efeito pretendido.^[70]

Falência respiratória

A hipoxémia pode ter efeitos profundos a nível das enzimas hepáticas responsáveis pela metabolização dos fármacos. A falência respiratória pode ser acompanhada de acidose ou alcalose metabólicas, que afectam o pH do fluido tubular renal, o que poderá alterar o *clearance* de fármacos sensíveis ao pH.

A ventilação mecânica aumenta a pressão torácica, activando os mecanismos de homeostasia que fazem aumentar a água intra e extravascular e, portanto, o volume de distribuição dos fármacos.^[70]

Falência renal

O rim é o órgão responsável pela excreção dos metabolitos resultantes da metabolização dos fármacos. No doente com falência renal, estes metabolitos (que poderão ser farmacologicamente activos) podem-se acumular, resultando em toxicidade. Por outro lado, a distribuição dos fármacos também é afectada. A retenção de fluidos é uma característica quer da falência renal aguda quer da crónica, com as consequentes alterações da água corporal total e volume de distribuição dos fármacos.^[70]

Desordens musculares

O músculo esquelético é profundamente afectado pela existência de patologia grave, devido à existência de hipercatabolismo e miopatias e neuromiopatias associadas.

Alguns fármacos, como por exemplo os corticoesteróides, podem ter uma taxa de eliminação alterada (e, portanto, uma duração de acção mais prolongada), o que pode exacerbar não só a neuromiopia como as perdas musculares. A rabdomiólise devida à falência renal pode, indirectamente, alterar a excreção dos fármacos.^[70]

Falência endotelial

As queimaduras e a síndrome da resposta inflamatória sistémica resultam num aumento da água corporal total e do fluido intersticial, com consequentes edemas hepáticos e renais, influenciando, deste modo, o V_z e o *clearance* dos fármacos. No doente queimado, existem perdas proteicas através da queimadura. A homeostasia da água e do sódio e os níveis séricos de proteínas são afectados, resultando em alterações da ligação plasmática do fármaco às proteínas e do seu volume de distribuição.^[70]

Disfunção endócrina

No doente crítico podem existir alterações significativas de função hormonal. A resposta ao *stress*, associada ao aumento da concentração de catecolaminas e de cortisol, influencia a farmacocinética através de alterações do débito cardíaco e retenção de fluidos. O *stress* influencia também a concentração plasmática de proteínas e, deste modo, aumenta a fracção livre do fármaco. Estas alterações podem também ser devidas à administração de fármacos, como as catecolaminas ou esteróides ao doente crítico. A existência de patologia da tiróide ou de diabetes também influencia a farmacocinética.^[70]

8. Efeitos da nutrição na terapêutica medicamentosa

Os alimentos e os nutrientes podem alterar a biodisponibilidade, a distribuição e o metabolismo dos fármacos através de interações no tracto gastrointestinal, alteração do metabolismo hepático e taxa de excreção renal e por competição para a ligação às proteínas plasmáticas.^[14]

Para que a alimentação tenha um impacto significativo na farmacocinética de um fármaco e para que o resultado seja clinicamente significativo, as alterações na absorção e biodisponibilidade do fármaco têm de ser marcadas e a sua janela terapêutica tem de ser restrita. Quando isto acontece, a ingestão de nutrientes que aumentem a absorção e diminuam o *clearance* hepático e renal pode pôr em causa o bem-estar do doente e até mesmo a sua vida, devido ao risco de intoxicações que acarretam. Por outro lado, certos nutrientes que possam diminuir a absorção e aumentar a depuração hepática e renal de um fármaco podem desencadear uma falha na terapêutica medicamentosa, por minimizarem a sua eficácia.^[14]

Absorção

A absorção de um fármaco pelo tracto gastrointestinal depende de vários factores associados ao processo digestivo e envolve a taxa de esvaziamento gástrico, a secreção de ácidos gástricos e de sais biliares, a formação de complexos e o fluxo sanguíneo esplâncnico.^[14] Dependendo do tipo de interacção, a absorção dos fármacos pode ser aumentada, reduzida, retardada ou não afectada pelos alimentos, nutrientes ou outros constituintes da dieta.^[10]

Uma diminuição na velocidade de esvaziamento gástrico e, portanto, um atraso na passagem de um fármaco para o intestino pode ser devida ou exacerbada pelo consumo de refeições a temperaturas altas, de maior viscosidade ou maior conteúdo de gordura.^[10, 14] Isto pode ser favorável, por exemplo, na absorção de fármacos cuja solução tenha um pH básico, porque a sua exposição aos ácidos do estômago é maior (ex.: hidralazina), mas, por outro lado, os fármacos cuja solução tenha um pH mais ácido podem ser degradados e inactivados antes de alcançarem o seu local de absorção no intestino (ex.: L-dopa).^[10]

A interacção física ou química entre certos nutrientes e fármacos pode comprometer a absorção destes. Por exemplo a absorção de tetraciclina é reduzida quando ingerida em simultâneo com alimentos ou suplementos com cálcio, magnésio, ferro ou zinco, devido à sua quelação com estes minerais. A metildopa, penicilamina e o captopril são exemplos de outros fármacos que formam quelatos com minerais, neste caso com o ferro.

A formação de geles ou de precipitados pode ocorrer com os componentes da alimentação entérica, reduzindo a absorção do fármaco ou do nutriente e/ou obstruindo a sonda de alimentação.^[11]

As suspensões e soluções são menos influenciadas pela presença de nutrientes porque não dependem da taxa de dissolução e podem passar mais facilmente do estômago para o intestino.^[10]

Metabolismo

O metabolismo dos fármacos, a nível intestinal e hepático, é influenciado pela composição da dieta.^[11] Pode estar alterado em estados de deficiências nutricionais ou manipulação dietética, devido à influência das relativas quantidades de proteínas, hidratos de carbono e gorduras na actividade do sistema de oxídases de função mista hepáticas.^[10] As dietas hiperproteicas aumentam o metabolismo dos fármacos,

principalmente por uma indução deste sistema, ao contrário do que acontece com as dietas hipoproteicas, que o retardam ou diminuem.^[10, 11]

Investigações conduzidas nesta área indicam que a mudança de uma dieta hiperproteica para hipoproteica (de 44% para 10% do valor calórico total) e de uma dieta rica em hidratos de carbono para outra pobre no mesmo nutriente (70% para 35%) influencia significativamente o *clearance* metabólico dos fármacos utilizados no estudo – a antipirina e a teofilina. Estes fármacos têm, em jejum e no indivíduo saudável, uma absorção rápida e completa. Durante estas manipulações dietéticas, a semivida plasmática de ambos foi substancialmente reduzida e a taxa de depuração significativamente aumentada durante o período em que se introduziu a dieta hiperproteica, pelo que se conclui que os fármacos são metabolizados mais rapidamente quando se administra uma dieta rica em proteínas.^[14]

O conhecimento do efeito dos diversos nutrientes no metabolismo dos fármacos é essencial para a prevenção de níveis subterapêuticos ou, no sentido oposto, tóxicos, do mesmo. Num estudo realizado em crianças asmáticas hospitalizadas, às quais era administrada teofilina, verificou-se que os episódios de crise eram menos frequentes quando a dieta era rica em hidratos de carbono (78% do valor calórico total) e hipoproteica (0,5 g/kg peso corporal). Quando se alterou a proporção destes nutrientes na alimentação, a semivida plasmática do fármaco teve uma redução marcada – de 8 para 5 horas. Deste modo, a redução da quantidade proteica na alimentação de doentes a fazer terapêutica com teofilina tem uma importante vantagem terapêutica. De um modo semelhante, uma nutrição hipoproteica é importante no tratamento de doentes com a doença de Parkinson. A levodopa é usada nestes doentes pela sua acção dopaminérgica. Como a sua estrutura química é similar à dos aminoácidos, o fármaco compete com estes a nível do intestino delgado, pelo que a sua biodisponibilidade pode estar comprometida.^[14]

Os lípidos também parecem ter um papel importante na manutenção da função hepática. Mais especificamente, a deficiência de ácidos gordos essenciais manifesta-se através de reduções marcadas nos níveis de citocromo P-450 e uma subsequente diminuição do metabolismo hepático.^[14]

Distribuição

Após o metabolismo hepático, o fármaco entra na circulação sistémica. Um dos factores que determinam a sua distribuição para os órgãos-alvo é a sua ligação plasmática às

proteínas. Apesar da albumina ser, quantitativamente, o maior componente plasmático na ligação aos fármacos, existem outras proteínas (globulina, transferrina, ceruloplasmina, glicoproteínas, alfa e beta-lipoproteínas) que exibem afinidades específicas e não específicas para uma variedade de fármacos ácidos, básicos e lipofílicos. As alterações na ligação plasmática dos fármacos devidas à nutrição tornam-se clinicamente significativas quando, em condições fisiológicas normais, a ligação é substancial (> 90%), o volume de distribuição é reduzido e o fármaco tem uma janela terapêutica restrita.^[14]

No que diz respeito à nutrição, os moduladores fisiológicos mais importantes na ligação do fármaco às proteínas parecem ser os ácidos gordos.^[14] Em doentes com diabetes, em jejum prolongado ou *stress* fisiológico, a concentração de ácidos gordos livres aumenta. A afinidade dos fármacos com pH (em solução) ácido para a albumina pode variar, dependendo da concentração de ácidos gordos livres. Em estudos efectuados *in vitro*, verificou-se que quando a relação ácidos gordos/albumina era inferior a 3,5, a ligação de fármacos com pH (em solução) ligeiramente ácido (salicilatos, clorotiazida, metotrexato, fenitoína) à albumina aumenta (efeito cooperativo). Inversamente, uma relação superior a 3,5 resulta numa redução marcada da ligação (efeito competitivo).^[14]

Excreção

As dietas hipoproteicas, porque diminuem o fluxo sanguíneo renal e o *clearance* da creatinina, reduzem a depuração de certos fármacos, aumentando o risco de toxicidade.^[11] Por outro lado, uma elevada ingestão proteica pode aumentar o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular.^[7]

Mudanças no tipo de nutrição podem resultar em alterações do pH urinário. A alcalinização ou a acidificação da urina pode alterar a velocidade de excreção de certos fármacos, influenciando o seu efeito terapêutico.

A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas. Deste modo, a acidificação da urina (por exemplo pelo ácido ascórbico) influencia o transporte renal tubular dos compostos resultantes da metabolização dos fármacos, que é dependente do pH. A acidificação da urina acelera a excreção de bases fracas como a quinidina e o diazepam e atrasa a excreção de ácidos fracas, como a varfarina e a aspirina.^[14]

8.1. Nutrição entérica

A ênfase na alimentação por via entérica de certos doentes críticos facilitou, de certo modo, a transição da administração de certos fármacos pela via endovenosa para a via enteral. Esta via apresenta vantagens em relação à primeira, como o facto de ser mais barata e reduzir o risco de infecções e flebites.^[7]

Existem, contudo, vários factores que podem interferir com a absorção do fármaco resultando em respostas terapêuticas inferiores às pretendidas. Os doentes críticos apresentam, por vezes, um fluxo sanguíneo intestinal alterado, deficiências na secreção de enzimas, alterações a nível do trânsito intestinal e permeabilidade do intestino. Adicionalmente, certos fármacos necessitam da existência de um meio ácido para a sua absorção, o qual pode não estar presente em doentes a receber antagonistas dos receptores H₂ ou antiácidos para profilaxia das úlceras de *stress* (muito frequentes em doentes críticos, principalmente nas unidades de cuidados intensivos).

Apesar da administração de fármacos através da sonda de alimentação ser uma prática relativamente comum em algumas unidades de cuidados intensivos, existem poucos estudos que avaliem a biodisponibilidade dos fármacos administrados por esta via.

Devido às potenciais complicações que podem ocorrer pela administração conjunta de fármacos e nutrição entérica, é essencial conhecer os dois mecanismos básicos de incompatibilidades físico-químicas e interações farmacológicas. Este conhecimento deverá ajudar a reduzir a incidência de efeitos secundários indesejáveis e aumentar a qualidade e segurança do tratamento e cuidados prestados ao doente.

A administração de fármacos através da sonda de alimentação tem algumas limitações. Por exemplo, algumas formas farmacêuticas não devem, em caso algum, ser trituradas, o que impossibilita a sua administração através da sonda. É o caso de fármacos com revestimento gástrico ou entérico, formas de libertação controlada ou de administração sublingual, fármacos lábeis à luz ou à humidade, ou potenciais carcinogénicos, comprimidos moles ou com líquido no seu interior.^[7]

Apesar das formas líquidas serem, à partida, apropriadas para administração via sonda de alimentação, alguns xaropes podem ser bastante ácidos e, quando adicionados ao produto de alimentação entérica, aumentam a sua viscosidade e o tamanho das partículas, o que, por sua vez, aumenta o risco de obstrução da sonda.^[71]

A aderência do fármaco à “parede” da sonda de alimentação diminui a quantidade disponível deste para absorção. As suspensões parecem ser fisicamente compatíveis com os produtos de alimentação entérica. Contudo, alguns estudos realizados *in vitro*

referem perdas significativas do fármaco quando administrado através da sonda, principalmente quando se tratam de soluções de fenitoína e de carbamazepina.^[7] Por este facto é recomendável a diluição prévia destas suspensões. De modo a minimizar a possibilidade de interacção ou oclusão, a sonda deve ser sempre lavada antes e após a administração individual de cada fármaco.

Alguns estudos têm investigado a compatibilidade de alguns fármacos com a nutrição entérica. Contudo, continuam a existir poucos que avaliem a estabilidade química dessas misturas.^[7] As proteínas, lípidos, electrólitos e vitaminas constituintes da nutrição entérica parecem interagir com alguns fármacos, resultando em alterações na biodisponibilidade. Entre estes, destacam-se a fenitoína, a varfarina, a teofilina, a ciprofloxacina, a tetraciclina.

8.1.1. Principais fármacos envolvidos nas interacções com a nutrição entérica

Fenitoína

A fenitoína é uma hidantoína com actividade antiepiléptica. É usada para controlo da epilepsia e convulsões ou na sua profilaxia após traumatismos.^[7] Pelo facto de ter um intervalo de acção muito estreito, os seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados. Surgem frequentemente problemas de manifestações tóxicas por níveis elevados de fenitoína, e redução do efeito anticonvulsivante por níveis subterapêuticos.^[72]

A sua interacção com a nutrição entérica é frequentemente referida na literatura e é importante, na medida em que a sua absorção pode ser reduzida em 75% ou mais.^[72]

A fenitoína liga-se fisicamente com o caseinato de sódio e o cloreto de cálcio presentes em diversos produtos de nutrição entérica, resultando numa diminuição da biodisponibilidade. A acidez destes produtos, por alterar a solubilidade da fenitoína, pode também contribuir para uma menor biodisponibilidade do fármaco. A existência de um pH suficientemente baixo para que a forma não ionizada do fármaco predomine conduz a um aumento da aderência deste à parede da sonda.^[72]

Quando o doente está a ser alimentado através de uma sonda numa unidade de cuidados intensivos, a fenitoína deve ser administrada pela via endovenosa, de modo a assegurar níveis sanguíneos adequados. Esta prática não é, contudo, aconselhável ou viável no doente a fazer nutrição entérica ao domicílio. Neste caso, deve-se suspender a administração da N.E., 2 horas antes e 2 horas após a administração do fármaco. A

suspensão de fenitoína deverá ser diluída com água na proporção de 1:2 e a sonda lavada com 50 ml de água antes da sua administração.^[7, 72]

Varfarina

A varfarina compete com a vitamina K, reduzindo a síntese hepática de vários factores da coagulação. Se o fornecimento desta vitamina é aumentado, por exemplo iniciando a nutrição entérica, a síntese destes factores volta ao normal.

Por outro lado, têm sido registados vários casos de falência na terapêutica com varfarina em doentes a fazer nutrição entérica, devido ao seu conteúdo nesta vitamina, que interfere com o efeito anticoagulante do fármaco.^[7, 72]

Na tentativa de evitar esta interacção, as fórmulas de nutrição entérica têm sido reformuladas, apresentando hoje em dia um conteúdo mais baixo desta vitamina. Contudo, o risco de ocorrerem complicações subsiste em alguns casos, como por exemplo quando o doente inicia suplementos de nutrição entérica, devido à consequente redução no efeito anticoagulante e quando o doente, após um período de nutrição entérica, retoma a alimentação normal, podendo existir um aumento prejudicial daquele efeito.

Uma quantidade tão reduzida como 50µg de vitamina K pode desencadear uma mudança no tempo de prototrombina^[73], pelo que doentes medicados com varfarina devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente quando se altera o tipo de nutrição (entérica, com suplementos ou oral).^[7]

Teofilina

A teofilina é um fármaco broncodilatador, cujo efeito terapêutico se deve em grande parte ao efeito relaxante do músculo liso brônquico.

Em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva submetidos a ventilação artificial, a teofilina é usada para aumentar a broncodilatação e melhorar a contractilidade do diafragma. Muitos doentes iniciam a terapêutica com infusões endovenosas do fármaco e fazem a transição para a forma oral quando lhes é colocada a sonda de alimentação.^[7]

A absorção da teofilina pode ser reduzida até dois terços na presença da alimentação entérica, apesar de existirem alguns relatos de aumento na absorção.^[73]

A alimentação parece estimular as enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo da teofilina com a consequente queda na concentração sérica do fármaco. Por outro lado,

dietas hipoproteicas e com elevado teor de lípidos parecem aumentar a sua absorção, o que pode resultar em concentrações tóxicas do fármaco.^[7]

A interação com a nutrição entérica é imprevisível, pelo que é necessária uma monitorização regular dos níveis séricos deste fármaco, principalmente quando se inicia, interrompe-se, ou muda-se o produto de nutrição entérica.

Ciprofloxacina

Devido ao seu grande poder antibacteriano e largo espectro de acção, esta quinolona é por vezes a terapêutica de primeira escolha no tratamento de infecções sistémicas graves.^[7]

As quinolonas, na sua forma oral, formam quelatos com alguns catiões, como o alumínio, cálcio, magnésio, ferro e zinco, o que reduz a sua absorção.^[7, 72] A absorção de ciprofloxacina pode ser reduzida na presença de antiácidos e produtos de nutrição entérica que contenham cálcio, magnésio ou ferro na sua composição.^[73] É provável que esta interacção seja apenas significativa no caso de infecções severas; nestas situações, é aconselhável uma mudança para administração endovenosa ou a escolha de um outro antibiótico. Em casos de menor severidade, parece ser aconselhável aumentar a dose de antibiótico administrado através da sonda.

Tetraciclina

A quantidade de tetraciclina absorvida pode estar reduzida em cerca de 70 a 80% quando administrada na presença de leite ou seus derivados. Isto porque o fármaco forma quelatos com o cálcio.^[74] No caso de doentes a receberem produtos de nutrição entérica que contenham cálcio na sua composição, será preferível a escolha de um outro antibiótico, de modo a evitar uma administração intermitente da alimentação, já que é essencial fazer-se um intervalo de, pelo menos, uma hora, entre a administração do fármaco e o reiniciar da alimentação³.

Penicilinas

A toma de fenoximetilpenicilina e a flucloxacilina deve ser feita em jejum ou uma hora antes das refeições, já que a presença de alimentos reduz a sua absorção.

No caso de doentes a fazer alimentação entérica descontínua ou em bólus, as doses destes fármacos poderão ser administradas nos intervalos da alimentação, mas se a alimentação é contínua, não é recomendável parar a sua administração uma ou duas

horas para se administrar o fármaco, já que este método interfere com o tipo de nutrição pretendida para o doente. De modo a ultrapassar a menor absorção do fármaco, poder-se-á, como no caso das quinolonas, aumentar a sua dose. Uma outra alternativa poderá ser a escolha de amoxicilina, cuja absorção não é afectada pela alimentação ³.

Outras interacções

A administração de antiácidos que contenham alumínio na sua composição tem resultado na obstrução da sonda. Este facto parece dever-se ao uso de produtos com proteína de elevado peso molecular (intacta), precipitação das proteínas devido à interacção com os sais de alumínio, mau posicionamento da sonda e ao refluxo esofágico dos nutrientes, que deste modo ficam em contacto com o antiácido. Parar a nutrição algum tempo antes da administração do antiácido e irrigar o tubo com água reduz a incidência desta complicação. Estes fármacos devem ser administrados apenas através de sondas nasogástricas ou gastrostomias e não através de sondas que passem o piloro. Também de modo a evitar a obstrução da sonda, não deverão ser administrados através de sondas com calibre inferior a 10 FR.^[75]

A formação de bezoares esofágicos está relacionada com a regurgitação do conteúdo gástrico e a desordens da motilidade gástrica (como por exemplo a gastroparesia nos diabéticos). Um estudo de K. B. Krupp *et al* (1995) descreve a formação de um bezoar num doente ventilado mecanicamente a receber sucralfato, um antiácido e nutrição entérica através de uma sonda nasogástrica. A utilização de um tubo endotraqueal ou sonda nasogástrica, na presença de distúrbios funcionais do esófago, parece estar relacionada com a formação de bezoares. Aos doentes críticos são frequentemente administrados antiácidos e sucralfato. Esta associação de diferentes modalidades terapêuticas justifica uma vigilância contínua, de modo a prevenir o refluxo.^[76]

8.1.2. Vias de acesso ³

Sonda nasogástrica ou gastrostomia – ao serem administrados por uma destas vias, os fármacos vão fazer a sua passagem pelo estômago, de um modo semelhante a uma ingestão oral. Por esse motivo, são preferenciais as preparações líquidas ou formas solúveis, previamente diluídas em água e administradas, através de uma seringa, pela sonda. A trituração de fármacos na forma sólida ou abertura de cápsulas deve ser sempre feita em último recurso.

Sonda nasojejunal ou jejunostomia – os fármacos são administrados directamente para o jejuno, sem terem feito uma prévia passagem pelo estômago. É, portanto, fundamental saber se o fármaco é suficientemente absorvido pelo jejuno, de modo a serem assegurados níveis terapêuticos. O farmacêutico é o profissional de saúde mais habilitado para esclarecer este tipo de dúvidas; de qualquer modo, o doente deverá ser monitorizado. As preparações líquidas são hipertónicas em relação às secreções gastrointestinais. Quando uma solução ou um xarope é administrado através de uma sonda nasogástrica, é diluído pelo conteúdo ácido do estômago antes de chegar ao duodeno; mas caso seja administrada directamente ao jejuno, tal não acontece. Esta solução hiperosmolar vai criar um gradiente na mucosa intestinal, que inibe a absorção de água, desencadeando uma diarreia osmótica. É por esta razão que, no caso de serem usadas soluções ou suspensões, estas devem ser previamente diluídas em água.

8.1.3. A adição de fármacos aos produtos de nutrição entérica³

A adição de fármacos a produtos de nutrição entérica não é recomendável, por três motivos principais:

- os fármacos podem interferir com a estabilidade físico-química do produto e provocar obstrução da sonda, através de mudanças na viscosidade e tamanho das partículas. Isto é significativo quando o pH dos fármacos é baixo (inferior a 4);
- durante a adição do fármaco, pode ocorrer contaminação do produto;
- os nutrientes podem interferir com a biodisponibilidade e/ou estabilidade físico-química do fármaco e originar uma falência da terapêutica.

8.2. Nutrição parentérica

8.2.1. Importância da constituição da mistura nutritiva

A razão proteínas:hidratos de carbono e o valor calórico total (VCT) da nutrição são os factores que mais claramente têm demonstrado modificar o metabolismo hepático dos fármacos. Os fármacos antipirina e aminopirina têm sido frequentemente utilizados em estudos da biotransformação hepática dos fármacos. Os resultados destes estudos indicam que a metabolização hepática dos fármacos é sensível a variações na ingestão

3 – Humphreys J: Drugs and enteral nutrition. 20th ESPEN Congress 1998 (book of abstracts): 201-206.

calórica e proteica em indivíduos saudáveis. Deste modo, concluiu-se que à medida que se diminui o VCT, com um conteúdo proteico semelhante, a depuração dos fármacos diminui significativamente, aumentando a sua semivida. Contudo, quando o percentagem proteica da nutrição é aumentada (a um VCT baixo), aumenta a degradação dos compostos resultantes da biotransformação dos fármacos e diminui a sua semivida. Estes resultados conduziram à conclusão de que um conteúdo proteico superior a 10% do VCT, quando este é insuficiente, é necessário para se manter, a um dado nível, o metabolismo hepático dos fármacos.^[69]

Nos doentes críticos existem, frequentemente, alterações a nível da metabolização hepática dos fármacos. Num estudo realizado, observou-se que, em doentes a receber apenas glicose por via parentérica (2000 a 2400Kcal/dia), o *clearance* da antipirina diminuiu cerca de 30-40% em 10 dias, em relação ao grupo controlo. Em doentes desnutridos, o metabolismo da antipirina pode ser estimulado através da repleção nutricional, conseguida com uma mistura nutritiva constituída por aminoácidos e glicose, em quantidades suficientes para manter o metabolismo basal. Sete dias de nutrição parentérica resultaram num aumento de 87% no *clearance* metabólico dos fármacos, associado a uma redução de 42% na semivida média do fármaco.^[69]

A constituição proteica da nutrição também parece influenciar o metabolismo hepático dos fármacos. Um estudo efectuado em indivíduos saudáveis comparou os efeitos de duas soluções diferentes de aminoácidos - uma solução padrão (com 23% de aminoácidos de cadeia ramificada) e uma solução constituída por 85% de aminoácidos de cadeia ramificada - a nível do metabolismo hepático. O *clearance* da antipirina foi significativamente aumentado quando se administrava a solução padrão de aminoácidos. Os autores analisaram também o metabolismo conjugativo dos fármacos e concluíram que este não foi afectado.

De modo a determinar o efeito da repleção nutricional conseguida através da nutrição parentérica no metabolismo dos fármacos, foi estudada a farmacocinética da antipirina em seis doentes desnutridos.^[77] Após um período de dois dias em que os doentes recebiam 440 kcal/dia, todos eles passaram a receber, aleatoriamente, um de dois regimes nutritivos (durante um período de 8 dias): um hipercalórico (1,75 x metabolismo basal), constituído apenas por dextrose, e um outro hipocalórico (0,95 x metabolismo basal), mas com 20 mg de azoto por cada kcal do metabolismo basal. Apesar de não se terem registado diferenças significativas no metabolismo da antipirina,

o período inicial de 8 dias de repleção nutricional resultou num aumento do *clearance* da antipirina.^[7]

O efeito dos lípidos no metabolismo dos fármacos também foi analisado. As conclusões dos estudos realizados indicam que os lípidos contribuem para a preservação da função hepática, pelo que devem, a menos que exista alguma contra-indicação, ser incluídos na mistura nutritiva de nutrição parentérica.

8.2.2. Alterações no volume de distribuição e excreção dos fármacos

A nutrição parentérica influencia o volume de distribuição dos fármacos. Os doentes críticos sujeitos a cirurgia parecem ter um aumento do volume de distribuição de aminoglicosídeos secundário a uma fluidoterapia agressiva, responsável pela expansão do compartimento extracelular.^[69] Este aumento do volume de distribuição do compartimento extracelular também pode ser encontrado em doentes desnutridos, doentes com cancro ou SIDA, sendo muito frequentemente encontrado em doentes internados em unidades de cuidados intensivos. É possível que a desnutrição (característica de muitos destes doentes), em conjunto com uma fluidoterapia agressiva, possa ser responsável por este aumento. Dasta e Armstrong (1988) referem um aumento de 40% no volume de distribuição de aminoglicosídeos num grupo de 181 doentes críticos submetidos a intervenções cirúrgicas.^[78] Estes autores atribuem este aumento ao ganho de fluidos, que se correlaciona com o ganho de peso durante o respectivo estudo. Os antibióticos aminoglicosídeos, devido à sua elevada hidrossolubilidade, distribuem-se no compartimento extracelular e são eliminados pelo rim por filtração glomerular. A nutrição parentérica total (NPT), ao influenciar o equilíbrio electrolítico e a distribuição dos fluidos e provocar mudanças a nível dos órgãos, pode alterar a farmacocinética (distribuição e eliminação) dos aminoglicosídeos. Num estudo realizado em doentes críticos, os autores concluíram que a NPT aumenta o volume de distribuição da gentamicina e diminui a concentração máxima em *steady-state*. Este facto deverá ser tomado em consideração quando se prescreve este fármaco a um doente com NPT, já que, de modo a serem atingidas concentrações séricas terapêuticas, podem ser necessárias doses maiores do fármaco.^[79]

Os nutrientes influenciam os metabolismos hepático e renal. Uma elevada ingestão proteica pode aumentar o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. Um estudo realizado em indivíduos saudáveis conclui que uma suplementação proteica

(90g/dia) resulta num aumento significativo da excreção urinária de gentamicina, quando comparada com um estado de jejum.^[80]

8.2.3. Compatibilidade dos fármacos com as misturas intravenosas de nutrição parentérica

As misturas de nutrição parentérica têm, de um modo geral, uma composição complexa, que inclui aminoácidos, emulsões lipídicas, glicose, vitaminas, electrólitos, oligoelementos, que pode induzir a ocorrência de numerosas reacções físico-químicas, dando origem a fenómenos de instabilidade. Durante a sua preparação, é essencial assegurar que o doente receberá uma solução física e quimicamente compatível, com as quantidades correctas e devida proporção de soluções, evitando a formação de precipitados.^[81]

Para reduzir estes riscos, a administração de fármacos e deste tipo de suporte nutricional devem ser efectuadas utilizando diferentes acessos venosos. Este procedimento, contudo, nem sempre é viável. No caso de doentes com difícil acesso venoso ou que necessitem de restrição hídrica, a incorporação de fármacos nas misturas intravenosas permite diminuir a quantidade de volume administrado e o número de manipulações, com conseqüente diminuição do risco de contaminação microbiológica. Constitui outra vantagem o facto de a infusão a um ritmo controlado do fármaco permitir níveis sanguíneos constantes, evitando níveis subterapêuticos ou, pelo contrário, resultar em toxicidade, devida a níveis demasiado elevados. Esta vantagem é extremamente importante no caso do doente que está a fazer nutrição parentérica no domicílio, porque a administração correcta dos fármacos é, deste modo, garantida.^[81]

Os três principais objectivos da adição de fármacos à bolsa de NP são: segurança, compatibilidade e eficácia. O fármaco terá então que ser física e quimicamente estável com os diferentes nutrientes durante pelo menos 24 horas, farmacologicamente eficaz quando administrado em perfusão contínua e não necessitar de ajustes frequentes de dose.

A maior desvantagem da adição de fármacos às misturas nutritivas de nutrição parentérica prende-se com a questão de compatibilidade. De modo a determinar, com acuidade, se o fármaco é compatível com a mistura, é essencial verificar a sua compatibilidade física e química. É necessária a inspecção visual e microscópica, de modo a constatar se há formação de precipitados. No caso de existir formação de um precipitado, a sua composição deve ser determinada. O fármaco adicionado pode não

ser solúvel na solução de nutrição ou ser responsável por uma mudança no pH que possa alterar a solubilidade de outros fármacos e/ou de electrólitos. A solução deverá também ser testada, de modo a determinar a quantidade de fármaco activo presente na mistura final, de modo a garantir a eficácia e assegurar também que os nutrientes permaneçam intactos e nas quantidades prescritas.

A adição de lípidos complica este assunto. A integridade da emulsão lipídica deverá ser avaliada, devido ao risco de quebra da emulsão ou alteração no tamanho das partículas, resultando numa mistura final inaceitável.

Existem fármacos que em virtude da sua farmacocinética não devem ser administrados deste modo. Todas estas questões devem ser cuidadosamente ponderadas sempre que se pensa adicionar um fármaco à mistura nutritiva.^[81]

9. Conclusão

A malnutrição está presente em muitos doentes hospitalizados e não são poucas as vezes em que esta se desenvolve durante o período de internamento. Não só os nutricionistas, como também médicos e enfermeiros devem estar atentos, no sentido de detectar precocemente quais os doentes desnutridos ou em risco de desenvolverem desnutrição.

O uso de suporte nutricional com recurso à nutrição entérica ou parentérica tem vindo a crescer, uma vez que a prevalência de doenças que tornam insuficiente ou impossibilitam o uso da via oral em doentes hospitalizados é grande e os avanços nesta área da nutrição clínica a tornam cada vez mais segura e eficaz para o doente.

Não estando, de modo algum, o doente com nutrição artificial livre de complicações, estas serão, com certeza, em menor número ou de menor gravidade, quanto maior for o conhecimento e a atenção de todos os profissionais envolvidos nos cuidados prestados ao doente. A monitorização do doente com nutrição artificial deve ser, então, feita por profissionais treinados e conhecedores de todas as suas potenciais complicações.

Sempre que se administra um suporte nutricional, seja por via intravenosa ou entérica, é imprescindível a avaliação da terapêutica farmacológica associada e o conhecimento de possíveis interações. Estas podem ser terapêuticamente úteis e desejadas, ou, pelo contrário, podem comprometer a eficácia do suporte nutricional e/ou da terapêutica farmacológica. Em alguns casos, poderão resultar em toxicidade, comprometendo uma favorável evolução clínica do doente ou colocando em risco a sua vida, como por exemplo quando não são evitados desequilíbrios electrolíticos, ou quando estes não são

rápida e devidamente corrigidos. Para o profissional nutricionista que monitoriza o doente com nutrição artificial, a questão mais significativa será saber se um dado fármaco poderá eventualmente alterar o estado nutricional do doente ou provocar complicações metabólicas. As questões de farmacocinética serão mais da competência do farmacêutico e do médico. Penso, contudo, que as diversas áreas da saúde não são estanques e, para o nutricionista integrado numa equipa multidisciplinar de nutrição artificial, é importante um conhecimento geral de todas matérias que possam, directa ou indirectamente, ser relevantes para o tratamento mais eficaz dos doentes.

Apesar de, nesta área das interacções fármaco-nutriente no doente com nutrição artificial, haver ainda muito por descobrir, existe já um conhecimento substancial de alguns assuntos, que em meu entender justificam a atenção dos nutricionistas. Espero que este trabalho possa contribuir, de algum modo, para esclarecer certas questões e alertar colegas, melhorando os cuidados prestados ao doente com suporte nutricional.

Bibliografia

- 1- ASPEN: Board of Directors. Guidelines for the use of enteral nutrition in the adult patient. JPEN 1987; 11: 435-439.
- 2- Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. Ann Surg 1992; 216: 172.
- 3- Silk D. Enteral diet choices and formulations. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D – Artificial Nutrition Support in Clinical Practice. London: Edward Arnold, 1995: 301-322.
- 4- ASPEN: Board of Directors. Guidelines for the use of enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 1993 (supplement); 17: 1-51.
- 5- Furst P, Stehle P. Parenteral Nutrition Substrates. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D – Artificial Nutrition Support in Clinical Practice. London: Edward Arnold, 1995: 301-322.
- 6- Heberer M, Marx A. Complications of enteral nutrition. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D – Artificial Nutrition Support in Clinical Practice. London: Edward Arnold, 1995: 247-256.
- 7- Mowatt-Larssen CA, Brown RO. Drug-nutrient interactions. In Zaloga G (ed). Nutrition in Critical Care. St. Louis: Mosby, 1994: 487-503.
- 8- Thomson CA, Rollins CJ. Nutrient-Drugs Interactions. In: Rombeau JL, Rolandelly K - Clinical Nutrition. Enteral and tube feeding, 1997: 523-539.
- 9- Thomson CA, LaFrance R. Pharmacotherapeutics. In: Nutrition Support Dietetics. ASPEN Publication 1993: 433-456.
- 10- Haken, V. Interactions between drugs and nutrients. In: Mahan KL, Escott-Stump S Krause's – Food, Nutrition and Diet Therapy. London: WB Saunders, 1996: 387-402.
- 11- Roe DA. Diet, Nutrition and Drug Reactions. In: Shils ME, Olson JÁ, Shike M, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. London: Lea & Fabiger, 1994: 1399-1416.
- 12- Thomas JÁ. Drug-nutrient interactions. Nutrition Reviews 1995; 53(10): 271-282.
- 13- Cardona D, Alastrué A, Clorés J et al. Terapêutica nutricional. In: Farmácia Hospitalaria. EMISA- Editorial Médica Internacional, S.A., 1992: 909-917.
- 14- Pinto JT. The pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of food and drugs. Top Clin Nutr 1991; 6(3):14-33.

- 15 – Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: A pilot study. *Am J Med* 1991; 91:151-155.
- 16- Seshadri V, Meyer-Tettambel OM. Electrolyte and drug management in nutritional support. *Critical Care Nurse Clin-North-Am* 1993; 5: 31-36.
- 17- Kumar S, Berl T: Sodium. *The Lancet* 1998; 352 (july 18): 220-228.
- 18- Couto A, Fraga Brum G, Valença Rodrigues. Fluidos e eletrólitos do corpo humano. Da fisiologia à clínica. Lidel, edições técnicas, 1996.
- 19- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their syntetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman & Gilman`s – The pharmacological basis of therapeutics: McGraw-Hill, 1996: 1459-1486.
- 20- Driscoll DF. Drug-induced metabolic disorders and parenteral nutrition in the intensive care unit: a pharmaceutical and metabolic perspective. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 1989; 23: 363-71.
- 21- Teixeira AA. Modificadores da motilidade gastrointestinal. In: Garrett J, Osswald W, Guimarães S - *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. Porto Editora 1994: 732-738.
- 22- Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *The Lancet* 1998, 352 (july 11): 135-140.
- 23- Lawson DH, Henry DA, Lowe JM, et al. Severe hypokalemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1979;139: 978-980.
- 24- Toscano R, Castro M. Prostaglandinas e outros derivados do ácido araquidónico. In: Garrett J, Osswald W, Guimarães S. - *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. Porto Editora 1994: 418-437.
- 25- Allapon R, Perazella MA, Buller GK. Hiperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 1996; 124(3): 316-320.
- 26- Brown GR, Greenwood JK. Drug and nutrition-induced hypophosphatemia: Mechanisms and relevance in the critically ill. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 626-32.
- 27- Bringhurst FR. Calcium and phosphate distribution, turnover and metabolic actions. In: Degroot LJ, Besser GM, Cahill GF, Marchall JC, Nelson DH, Odell WD, eds. *Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 805-843.
- 28- Knochel JP. The phatophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137: 203-220.

- 29 – Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 90-97.
- 30 – Silvis SE, Dibartolomeo AG, Aaker HM. Hypophosphatemia and neurological changes secondary to oral caloric intake. *Am J Gastroenterol* 1980; 73: 215-222.
- 31- Cerra FB. Tissue injury, nutrition and immune function. In: Forse RA, Bell SJ, Blackburn GL, Kabbash LG, eds. *Diet, nutrition and immunity*. Orlando: CRC Press, 1994: 39-50.
- 32- Kelepouris E, Agus ZS. Effects of diuretics on calcium and phosphate transport. *Semin Nephrol* 1988; 8: 273-281.
- 33- Dickerson RN, Brown RO, White KG. Parenteral nutrition solutions. In: Rombeau JL, Caldwell MD – *Clinical nutrition. Parenteral nutrition*, 1993: 310-333.
- 34- Vernon WB, Atkins JM, Stewart RD. Hiperphosphatemia from lipid emulsion in a patient on total parenteral nutrition. *JPEN* 1988; 12: 84-87.
- 35- Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *The Lancet* 1998; 352 (August 1): 391-396.
- 36- Zaloga GP, Chernow B, Pock A, et al. Hypomagnesemia is a comon complication of aminoglycoside therapy. *Surger Gynecol Obst* 1984; 158: 561-565.
- 37- Sheehan J, White A. Diuretic-associated hypomagnesemia. *BMJ* 1982; 285:1157-1159.
- 38- Nozue T, Kobayashi A, Kodama T, et al. Pathogenesis cyclosporine-induced hypomagnesemia. *J Pediatr* 1992; 120: 638-640.
- 39- Schilsky RL, Andersen T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90:929-931.
- 40- Bushinsky D, Monk R. Calcium. *The Lancet* 1998; 352(july25): 306-311.
- 41- Lima Reis, Freitas P. Metabolismo do cálcio. Revisão breve. *Revista de Alimentação Humana* 1996; II(1): 46-49.
- 42- Shenkin A. Adult micronutrients requirements. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D – *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*. London: Edward Arnold, 1995: 151-166.
- 43- Pereira ER. Vitaminas e oligoelementos. In: Garrett J, Osswald W, Guimarães S. - *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. Porto Editora 1994: 844-854.
- 44- Maranard SP, Khazanie PG, Albernaz LT. Effect of omeprazole on cobalamine metabolism. In: *Clinical Nutrition*, vol.11, Special Supplement, 1992, P.175.

- 45- Murray JJ, Healy DM. Drug-mineral interactions: a new responsibility for the hospital dietitian. *J Am Diet Assoc* 1991; 91:66-70,73.
- 46- Janu P, Maynard G, Kudsk K. Prevention and management of enteral feedings complications. In: Blackburn GL, Shikora AS ed. *Nutrition support: theory and therapeutics*. 1st edition. New York: Chapman & Hall, 1997: 302-318.
- 47- Davis NS, Granner DK. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Goodman & Gilman's – *The pharmacological basis of therapeutics*: McGraw-Hill, 1996: 1487-1517.
- 48- Pandit MK, Burke J, Gustafson AB et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993; 118: 529-539.
- 49- Dresner Ls, Andersen DK, Kahng KU, et al. Effects of cyclosporine on glucose metabolism. *Surgery* 1989; 106: 163-170.
- 50- Wei IW, McFadden ER, Hoppel CL. Effect of theophylline on urinary excretion of 3-methylhistidine in patients with lung disease. *Metabolism* 1991; 40: 702-706.
- 51- Fonca MAE, Prados MVT, Sánchez RT, et al. Dolor y sedación en el paciente crítico. *Medicina Intensiva* 1998; 22:194-206.
- 52- Bruder N, Lassegue D, Pelissier D, et al. Energy expenditure and Withdrawal of sedation in severe head-injured patients. *Critical Care Medicine* 1994; 22:1114-19.
- 53- Dempsey DT, Guenter P, Mullen JL, et al. Energy expenditure in acute trauma to the head with and without barbiturate therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 128-134.
- 54- Frankenfield DC, Wiles CE, Bagley S, Siegel JH. Relationships between resting and total energy expenditure in injured and septic patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 1796-1804.
- 55- McLeod G, Dick J, Wallis C et al. Propofol 2% in critically ill patients: Effect on lipids. *Crit Care Med* 1997; 25(12): 1976-1981.
- 56- Eddleston JM, Shelly MP. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol. *Intensive Care Med* 1991; 17: 424-426.
- 57- Montejo JC and SEMIUC Metabolic Working Group. Gastrointestinal complications related to the enteral nutrition in ICU patients. A multicenter study. In: *Clinical Nutrition* 1995; vol.14 Supplement 2: P.21.
- 58- Goldhill DR, Toner CC, Tarling MM, et al. Double-blind, randomized study of the effect of cisapride on gastric emptying in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1997; 25: 447-451.

- 59-Montejo González JC, Garcia Fuentes C, Pérez Cárdenas MD, et al. Complicaciones gastrointestinales de la nutrición enteral. *Medicina Intensiva* 1994; 18(8): 416-425.
- 60- Frost P, Edwards N, Bihari D. Gastric emptying in the critically ill – the way forward? *Intensive Care Med* 1997; 23: 243-245.
- 61- Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990; 88: 91-93.
- 62- Ringel AF, Jameson GL, Foster ES. Diarrhea in the intensive care patient. *Crit Care Clin* 1995; 11(2): 465-477.
- 63- Fine KD, Santa Ana CA, Foraltran JS. Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991; 324: 1012-1017.
- 64- Reese LJ, Means ME et al. Diarrhea Associated With Nasogastric Feedings. *Oncology Nursing Forum* 1996; 23(1): 59-66.
- 65- Niemiec PW, Vanderveen TW, Morrison JL et al. Gastrointestinal disorders caused by medication and electrolyte solution osmolality during enteral nutrition. *JPEN* 1983; 7: 387-389.
- 66- DeMeo M, Kolli S, Keshavarzian A et al. Beneficial effect of a bile acid resin binder on enteral feeding induced diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(6): 967-971.
- 67- Lorenzo e Mateos AG, Leyba OC et al. Respuesta a la agresión: valoración implicaciones terapéuticas. Segunda Conferencia de Consenso Organizada pela SEMIUC. *Med Intensiva* 1997; 21: 13-28.
- 68- Ziegler TR, Jacobs DO. Anabolic hormones in nutritional support. In: Torosian MH (ed). *Nutrition for the hospitalized patient: basic science and principles of practice*. Marcel-Decker Inc. New York 1995: 207-236.
- 69- Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(1): 47-64.
- 70- Power BM, Forbes AM, Van Heerden V, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34(1): 25-56.
- 71- Cutie A, Altman E, Leukel L. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. *JPEN* 1983; 7: 186-191.
- 72- Myagawa CI. Drug-nutrient interactions in critically ill patients. *Critical Care Nurse* 1993; 13(5): 69-90.
- 73- Mason P. Diet and drug interactions. *Pharmaceutical Journal* 1995; 255: 94-97.
- 74- Stockley IH. Drug interactions. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1994.

- 75- Valli C, Schulthess HK, Asper R et al. Interactions of nutrients with antacids: a complication during enteral tube feeding. *Lancet* 1986; 8483: 747-748.
- 76- Krupp KB, Johns P, Troncoso V. Esophageal bezoar formation in a tube-fed patient receiving sucralfate and antacid therapy: a case report. *Gastroenterol Nurs* 1995; 18(2): 46-8.
- 77- Pantuck EJ, Weissman C, Pantuck C, et al. Effects of parenteral amino acid nutritional regimens on oxidative and conjugative drug metabolism. *Anesth Analg* 1989; 69: 727-731.
- 78- Dasta JF, Armstrong DK. Variability in aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1988; 16:327-330.
- 79- Ronchera CL, Jiménez NV, Tormo C, Ordovás JP. Total parenteral nutrition increases gentamicin volume of distribution in critically ill adults. In: *Clinical Nutrition* 1993; 12(2): P.77.
- 80- Dickson CJ, Schwartzman MS, Bertino JS. Factors affecting aminoglycoside disposition: Effects of circadian rhythm and dietary protein intake on gentamicin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 325-328.
- 81- Harrington. The advantages and disadvantages of adding drugs to parenteral nutrition solutions. *Infusion* 1989; 13(2): 9-11.