



**WHITE PAPER**

# DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS PROVOCADAS POR FÁRMACOS

---

**PRODUZIDO POR:**  
Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas (APTferidas)

**TÍTULO:**  
**DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS PROVOCADAS POR FÁRMACOS**

Este documento de consenso foi produzido pela APTferidas.  
Os pontos de vista expressos nesta publicação são da inteira responsabilidade dos seus respetivos autores.

**AUTORES:**

**Cátia Borges** – ULS Póvoa de Varzim/Vila do Conde  
**Lúisa Trindade** – Hospital Lusíadas, Porto  
**Manuela Nogueira** – ULS Alto Ave  
**Marta Coutinho** – ULS Tâmega e Sousa  
**Nuno Sena** – Equipa Comunitária de Suporte em Cuidados Paliativos do Baixo Mondego

**ESTE DOCUMENTO DEVE SER CITADO:**

Borges, C.; Sena, N.; Trindade, L.; Nogueira, M.; Coutinho, M. DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS PROVOCADAS POR FÁRMACOS. Associação Portuguesa de Tratamento de Feridas 2024. ISBN 978-989-53418-5-6

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:**

assessoria@aptferidas.com

# ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	3
RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS .....	4
INADEQUAÇÃO E DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS .....	4
DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS MAIS PREVALENTES NA POPULAÇÃO PORTUGUESA .....	5
INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE .....	5
IMPACTO DOS FÁRMACOS NO ESTADO NUTRICIONAL .....	5
IMPACTO DOS FÁRMACOS NA INGESTÃO ALIMENTAR .....	6
IMPACTO DOS FÁRMACOS NA CINÉTICA DOS NUTRIENTES .....	6
VOLUME DE PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS EM PORTUGAL E FÁRMACOS MAIS PRESCRITOS .....	7
AÇÃO DO FÁRMACO E DEPLEÇÃO NUTRICIONAL CONHECIDA .....	7
INTERVENÇÃO CLÍNICA .....	10
CONCLUSÕES .....	10
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	10
GLOSSÁRIO .....	11

# INTRODUÇÃO

Na primeira metade do século XX, surgem os primeiros relatos de deficiências nutricionais induzidas por fármacos. Em 1938, E. Meulengracht descreve a presença de osteomalacia por deficiência de cálcio em três doentes que tomavam laxantes de forma abusiva (4).

Na segunda metade do século, surgiram várias publicações sobre esta temática, no entanto, até aos dias de hoje, mantém-se uma área pouco estudada. No processo de cuidados do doente, as interações fármaco-nutriente não são menos importantes que as interações entre fármacos. Infelizmente, estas interações são menos reconhecidas, identificadas e intervencionadas de forma adequada e atempada, do que as causadas por alimentos (5).

Nas sociedades contemporâneas, o aumento da esperança de vida traz consigo um aumento da prevalência de morbilidades. Este aumento da prevalência de doença leva a uma maior prescrição e consumo de fármacos, o que acarreta um risco aumentado de efeitos secundários da terapêutica, com impacto no estado nutricional. Estes efeitos não são de todo raros, existindo mais de 300 fármacos que podem causar a depleção de um ou mais nutrientes. Este facto tem maior impacto nos indivíduos mais idosos, assim como em doentes crónicos ou debilitados, com estado nutricional prévio já comprometido (6).

Uma interação fármaco-nutriente, clinicamente relevante, está relacionada com a perturbação de um processo fisiológico, o que pode resultar em desnutrição, insucesso terapêutico, ocorrência de vários eventos adversos ou, até mesmo, numa situação de risco de vida.

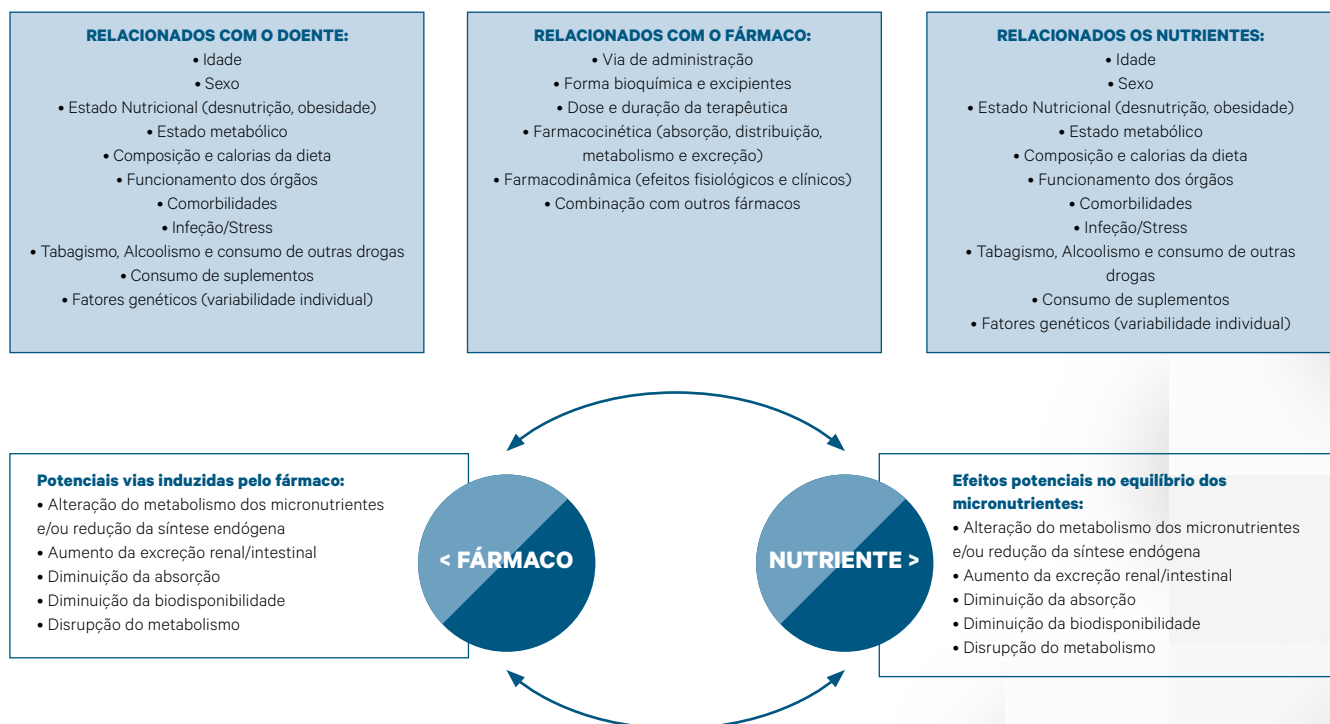
Os sintomas de deficiência vão surgindo de forma mais ou menos insidiosa, podendo, por vezes, ser graves e súbitos. Estes sintomas são, frequentemente, interpretados como outros efeitos secundários (que não deficiência nutricional) de

um fármaco, ou como descompensação da doença crónica e, por isso, tratados com outros medicamentos que podem levar ao agravamento da depleção. Os fatores que podem acentuar o tipo e a intensidade destas interações incluem a idade, o género, as comorbilidades, o estado nutricional, a via de administração e o perfil farmacológico/toxicológico do fármaco (7).

De modo a conseguir otimizar a terapêutica nutricional, é necessário conhecer as potenciais deficiências que podem surgir da terapêutica farmacológica prescrita ao doente, devendo a equipa de saúde expandir-se da dicotomia tradicional médico e enfermeiro, e envolver nutricionistas e farmacêuticos, de forma a mitigar estas interações e os efeitos adversos associados. Neste sentido, é necessário o desenvolvimento de estratégias conjuntas com base no conhecimento, experiência e competências destes profissionais, passando por uma educação e sensibilização dos mesmos para as interações de fármacos e nutrientes mais comuns.

Este White Paper tem por objetivo ajudar a reconhecer possíveis interações entre fármacos e nutrientes, auxiliando os profissionais de saúde a otimizar ou avaliar, de maneira rápida, as potenciais deficiências nutricionais que um fármaco pode induzir no seu doente e ajudar a que as instituições de saúde criem protocolos de abordagem que previnam e/ou mitiguem essas interações. A **Figura 1** faz um resumo dos fatores que influenciam o aparecimento de deficiências induzidas por fármacos.

FIGURA 1. Fatores de Risco de Interação Fármaco-Nutriente



Adaptado de: Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug micronutrient interactions: food for thought and thought for action. Published online 2016.

# RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

O conceito de ingestão alimentar recomendada (DRI) serve como orientação para avaliar e promover a saúde nutricional, no entanto, este conceito tem várias limitações que são muitas vezes descuradas pelos profissionais de saúde na sua intervenção clínica. Um dos principais desafios na formulação das DRI reside na considerável variabilidade entre indivíduos, influenciada por fatores como idade, genética, sexo e estado fisiológico, fatores estes que não foram tidos em linha de conta aquando da sua elaboração. As necessidades fisiológicas de um nutriente deveriam ser a base para o cálculo do seu valor de referência. A definição ideal de necessidade fisiológica é a quantidade e estrutura química de um nutriente que é necessário para manter um normal desenvolvimento e saúde, sem causar alterações no metabolismo de outro nutriente (8).

As DRI atuais, da maneira como foram elaboradas, podem levar à sobrestimação ou subestimação das necessidades nutricionais (8). É de ter sempre em linha de conta que estas recomendações foram desenvolvidas para grupos populacionais e não para serem aplicadas em indivíduos.

As DRI atuais podem ser no livro *Krause and Mahan's Food and the Nutrition Care Process* (9).

**Para tentar reduzir estas limitações, foram desenvolvidos os seguintes conceitos:**

## **VDR – Valor diário recomendado**

- Indicação da quantidade de um elemento necessário para manter o indivíduo sem patologia (10).

## **Valor Diário Ótimo – (Optimal Daily Intake)**

- Noção de necessidade de ingestão de cada nutriente, adaptado a cada pessoa e a cada momento.
- Define a quantidade necessária de suplementação para colmatar o défice e permitir uma concentração dentro de valores adequados para um determinado paciente.
- Conceito pouco estudado e pouco referenciado nas diferentes sociedades como FDA, ESPGHAN, ESPEN (10).

# INADEQUAÇÃO E DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS

As deficiências de micronutrientes são comuns e, ao contrário do que é percecionado, não são apenas um problema dos países em vias de desenvolvimento. Estima-se que, em todo o mundo, cerca de 2 biliões de pessoas sofram deste problema, nomeadamente nos países ocidentais. Apesar disto, nestes países, incluindo Portugal, estas deficiências encontram-se subdiagnosticadas, supostamente afetando 1 em cada 3 pessoas (6).

O reconhecimento da inadequação e das deficiências nutricionais é comumente descurado pelos profissionais de saúde, tendo-se construído a falsa ideia que, em sociedades desenvolvidas, este fenómeno é raro ou praticamente inexistente. A fase inicial de uma deficiência nutricional raramente é reconhecida, pois pode permanecer assintomática por um período prolongado, ou apresentar sintomas generalizados, facilmente confundidos com outros problemas de saúde. Isto acarreta vários efeitos adversos, nomeadamente aumento da medicação para controlo de um sintoma, que é provocado por uma deficiência nutricional, problemas de saúde física e mental, muitas vezes irreversíveis, e acréscimo dos custos em saúde. Estes problemas são tanto maiores quanto mais fragilizado estiver o indivíduo.

Existem vários fatores que podem contribuir para um aporte inadequado de nutrientes, incluindo uma baixa ingestão alimentar, aumento das necessidades, aumento do gasto metabólico, má digestão e/ou má absorção gastrointestinal. Outros fatores que podem contribuir para o aumento do risco de deficiências nutricionais são a baixa biodisponibilidade de alguns nutrientes (por exemplo, baixa absorção de ferro e zinco em algumas dietas baseadas em plantas), baixa bioconversão (por exemplo, baixa bioconversão de carotenoides pró-vitamina A de dietas vegetarianas para vitamina A). Outros fatores que podem aumentar o risco de deficiências específicas de nutrientes incluem o uso de certos medicamentos ou polimorfismos genéticos (11).

# DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS MAIS PREVALENTES NA POPULAÇÃO PORTUGUESA

Segundo os dados do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade física 2015-2016, 30,2% da população adulta portuguesa ingere menos do que 1g de proteína/kg de peso/dia, atingindo este número os 48,6% nos idosos (60,3% de mulheres e 38,5% dos homens). Em relação à ingestão deficitária de micronutrientes salientamos o cálcio, com 60,6% nas mulheres e 47% nos homens; os folatos, com 60,9% nas mulheres e 66,2% nos homens; vitamina C 38,1% das mulheres e 39,6% dos homens; riboflavina, 39,4% das mulheres e 23,3% dos homens; vitamina A, 22,7% das mulheres e 29,2% dos homens e ferro, 16,5% das mulheres (12).

## INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE

A exposição dos seres humanos aos nutrientes é uma constante do dia a dia, logo o potencial de interação entre um fármaco e os nutrientes é uma constante diária sempre que é administrada medicação (13).

**Os mecanismos de interação fármaco-nutriente podem ser resumidos em quatro tipos:**

### **Tipo I: Ex Vivo Bioinativação:**

Reações químicas ou físicas, que ocorrem antes da entrada do nutriente e do medicamento no organismo, geralmente ocorre durante a preparação da infusão do fármaco e de uma formulação de nutrientes em doentes com suporte nutricional entérico ou parentérico. A melhor maneira de prevenir este tipo de interação é separar sempre a administração de medicamentos e alimentos (13).

### **Tipo II: Interações associadas à fase de absorção:**

Estes tipos de interações estão limitadas aos fármacos e nutrientes administrados oralmente ou por sonda, sendo as mais comuns na prática clínica e podendo ocorrer por modificação da função de uma enzima (tipo A) ou proteína transportadora (tipo B). Em alguns casos, a nível gastrointestinal, podem formar-se complexos insolúveis ou ocorrer inativação (tipo C). Muitas destas interações podem ser minimizadas separando o horário da ingestão alimentar da toma do fármaco (13).

### **Tipo III: Interações associadas à ação fisiológica:**

Ocorrem depois da fase de absorção e podem englobar: mecanismos que alteram a distribuição nas células ou tecidos, metabolismo ou transporte, penetração em órgãos ou tecidos específicos, podendo também ocorrer a nível dos recetores celulares. Em alguns casos, a interação entre o agente precipitante e o agente afetado pode envolver modificação da função de outros cofatores (exemplo fatores de coagulação) ou hormonas. É necessário ajuste de dose para otimizar a terapêutica ou evitar efeitos adversos. A separação do momento de administração do fármaco e do alimento não evita a interação (13).

### **Tipo IV: Interações associadas à fase de eliminação:**

Estas interações envolvem a modulação, antagonismo ou redução da eliminação a nível enterohepático ou renal e podem ser mediadas por fármacos ou nutrientes que competem pelas mesmas proteínas transportadoras para a sua eliminação (13).

## IMPACTO DOS FÁRMACOS NO ESTADO NUTRICIONAL

A utilização prolongada de vários fármacos pode induzir deficiências clínicas e subclínicas relevantes de micronutrientes, que podem desenvolver-se, gradualmente, ao longo de meses ou anos. Infelizmente, a apresentação clássica destas deficiências é rara, com a exceção das deficiências mais comuns. Este facto, pode levar à atribuição errónea de sintomas de deficiência à doença ou ao processo de envelhecimento, e atrasar o seu diagnóstico. As deficiências nutricionais induzidas por fármacos podem ser a origem de sintomas inexplicáveis, alguns dos quais podem afetar a adesão à terapêutica médica (7).

Os fármacos podem alterar a ingestão alimentar, digestão de nutrientes, absorção, distribuição, ativação metabólica, função, catabolismo e excreção (13).

A terapêutica farmacológica pode aumentar as necessidades de nutrientes através de vários mecanismos e, se estas necessidades não forem colmatadas por modificações na dieta e/ou suplementação nutricional, vão culminar numa deficiência nutricional. Os efeitos dos fármacos consistem no desenvolvimento insidioso de hipovitaminoses, alterações no desenvolvimento e, no caso de anti-nutrientes, toxicidade através da interferência com processos metabólicos dependentes da atividade direta de vitaminas e minerais, ou das suas co-enzimas. As interações podem ocorrer durante a absorção, transporte, metabolismo e excreção. Os fármacos também podem interferir com a ligação dos nutrientes às proteínas transportadoras e acelerar o seu metabolismo (14, 15).

A depleção nutricional pode ser causada por vários mecanismos e a utilização de vários fármacos pode acentuá-la devido à sua atuação sinérgica. Os riscos de deficiências nutricionais induzidas por fármacos variam com a dose, duração da prescrição, aporte do nutriente através da alimentação e coexistência de uma doença que afete as necessidades do mesmo nutriente que é afetado pelo fármaco (14).

# IMPACTO DOS FÁRMACOS NA INGESTÃO ALIMENTAR

Existe uma correlação entre polimedicação e desnutrição, e o uso prolongado de vários fármacos pode induzir anorexia e alterações do trato gastrointestinal, podendo ainda muitos deles ter impacto no estado nutricional. através da alteração da percepção sensorial do gosto e olfato, absorção intestinal, metabolismo e/ou induzindo um aumento da excreção de vitaminas e minerais (16). A polimedicação está associada a uma diminuição da capacidade física e cognitiva, diminuição da capacidade de realizar as atividades da vida diária, aumento de quedas e hospitalização e mortalidade no idoso (16).

## 1. Efeitos orais no paladar e/ou olfato:

- a.** Alteração da secreção de saliva, causando xerostomia, aumento de cáries, estomatite e glossite. P. ex.: os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, causam boca seca e amarga e/ou paladar metálico.
- b.** Secreção na saliva. P. ex.: a claritromicina pode ser excretada na saliva, causando paladar amargo.
- c.** Supressão da flora microbiana bucal, resultando em candidíase oral. P. ex.: a tetraciclina.
- d.** Disgeusia. P. ex.: metronidazol pode causar paladar metálico na boca.
- e.** Destruição das células de proliferação rápida. P. ex.: efeitos citotóxicos de anti-neoplásicos, como a ciplastina e o metotrexato, causam estomatite, glossite e esofagite (17).

## 2. Efeitos gastrointestinais:

- a.** Irritação da mucosa gástrica e intestinal, causando desconforto, náuseas, vômitos, hemorragia e ulceração. P. ex.: os anti-inflamatórios não esteróides podem provocar hemorragias gástricas e ulceração e a neomicina que, ao fim de seis horas de administração, conduz a alterações histológicas da mucosa intestinal, o que resulta numa absorção deficiente e reversível de gordura, proteína, sódio, potássio e cálcio (17–19).
- b.** Alteração dos movimentos peristálticos intestinais. P. ex.: os colinérgicos (antipsicóticos, antidepressivos e anti-histamínicos) diminuem a peristáltase, podendo causar obstipação. O uso prolongado de laxantes estimulantes, como o bisacodil, induz uma redução de absorção de glicose, proteínas, sódio, potássio e de algumas vitaminas, enquanto que a utilização excessiva dos laxantes, que contêm fenoltaleína, diminuem a absorção de vitamina C e D (17, 19).
- c.** Alteração da flora intestinal. P. ex.: a ciprofloxacina pode aumentar o crescimento do *Clostridium difficile*, levando a colite pseudomembranosa (17).

## 3. Alterações do apetite:

- a.** Supressão do apetite. P. ex.: os inibidores da reabsorção seletiva da serotonina, como a fluoxetina, podem causar anorexia e perda de peso.
- b.** Aumento do apetite. P. ex.: os antidepressivos tricíclicos e a maioria dos antipsicóticos, como a amitriptilina, olanzapina e a clozapina estimulam o apetite e ganho de peso (17).

# IMPACTO DOS FÁRMACOS NA CINÉTICA DOS NUTRIENTES

## 1. Efeitos na absorção dos nutrientes:

- a.** Complexos de fármacos com nutrientes podem impedir a absorção do medicamento, do nutriente ou de ambos. P. ex.: os antibióticos, como a tetraciclina e a ciprofloxacina, quelam-se com os cátions di ou trivalentes, Cálcio, Ferro e Zinco (17).
- b.** Alteração da acidez gástrica. P. ex.: a utilização prolongada de inibidores da bomba de prótons pode diminuir a absorção de vitamina B12, magnésio, ferro, entre outros. Esta redução da acidez gástrica pode, por sua vez, ter impacto na secreção pancreática exócrina, que é estimulada pela acidez do químico e, por sua vez, desencadear uma diminuição da secreção de protéase e lipase, interferindo com a digestão e absorção de proteínas, lípidos e vitaminas lipossolúveis (20, 21).
- c.** Os fármacos podem danificar a superfície da mucosa gástrica e intestinal (17).

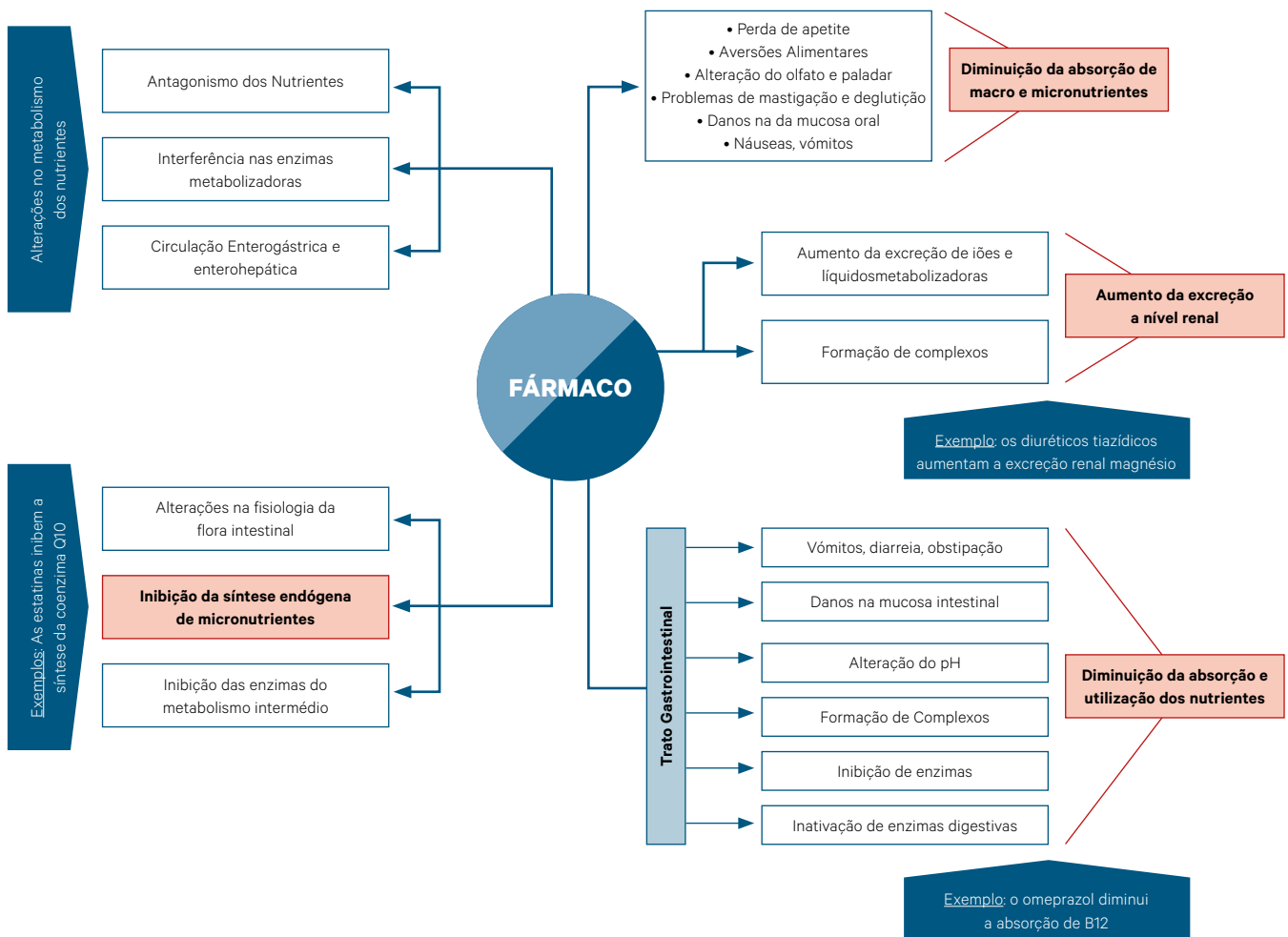
## 2. Efeitos no metabolismo dos nutrientes:

- a.** Podem aumentar o metabolismo dos nutrientes, resultando num aumento das necessidades e ricos de deficiências. P. ex.: os anticonvulsivantes fenobarbital e fenitoína aumentam o metabolismo do ácido fólico, vitamina D e K (17).
- b.** Podem ser antagonistas dos nutrientes: A isoniazida inibe a conversão da piridoxina (B6) na sua forma ativa. A menos que seja prescrito um suplemento de B6, isto pode causar déficit de B6 e neuropatia periférica (17). O antituberculostático isoniazida forma um complexo com a piridoxina, interferindo no seu metabolismo (18). O uso crónico de antiácidos pode levar a deficiência de tiamina, devido à destruição desta molécula pelo pH excessivamente alcalino a nível gastrointestinal. Os agentes quimioterápicos competem com algumas vitaminas, por exemplo, o metotrexato e a pirimetamina retiram o ácido fólico da enzima dihidrofolato redutase, sendo excretado de imediato (18).

## 3. Efeitos na excreção dos nutrientes:

- a.** Podem aumentar a perda urinária de nutrientes. P. ex.: diuréticos da ansa, como a furosemida, aumentam a excreção de sódio, cloro, magnésio e cálcio (17).

FIGURA 2. Impacto dos fármacos nos nutrientes



Adaptado de: Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(2):257-275.

## VOLUME DE PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS EM PORTUGAL E FÁRMACOS MAIS PRESCRITOS

Em Portugal (dados 2022, Infarmed), a classe de fármacos mais prescrita é dos antilipidémicos, seguida dos modificadores do eixo renina-angiotensina, antidiabéticos, antidepressores, ansiolíticos e modificadores da secreção gástrica. Para possibilitar que este White Paper seja de consulta rápida e prática, vamos focar-nos apenas nestas classes de fármacos.

## AÇÃO DO FÁRMACO E DEPLEÇÃO NUTRICIONAL CONHECIDA

### ESTATINAS

Cerca de 10 a 29% dos doentes reportam sintomatologia do foro muscular, como efeito secundário à toma das estatinas. Estes sintomas são a principal razão para a não adesão ou descontinuação do tratamento com este fármaco. Os sintomas a nível muscular podem variar de simples mialgias a rabdomiólise severa. A deficiência de vitamina D, a depleção de Coenzima Q10 e/ou os efeitos negativos das estatinas na síntese de selenoproteínas, parecem estar implicados na patogénese dos sintomas miopáticos (22).

## Coenzima Q10 (CoQ10)

É uma substância lipossolúvel necessária para a cadeia de transporte de elétrons a nível mitocondrial, desempenhando um papel importante no metabolismo energético. Pode ser obtida através da dieta e, em menor quantidade, através da síntese endógena, sendo formada pela via do mevalonato, que é inibida pelas estatinas de uma maneira dose-dependente. As implicações clínicas desta inibição ainda não são completamente conhecidas, desconhecendo-se, até ao momento, se a diminuição dos seus níveis plasmáticos resulta numa diminuição significativa a nível muscular. O risco da depleção muscular parece ser mais elevado em idosos, assim como em doentes que desenvolvem miopatia devido à toma de estatinas (7).

## Selénio

É um micronutriente essencial para o funcionamento do organismo que, para além da função antioxidante, é necessário para a atividade do sistema imunitário, músculo cardíaco e para a produção, metabolismo e ação da hormona tiroideia nos vários tecidos. Níveis baixos de selénio têm sido associados com aumento de mortalidade, má função imunitária, declínio cognitivo, risco de tiroidite autoimune, cardiomiopatia de Keshen, insuficiência cardíaca congestiva e a doença de Kashin-Beck, uma forma de osteoartrite. A selenoproteína N é expressa ubiquamente em todos os tecidos musculares e essencial para a sua regeneração. As estatinas podem interferir com a via bioquímica da isopentenilação da selenocisteína-RNAt o que parece explicar alguns dos efeitos musculares induzidos por este fármaco. Recomenda-se, nos doentes que tomam Estatinas, níveis plasmáticos de selénio entre 130 e 150 g/L (22).

## MODIFICADORES DO EIXO RENINA ANGIOTENSINA:

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas do recetor II da angiotensina (ARA II) inibem o eixo renina-angiotensina-aldosterona e são essenciais no tratamento de hipertensão arterial e doença cardíaca crónica.

## Zinco

Estudos de farmacovigilância reportam evidência de alterações do paladar associadas à administração de IECA e ARA II, em particular o sabor amargo e azedo. Tem sido sugerido que estas alterações são provocadas pela depleção intracelular de zinco. Vários estudos verificaram uma diminuição significativa do zinco plasmático, do zinco intraeritrocitário e intramonocitário e, concomitantemente, um aumento da zincúria (7, 23). Estes efeitos parecem ser mais marcados com o captopril. Este possui um grupo tiol (-SH), que pode quelar o zinco plasmático e aumentar ainda mais a sua excreção urinária (7, 23). Os indivíduos com várias comorbilidades parecem ser mais suscetíveis à depleção de zinco, sendo a diabetes *mellitus* e a insuficiência cardíaca duas situações de maior risco (7, 23). Além disso, a combinação destes fármacos com diuréticos tiazídicos aumenta a zincúria, uma vez que estes últimos bloqueiam a reabsorção de zinco no túbulo distal (23).

## BETA-BLOQUEADORES:

Alguns beta-bloqueadores reduzem a secreção de melatonina e o atenolol suprime a secreção de melatonina noturna de uma forma dose-dependente (24, 25). Estes fármacos também parecem diminuir os níveis de CoQ10, no entanto, os estudos são escassos (26).

## INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES (IBPs):

A principal função destes fármacos é reduzir a produção gástrica de ácido

clorídrico, podendo ter impacto nos nutrientes que necessitam de pH baixo para serem absorvidos a nível intestinal. São dos fármacos mais prescritos, com uma taxa elevada de prescrição inapropriada, excedendo os 50% em indivíduos idosos (23).

## Vitamina B12

Em alguns indivíduos tem sido observado que os IBPs podem causar deficiência desta vitamina, especialmente em indivíduos idosos, com gastrite atrófica e/ou infeção por *H. pylori* e indivíduos que são metabolizadores lentos do omeprazol (13). Esta deficiência pode demorar bastante tempo a manifestar-se clinicamente. A depleção de B12 pode levar a danos neurológicos irreversíveis.

## Vitamina C

Existe em elevadas concentrações no suco gástrico, onde é encontrada sob a sua forma biologicamente ativa, o ácido ascórbico. Para além de atuar como anti-oxidante, o ácido ascórbico elimina os nitritos potencialmente carcinogénicos da saliva, convertendo-se, neste processo, na forma inativa o ácido dehidroascórbico. Este, para poder ser absorvido, tem de ser convertido novamente em ácido ascórbico por um processo dependente do pH. O tratamento com IBPs aumenta o rácio de ácido dehidroascórbico: vitamina C no trato gastrointestinal, diminui os níveis plasmáticos de vitamina C em doentes com infeção por *Helicobacter pylori*. O mecanismo exato pelo qual ocorrem estas alterações não se encontra elucidado e, até à data, não foi clarificado o significado clínico da interação destes fármacos com a vitamina C (7).

## Ferro

Existem algumas evidências que os IBPs podem ter um impacto negativo na absorção de ferro, especialmente nos indivíduos com risco elevado de deficiência de ferro (7).

## Magnésio

Têm sido reportados vários casos de hipomagnesémia com a utilização crónica de IBPs. Numa meta-análise com 16 estudos observacionais, verificou-se um aumento de 71% do risco de hipomagnesémia e, em alguns casos, a suplementação não foi eficaz a reverter a hipomagnesémia, tendo sido necessário suspender a administração de IBPs. A deficiência ocorre mais frequentemente nas mulheres do que nos homens e nos indivíduos mais idosos. O mecanismo pelo qual os IBPs induzem hipomagnesémia não se encontra esclarecido (7, 27).

## Zinco

Os resultados de alguns estudos sugerem que os IBPs podem diminuir a sua absorção ao aumentar o pH gástrico. Níveis plasmáticos baixos de zinco parecem estar associados a uma utilização prolongada deste fármaco, no entanto, o mecanismo envolvido nestes resultados não se encontra clarificado (7).

## ANTIDIABÉTICOS

### Metformina

### Cobalamina (B12):

Vários estudos em populações adultas de vários países demonstraram consistentemente níveis plasmáticos de B12 mais baixos nos doentes que tomavam metformina, comparativamente com controlos saudáveis (7). Esta



diminuição entre utilizadores de metformina tem uma prevalência de 20% e a sua severidade é proporcional à dose e duração do tratamento (23). O mecanismo por detrás desta interação não se encontra completamente elucidado. A absorção do complexo do fator intrínseco com a vitamina B12 é dependente do cálcio e a metformina pode impedir a sua absorção a nível do íleo, afetando este mecanismo. A administração de cálcio concomitantemente com a metformina parece atenuar o efeito deste fármaco na absorção de B12 (23). Embora o efeito da metformina nas concentrações plasmáticas de B12 seja modesto, a incidência de repercussões clínicas não é insignificante. Diversos estudos estabeleceram uma relação causal entre a administração de metformina e alterações hematológicas, neuropatia periférica e disfunção cognitiva. A avaliação do status da vitamina B12, através dos níveis de ácido metilmalónico e homocisteína, deve ser efetuada em doentes medicados com metformina (23). Deve-se ter presente que os idosos e vegetarianos são, desde início, uma população de risco para a deficiência deste nutriente (7).

### Tiazolidinedionas (TZDs)

#### Cálcio e Vitamina D:

Existem evidências consistentes que os doentes com diabetes tipo 2 têm uma maior incidência de fraturas ósseas, comparativamente com doentes não diabéticos. A utilização de TZDs leva a uma maior diminuição da densidade mineral óssea e a um risco acrescido de fraturas ósseas nestes doentes. Estes fármacos afetam as células estaminais do mesênquima, levando a um aumento da adipogénese e diminuição da formação de osteoblastos. Este efeito parece ter mais significado clínico no sexo feminino e, tendo em conta que esta população tem também um aporte insuficiente dos nutrientes importantes para a saúde óssea como vitamina D, cálcio, magnésio e vitamina K, a suplementação deve ser ponderada desde início (7).

### ANTIDEPRESSIVOS

#### Cálcio e vitamina D

Vários estudos reportaram uma associação significativa entre a utilização de inibidores da recaptção da serotonina e o risco de osteoporose, aumentando o risco de fraturas de uma maneira dose-dependente e reduzindo a densidade mineral óssea. O mecanismo por trás destes factos não se encontra completamente

elucidado, no entanto, alguns estudos demonstraram que estão presentes receptores de serotonina nos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, indicando que estes fármacos podem influenciar a formação óssea e a reabsorção (7).

### ANTICOAGULANTES

A vitamina K é conhecida pela sua importância na cascata da coagulação, no entanto, ela desempenha outras funções, sendo essencial para a saúde óssea. É necessária para a carboxilação de várias proteínas no metabolismo ósseo, regulando a transcrição genética dos marcadores dos osteoblastos e a reabsorção óssea. A deficiência desta vitamina não é rara e pode ser provocada pelos anticoagulantes orais, como a varfarina, que é seu antagonista (28). Ao contrário do que é muitas vezes aconselhado, os doentes devem continuar com a ingestão da mesma quantidade de alimentos que são fontes de vitamina K. Dietas pobres em vitamina K levam a um INR instável. Os anticoagulantes que inibem diretamente o fator Xa ou trombina têm pouca ou nenhuma interação com a vitamina K (29).

### PÍLULA ANTICONCEPCIONAL

Apesar de não estar descrito na tabela de fármacos mais consumidos em Portugal, a pílula é utilizada como método anticoncepcional por 69,7% das mulheres portuguesas em idade fértil (30). Devido à elevada percentagem do seu consumo pela população do sexo feminino, decidimos abordar as deficiências nutricionais provocadas por este grupo de fármacos.

Vários estudos demonstraram que a utilização disseminada destes fármacos pode ter um impacto negativo nos níveis de várias vitaminas e minerais, nomeadamente ácido fólico, vitaminas B1, B2, B6, B12, C e E, assim como, magnésio, selénio e zinco. Adicionalmente, podem diminuir os níveis do aminoácido tirosina e do antioxidante Coenzima Q10 (7, 31).

Consoante o tipo de anticoncepcional oral utilizado, pode verificar-se uma diminuição de 13 a 59% dos níveis de B12, 25% de B6, 24-29% de vitamina E, 26% de magnésio, 40-45% de zinco, 33-56% de Coenzima Q10, 20-41% de vitamina D (7, 31).

TABELA 1. Classes de fármacos mais prescritos em Portugal, em 2022

CLASSIFICAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA	N.º EMBALAGENS JAN DEZ 2022	PESO NO MERCADO	VARIAÇÃO HOMÓLOGA (ABSOLUTO)	VARIAÇÃO HOMÓLOGA (%)	PESO NA VARIAÇÃO
Antidislipídicos	16 486 368	9,10%	+ 1 633 107	+ 11,00%	+ 13,10%
Modificadores do eixo renina angiotensina	14 942 932	8,30%	+ 357 858	+ 2,50%	+ 2,90%
Antidiabéticos	13 029 941	7,20%	+ 1 289 782	+ 11,00%	+ 10,30%
Antidepressores	11 398 192	6,30%	+ 898 961	+ 8,60%	+ 7,20%
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	10 670 684	5,90%	-71 927	-0,70%	-0,60%
Modificadores da secreção gástrica	7 676 709	4,30%	+ 351 731	+ 4,80%	+ 2,80%
Anticoagulantes	7 569 716	4,20%	+ 106 036	+ 1,40%	+ 0,80%
Depressores da actividade adrenérgica	6 696 404	3,70%	+ 138 367	+ 2,10%	+ 1,10%
Analgésicos e antipiréticos	5 626 802	3,10%	+ 999 621	+ 21,60%	+ 8,00%
Antiepilépticos e anticonvulsivantes	5 457 357	3,00%	+ 305 433	+ 5,90%	+ 2,40%
Restantes subgrupos	80 727 425	44,80%	+ 6 468 257	+ 8,70%	+ 51,80%
<b>Total</b>	<b>180 282 530</b>	<b>100%</b>	<b>+ 12 477 226</b>	<b>+ 7,4%</b>	<b>100%</b>

Fonte: Informed

# INTERVENÇÃO CLÍNICA

A detecção de um fármaco que possa potencialmente induzir uma deficiência nutricional não é, por si só, indicativa de um evento clinicamente preponderante que requeira uma intervenção imediata (13). Os parâmetros analíticos dos doentes devem ser monitorizados por rotina no caso de estarem a fazer medicação crónica que induza deficiências nutricionais.

Na eventualidade de surgir uma deficiência nutricional provocada por um fármaco, o profissional de saúde poderá optar por:

**(1)** Modificar a estratégia de gestão terapêutica ou

**(2)** Não fazer alterações ao(s) regime(s) existente(s) e continuar o acompanhamento. Os profissionais de saúde devem ponderar os riscos *versus* benefícios, antes de qualquer intervenção ser feita. Em alguns casos, os riscos de alterar o regime terapêutico podem superar os benefícios, devido à falta ou eficácia limitada de agentes alternativos (13).

A presença de uma deficiência nutricional deve ser sempre corrigida.

## CONCLUSÕES

As deficiências nutricionais induzidas por fármacos podem ser uma consequência direta ou indireta de uma classe química ou de um medicamento específico. Reconhecer o impacto destas deficiências no estado clínico é essencial para a prestação de bons cuidados de saúde. Estas deficiências são consideradas uma subclasse dos efeitos adversos dos medicamentos e devem ser tratadas de maneira adequada. Para tal, a suplementação nutricional deve ser fornecida sempre que haja indicação e de forma preventiva, sendo essencial a atuação em equipa multi e interdisciplinar para que as intervenções sejam atempadas e precisas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cole L, Kramer PR. Macronutrients. Hum Physiol Biochem Basic Med. Published online 2016:157-164. doi:10.1016/B978-0-12-803699-0.00005-0.
2. Astley SN, Aisbl E, Finglas P. Nutrition and Health. doi:10.1016/B978-0-08-100596-5.03425-9.
3. Malnutrition - NHS. Accessed July 31, 2024. <https://www.nhs.uk/conditions/malnutrition/>.
4. Meulengracht E. OSTEOMALACIA OF THE SPINE FOLLOWING THE ABUSE OF LAXATIVES. Lancet. 1938;232(6005):774-776. doi:10.1016/S0140-6736(00)40903-7.
5. Boullata JL. Drug and nutrition interactions: Not just food for thought. J Clin Pharm Ther. 2013;38(4):269-271. doi:10.1111/jcpt.12075.
6. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action. Published online 2016. doi:10.1186/s13167-016-0059-1.

7. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: An update. Pharmaceutics. 2018;10(1). doi:10.3390/PHARMACEUTICS10010036.
8. Aggett, P. J.; Bresson, J.; Haschke, F.; Hernell, O.; Koletzko, B.; Lafeber, H. N.; Michaelsen, K. F.; Micheli, J.; Ormiston, A.; Rey, J.; de Sousa, J. Salazar; Weaver L. Recommended Dietary Allowances (RDAs), Recommended Dietary Intakes (RDIs), Recommended Nutrient Intakes (RNIs), and Population Reference Intakes (PRIs) are not "Recommended Intakes." J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;25(2):236-241. [https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/1997/08000/recommended\\_dietary\\_allowances\\_rdas\\_recommended.22.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/1997/08000/recommended_dietary_allowances_rdas_recommended.22.aspx).
9. Krause and Mahan's Food and the Nutrition Care Process (Krause's Food & Nutrition Therapy) 16th Edition by Janice L Raymond MS RDN CSG (Author), Kelly Morrow MS RDN FAND (Author), 2023, pág. 1202-1026 ISBN-13 : 978-0323810258.
10. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN Guideline ESPEN micronutrient guideline. Published online 2022. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.015.
11. Bruins MJ, Bird JK, Aebischer CP, Eggersdorfer M. Considerations for secondary prevention of nutritional deficiencies in high-risk groups in high-income countries. Nutrients. 2018;10(1):1-15. doi:10.3390/nu10010047.
12. Lopes C, Torres D, Oliveira A, et al. IAN-AF, Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física - Relatório de Resultados de 2017; 2017. <https://ian-af.up.pt/projeto/objetivos>.
13. Chan LN. Drug-nutrient interactions. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(4):450-459. doi:10.1177/0148607113488799.
14. Roe DA. Effects of drugs on nutrition. Life Sci. 1974;15(7):1219-1234. doi:10.1016/0024-3205(74)90304-X.
15. Gervasio J. No Title. In: Handbook of Drug-Nutrient Interactions.; 2010:427.
16. Kose E, Wakabayashi H, Yasuno N. Polypharmacy and Malnutrition Management of Elderly Perioperative Patients with Cancer: A Systematic Review. Published online 2021. doi:10.3390/nu13061961.
17. Martins, Cristina; Moreira, Sílvia de Moura; Píerosan SR. Interações Droga-Nutriente. NutroClínica; 2003.
18. Ramos F, Santos L, Castilho M CM. Medicamentos, Alimentos e Plantas: As Interações Esquecidas? (Hollyfar - Marcas e Comunicação L, ed.); 2014.
19. Campbell, T. Colin; Roe DA. Drugs and Nutrients the Interactive Effects. Marcel Dekker; 2020.
20. Wang J, Barbuskaite D, Tozzi M, Giannuzzo A, Sørensen CE, Novak I. Proton Pump Inhibitors Inhibit Pancreatic Secretion: Role of Gastric and Non-Gastric H + / K +-ATPases. Published online 2015. doi:10.1371/journal.pone.0126432.
21. Elias E, Targownik LE. The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events. Drugs. 2019;79(7):715-731. doi:10.1007/s40265-019-01110-3.
22. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(2):257-275. doi:10.1080/10408398.2018.1522613.
23. Samaras D, Samaras N, Lang PO, Genton L, Frangos E, Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told. Nutrition. 2013;29(4):605-610. doi:10.1016/j.nut.2012.11.011.
24. Chang SW, Gong Y, McDonough CW, et al. Citation. Clin Transl Sci. 2016;9:114-122. doi:10.1111/cts.12389.
25. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. Eur J Clin Pharmacol. 1999;55(2):111-115. doi:10.1007/S002280050604/METRICS.
26. Dinicolantonio JJ, Bhutani J, Mccarty MF, O'keefe JH. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. doi:10.1136/openhrt-2015.
27. Daniels MS, Park BI, McKay DL. Adverse Effects of Medications on Micronutrient Status: From Evidence to Guidelines. Annu Rev Nutr. 2021. 2021;41:411-431. doi:10.1146/annurev-nutr-120420.
28. Rodríguez-Oliveros Rodríguez C, Díaz Curiel M. Vitamin K and Bone Health: A Review on the Effects of Vitamin K Deficiency and Supplementation and the Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Different Bone Parameters. J Osteoporos. 2019;2019. doi:10.1155/2019/2069176.
29. Prescott JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. J Pharm Technol. 2018;34(5):216-230. doi:10.1177/8755122518780742.
30. Estatística IN de. (2016) Inquérito Nacional de Saúde 2014. Instituto Nacional de Estatística; 2014.
31. Özcan Ö, Den Elzen WPJ, Hillebrand JJ, et al. The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: A literature review. Clin Chem Lab Med. 2023;62(1):18-40. doi:10.1515/CCLM-2023-0384/ASSET/GRAPHIC/J\_CCLM-2023-0384\_FIG\_002.JPG.

# GLOSSÁRIO

**Nutrientes:**

- "Qualquer substância, necessária aos animais ou plantas para crescer e sobreviver" *in Cambridge.org*
- "Uma substância ou ingrediente que promove crescimento, providencia energia e sustém a vida" *in merriam-Webster.com*

**Macronutrientes:** nutrientes que o corpo precisa em quantidades elevadas para manter o seu equilíbrio fisiológico. Os três macronutrientes mais importantes são os hidratos de carbono, a gordura e as proteínas, considerados nutrientes essenciais à vida (1).

**Micronutrientes:** são nutrientes que o corpo necessita em pequenas quantidades e que têm que ser ingeridos diariamente, uma vez que o corpo não tem capacidade de produzir endogenamente a grande maioria. Neste grupo temos as vitaminas e minerais e que são essenciais para garantir mecanismos da vida, tais como a produção de energia através do ciclo de Krebs (2).

**Má-nutrição:** ingestão alimentar desequilibrada de um ou mais micro e/ou macronutrientes. Pode ser causada por deficiência ou excesso ou desequilíbrio de ingestão de nutrientes e por isso estar presente na subnutrição, excesso de peso ou obesidade (3).

**Desnutrição:** ingestão alimentar insuficiente de micro e macronutrientes para garantir a saúde e bem-estar (3).

**Sobrenutrição:** ingestão alimentar excessiva de nutrientes que levam ao aumento da gordura corporal comprometendo a saúde do indivíduo (3).



Rua Prof. Bismark, n.º 162,  
4420-283 Gondomar, Portugal  
Tel.: +351 222 026 725  
aptferidas@aptferidas.com

[www.aptferidas.com](http://www.aptferidas.com)