

Identificação das possíveis interações de fármaco – alimento administrados por via oral em pacientes hospitalizados

D. A. A. Melo¹; A. C. S. Nascimento¹; C. A. S. Souza²; W. B. Silva³; A. S. Faraoni^{1*}

¹*Departamento de Farmácia/Laboratório de Alimentos e Bebidas, Universidade Federal de Sergipe, 49000-000, São Cristóvão, SE, Brasil*

²*Departamento de Farmácia/Laboratório de Farmacognosia, Universidade Federal de Sergipe, 49000-000, São Cristóvão, SE, Brasil*

³*Departamento de Farmácia/Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social, Universidade Federal de Sergipe, 49000-000, São Cristóvão, SE, Brasil*

email: faraoniaurelia@gmail.com

(Recebido em 12 de março de 2014; aceito em 13 de junho de 2014)

Atualmente, a avaliação de interações medicamentosas é uma atividade clínica cada vez mais importante dentro dos hospitais. Neste contexto, as interações fármaco-alimento ganham destaque visto a potencialidade de causar prejuízos à saúde dos pacientes internados. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo identificar as possíveis interações fármaco-alimento ocorridas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). A pesquisa foi um estudo observacional, transversal, prospectivo dos prontuários dos pacientes internados nas unidades clínica e psiquiátrica do HU-UFS. Durante o estudo foram analisadas 30 prescrições obtidas dos prontuários, dos quais 100% não continham orientação ou descrição do prejuízo das possíveis interações com a dieta. Cada prontuário analisado tinha uma média de 9,56 medicamentos por paciente. Destes medicamentos, 20 possuem possíveis interações com alimentos, sendo que a média de interações fármaco-alimento entre os prontuários analisados foi de 3,46. Diante do exposto, podemos inferir a necessidade de ações que promovam a interdisciplinaridade entre os profissionais de saúde, no intuito de detectar e prevenir as possíveis interações fármaco alimento.

Palavras-chave: Farmacovigilância; interações alimento-droga; pacientes hospitalizados.

Identification of possible interactions of orally administered drug with food in hospitalized patients

Currently, the evaluation of drug interactions is increasingly in importance in the clinical activity in hospitals. In this context, drug-food interactions gain prominence due the potential of causing harm to the health of hospitalized patients. Thus, this study aims to identify potential drug-food interactions of the University Hospital of the Federal University of Sergipe (HU – UFS) . The study was an observational, cross-sectional, prospective study of medical records of patients admitted to psychiatric units and clinic of the HU - UFS. 100 % of the records analyzed did not contain guidance or description of possible interactions with diet. Each chart analysis had a mean 9,56 medicines per patient. Among the drugs used by the patients, 20 have possible interactions with foods, average drug-food interactions was 3,46. Given the above, we can infer the need for actions that promote interdisciplinary health professionals in order to detect and prevent possible drug-food interactions.

Key words:pharmacovigilance, food-drug interactions; patients hospital.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, a avaliação de interações medicamentosas é uma atividade clínica cada vez mais importante dentro dos hospitais, uma vez que as mesmas normalmente são indesejáveis, e podem prolongar o tempo de internação de um paciente. É um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico¹.

A quantidade de medicamentos utilizados em pacientes hospitalizados é sabiamente maior do que em pacientes tratados na comunidade. Sehn e colaboradores², ao analisar as interações

medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados, observaram que para 80% dos pacientes foram prescritos, no primeiro dia de internação, seis ou mais medicamentos.

Neste contexto, a interação fármaco-alimento (IFA) é um assunto de grande importância, entretanto, as informações a respeito ainda são escassas. Atualmente, esse tipo de interação tem despertado interesse em pesquisa na área farmacológica com o objetivo de evitar reações adversas e respostas farmacológicas diferentes das teoricamente esperadas. A interação fármaco-alimento é definida como uma alteração da cinética ou da dinâmica de um fármaco ou nutriente³. Durante qualquer tratamento é importante conhecer, avaliar e evitar essas interações, visto que tanto o tratamento farmacológico quanto o estado nutricional do paciente podem ser prejudicados, pois os efeitos terapêuticos, adversos e tóxicos dos fármacos podem ser afetados pela dieta ou a absorção dos nutrientes afetados pelos fármacos.

Portanto, as IFA são um fenômeno que merece uma reflexão na avaliação da eficácia da terapêutica medicamentosa, bem como na avaliação do estado nutricional do doente. No entanto, esse tipo de interação raramente tem consequências fatais, sendo relativamente frequente o aparecimento de efeitos adversos imprevisíveis, ou que originam respostas farmacológicas diversas das esperadas para uma determinada dosagem⁴. Pesquisa anterior encontrou prevalência de IFA em grupos de pacientes hospitalizados⁵. Este estudo corrobora com dados encontrados na literatura e reforça a importância do tema, visto que as possíveis interações podem acarretar em prejuízos aos pacientes.

Neste contexto, esta pesquisa tem como objetivo identificar possíveis interações entre alimentos e medicamentos recebidos por pacientes internados no Hospital Universitário Federal de Sergipe (HU-UFS) por meio da análise das prescrições médicas, corroborando para posteriores intervenções para o controle, manejo e identificação precoce das possíveis interações fármaco-alimento.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, transversal, retrospectivo das prescrições dos pacientes internados nas unidades clínica e psiquiátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). Esta instituição tem cerca de 120 leitos, sendo um hospital universitário de nível terciário.

Os dados foram levantados no período de Julho a Outubro de 2013. Como critério de inclusão no estudo foram aceitos pacientes que estavam recebendo dieta por via oral (VO). Foram excluídos da pesquisa pacientes cujas dietas estavam sendo administradas por via sonda e em situações “nada por via oral” (NPO). Para os pacientes incluídos, foi realizada análise das prescrições, com o objetivo de identificar as possíveis interações fármaco-alimento do HU-UFS.

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta direta aos prontuários, realizada semanalmente. Trinta prescrições foram analisadas quanto à presença de interações entre fármaco-nutriente através das informações coletadas em um formulário preenchido para se obter: idade, sexo, leito, data e especialidade de internação, número de medicamentos prescritos no total, horários de administração, forma farmacêutica, tipo e os horários da dieta.

O projeto de pesquisa foi elaborado de acordo com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos” e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Federal de Sergipe, com o CAAE no 12959213.6.0000.5546, que é credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sendo necessário o termo de compromisso para utilização de dados.

3. RESULTADOS

Foram analisadas 30 prescrições com dieta via oral (VO). As dietas eram classificadas em livre, branda, hipolipídica, sem irritantes, pastosa, diabético, constipante, laxante e hipoprotéica. Os pacientes descritos no estudo faziam seis refeições diárias, compostas por desjejum, colação, almoço, lanche, jantar e ceia.

Do total das prescrições analisadas 53,33% possuem possíveis interações fármaco alimento, sendo que 60% pertencem ao sexo masculino e 40% ao feminino. A média de idade dos pacientes da clínica médica foi de 47 anos (variando de 20 a 98 anos) e de 39,83 anos na psiquiatria (variando de 21 a 56 anos). A possibilidade de incidência das interações entre fármaco-nutriente foi de 56,25% entre as mulheres e 43,75% nos homens (Tabela 1). Entretanto o percentual de interações realmente possíveis de ocorrer em virtude do horário de administração do medicamento e da refeição é de 55% para o sexo feminino e de 45% para o masculino, totalizando 16 dos 30 pacientes analisados no estudo (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição da incidência e percentual das possíveis interações fármaco-alimento entre os sexos. Aracaju julho a outubro de 2013

Gênero	n	%	Interação fármaco-alimento	
			n	% (IFA)*
Feminino	9	56,25%	11	55
Masculino	7	43,75%	9	45
Total	16	100%	20	100

*IFA: Interação Fármaco-Alimento

A forma farmacêutica mais prescrita foi comprimido (63,54%), seguido por líquidos orais (28,57%) e cápsula (7,89%) das prescrições analisadas (Tabela 2).

Tabela 2: Frequência de formas farmacêuticas dos medicamentos contidos nos 30 prontuários analisados no HU. Aracaju julho a outubro de 2013

Forma Farmacêutica	Número de medicamentos n	%
Comprimido	129	63,54
Cápsula	16	7,89
Líquido	58	28,57
Total	203	100

Das prescrições analisadas, 100% não continham orientação ou descrição do prejuízo das possíveis interações com a dieta. Na tabela 3 encontram-se os fármacos prescritos nos prontuários analisados que interagem com a alimentação via oral e as recomendações para uma administração ótima, sem prejuízos ao paciente.

Tabela 3: Fármacos prescritos, mecanismos/efeitos, recomendações da literatura, mecanismos de interação e percentual das possíveis interações fármaco-alimento dos pacientes do HU. Aracaju julho a outubro de 2013

Fármacos	Mecanismos/Efeitos	Recomendações literatura	Número de interações n(%)
Aminofilina	Parte da cafeína é convertida em teofilina com aumento da sua concentração, ocorrendo saturação enzimática e prejudicando etapas de biotransformação e eliminação.	Ingestão moderada de cafeína ^{7,35} .	1 (5,26)
Captopril	Diminuição da absorção e do efeito terapêutico.	Administrar o fármaco 1 hora antes e 2 horas após a nutrição enteral ⁸ .	5 (26,31)
Carbonato de Lítio	Quando administrado com estômago vazio há um decréscimo na absorção do fármaco, devido a sua rápida passagem através do trato gastrointestinal.	O carbonato de lítio deve ser administrado após as refeições, aumentando a absorção e evitando quadros de diarreia ²¹ .	2 (10,52)
Diazepam	O uso concomitante de cafeína e diazepam diminuem os efeitos sedativos e ansiolíticos do diazepam. Dietas ricas em lipídeos aumentam a concentração de diazepam.	Ingestão moderada de cafeína e de dietas ricas em lipídeo ¹⁹ .	6 (31,57)
Efavirenz	O uso concomitante com alimentos gordurosos pode resultar no aumento da absorção de efavirenz.	O fármaco deve ser tomado com estômago vazio para evitar aumento das concentrações séricas de efavirenz e consequente aumento na frequência de efeitos adversos ^{7,33} .	1 (5,26)
Midazolam	O uso concomitante com suco de toranja provoca inibição da isoenzima CYP3A4 e aumento da concentração plasmática do fármaco.	Evitar a ingestão do sumo de toranja com o medicamento e outras bebidas contendo flavonóides ^{7,20,21} .	2 (10,52)
Penicilina	Quando administrada com alimentos altera a biodisponibilidade	Evitar o uso da penicilina com alimentos, prevenindo da alteração do pH gástrico e da alteração motilidade intestinal ^{7,34} .	1 (5,26)
Propranolol	Diminuição da fase I da	Administrar 2h ou 3h após	1 (5,26)

biotransformação hepática e aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico; aumento da absorção as refeições^{7,8}.

Pela classificação da Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)⁶, 29,11% dos fármacos prescritos atuam no sistema nervoso, 21,58% ao trato alimentar e metabolismo, 15,42% ao sistema respiratório, 10,62% são anti-infecciosos, 6,16% atuam ao sistema cardiovascular e 8,56% não constam na ATC (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos medicamentos utilizados pelos pacientes do Hospital Universitário segundo o Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System – ATC (primeiro nível). Aracaju, julho a outubro de 2013.

Classes de medicamentos	n	%
Sistema cardiovascular	18	6,16
Trato alimentar e metabolismo	63	21,58
Sistema nervoso	85	29,11
Sistema musculo-esquelético	1	0,34
Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulina	8	2,74
Sistema respiratório	45	15,42
Órgãos sensoriais	3	1,03
Agente antineoplásicos e imunomoduladores	1	0,34
Dermatológico	4	1,37
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	2	0,68
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	4	1,37
Formação de sangue e órgão	2	0,68
Antiinfecciosos gerais para uso sistêmico	31	10,62
Não consta na ATC	25	8,56

Com relação aos medicamentos, cada prescrição analisada tinha uma média de 9,56 medicamentos por paciente (variando de 3 a 15 medicamentos). Do total de medicamentos analisados (292), apenas 26% possuem possíveis interações com alimentos⁷. A média de interações fármaco-alimento em cada paciente analisado foi de 3,46. A possível interação observada com maior frequência foi com o suco de toranja, perfazendo 40% do total de interações, seguida do diazepam com a cafeína (22,2%) e captopril (5%). Os medicamentos que apresentaram interações com o suco de toranja foram o alprazolam, diazepam, midazolam, losartana, sertralina, metadona, carbamazepina, clonazepam.

Dentre as interações encontradas, apenas 22% são passíveis de ocorrer em virtude do horário de administração do alimento com o medicamento. Observa-se que das prescrições com até

cinco medicamentos, 3,12% apresentavam possíveis IFA, enquanto as prescrições que tinham de seis a dez medicamentos apresentaram 15,54% das IFA e as que apresentavam mais de 10 medicamentos totalizaram 81,34% das possíveis interações (Tabela 5).

Tabela 5: Relação entre o número de medicamentos prescritos e possíveis interações fármaco-alimento (IFA). Aracaju julho a outubro de 2013

Número de medicamentos prescritos	Número de pacientes n	%	Número de medicamentos com possíveis IFA	
			n	%
Até 5	2	12,5	6	3,12
De 6-10	3	18,75	30	15,54
Mais de 10	11	68,75	157	81,34
Total	16	100	193	100

Nesta pesquisa foram encontradas algumas limitações durante a coleta de dados relacionados à prescrição e comunicação entre os profissionais da saúde. Os problemas mais recorrentes foram: letra ilegível dos prescritores, dificuldade de acesso às prescrições dos pacientes, dose, falta de horário, medicamentos que eram escritos com o nome comercial e falta de verificação da administração dos medicamentos pela enfermagem.

4. DISCUSSÃO

Os pacientes desta pesquisa receberam alimentação e medicação adequada a cada circunstância. As dietas prescritas aos pacientes eram compostas por proteínas, carboidratos e lipídeos de acordo com a patologia ou condições de saúde do paciente. Segundo Moura e Reyes⁸, a influência dos nutrientes sobre a absorção dos fármacos depende do tipo de alimento, do tempo entre a refeição e sua administração e do volume de líquido para ingestão do medicamento. Estudos relatam que a absorção de fármacos pode ser afetada na presença de alimentos, quando ambos são administrados concomitantemente^{9,10}.

A maior parte das prescrições foram de formas farmacêuticas sólidas, este fato ocorre devido à facilidade de administração e possivelmente pelo fato de que os comprimidos e as cápsulas são amplamente prescritas na prática médica¹¹. Segundo Souza e colaboradores (2007), a via oral continua sendo a preferencial devido à sua conveniência, baixo custo e maior aderência ao tratamento pelo paciente¹².

Ao analisar as prescrições, observou-se que na administração dos medicamentos de potencial interação com alimentos, não havia nenhuma advertência ou aviso das possíveis interações dos fármacos com a dieta dos pacientes. Segundo Magendaz e colaboradores, a conscientização da equipe de saúde para administrar os medicamentos em horários diferentes da alimentação é importante no intuito de evitar possíveis interações e otimizar a eficiência dos tratamentos medicamentosos¹³.

No que concerne às interações fármaco-alimento, a maioria descrita no estudo não era passível de ocorrer (78%) em virtude do horário de administração da dieta e do fármaco. Loss e Heldt descrevem a importância clínica no manejo do tempo de administração do fármaco e a administração do nutriente, no intuito de evitar possíveis interações. Uma técnica para reduzir os efeitos das potenciais interações fármaco-alimento identificada é o planejamento do horário de administração do medicamento, considerando-se a frequência e o tipo de administração¹⁴.

Entre as interações passíveis de ocorrer com mais frequência por causa do horário de administração do nutriente com o fármaco, destacam-se: diazepam e cafeína; captopril e alimentos. Peixoto e colaboradores relatam que o captopril deve ser ingerido com o estômago vazio (uma hora antes da refeição), pois o alimento diminui sua absorção em 30 - 50%. Este dado fortalece outros estudos encontrados na literatura que descrevem a maior frequência de interações entre o captopril e os nutrientes da dieta^{15,16}. A cafeína presente em alguns alimentos pode provocar um aumento na vigília do organismo, podendo prejudicar a resposta terapêutica de fármacos que atuam sobre a vigília, como os sedativos e hipnóticos^{17,18}. No presente estudo, os pacientes receberam na sua dieta café com leite e café puro no período matutino e na refeição noturna. No que concerne ao diazepam, o uso concomitante com a cafeína pode causar a perda de eficácia deste medicamento¹⁹.

Entre os alimentos descritos na dieta, o suco de toranja é o que pode apresentar o maior número de interações fármaco-alimento. Entretanto, esse estudo verificou que essa fruta não faz parte do cardápio do HU-UFS. Diversos manuscritos descrevem que o suco de toranja diminui o teor da proteína CYP3A4, por meio da degradação acelerada, alterando a cinética dos fármacos. Por conseguinte, é importante ressaltar que a ingestão de toranja e de medicamentos a intervalos distintos, não evitam a ocorrência de possíveis interações^{20,21}.

Os sucos de frutas utilizados na dieta dos pacientes foram o suco de abacaxi, acerola, lima/limão, laranja, maçã, manga, maracujá e melão. Os prontuários que descreviam a dieta não recomendavam evitar a ingestão dos medicamentos concomitante com os sucos presentes na dieta. Segundo Salvi e colaboradores, o uso desses alimentos pode alterar tanto a farmacocinética como a biodisponibilidade de determinados fármacos²².

O suco de abacaxi administrado concomitantemente com amoxicilina pode causar aumento da concentração plasmática, e quando administrado com tetraciclina causa aumento da sua absorção. O suco de lima/limão pode interagir com fármacos fotossensibilizantes, acarretando sinergia no efeito da fotossensibilização. O suco de maçã e a fexofenadina podem reagir, provocando diminuição da concentração do fármaco no plasma, podendo reduzir a efetividade da fexofenadina. O suco de melão administrado com anticoagulantes pode provocar sinergia no efeito anticoagulante^{22,23}.

Com relação aos fármacos prescritos, constatou-se que a maioria dos pacientes utiliza cinco ou mais medicamentos, como descrito na tabela 5. Diversos autores classificam esta prática como polifarmácia^{24,25,26,27,28}. Neste contexto, observamos que com o aumento do número de medicamentos utilizados, o número de interações entre medicamento e alimento aumenta. A polifarmácia pode potencializar o risco de interações entre os fármacos e nutrientes utilizados na dieta, podendo acarretar em possíveis efeitos adversos²⁹.

Os pacientes polimedicados de idade avançada merecem cuidado redobrado na atenção a saúde. Isto ocorre devido ao efeito do alimento sobre estes fármacos ser bastante alterado, podendo ocasionar falhas terapêuticas, aumento do tempo e custo das internações hospitalares, além de comprometer a melhora clínica do paciente^{31,32}.

5. CONCLUSÃO

Apesar de não encontrar um percentual elevado de possíveis interações fármaco-alimento, observamos ausência desta informação nas prescrições, não apresentando nenhuma recomendação ou informação sobre o assunto. A falta da informação encontrada na prescrição pode propiciar problemas relacionados com medicamentos. Dessa forma, podemos inferir a necessidade de ações que promovam a interdisciplinaridade entre os profissionais de saúde, no intuito de detectar e prevenir as possíveis interações fármaco-alimento, prevenindo consequências como aumento no tempo de permanência hospitalar, elevação das taxas de mortalidade e aumento nos custos da instituição.

1. Jacomini LCL, Silva NA. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Jan;51 (2):161-174.
2. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003 Set/Out;15 (10):77-81.
3. Lopes EM, Carvalho RBN, Freitas RM. Análise de Possíveis Interações entre Medicamentos e Alimento/Nutrientes em Pacientes Hospitalizados. *Einstein*. 2010 Jun;8(3):298-302.
4. Rodrigues, AES. Importância do conhecimento das interações fármaco-nutrientes [dissertação]. [Porto (PA)]: Universidade Fernando Pessoa, 2009.
5. Schweigert ID, Plestch MU, Dallepiane LB. Interação medicamento-nutriente na prática clínica. *Rev Bras Nutr Clín*. 2008;23(1):72-77.
6. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. [Lugar desconhecido]: ATC Index 2013; [citado em 2014 Jan 18] Disponível em <http://www.whocc.no/atcddd>.
7. Klasco, RK. Drug-Reax System: Thomson Micromedex [Internet]. Greenwood Village, Colorado (CO); c1974-2012 [citado em dec 2013]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>.
8. Moura MRL, Reyes FG. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev Nutr*. 2002 Aug;15(2):223-238.
9. Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latin Am. Enfermagem*. 2009 Apr; 17(2):222-227.
10. Vaquero MP, Muniz FJS, Redondo SJ, Oliván PP, Higuera FJ, Bastida, S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp*. 2010 25(2):193-206.
11. Malesuik MD, Cardoso SG, Lanzanova FA, Bajerski L, Dorigoni, E. Desenvolvimento de teste de dissolução e estudo comparativo de comprimidos e cápsulas magistrais contendo alondipino. *Rev Ciênc Farm Basi*. 2006 Apr;27(1):37-49.
12. Souza J, Freitas ZMF, Storpirtis S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Rev. Bras. Ciênc. Farm*. 2007 out/dez;43(4):516-26.
13. Magedanz L, Jacoby T, Silva D, Santos L, Martinbiancho J, Zuckerman J. Implementação de um programa para evitar possíveis interações fármaco-alimento em pacientes adultos internados em unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital universitário. *Rev HCPA*. 2009 Abr;29(1):29-32.
14. Heldt T, Loss SH. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. *Ver Bras Ter Intens*. 2013; 25(2):162-167.
15. Peixoto JS, Salci MA, Radovanovic CAT, Salci PT, Torres MM, Carreira L. Riscos da Interação droga-nutriente los Idosos de Instituição de longa permanência. *Rev Gauc Enferm*. 2012 Set;33(3):156-164.
16. Garrido, JB, Lobera JJ. Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutr Hosp*. 2012 Nov/Dec; 27(6):1866-1875.
17. Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin. Nutr*. 2001 Apr; 20(2):187-193.
18. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998 Jan/Mar;23(1):55-59.
19. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Chiang CK, Loke WH. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between Caffeine and Diazepam. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Apr;6(2):75-80.
20. Singh, BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Sep;37(3):213-55.
21. Jeppsson J, Sjogren J. The influence of food on side effects and absorption of lithium. *Acta Psychiatr Scand*. 1975 May;51(4):285-288.
22. Salvi RM, Riella CO, Souto CS, Bueno JK, Guimarães RR, Abreu CM. Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos. *Revista Ciência Saud*. 2010 Jan/Jun; 3(1):22-28.
23. Oga Sezi, Basile CA, Carvalho MF. Guia Zanini-Oga de Interações Medicamentosas. 1nd ed. São Paulo: Atheneu; c2002. Capítulo 2, Interações Medicamento Alimento; p. 23-48.
24. Zamparetti FO, Luciano LTR, Galato D. Utilização de Medicamentos em uma Instituição de Longa Permanência para Idosos do Sul de Santa Catarina – Brasil. *Lat. Am. J. Pharm*. 2008 May; 27(4):553-59.
25. Fillit HM, Futterman R, Orlan BI, Chin T, Sunsnow L, Picarielle GP. Polypharmacy Management in Medicare Managed Care: Changes in Prescribing by Primary Care Physicians Resulting from a Program Promoting Medication Reviews. *Am J Manag Care*. 1999 May; 5(5):587-594.
26. Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região Sul do Brasil. *Rev. Saúde Publi*. 2005 Dec;39(6):924-9
27. Gorard DA. Escalating polypharmacy. *QJM*. 2006 Nov;99(11):797-800.
28. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002 Aug;55(8):809-17.
29. Kaufman, DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Michell AA. Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States. *Jama*. 2002 Jan;287(3):337-44.

30. Lisón, FLC, Franco BB, Dominguez, BV, Garcia TM, Haro JJU, Llave EP. Errores de medicación e incumplimiento em ancianos polimedicados. *Farm Hosp.* 2006 Sept;30(5):280-3.
31. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm.* 2010 Jan/Feb;63(1):136-40.
32. Domingues CG, Paraná SP. Interações dos medicamentos com as refeições servidas na clínica de cirurgia urológica no Hospital de Clinicas UFPR. *Rubis* 2005;1(4):31-2.