



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

JACLINE NOVATO RIBEIRO

**EVENTOS ADVERSOS POR INTERAÇÕES FÁRMACO-
NUTRIENTES/ALIMENTO – RECOMENDAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA
AMBULATORIAL A PARTIR DE UMA REVISÃO INTEGRATIVA NO CAMPO DA
INFECTOLOGIA**

Setembro
2020

JACLINE NOVATO RIBEIRO

**EVENTOS ADVERSOS POR INTERAÇÕES FÁRMACO-
NUTRIENTES/ALIMENTO – RECOMENDAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA
AMBULATORIAL A PARTIR DE UMA REVISÃO INTEGRATIVA NO CAMPO DA
INFECTOLOGIA**

Dissertação de Conclusão de Curso apresentado à banca do Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre.

Orientador(as): Dra. Patrícia Dias de Brito
Dra. Lusiele Guaraldo

Setembro
2020

TERMO DE APROVAÇÃO

JACLINE NOVATO RIBEIRO

**EVENTOS ADVERSOS POR INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTES-
ALIMENTO – RECOMENDAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA
AMBULATORIAL A PARTIR DE UMA REVISÃO INTEGRATIVA NO CAMPO DA
INFECTOLOGIA**

Dissertação de Conclusão de Curso apresentado à banca do Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre.

Orientador(as): Dra. Patrícia Dias de Brito
Dra. Lusiele Guaraldo

Banca Examinadora

Prof^ª. Dra. Paula Simplicio da Silva (Presidente/Revisor)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Prof. Dr. Thiago Silva Tores (Membro)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Prof^ª. Dra. Juliana Lauer Gonçalves (Membro)
Fundação Técnico Educacional Souza Marques

Prof^ª. Dra. Graciele Oroski Paes (Suplente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, que me conduziu durante essa longa caminhada.

Aos meus pais Israel e Vera Lúcia e minha irmã Madelon que, com muito amor e apoio, me ajudaram na realização de mais um sonho.

ADRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, não só da minha, mas da vida de todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Obrigada, sempre!

Aos meus queridos pais, meus amores, a quem devo tudo que sou e por ter chegado até aqui. Obrigada por me proporcionarem o meu maior bem: minha educação, meus estudos e meus conhecimentos.

À minha amada irmã Madelon, por todo amor, o amor mais lindo que eu já, incentivo, companheirismo e dedicação durante a realização deste trabalho. Obrigada por me encorajar, me acompanhar nas aulas, segurar na minha mão, mas também por soltá-la, me fazendo aprender e entender que, por vezes, o caminho precisa ser solitário, mas essencial para o crescimento. Essa vitória é merecidamente sua!!!

Às minhas orientadoras e amigas Dra. Patrícia Dias de Brito e Dra. Lusiele Guaraldo, que sempre estiveram ao meu lado nos bons e maus momentos, não apenas me orientando em meu Mestrado, mas me ensinando valores de vida e jamais desistir por mais difícil que fosse a caminhada.

À Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) pela oportunidade de me proporcionar uma educação ética, permitindo aprender e ajudar a sociedade.

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, responsável pela minha formação com uma visão holística, integral e humanizada.

À minha coordenadora Rita Mello e toda equipe da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde (CRLS), em especial aos amigos Luiz Alexandre, Sandrimar, Ana Carla, Paula, Marcele, Camila e Juliana pela compreensão nas ausências e por terem me dado força durante essa longa jornada.

À minha querida Dra. Juliane Cannary por estar meu lado em cada lágrima e em cada sorriso. Você poderia ter sido mais uma médica excelente, mas resolveu ser mais do que isso. Como é bom poder te chamar de amiga.

Às minhas queridas amigas Érica, Monique, Kátia e Heloísa por todo carinho, ajuda, compreensão e amizade.

À bibliotecária Angelina, por sua dedicação, parceria e grande auxílio desde o início deste trabalho.

*“A minha escola não tem personagem
A minha escola tem gente de verdade
Alguém falou do fim do mundo, o fim do mundo já
passou
Vamos começar de novo: Um por todos, todos por
um.”*

RENATO RUSSO

Ribeiro, Jacline Novato. **Eventos adversos por interações fármaco-nutrientes-alimento – recomendações para a prática clínica ambulatorial a partir de uma revisão integrativa no campo da infectologia.** Rio de Janeiro, 2020. 86f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Todos os estágios da vida sofrem influência da dieta, fornecendo nutrientes necessários ao sustento do corpo humano. Esses nutrientes são capazes de interagir com fármacos promovendo um problema de grande relevância na prática clínica, uma vez que podem alterar a relação risco/benefício do tratamento farmacológico, resultando em maior ou menor eficácia do fármaco e/ou nutriente. Mesmo sendo reconhecida a importância das interações fármaco-nutriente/alimento, ainda é escassa uma abordagem sistemática para prevenção e monitorização destas interações como parte integrante da terapêutica, permitindo assim uma melhor predição das respostas clínicas. A padronização da avaliação de possíveis interações fármaco-nutrientes/alimentos no atendimento nutricional, com a elaboração de instrumento voltado para o manejo nutricional na prevenção de eventos adversos a medicamentos (EAM) poderá contribuir para um atendimento seguro e de qualidade a pacientes ambulatoriais do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz). O objetivo deste estudo é sistematizar a literatura sobre eventos adversos (EA) decorrentes de interações entre alimentos e medicamentos utilizados em infectologia com vistas a gerar recomendações a serem utilizadas durante as consultas nutricionais. Este estudo foi realizado segundo as seguintes etapas: a) descrição do perfil e consumo anual de medicamentos dispensados a pacientes ambulatoriais no ano de 2018 por busca no Sistema Informatizado de Dispensação e no Controle de Estoque de Medicamentos do Serviço de Farmácia; b) elaboração de revisão integrativa da literatura acerca de estudos sobre EA por interações entre fármacos e nutrientes/alimentos com base nos medicamentos de maior consumo descritos na etapa anterior com busca nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS, EMBASE, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, SCIENCE DIRECT e GOOGLE SCHOLAR e seleção e extração dos dados de maneira dupla e independente; e c) elaboração de instrumento avaliativo de EA decorrentes das interações. A classe dos antivirais de ação direta é responsável por 31,9% do consumo de medicamentos de uso oral em 2018 e é composta por fármacos utilizados para o tratamento das infecções por HIV. Vinte artigos foram selecionados para a revisão integrativa. A maioria dos estudos incluiu fármacos administrados isoladamente, sendo zidovudina e ritonavir os mais frequentes e comparou a administração dos antirretrovirais em estados de jejum e alimentado. Náuseas, vômitos e cefaleia foram os EA mais relatados, mas poucos estudos fizeram distinção de sua ocorrência de acordo com o estado de alimentação. Esta revisão integrativa da literatura resultou na elaboração de um instrumento avaliativo, no formato de *checklist*, com recomendações nutricionais para o manejo desses eventos com proposta para aplicação no ambulatório de nutrição.

Palavras-chave: Interações alimento-droga; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; avaliação nutricional.

Ribeiro, Jacline Novato. **Adverse events due to drug-nutrient-food interactions - recommendations for outpatient clinical practice based on an integrative review in the field of infectious diseases.** Rio de Janeiro, 2020. 86f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

Abstract

All stages of life are influenced by diet, providing nutrients necessary for the sustenance of the human body. These nutrients are capable of interacting with drugs promoting a problem of great relevance in clinical practice, since they can alter the risk / benefit ratio of pharmacological treatment, resulting in greater or lesser efficacy of the drug and / or nutrient. Even though the importance of drug-nutrient interactions is recognized, a systematic approach to the prevention and monitoring of these interactions is still scarce as an integral part of therapy, thus allowing a better prediction of clinical responses. The standardization of the evaluation of possible drug-nutrient interactions in nutritional care, with the elaboration of an instrument aimed at nutritional management in the prevention of adverse drug events (AME) may contribute to a safe and quality care to outpatients of the Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz). The aim of this study is to systematize the literature on adverse events (AE) resulting from interactions between foods and medications used in infectious diseases in order to generate recommendations to be used during nutritional consultations. This study was carried out according to the following steps: a) description of the profile and annual consumption of medicines dispensed to outpatients in 2018 by searching the Computerized Dispensing System and the Pharmacy Service's Drug Inventory Control; b) elaboration of an integrative literature review about studies on AE due to interactions between drugs and nutrients / foods based on the most consumed drugs described in the previous step, searching the electronic databases MEDLINE, LILACS, EMBASE, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, SCIENCE DIRECT and GOOGLE SCHOLAR and double and independent selection and extraction of data; and c) elaboration of an AE assessment tool resulting from the interactions. The class of direct acting antivirals is responsible for 31.9% of the consumption of medicines for oral use in 2018 and is composed of drugs used for the treatment of HIV infections. Twenty articles were selected for the integrative review. Most studies included drugs administered alone, with zidovudine and ritonavir being the most frequent. The vast majority compared the administration of antiretrovirals in fasting and fed states. Nausea, vomiting and headache were the most reported AE, but few studies have distinguished between their occurrence and the state of eating. This integrative literature review resulted in the development of a checklist tool, with nutritional recommendations for the management of these events for application in the nutrition clinic.

Key-Words: food-drug interactions, drug related side effects and adverse reactions; nutritional assessment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC – Abacavir

AE – *Adverse events*

AIDS – *Acquired Immunodeficiency Acquired*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARV – Antirretroviral

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

ATV – Atazanavir

ZDV – Zidovudina

CFN – Conselho Federal de Nutricionistas

DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis

DRN – Darunavir

DTG – Dolutegravir

EA – Eventos adversos

EAM – Evento Adverso a Medicamento

EFZ – Efavirenz

EM – Erro de Medicação

ETR – Etravirina

FDA – *Food Drug Administration*

FPV – Fosamprenavir

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

ICICT – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica

IF – Inibidores de Fusão

IP – Inibidores de Protease

INI – Inibidores de Integrase

ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

ITRNN – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

INI-Fiocruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

IOM – *Institute of Medicine*

LPV – Lopinavir

LPV/r – Lopinavir e Ritonavir

NCCMERP – *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*

NVP – Nevirapina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNSP – Programa Nacional de Segurança do Paciente

PROQUALIS – Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e Segurança do Paciente

PVHA – Pessoas Vivendo com HIV/Aids

RAL – Raltegravir

RAM – Reação Adversa a Medicamento

RTV – Ritonavir

SEFARM – Serviço de Farmácia

SUS – Sistema Único de Saúde

TAR – Terapia Antirretroviral

TDF – Tenofovir disoproxil fumarato

TPV – Tipranavir

T-20 – Enfuvirtida

WHO – *World Health Organization*

3TC – Lamivudina

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Fluxograma das etapas de seleção da revisão integrativa 42

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Equações de busca utilizadas de acordo com as bases de dados consultadas	36
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Medicamentos de uso oral dispensados para pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz no ano de 2018 40

TABELA 2 – Características dos estudos 44

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados	80
APÊNDICE B – Instrumento avaliativo de eventos adversos relacionados ao uso de antirretrovirais	82

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 SEGURANÇA DO PACIENTE.....	17
1.2 ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL	19
1.3 INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE E EVENTOS ADVERSOS	21
1.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)	28
1.4.1 Fármacos utilizados na TAR	29
1.4.1.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)	29
1.4.1.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN).....	30
1.4.1.3 Inibidores da protease (IP)	30
1.4.1.4 Inibidores de fusão (IP)	30
1.4.1.5 Inibidores de integrase (INI).....	31
1.4.1.6 Antagonistas de CCR5	31
2 JUSTIFICATIVA	32
3 OBJETIVOS	34
3.1 OBJETIVO GERAL	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4 METODOLOGIA	35
4.1 DESENHO DE ESTUDO	35
4.2 ETAPAS DO ESTUDO	35
4.2.1 1ª Etapa – Levantamento dos medicamentos disponíveis para pacientes ambulatoriais	35
4.2.2 2ª Etapa – Revisão integrativa da literatura.....	36
4.2.3 3ª Etapa – Elaboração do manual de orientações nutricionais para o manejo e prevenção de EAM.....	38
5 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
6 RESULTADOS	40
6.1 LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS PARA PACIENTES AMBULATORIAIS	40

6.2 REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	42
6.3 ELABORAÇÃO DE INSTRUMENTO AVALIATIVO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO NO AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO.....	56
7 DISCUSSÃO	58
8 CONCLUSÃO.....	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 SEGURANÇA DO PACIENTE

De acordo com o Ministério da saúde (2014), a qualidade dos cuidados médicos e a segurança do paciente tornaram-se uma preocupação crescente nos últimos anos, constituindo um desafio em praticamente todos os sistemas de saúde do mundo.

Na década de 90, o *Institute of Medicine* (IOM) divulgou o relatório “*To Err is Human*”, e desde então o tema segurança do paciente ganhou relevância. Esse relatório se baseou em duas pesquisas de avaliação da incidência de eventos adversos (EA) em revisões retrospectivas de prontuários, realizadas em hospitais de Nova York, Utah e Colorado. Nessas pesquisas, o termo evento adverso foi definido como dano causado pelo cuidado à saúde e não pela doença de base, que prolongou o tempo de permanência do paciente ou resultou em uma incapacidade presente no momento da alta. O relatório apontou que cerca de 100 mil pessoas morreram em hospitais a cada ano vítimas de EA nos Estados Unidos da América. Essa alta incidência resultou em uma taxa de mortalidade maior do que as atribuídas aos pacientes com HIV positivo, câncer de mama ou atropelamentos (KOHN et al, 2000)

Desde a publicação do relatório do IOM, várias agências governamentais e privadas em todo o país, assumiram a missão de garantir a segurança básica do paciente, estabelecendo metas nacionais de segurança do paciente, acompanhando o progresso, investindo em pesquisa com foco na prevenção de erros médicos e disseminando informações sobre as melhores práticas (DONALDSON, 2008).

As consequências diretas na assistência e no sofrimento dos pacientes e de suas famílias somam-se as repercussões econômicas: internações adicionais, demandas judiciais, infecções nosocomiais, perda de renda, incapacidades e despesas médicas. A consciência de que a atenção à saúde é uma atividade cada vez mais complexa e com inúmeros riscos, resultante da combinação de procedimentos organizacionais humanos, tecnológicos e complexos, mostra a necessidade de adotar medidas efetivas para reduzir o aumento do número de EA derivados dos cuidados de saúde e suas repercussões na vida dos pacientes (PAZ et al., 2015; BRASIL, 2014).

O conceito de segurança do paciente é definido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como a redução, a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado à atenção à saúde” (ANVISA, 2013).

O “mínimo aceitável” refere-se ao viável diante do conhecimento atual, dos recursos disponíveis e do contexto em que a assistência foi realizada frente ao risco de não-tratamento ou de outro tratamento. Sendo assim, a segurança do paciente consiste em reduzir atos inseguros nos processos assistenciais e usar as melhores práticas descritas de forma a alcançar os melhores resultados possíveis para o paciente (WHO, 2009).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria MS/GM nº 529, de 1º de abril de 2013, instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), com o objetivo de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde, em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional, bem como promover e apoiar a implementação de iniciativas voltadas à segurança do paciente; envolver os pacientes e os familiares nesse processo; ampliar o acesso da sociedade às informações relativas à segurança do paciente; produzir, sistematizar e difundir conhecimentos sobre segurança do paciente; e fomentar a inclusão do tema segurança do paciente no ensino técnico e de graduação e na pós-graduação na área da saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A implicação e o comprometimento do paciente e seus familiares no processo de atenção na prática é uma importante estratégia para envolver mais os pacientes no seu cuidado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

De acordo com Reis, Martins e Laguardia (2013), muitos desafios se apresentam para tornar o cuidado de saúde mais seguro. A literatura aponta para a necessidade da realização de estudos que mensurem os erros por meio de medidas acuradas; estudos que busquem a compreensão das causas das ocorrências de EA através de análises das situações que contribuam para a sua ocorrência; estudos que desenvolvam soluções efetivas para tornar o cuidado mais seguro.

No que tange à disseminação de informações em prol da melhoria do cuidado de saúde e segurança do paciente, destaca-se o Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente (PROQUALIS). O portal, vinculado ao Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica (ICICT) da Fundação Oswaldo Cruz, desenvolve-se sob a premissa de que a disseminação ampla de informação selecionada, atualizada e de qualidade a todos os envolvidos na cadeia de prestação de cuidados de saúde é essencial para a melhoria da qualidade e segurança dos cuidados de saúde prestados aos pacientes (PROQUALIS).

1.2 ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

É amplamente reconhecida a importância da adoção de uma alimentação saudável como estratégia tanto para promoção da saúde, bem como parte essencial da terapia não farmacológica de diversos agravos a saúde (PAREKH et al., 2012).

Desde o nascimento, a alimentação está entrelaçada com influências socioeconômicas e culturais, simbolismos e emoções, e todos os estágios da vida sofrem influência da dieta, fornecendo nutrientes necessários ao sustento do corpo humano. Crescer e alimentar-se implica em estabelecer relações, fazer escolhas, identificar-se ou não com modelos e valores familiares ou de outras pessoas, adaptar-se bem ou mal aos padrões estabelecidos e conviver com hábitos, horários e diversos estilos de vida (EISENSTEIN, 1998; MOURA; REYES, 2002).

Diversos fatores influenciam o comportamento alimentar, dentre eles, fatores externos como a unidade familiar e suas características, as atitudes de pais e amigos, os valores culturais e sociais e a influência da mídia. Há também os fatores internos, tais como as necessidades e características psicológicas, a imagem corporal, os valores e experiências pessoais e as preferências alimentares (MELLO et al., 2004).

Estudos demonstram que a população recebe relativamente pouca informação sobre os benefícios de uma alimentação saudável (BELL; KRAVITZ, 2008; WHO, 2003). Além disso, a orientação alimentar não deve ser restrita somente a transferência de informações sobre o consumo de alguns nutrientes ou alimentos específicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

De acordo com o Conselho Federal de Nutricionistas (CFN), entende-se por orientação nutricional:

O conjunto de informações que visam o esclarecimento dos clientes/pacientes ou usuários com o objetivo de promoção da saúde, prevenção e recuperação de doenças e agravos nutricionais e/ou informar ou dirimir dúvidas sobre alimentação e nutrição (CFN, 2008).

Destaca-se que, com o objetivo de melhorar as condições de nutrição da população brasileira, foi criada a Política Nacional de Alimentação e Nutrição, na qual é previsto o acesso universal à informação sobre hábitos saudáveis de vida através de recomendações, campanhas, programas, mensagens, alertas e monitoramento por parte de profissionais de saúde e da grande mídia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Para tanto, foi elaborado o Guia Alimentar para a População Brasileira para divulgação da alimentação e da adoção de modos de vida saudáveis visando a prevenção e ao controle das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e das deficiências nutricionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As doenças, agudas ou crônicas, são alterações de ordem funcional e/ou estrutural que levam o indivíduo lançar mão do uso de medicamentos para o restabelecimento da saúde, sendo necessária sua ingestão e administração adequadas (MOURA; REYES, 2002). No entanto, os nutrientes são capazes de interagir com fármacos, e devido às alterações na relação risco/benefício do uso do medicamento, as interações são um problema de grande relevância na prática clínica (HARTSHORN, 2006). Essas interações indesejáveis podem resultar em maior ou menor eficácia do medicamento e/ou nutriente (FARHAT; IFTODA; SANTOS, 2007).

O processo de desenvolvimento econômico aliado ao crescimento da industrialização, urbanização, aumento da expectativa de vida e maior acesso a alimentos processados contribuíram para que a população estivesse cada vez mais exposta ao risco de desenvolver DCNT (SCHMIDT et al., 2011). As DCNT são consideradas um grande problema de saúde pública no mundo e, seguindo essa tendência, no Brasil, em 2012, elas foram responsáveis por aproximadamente 74% dos óbitos (WHO, 2014).

De acordo com Backer et al. 2004, estudos demonstram a relevância da orientação nutricional para indivíduos saudáveis, pois auxiliaria na redução da incidência de fatores de risco de DCNT, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade. Ademais, objetivando uma evolução mais favorável, os benefícios da orientação também são relevantes para indivíduos já acometidos por esses agravos.

Portanto, é de extrema importância o desenvolvimento de ações visando a qualificação de serviços e profissionais de saúde, conforme exposto na Política Nacional de Promoção da Saúde, para que toda a população seja orientada e tenha a disposição exaustivas informações sobre os benefícios de um estilo de vida saudável (SILVA et al., 2013).

Em um relato de experiência descrito por Brito et al. (2017), a implantação de práticas de educação alimentar e nutricional (EAN) em grupo foi uma estratégia usada para melhoria de adesão às orientações nutricionais de pessoas com doenças infecciosas, pois permitiu a consolidação de conhecimentos dos participantes, bem como maior autonomia para suas escolhas alimentares saudáveis. Ademais, a troca de experiências ocorrida durante os encontros, os motivou a superarem as dificuldades enfrentadas ao longo do tratamento nutricional, concluindo que a implementação da EAN em grupo foi extremamente efetiva para uma melhor adesão às orientações nutricionais, levando a relatos de práticas alimentares saudáveis.

A estratégia de educação nutricional que visa o consumo quantitativo e qualitativo adequado de alimentos fontes dos diversos nutrientes é uma alternativa que possui baixo custo e não produz efeitos indesejáveis. Ressalta-se, porém, que modificações nos hábitos alimentares não são rapidamente alcançadas, tornando a estratégia efetiva no longo prazo. Portanto, é

dependente do conhecimento e nível de sensibilização dos profissionais de saúde sobre a importância da orientação alimentar e dos prejuízos ocasionados pela deficiência de nutrientes (BORTOLINI; FISBERG, 2010).

A qualidade da dieta resulta em um impacto significativo na saúde dos indivíduos e os aspectos negativos da alimentação da população brasileira no final da primeira década do século XXI indicam a alta prioridade de políticas públicas de promoção da alimentação saudável (LEVY et al., 2012).

A alimentação saudável deve priorizar o consumo de alimentos mais saudáveis em detrimento aos alimentos menos saudáveis, respeitando a identidade cultural-alimentar das populações ou comunidades, bem como o hábito construído durante toda a vida do ser humano. Portanto, estratégias de educação nutricional devem ser planejadas e apresentadas à população, objetivando adequação à sua realidade para que assim estes novos hábitos sejam verdadeiramente aderidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005a).

1.3 INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE E EVENTOS ADVERSOS

Diversas são as possibilidades de ocorrência de interações entre fármacos e nutrientes/alimentos, sendo eventos frequentemente desconhecidos ou ignorados por profissionais e pacientes. Segundo a literatura, as interações fármaco-alimento podem apresentar um caráter apenas teórico, mas também podem ocorrer interações que resultam em efeitos de grande relevância à prática clínica (GAUTHIER, 1998)

Interação medicamentosa é definida como um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental (BUSHRA; ASLAN; KHAN, 2011; LISBOA, 2000). É importante ressaltar que existem interações medicamentosas benéficas ou desejáveis, que têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose. (HISAKA et al., 2010). Porém algumas interações medicamentosas induzem EA ou reduzem a eficácia terapêutica, principalmente em pacientes que fazem uso de medicamentos concomitantes (DORMANN et al., 2013).

A interação fármaco-nutriente é a consequência da relação fisiológica ou físico-química entre um fármaco e uma macromolécula ou micronutriente, presentes em um determinado

alimento ou suplemento dietético. Devido a farmacocinética ou farmacodinâmica alterada a terapêutica pode ser comprometida em decorrência da interação entre o fármaco e os nutrientes. Uma substância presente na dieta pode diminuir a exposição sistêmica, levando à falha terapêutica ou elevar a exposição sistêmica ao fármaco e, conseqüentemente, aumentar os riscos de EA e toxicidade (WON et al., 2012).

A farmacocinética é entendida como a passagem do fármaco desde seu local de absorção até a corrente sanguínea, envolvendo os processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolização e excreção (CHOI; KO, 2017; SCHMIDT; DALHOFF, 2002). A farmacodinâmica por outro lado compreende o mecanismo pelo qual o fármaco exercerá a sua ação (SCHWEIGERT; PLESTCH; DALLEPIANNE, 2008; SCHMIDT; DALHOFF, 2002).

Por interferirem em processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, é de grande relevância conhecer os fármacos cuja velocidade de absorção e/ou quantidade absorvida pode ser afetada na presença de alimentos, bem como aqueles que não são afetados (CHOI; KO, 2017; BOULLATA; HUDSON, 2012; SCHMIDT; DALHOFF, 2002).

Os fatores que influenciam a interação fármaco-nutriente podem estar ligados: (a) ao paciente (EGGER et al., 2003), pois existem algumas populações vulneráveis como os idosos, pacientes com comprometimento renal, hepático, cardíaco e respiratório, com hipotireoidismo, epilepsia grave, asma aguda e diabetes descompensado, (b) ao medicamento, destacando a importância deste como indutor e inibidor enzimático, e a margem terapêutica do fármaco (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009) ou (c) próprio nutriente. Algumas interações podem ser evitadas quando o tempo de administração do medicamento e o nutriente são espaçados, porém grande parte dessas interações envolve o metabolismo e transporte, não podendo desta forma ser evitada pela separação temporal da administração da alimentação e do medicamento (BUSHRA; ASLAN; KHAN, 2011; SCHWEIGERT; DALLEPIANE; PLETSCH, 2008).

As interações entre fármacos e nutrientes ocorrem frequentemente devido: (a) quelação com componentes nos alimentos; (b) características físicas e químicas; e (c) mudanças na absorção de gorduras, vitaminas lipossolúveis e colesterol. As mais importantes interações estão associadas a um alto risco na falha terapêutica devido à redução significativa na biodisponibilidade do fármaco, embora outros mecanismos também sejam sugeridos (SCHWEIGERT; PLESTCH; DALLEPIANNE, 2008; NEKVINDOVA; ANZENBACHER, 2007; SCHMIDT; DALHOFF, 2002).

A falha na terapêutica ou efeitos adversos podem ser desencadeados pelo manejo inapropriado de algumas interações (EDWARDS; ARONSON, 2000). Segundo Bushra, Aslan

e Khan (2011), as interações fármaco-nutriente que geram reações adversas desnecessárias têm como principais consequências o aumento da morbidade e do tempo de hospitalização.

Devido a comodidade e segurança, a via oral é a preferencial para a administração de medicamentos. Assim, é de importância fundamental conhecer velocidade de absorção dos fármacos ou se a presença de alimentos poderá alterar a quantidade absorvida dos medicamentos (CUSTODIO; WU; BENET, 2008).

Nesse caso, a retirada de alguns alimentos ou a definição de horário de administração distante da ingestão de alimentos são medidas fundamentais. Fármacos, incluindo antimicrobianos, antiácidos e laxativos, podem, por sua vez, afetar a absorção de nutrientes. (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009).

De acordo com de Souza et al. (2014), nutrientes e medicamentos dividem o mesmo processo de digestão, absorção, metabolismo e excreção, e ambos dependem dos mesmos sistemas de biotransformação, como o citocromo P450. Além disso, a biotransformação de medicamentos depende de sistemas metabólicos que necessitam de nutrientes essenciais fornecidos pela dieta, tais como vitaminas, minerais, ácidos graxos, dentre outros.

A absorção dos nutrientes e de alguns fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e frequentemente competitivos e, portanto, apresentam como principal sítio de interação o trato gastrointestinal. (MOURA; REYES, 2002). Alimentos atrasam o esvaziamento gástrico e reduzem a absorção de muitos fármacos; a quantidade total absorvida de fármaco pode ser ou não reduzida. Contudo, alguns fármacos são preferencialmente administrados com alimento, seja para aumentar a absorção ou para diminuir o efeito irritante sobre o estômago (HOEFLER, 2008). Há muitos fármacos para os quais as interações com alimentos são inexistentes ou negligenciáveis (CUSTODIO; WU; BENET, 2008).

É importante ressaltar que as interações fármaco-nutriente podem surgir antes ou durante a absorção gastrointestinal, na distribuição e armazenamento nos tecidos, no processo de biotransformação ou mesmo durante a excreção (BUSHRA; ASLAN; KHAN, 2011).

Os eventos adversos a medicamentos (EAM) são entendidos como agravos à saúde de um usuário ou de um paciente que podem estar presentes durante o tratamento com um produto farmacêutico, podendo ser erros de medicação (EM), desvio de qualidade dos medicamentos, reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas e intoxicações (NEBEKER et al., 2004; ROSA; PERINI, 2003).

Os EAM são definidos pela OMS como:

Qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto, reações adversas aos medicamentos (RAM) e erros de medicação (EM) (WHO, 2009).

As RAM são definidas pela OMS como:

Qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (WHO, 2000).

Segundo a ANVISA, os EM são definidos como:

Eventos evitáveis que podem causar dano ao paciente ou levar ao uso inadequado do medicamento, enquanto a medicação está no controle dos profissionais de saúde dos pacientes ou consumidores (ANVISA, 2009).

O conceito de EM implica que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente, e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, do paciente ou do consumidor. Neste contexto as interações medicamentosas também podem ser consideradas erros de medicação. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos usados na área de saúde, procedimentos, problemas de comunicação, incluindo prescrição, rótulos, embalagens, nomes, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso de medicamentos (NCCMERP, 2017).

A identificação de qualquer evento relacionado com o tratamento deve ter uma abordagem multidisciplinar e é incontestável a importância da triagem de pacientes com a verificação de sinais e sintomas de EA ou toxicidade. Neste contexto, os profissionais de saúde desempenham um papel fundamental no uso na monitorização dos EA, bem como das interações medicamentosas e na prestação de cuidados aos pacientes (SOORJU; NAIDOO, 2016).

Os EA como as falhas terapêuticas e as reações adversas podem ser desencadeadas pelo manejo inapropriado de algumas interações (EDWARDS; ARONSON, 2000), tendo como principais consequências o aumento da morbidade e do tempo de hospitalização (BUSHRA; ASLAN; KHAN, 2011).

É fundamental que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre as potenciais interações medicamentosas referente aos tratamentos específicos. A prescrição deve considerar as características dos fármacos e, especialmente, as possibilidades dessas interações (SANTOS; SECOLI; PADOIN, 2016).

Na literatura podemos citar algumas interações como, por exemplo, o omeprazol que interfere nos processos farmacocinéticos de vários medicamentos, promove a inibição ou

indução do citocromo P450 e inibição de absorção oral por supressão gástrica e interação com outros fármacos (MICROMEDEX®). O uso crônico de omeprazol está associado com a má absorção do cálcio pelos ossos, podendo levar à osteoporose, e consequente aumento de fraturas ósseas (YANAGIHARA et al., 2015).

Estudos recentes também indicam que o consumo exagerado dos inibidores de bomba protônica está diretamente ligado à deficiência de ferro e magnésio, minerais fundamentais ao metabolismo humano, que estão relacionados ao aumento da susceptibilidade à pneumonia e infecções entéricas (MENEGASSI et al., 2010; CHEN et al., 2012; LIMA; NETO FILHO, 2013). Pensando na orientação ao paciente e a diminuição das interações provocadas pelo fármaco, outros inibidores de bomba de prótons, ou antagonistas de histamina 2 podem ser opções válidas para evitar consequências adversas (ZENG; YU; ZHOU, 2013; FURTADO et al., 2016).

Outros estudos relatam a administração de isoniazida, um tuberculostático, levando à inibição competitiva da vitamina B6 pelo fármaco, com depleção de vitamina B6 (EVERTON; RUMÃO; RIVELILSON, 2010); o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina que tem seu efeito anti-hipertensivo reduzido quando administrados próximo ou durante as refeições, não são adequadamente absorvidos; assim, há uma redução no seu efeito terapêutico (LIMA et al., 2011a); a ingestão de frutas como pomelo (*Citrus maxima*), laranja-azedada (*Citrus aurantium*), romã (*Punica granatum*) e carambola (*Averrhoa carambola*) que contêm agentes inibidores de enzimas de biotransformação, elevando a concentração plasmática dos vários fármacos e favorecendo a ocorrência de reações adversas (BUSHRA; ASLAN; KHAN, 2011).

O suco de toranja está relacionado aos alimentos que podem causar o maior número de interações fármaco-nutriente. Os compostos do suco de toranja, como flavonóides, naringenina e apigenina inibem as enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP1A. Como a CYP3A está localizada no fígado e no intestino, o suco de toranja pode influenciar o processo de metabolismo dos fármacos (DOOSTDAR; BURKE; MAYER, 2000). A ocorrência de possíveis interações não é evitada mesmo que a ingestão de toranja e de medicamentos seja realizada em intervalos distintos (SINGH, 1999).

Os medicamentos mais importantes mencionados na literatura que interagem com o suco de toranja em termos de EA são os bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipina, felodipina, nifedipina, nimodipina etc.), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (losartana), beta-bloqueadores (talinolol e acebutolol), alguns medicamentos antiarrítmicos (amiodarona, quinidina, disopiramida e propafenona), agentes antineoplásicos (vinblastina) e algumas estatinas (atorvastatina). EA como dor muscular com algumas estatinas e hipotensão

grave com algum bloqueador de canais de cálcio podem ser causados devido ao aumento da exposição sistêmica aos medicamentos (JÁUREGUI-GARRIDO; JÁUREGUI-LOBERA, 2012; OWIRA; OJEWOLE, 2010).

As interações entre fármacos e nutrientes que ocorrem com mais frequência são as relacionadas como horário de administração. Podemos destacar algumas associações relevantes: diazepam e cafeína; captopril e alimentos. Estudos encontrados na literatura descrevem a maior frequência de interações entre o captopril e os nutrientes da dieta. De acordo com Peixoto et al. (2012) e Jáuregui-Garrido e Jáuregui-Lobera (2012), o captopril deve ser ingerido uma hora antes da refeição, pois o alimento diminui sua absorção em 30-50%. Um aumento na vigília do organismo pode ser causado pela cafeína presente em alguns alimentos, podendo prejudicar a resposta terapêutica de fármacos que atuam sobre a vigília, como os sedativos e hipnóticos (LOURENÇO, 2001; OZDEMIR et al., 1998). O uso concomitante do diazepam com a cafeína pode causar a perda de eficácia deste medicamento (GHONEIM et al, 1986).

Não apenas a farmacocinética, mas também a biodisponibilidade de determinados fármacos pode ser alterada com o uso de suco de abacaxi, acerola, lima/limão, laranja, maçã, manga, maracujá e melão (SALVI et al., 2010). O uso concomitante de amoxicilina com suco de abacaxi pode causar aumento da concentração plasmática da mesma, 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. A interação entre o suco de maçã e a fexofenadina pode ocasionar 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 (SALVI et al., 2010).

No intuito de evitar possíveis interações, Heldt e Loss (2013) descrevem a importância clínica no manejo do tempo de administração do fármaco e a administração do nutriente. Considerando-se a frequência e o tipo de administração, o planejamento do horário de administração do medicamento pode ser utilizado como técnica para reduzir os efeitos das potenciais interações fármaco-nutriente.

Observou-se que nos últimos anos, houve um aumento do número de estudos relacionados à ocorrência dos EA e à segurança dos pacientes, confirmando a sua importância como um problema de saúde pública (SKREPNEK; BOOTMAN, 2005).

A terapia farmacológica prescrita sem as devidas considerações e os cuidados corretos pode, muitas vezes, trazer ao paciente, mais danos do que benefícios (GALLAGHER; BARRY; O'MAHONY, 2007). As interações medicamentosas podem levar pacientes a resultados

insatisfatórios no tratamento ou até mesmo ao óbito. A polifarmácia, que é caracterizada pelo uso de 5 ou mais medicamentos e deve ser levada em consideração na análise da prescrição pois a frequência dos EA aumenta significativamente com o uso concomitante de vários medicamentos (MCLEAN; LE COUTEUR, 2004).

Os riscos das interações entre os fármacos e nutrientes são potencializados justamente pela polifarmácia, podendo acarretar possíveis efeitos adversos. (KAUFMAN et al., 2002). Em pacientes idosos e polimedicados, o efeito de determinados fármacos pode ser bastante alterado devido a interação com alimento, ocasionando falhas terapêuticas, além de comprometer a melhora clínica do paciente. Esses pacientes merecem cuidado, monitoramento e condutas distintas na atenção à saúde. (SECOLI, 2010).

Contudo, com ações bem planejadas, é possível prevenir os erros, melhorando a qualidade de assistência prestada nas unidades de saúde.

1.4 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Desde meados dos anos 80, os antirretrovirais (ARV) têm sido utilizados no tratamento da Aids (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). Os primeiros ARV permitiam benefícios temporários, em razão da baixa eficácia na recuperação da capacidade imunológica e dos efeitos limitados sobre a redução da carga viral (BAER; ROBERTS, 2002; GUARINIERI, 2002; GÜNTHARD, 2014).

Em novembro de 1996, foi promulgada no Brasil a Lei 9.313, com as estratégias para combater a epidemia; destaca-se a política de distribuição universal e gratuita dos ARV aos portadores do HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) que necessitem de tratamento. O Brasil se tornou o primeiro país a garantir às pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), o direito de receber gratuitamente todos os medicamentos necessários ao seu tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996).

No final de 2013, foi aprovado pelo Ministério da Saúde um novo protocolo clínico de tratamento de adultos com HIV/Aids. Esse documento prevê que, independente do estado imunológico, PVHA deverão receber indicação para iniciar a TAR logo que possível após o diagnóstico com o objetivo de prevenir a progressão da doença, limitar a transmissão e melhorar os resultados clínicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O uso de agentes ARV combinados juntamente com o uso de profilaxia primária para infecções oportunistas, tem tido um efeito relevante sobre a evolução natural da doença, resultando em uma redução nas complicações da deficiência imunológica, inibição da replicação viral, prevenção de resistência viral, aumento da expectativa de vida, além de redução da morbidade e mortalidade (KWONG, 2020; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2019), aumento da expectativa de vida, melhoria da qualidade de vida, diminuição de episódios mórbidos e diminuição do número e frequência de internações. Além do impacto clínico favorável, o início mais precoce da TAR vem sendo demonstrado como ferramenta importante na redução da transmissão do HIV (WHO, 2013; WHO, 2016). No entanto, para atingir uma supressão viral ideal é necessário um alto nível de adesão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; PEÇANHA; ANTUNES; TANURI, 2002; SIMONI et al., 2003).

As novas estratégias da TAR visam avaliar a redução do risco de toxicidade a longo prazo, supressão viral, desenvolvimento de resistências, das interações medicamentosas e dos custos e, ainda, melhorar a adesão (COHEN et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS, 2016). Os componentes virais relacionados ao ciclo de replicação do HIV são utilizados como alvo para a intervenção da terapêutica (COHEN et al., 2011; GÜNTHARD et al., 2014).

1.4.1 Fármacos utilizados na TAR

Os fármacos utilizados na TAR, bem como suas classes e mecanismo de ação, são classificados em:

1.4.1.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)

Os ITRN impedem a produção da cópia de DNA a partir do RNA, através da inibição competitiva do desoxinucleotídeo trifosfato fisiológico, impedindo, assim, a extensão da fita e reprodução viral (CLERCQ, 1998), bloqueiam a replicação do genoma viral ao inibir competitivamente a incorporação do nucleosídeos e interromper o alongamento do DNA pró-viral. (CLERCQ, 1998; SOUZA; ALMEIDA, 2003). É importante destacar a utilidade de fármacos ITRN como terapêutica de primeira linha contra a infecção pelo HIV-1 (GARFORTH et al., 2008; KWONG, 2020).

Os medicamentos ITRN disponibilizados pelo Ministério da Saúde capazes de inibir a enzima transcriptase reversa são: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (KWONG, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

1.4.1.2 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN)

Estes fármacos ligam-se diretamente a um sítio na transcriptase reversa do HIV-1, resultando em bloqueio das atividades da DNA-polimerase RNA e DNA-dependente (CLERCQ, 1998). Essa ligação ocorre de modo não competitivo e reversível à transcriptase reversa, alterando assim sua função; eles não interagem com o sítio ativo da transcriptase reversa, mas sim com um sítio alostérico (CLERCQ, 1998; SOUZA; ALMEIDA, 2003; KWONG, 2020). Para o tratamento com ITRNN, o Ministério da Saúde disponibiliza os medicamentos: nevirapina (NVP), efavirenz (EFZ) e etravirina (ETR) (FDA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; WHO, 2013).

1.4.1.3 Inibidores da protease (IP)

São capazes de inibir a enzima protease interferindo no processamento das poliproteínas no virion em brotamento e resultam em partículas não infecciosas (CLERCQ, 1998). Os principais medicamentos deste grupo disponibilizados pelo Ministério da Saúde são: ritonavir (RTV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), fosamprenavir (FPV), darunavir (DRN) e tipranavir (TPV) (FDA, 2016; KWONG, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; WHO, 2013;).

1.4.1.4 Inibidores de fusão (IF)

São utilizados como terapia de resgate e representam uma estratégia de combate à capacidade de replicação do HIV no organismo (SANTOS, 2006; SOUZA; ALMEIDA, 2003). Os IF têm por objetivo impedir que o vírus consiga penetrar nos linfócitos e inicie a infecção. Os IsF são capazes de bloquear três tipos de interação: 1) interação da gp120 com o CD4+; 2) interação da gp120 com os correceptores; 3) inibir as interações com a gp 41 (SOUZA; ALMEIDA, 2003). A enfuvirtida (T-20) representa o primeiro fármaco da classe dos IF. A T-20 mimetiza a estrutura da gp41, responsável pela fusão e adesão do vírus HIV à célula CD4+ (TENORE; FERREIRA, 2007; KWONG, 2020).

1.4.1.5 Inibidores de integrase (INI)

A HIV-1 integrase é uma enzima fundamental no processo de replicação viral sendo responsável pela integração do DNA viral ao cromossomo do hospedeiro (SOUZA; ALMEIDA, 2003).

Em combinação com dois ITRN são preferidos na maioria das circunstâncias. Os INI são potentes e têm poucos efeitos adversos, o que torna esses medicamentos indicados para a terapia inicial (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; KWONG, 2020).

O raltegravir (RAL) foi o primeiro fármaco desta classe disponibilizado para uso clínico (FDA, 2016). O RAL apresenta excelente tolerabilidade, alta potência, poucas interações medicamentosas, EA pouco frequentes e segurança para o uso em coinfeções como hepatites e tuberculose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

O dolutegravir (DTG) representa uma nova geração de INI com melhor perfil farmacocinético que possibilita dosagem única diária e exibe alta barreira à resistência, (ADAMS; GREENER; KASHUBA, 2012; LLIBRE et al., 2015, FDA, 2016; KWONG, 2020).

Ambos os agentes mostram uma potência antirretroviral muito alta e, em particular para o DTG, um risco muito baixo de falha virológica (CLOTET et al., 2014; PODANY; SCARSI; FLETCHER, 2016; RAFFI et al., 2015; SAX et al. 2017; WALMSLEY et al., 2013). Não foi identificada toxicidade de órgão específica associada ao RAL e DTG em ensaios clínicos randomizados. Devido a essas características favoráveis, a administração uma vez ao dia e a baixa dosagem que permite a combinação de dose fixa, o uso de DTG no tratamento de pacientes infectados pelo HIV aumentou rapidamente desde a aprovação em 2013 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a; KWONG, 2020).

1.4.1.6 Antagonistas de CCR5

A capacidade de usar o receptor das quimiocinas CCR5 parece ser fundamental para o sucesso do HIV como agente patogênico durante a infecção. A inibição da interação entre o vírus e os correceptores, em particular o CCR5, parece constituir uma estratégia teoricamente mais eficaz de inibir a infecção pelo HIV (SPINA; PRINCE; RICHMAN, 1997). O Maraviroc é um antagonista dos receptores de quimiocina. O CCR5 é um alvo especialmente interessante, pois a ausência do mesmo resulta em quase completa resistência à infecção pelo HIV-1. Quando o receptor CCR5 está indisponível, o HIV não pode penetrar na membrana para infectar as células CD4+ (DORR et al., 2005; MACARTHUR; NOVAK, 2008).

2 JUSTIFICATIVA

Mesmo sendo reconhecida a importância das interações fármaco-nutriente, ainda se mostra escassa e deficiente uma abordagem sistemática para prevenção e monitorização destas interações como parte integrante da terapêutica, permitindo assim uma melhor predição das respostas clínicas (BUSHRA, ASLAN, KHRAN, 2011).

A identificação das consequências clínicas no curto e longo prazo, tais como sintomas clínicos como resultado da interação, a consideração da necessidade de ajustes para doses de medicamentos ou suplementação nutricional e, considerações sobre a viabilidade de tratamento alternativo são princípios gerais para o manejo clínico e prevenção das interações fármaco-nutriente que poderão contribuir para implementar e facilitar a prática clínica (SCHWEIGERT; DALLEPIANE; PLETSCHE, 2008).

Deve-se ressaltar que a equipe multidisciplinar composta de médicos, farmacêuticos, enfermeiros e nutricionistas pode contribuir para prevenir, detectar e resolver as possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos, bem como os EA decorrentes das mesmas e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (EVERTON; RUMÃO; RIVELILSON, 2010).

Destaca-se que a padronização da avaliação de possíveis interações fármaco-nutrientes no atendimento nutricional, com a elaboração de instrumento voltado para o manejo nutricional na prevenção de EAM poderá contribuir para um atendimento seguro e de qualidade a pacientes ambulatoriais do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz).

O INI-Fiocruz é uma unidade da Fiocruz voltada para a pesquisa clínica, ensino, serviços de referência e assistência em doenças infecciosas, integrando, portanto, a Rede de Pesquisa Clínica da Fundação Oswaldo Cruz. Sua missão é produzir, disseminar e compartilhar conhecimentos e tecnologias voltados para o fortalecimento e a consolidação do SUS e que contribuam para a promoção da saúde e da qualidade de vida da população brasileira, para a redução das desigualdades sociais e para a dinâmica nacional de inovação, tendo a defesa do direito à saúde e da cidadania ampla como valores centrais.

Ademais, o INI-Fiocruz vislumbra ser uma instituição pública e estratégica de saúde, reconhecida pela sociedade brasileira e de outros países por sua capacidade de colocar a ciência, a tecnologia, a inovação, a educação e a produção tecnológica de serviços e insumos estratégicos para a promoção da saúde da população, a redução das desigualdades e iniquidades

sociais, a consolidação e o fortalecimento do SUS, a elaboração e o aperfeiçoamento de políticas públicas de saúde.

Portanto, considera-se fundamental a sistematização das evidências sobre interações entre alimentos e ARV, que contribuirá com o atendimento seguro e de qualidade a pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sistematizar a literatura científica sobre orientações nutricionais para o manejo e prevenção de EAM decorrentes de interações fármaco-nutrientes/alimentos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil de medicamentos disponíveis para os pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz, no ano de 2018.

- Elaborar uma revisão integrativa da literatura acerca de estudos sobre EAM decorrentes de interações entre fármacos e nutrientes/alimentos.

- Elaborar um instrumento avaliativo de EA associados a interações entre medicamentos e alimentos/nutrientes para aplicação no ambulatório de nutrição.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Este foi um estudo descritivo que constou das seguintes etapas: a) levantamento dos medicamentos disponíveis na unidade para pacientes ambulatoriais; b) revisão integrativa da literatura sobre o tema interação fármaco-nutriente e nutrientes/alimentos potencializando EAM; e c) elaboração de um instrumento avaliativo de EA associados a interações entre medicamentos e alimentos/nutrientes para aplicação no ambulatório de nutrição.

4.2 ETAPAS DO ESTUDO

4.2.1 1ª Etapa – Levantamento dos medicamentos dispensados para pacientes ambulatoriais

Para o levantamento dos medicamentos dispensados no INI-Fiocruz foi realizada uma busca no Sistema Informatizado de Dispensação e no Controle de Estoque de Medicamentos do Serviço de Farmácia (SEFARM) no ano de 2018.

Nesta etapa foram identificados os medicamentos de uso oral dispensados aos pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz, de acordo com seu consumo anual. Eles foram também classificados utilizando o sistema da OMS (ATC-WHO, 2019) e foram identificadas as classes terapêuticas de maior consumo no período e os fármacos responsáveis por 70% do consumo registrado no ano de 2018.

Os dados derivados da busca foram alocados em uma planilha no programa Microsoft Office Excel 2007. A análise dos dados foi feita de forma descritiva, apresentando o consumo em proporções das unidades consumidas de cada fármaco no período.

4.2.2 2ª Etapa – Revisão integrativa da literatura

A revisão integrativa foi elaborada a fim de identificar estudos sobre EA decorrentes de interações entre fármacos e nutrientes/alimentos, com base nas classes terapêuticas de maior consumo identificadas na etapa anterior (ARV).

Quadro 1 – Equações de busca utilizadas de acordo com as bases de dados consultadas.

Bases de Dados	Estratégia de busca
MEDLINE	(((((("antiretroviral agents"[MeSH Terms]) OR "anti retroviral agents"[MeSH Terms]) OR "anti-retroviral agents") AND "food drug interactions"[MeSH Terms]) OR "food drug interaction"[MeSH Terms]) AND adults[MeSH Terms])
LILACS	[All: "anti retroviral agents"] OR [All: "anti-retroviral agents"] OR [[All: "antiretroviral agents"] AND [All: "food drug interactions"]] AND [All: adults]
EMBASE	('antiretrovirus agent'/exp OR 'antiretrovirus agent') AND ('adult'/exp OR adult) AND ('food drug interaction'/exp OR 'food drug interaction')
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("anti-retroviral agents" OR "antiretroviral agents" OR "anti retroviral agents") AND TITLE-ABS-KEY ("food drug interactions") AND TITLE-ABS-KEY (adults))
SCIENCE DIRECT	"anti retroviral agents" OR "anti-retroviral agents" OR "antiretroviral agents" AND "food drug interactions" AND adults
WEB OF SCIENCE	"antiretroviralagents" OR "anti-retroviralagents" OR "antiretroviralagents") Refinado por: TÓPICO: ("fooddruginteractions")
GOOGLE SCHOLAR	"antiretroviralagents" OR "anti-retroviralagents" OR "anti retroviral agents" AND "food druginteractions" OR "food druginteraction" AND adults

Busca e Seleção dos artigos

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, interface PUBMED), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), EMBASE (Excerpta Medica Base), WEB OF SCIENCE, SCOPUS (SciVerse), SCIENCE DIRECT (SciVerse) e GOOGLE SCHOLAR utilizando descritores e termos livres combinados numa equação de busca. As equações de busca foram adaptadas segundo as características de cada base (Quadro 1).

A seleção dos estudos e extração, avaliação e análise dos dados foram realizadas no período de maio de 2019 a fevereiro de 2020.

Foram incluídos estudos clínicos sobre interações entre fármacos ARV e nutrientes/alimentos em população de adultos, publicados nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos estudos de bioequivalência entre medicamentos, estudos com ARV não utilizados atualmente para o tratamento do HIV no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b) e com ARV utilizados para o tratamento de outras doenças, além de artigos de revisão, relatos de caso, *guidelines*, editoriais, resumos de congresso e artigos de opinião.

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios acima descritos e em três etapas sucessivas: leitura e seleção dos títulos, resumos e artigos na íntegra. Para todas as etapas foi realizada leitura dupla e independente por dois revisores (JNR e MNR). As discordâncias foram resolvidas por dois outros autores seniores (LG e PDB). Todas as etapas foram realizadas com o auxílio do aplicativo web Rayyan QCRI.

Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente pelos mesmos pares de revisores (JNR e MNR) mediante preenchimento de um formulário padronizado e previamente testado (Apêndice A), com as seguintes informações: Identificação do estudo (Título, Autores, Periódico, Ano de publicações, Volume, Número e Páginas), Características do Estudo (Desenho, Período e Local do Estudo), Conteúdo do Estudo (Objetivo(s), Fármaco(s) estudado(s) e Dieta(s)/Alimento(s) e Conclusão), População (População total, Condição clínica: Saudáveis, HIV+ e Aids), Idade (Média ou Mediana), Sexo (%) Feminino e Masculino, Perfil de atendimento (Ambulatorial e Hospitalizado), EA (Manejo de EA, Interação fármaco-nutriente/alimento e Orientações nutricionais para o manejo ou prevenção do evento). Nessa etapa, as divergências também foram resolvidas pelos autores seniores (LG e PDB).

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram incluídos em banco de dados elaborado no software Excel 2007 sendo, posteriormente, submetidos à análise estatística descritiva.

4.2.3 3ª Etapa – Elaboração de um instrumento avaliativo de eventos adversos associados a interações entre medicamentos e nutrientes/alimentos para aplicação no ambulatório de nutrição

Com base nos EA identificados na revisão integrativa para o perfil de medicamentos disponíveis na instituição, foi elaborado um instrumento avaliativo em formato de *checklist* para ser utilizado no ambulatório de nutrição, na intenção de melhorar a segurança e a qualidade do atendimento ambulatorial de Nutrição no INI-Fiocruz.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo não houve inclusão de participantes de pesquisa, nem foram utilizados quaisquer dados dos pacientes do INI-Fiocruz. A coleta dos dados dos medicamentos disponíveis no INI-Fiocruz no período de estudo foi realizada no sistema informatizado da farmácia com autorização da respectiva chefia e sem quaisquer dados dos pacientes. A revisão integrativa utilizou estudos já publicados em revistas científicas.

Assim sendo, e considerando o disposto na Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto não necessita de avaliação ética pelo sistema CEP/CONEP.

6 RESULTADOS

6.1 LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS PARA PACIENTES AMBULATORIAIS

O levantamento dos medicamentos disponíveis para pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz durante o ano de 2018 mostrou que foram dispensadas 24.340.047 unidades de 248 fármacos no período.

Os fármacos responsáveis por 70% do consumo registrado nesse ano estão descritos na Tabela 1. A classe dos antivirais de ação direta (J05A) foi responsável por 31,91% do consumo de medicamentos de uso oral em 2018 e é composta por fármacos utilizados para o tratamento das infecções por HIV.

Tabela 1 – Medicamentos de uso oral dispensados para pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz no ano de 2018.

Fármaco	Consumo anual (unidades) em 2018	Classificação ATC*	% Consumo	% Consumo acumulado
Ritonavir 100mg. Comprimido	1368402	J05A	5,62	5,62
Entricitabina 200mg + Tenofovir, Fumarato desoxipropila 300mg	1285021	J05A	5,28	10,90
Omeprazol 20mg. Cápsula com grânulos de liberação retardada	1229740	A02B	5,05	15,95
Tenofovir, Fumarato 300mg + Lamivudina 300mg. Comprimido	1083144	J05A	4,45	20,40
Darunavir 600mg. Comprimido	979197	J05A	4,02	24,43
Tenofovir, Fumarato 300mg + Lamivudina 300mg + Efavirenz 600mg. Comprimido	806863	J05A	3,31	27,74
Enalapril, Maleato 10mg. Comprimido	797883	C09A	3,28	31,02
Losartana potássica 50mg. Comprimido	758383	C09C	3,12	34,14

Dipirona 500mg. Comprimido	732359	N02B	3,01	37,14
Dolutegravir 50mg. Comprimido revestido	508143	J05A	2,09	39,23
Hidroclorotiazida 25mg. Comprimido	507493	C03A	2,09	41,32
Atazanavir, Sulfato 300mg. Cápsula	497950	J05A	2,05	43,36
Metformina, Cloridrato 850mg. Comprimido	488979	A10B	2,01	45,37
Lamivudina 150mg. Comprimido	469480	J05A	1,93	47,30
Sulfametoxazol 400mg + Trimetoprima 80mg. Comprimido	451276	J01E	1,85	49,15
Bezafibrato 200mg. Comprimido	433145	C10A	1,78	50,93
Abacavir, Sulfato 300mg. Comprimido	388829	J05A	1,60	52,53
Fluoxetina 20mg. Cápsula	385928	N06A	1,59	54,12
Ácido acetilsalicílico 100mg. Comprimido	381933	B01A	1,57	55,69
Zidovudina 300mg + Lamivudina 150mg. Comprimido	380077	J05A	1,56	57,25
Bromoprida 10mg. Comprimido	368794	A03F	1,52	58,76
Sinvastatina 20mg. Comprimido	364851	C10A	1,50	60,26
Atorvastatina cálcica 20mg. Comprimido	326234	C10A	1,34	61,60
Amitriptilina, Cloridrato 25mg. Comprimido	295556	N06A	1,21	62,82
Gabapentina 300mg. Cápsula	282128	N03A	1,16	63,98
Ranitidina, Cloridrato 150mg. Comprimido	279452	A02B	1,15	65,12
Baclofeno 10mg. Comprimido	275044	M03B	1,13	66,25
Clonazepam 2mg. Comprimido	273375	N03A	1,12	67,38
Atenolol 50mg. Comprimido	271299	C07A	1,11	68,49
Itraconazol 100mg. Cápsula	265007	J02A	1,09	69,58
Atorvastatina cálcica 10mg. Comprimido	258346	C10A	1,06	70,64

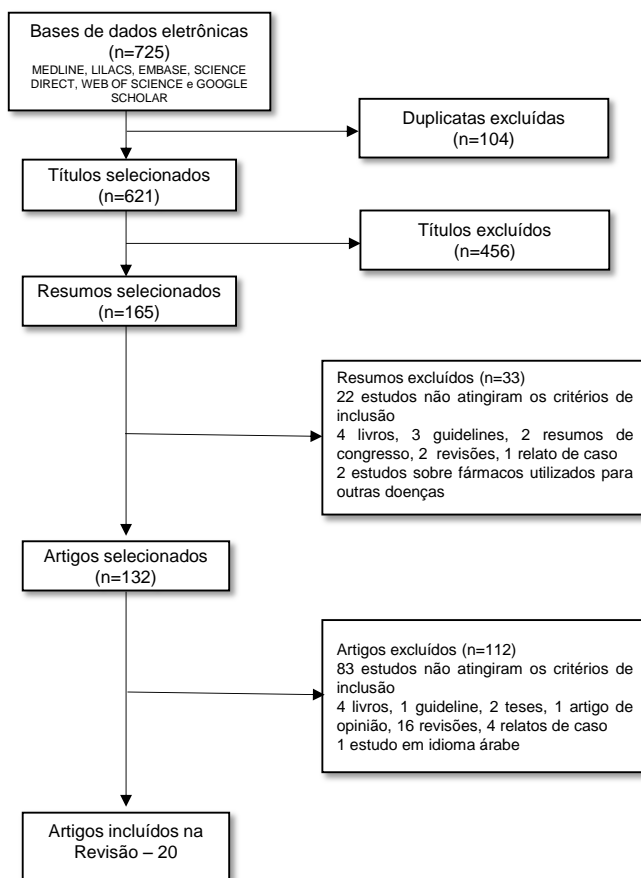
* Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* da OMS; J01E: sulfonamidas e trimetoprim; J05A: antivirais de ação direta; J02A: antimicóticos de uso sistêmico; A10B: fármacos antidiabéticos, excluindo insulinas; A02B: fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico; A03F: propulsores; B01A: agentes antitrombóticos; C03A: diuréticos tiazídicos; C07A: agentes betabloqueadores; C10A: agentes modificadores de

lipídios; C09A: inibidores da enzima conversora de angiotensina; C09C: bloqueador do receptor de angiotensina II; M03B: relaxantes musculares, agentes de ação central; N02B: antipiréticos e outros analgésicos; N06A: antidepressivos; N03A: antiepiléticos.

6.2 REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Foram recuperados 725 artigos nas bases de dados pesquisadas. Após a exclusão das duplicatas, 621 artigos permaneceram para a primeira etapa, leitura dos títulos, dos quais, 165 artigos foram selecionados para a segunda etapa, leitura dos resumos. Foram selecionados 132 artigos para a terceira etapa, leitura de artigos na íntegra, dos quais, 20 artigos se adequaram aos critérios de inclusão estabelecidos e foram incluídos na revisão integrativa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma das etapas de seleção da revisão integrativa.



Quanto ao delineamento dos artigos avaliados, foram encontrados 20 estudos experimentais.

A Tabela 2 apresenta as características dos estudos selecionados.

Tabela 2 – Características dos estudos.

Autor/Ano	País	População	Fármacos	Dietas/Alimentos	Eventos adversos (EA)
Lotterer E. et al., 1990	SL	n=13; Aids; 76,9% homens Idade: média: 40 anos	Zidovudina	- Jejum; e - Café da manhã (cerca de 597kcal e 40g de lipídio).	Não foi descrito se houve ou não.
Sahai J.et al., 1992	SL	n=11; Aids; 100% homens; Idade: média: 35 anos	Zidovudina	- 33g do suplemento proteico ProMod® em pó (25g de proteína) diluído em 220ml de suco de laranja; e - 220ml de suco de laranja.	Não foi descrito se houve ou não.
Ruhnke M. et al., 1993	SL	n=27; Aids; 89% homens; Idade: média: 39 anos	Zidovudina	- Jejum; e - Café da manhã padrão: duas fatias de pão branco, manteiga, geleia, queijo suíço ou presunto e chá preto ou café <i>ad libitum</i> (600kcal).	Não foi descrito se houve ou não.
Chittick G.E. et al., 1999	EUA	n=24; HIV+; 100% homens; Idade: média: 34 anos (Grupo A) e 38 anos (Grupo B)	Abacavir	- Grupo A: jejum. - Grupo B: café da manhã dieta hiperlipídica.	Grupo A: comparação de hemissulfato de abacavir 300mg v.o vs 150mg i.v em jejum e não obteve EA. Estudo B: comparou 300mg de diferentes sais de abacavir v.o: succinato (jejum), hemissulfato (jejum);

					alimentado) hemissulfato em solução (jejum). Não há diferenciação entre os EA nos quatro tratamentos, mas o vômito ocorreu com a solução pediátrica sabor banana.
Moore K.H.P. et al., 1999	EUA	n=24; Saudáveis; 50% homens; Idade: média: 26 anos	Associação de Lamivudina/Zidovudina (associação) E Co-administração de Lamivudina/Zidovudina	- Jejum (associação ou co-administração); e - Café da manhã – dieta hiperlipídica padronizada: duas fatias de pão branco torrado com manteiga, dois ovos fritos na manteiga, duas fatias de bacon (15g), 57g de batata ralada frita e 237ml de leite integral - 1000kcal; 67g de lipídios (42% da refeição), 58g de carboidratos (37%) e 33g de proteína (21%) (associação).	Os EA relatados foram avaliados como possivelmente ou provavelmente relacionados aos medicamentos durante a fase de associação de lamivudina/zidovudina. Os EA incluíram náusea e cefaleia.

Yuen G.J. et al., 2001	EUA	n=24; Saudáveis; 62,5% homens; Idade: média: 37,6 anos	Associação de Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (associação) E Co-administração de Abacavir/Lamivudina/Zidovudina	- Jejum (associação e co- administração); e - Após café da manhã – dieta hiperlipídica: duas fatias de pão branco com manteiga, dois ovos fritos na manteiga, duas fatias de bacon, 57g de batata ralada frita e 237ml de leite integral – 1000Kcal; 42% de lipídio, 37% de carboidrato, 21% de proteína (associação).	Cinco EA foram relacionados aos fármacos: náusea, erupção cutânea no pescoço, tosse seca com a associação e náusea e tontura após co- administração.
Gallicano K.; Foster B.; Choudhri S.; 2003	SL	n=10; Saudáveis; 50% homens	Ritonavir	- 10mg de extrato de alho (equivalente a 1g de alho fresco); e - Após café da manhã padrão.	Não houve EA durante o estudo.
Brouwers, J.; Tack, J.; Augustijns, P.; 2007	SL	n=5; Saudáveis; 60% mulheres; Idade: entre 23 - 39 anos	Fosamprenavir	- Jejum; e - 300ml de Scandishake Mix [®] (Nutricia [®]); utilizado para simular uma refeição hiperlipídica - 598kcal, 46% de lipídio, 46% de carboidrato e 8% de proteína.	Não foi descrito se houve ou não.

Ndovi T.T. et al., 2007	EUA	n=7; Saudáveis; 100% homens; Idade: média: 41 anos	Zidovudina intravenosa	- Jejum; e - Café da manhã composto por: dois ovos, duas fatias de bacon, duas fatias de torrada branca, 480ml de suco de laranja, um pouco de margarina e sal e pimenta a gosto.	Não houve EA durante o estudo.
Sekar, V. et al., 2007	SL	n=24; Saudáveis; 50% homens; Idade: média: 32 anos (Grupo1) e 49 anos (Grupo 2)	Co-administração de Darunavir e Ritonavir	- Jejum; - Após café da manhã padrão: quatro fatias de pão, uma fatia de presunto, uma fatia de queijo, manteiga, geleia e duas xícaras de café/chá com leite e/ou açúcar – 533kcal, 21g de lipídio, 67g de carboidrato, 19g de proteína; - Após café da manhã – dieta hiperlipídica: dois ovos fritos na manteiga, duas tiras de bacon, duas fatias de branco pão com manteiga, um croissant com uma fatia de queijo e 240ml de leite integral – 928kcal, 56g de lipídio, 65g de carboidrato, 41g de proteína; - Após bebida nutricional rica em proteína (Ensure®)	Vinte participantes relataram pelo menos 1 EA durante o período do estudo. O EA mais comum foi cefaleia, relatada por 10 participantes. Outros EA relatados por mais de um voluntário incluíram diarreia, vômito, prurido e incremento do colesterol total em dislipidêmicos.

				250 ml de chocolate ou baunilha – 250kcal, 8,4g de lipídio, 33,4g de carboidrato, 10,5g de proteína); - Após a ingestão de um croissant com café - 240kcal, 12g de lipídio, 28g de carboidrato, 5g de proteína.	
Klein, C. E. et al., 2007	SL	n=126; HIV+; 73% homens (Grupo A), 71% homens (Grupo B) e 80% homens (Grupo C); Idade: média: 35,8 anos (Grupo A), 32,8 anos (Grupo B) e 35,9 anos (Grupo C)	Associação de Lopinavir/Ritonavir (comprimido e cápsula gelatinosa) (associação)	- Jejum; - Após café da manhã moderado em lipídio – aproximadamente 550kcal e 25% de lipídio (comprimido e cápsula gelatinosa) (associação); - Após café da manhã – dieta hiperlipídica aproximadamente 1000kcal e 50% de lipídios (comprimido) (associação).	EA relacionados ao medicamento do estudo ocorreram apenas em 1 indivíduo que recebeu a formulação de cápsula gelatinosa. Não foi observada diferença notável no tipo ou gravidade dos EA com a administração do comprimido nas diferentes refeições.

Scholler-Gyure, M. et al., 2008	SL	n=24 (20 voluntários completaram o estudo); Saudáveis; 100% homens; Idade: mediana: 28 anos	Etravirina	<ul style="list-style-type: none"> - Jejum; - Café da manhã padrão: quatro fatias de pão, duas fatias de presunto ou queijo, manteiga, geleia e duas xícaras de chá, com café da manhã light: um croissant, manteiga, geleia, uma xícara de chá ou café; - Enhanced-fiber: 80g de uvas, abacaxi, peras, fibras e morangos; uma banana; duas fatias de pão, geleia e um copo de suco de laranja; - Café da manhã – dieta hiperlipídica: dois ovos fritos, duas fatias de bacon frito, um croissant, duas fatias de pão, manteiga, 30g de chocolate e uma xícara de chá ou café. 	Nove participantes relataram pelo menos um EA. O EA mais relatado foi cefaleia.
---------------------------------	----	---	------------	--	---

Kaul S. et al., 2010	SL	n=24 (21 completaram o estudo); Saudáveis; 90% homens; Idade: média: 33 anos	Efavirenz	- Jejum; - Pó granulado do fármaco misturado com molho de maçã (4kcal) e geleia de uva (33kcal); - Iogurte natural de leite integral (7,5kcal); - Fórmula para lactentes (7kcal).	A intensidade e a frequência de EA e anormalidades nos exames laboratoriais foram semelhantes, independentemente de o efavirenz ter sido administrado em cápsulas intactas ou misturado com molho de maçã, geleia de uva, iogurte ou fórmula infantil. Os EA mais frequentes foram tontura, aumento dos valores de ALT e AST e humor eufórico.
Brainard, D. M. et al., 2011	SL	n=20; Saudáveis; 50% homens; Idade: média: 29 anos	Raltegravir	Jejum; - Refeição restrita em lipídio: duas fatias de pão, dois pacotes de geleia, 240ml de leite desnatado – 300kcal, 2,5g de lipídio (7%); - Refeição moderada em lipídio: quatro fatias de pão, duas fatias de queijo americano, duas fatias de presunto com pouca gordura, 240ml de leite desnatado – 600kcal, 21g de lipídio (31%); e	Nove indivíduos relataram 14 EA. Desses, 5 foram julgados possivelmente relacionados ao medicamento do estudo: diarreia, constipação, pesadelo e cefaleia.

				- Refeição hiperlipídica: dois ovos, duas tiras de bacon, 100g de batata ralada frita, duas fatias de pão, duas colheres de chá de manteiga, 240ml de leite integral – 825kcal, 52g de lipídio (57%).	
Lamorde, M. et al., 2012	Uganda	n=15; HIV+; 73% homens; Idade: mediana:43 anos	Associação de Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (associação)	- Jejum; e - 30 minutos após refeição moderada em lipídio padronizada – 650Kcal, 19g de lipídio: bananas, legumes cozidos, óleo e carne e chá com leite.	Não houve EA durante o estudo.
Song, I. et al., 2012	SL	n=18; Saudáveis; 42% homens; Idade: média: 38,6 anos	Dolutegravir	Jejum; - Refeição restrita em lipídio – 300kcal, 7% de lipídio; e - Refeição moderada em lipídio – 600kcal, 30% de lipídio ou hiperlipídica – 870kcal, 53% de lipídio.	Dois indivíduos relataram EA náusea e vômito quando o dolutegravir foi administrado em condições de jejum. Não houve EA relacionados a medicamentos quando o dolutegravir foi administrado com alimentos.

Kakuda, T.N. et al., 2014	Holanda	23 inscritos, 20 randomizados na fase 1. Dos 20 pacientes da parte 1, 18 foram para a parte 2 e 17 concluíram essa fase; Saudáveis; 78% homens; Idade: mediana:30 anos	Darunavir (comprimido e suspensão oral) E Ritonavir (comprimido)	- Jejum (comprimido e suspensão oral de darunavir); - Após café da manhã (comprimidos de danuranir e ritonavir); - Após café da manhã (suspensão oral e comprimido de ritonavir); - Café da manhã padronizado (533kcal; 21g de lipídio): quatro fatias de pão, duas fatias de presunto e/ou queijo, manteiga, geleia e até 480ml de café ou chá descafeinado com leite e/ou açúcar, se necessário.	Quatro voluntários foram descontinuados devido a EA; náusea (parte 1, provavelmente relacionada ao ritonavir) e erupção cutânea (parte 2, considerada provavelmente relacionada ao darunavir e ritonavir). Após uma dose única de darunavir foi relatado disgeusia no grupo de suspensão de darunavir. Os EA mais relatados, considerados possivelmente relacionados ao darunavir, foram cefaleia, diarreia e erupção cutânea.
---------------------------	---------	---	--	---	--

Weller, S. et al., 2014	SL	n= 62; Saudáveis; 66% homens; Idade: média:29,3 anos	Associação de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina (associação) E Co-administração de Dolutegravir e Abacavir/Lamivudina	- Jejum (associação e co- administração); e - Após refeição hiperlipídica – 869kcal; 53% de lipídio (associação).	Os EA mais relatados foram náusea e cefaleia. A incidência de náusea foi maior no grupo que recebeu co- administração em comparação com o grupo que recebeu associação. Um EA levou à retirada do estudo; o participante apresentou êmese após a administração da associação em jejum. Não foram relatados EA da administração da associação com refeição rica em lipídio.
Song, I. et al., 2015	EUA	n=24 (21 completaram o estudo); Saudáveis; 58% homens; Idade: média: 33,2 anos	Dolutegravir	- Jejum; - Carbonato de cálcio ou fumarato ferroso em condições de jejum; - Carbonato de cálcio ou fumarato ferroso com refeição moderada em lipídio (aproximadamente 30% de lipídio); e - Jejum 2 horas antes da administração de carbonato de cálcio ou fumarato ferroso.	Dermatite de contato e cefaleia foram relatadas em ambos os grupos, mas não foram considerados relacionados ao medicamento do estudo.

Abdissa A. et al., 2015	Etiópia	n=318; HIV+; 100% mulheres; Idade: média: 32,2 / 34,5 / 31,7 anos	Efavirenz e Nevirapina (fármacos isolados)	<p>- Efavirenz com suplemento nutricional à base de lipídio (LNS) contendo soro de leite (LNS/w);</p> <p>- Efavirenz com suplemento nutricional à base de lipídio (LNS) proteína de soja (LNS/s);</p> <p>- Nevirapina com suplemento nutricional à base de lipídio (LNS) contendo soro de leite (LNS/w); e</p> <p>- Nevirapina com suplemento nutricional à base de lipídio (LNS) proteína de soja (LNS/s). Ambos com 1098kcal; 60% de lipídio, 24% de carboidrato e 16% de proteína.</p> <p>Noventa e oito participantes relataram EA relacionados ao sistema nervoso central (cefaleia, pesadelo ou formigamento/dormência). Destes, 70 estavam em tratamento com efavirenz. Erupção cutânea foi relatada com a administração de ambos os fármacos.</p>
----------------------------	---------	--	---	---

Os 20 estudos selecionados foram realizados entre os anos de 1990 e 2015, no idioma inglês, com amostra variando entre 5 e 318 participantes. A população estudada era predominantemente saudável. Em 4 (20%) estudos foram incluídos pacientes portadores de HIV (CHITTICK et al., 1999; KLEIN et al., 2007; LAMORDE et al., 2012; ABDISSA et al., 2015), e em 3 (15%) estudos, pacientes com Aids (LOTTERER et al., 1990; SAHAI et al., 1992; RUHNKE et al., 1993). Observou-se que, predominantemente, os estudos foram compostos por homens e mulheres. Destaca-se que em 12 (60%) estudos não foi descrito o país onde o estudo foi realizado (LOTTERER et al., 1990; SAHAI et al., 1992; RUHNKE et al., 1993; GALLICANO; FOSTER; CHOUDHRI, 2003; BROUWERS; TACK; AUGUSTIJNS, 2007; SEKAR, 2007; KLEIN et al., 2007; SCHOLLER-GYURE et al., 2008; KAUL et al., 2010; BRAINARD et al., 2011, SONG et al., 2012; WELLER et al., 2014).

Treze (65%) estudos incluíram 14 diferentes fármacos administrados isoladamente (LOTTERER et al., 1990; SAHAI et al., 1992; RUHNKE et al., 1993; CHITTICK et al., 1999; KLEIN et al., 2007; GALLICANO; FOSTER; CHOUDHRI, 2003; BROUWERS; TACK; AUGUSTIJNS, 2007; NDOVI et al., 2007; SCHOLLER-GYURE et al., 2008; KAUL et al., 2010; BRAINARD et al., 2011; SONG et al., 2012; SONG et al., 2015; ABDISSA et al., 2015); 7 (35%) estudos avaliaram fármacos em co-administração ou associações fixas (MOORE et al., 1999; YUEN et al., 2001; SEKAR et al., 2007; KLEIN et al., 2007; LAMORDE et al., 2012; KAKUDA et al., 2014; WELLER et al., 2014).

Os fármacos isolados mais frequentemente estudados foram ZDV (6 estudos) (LOTTERER et al., 1990; SAHAI et al., 1992; RUHNKE et al., 1993; MOORE et al., 1999; YUEN et al., 2001; NDOVI et al., 2007) e RTV (4 estudos) (GALLICANO; FOSTER; CHOUDHRI, 2003; SEKAR et al., 2007; KLEIN et al., 2007; KAKUDA et al., 2014).

Dos 20 estudos incluídos, 17 (85%) compararam a administração dos ARV em estados de jejum e alimentado (LOTTERER et al., 1990; RUHNKE et al., 1993; CHITTICK et al., 1999; MOORE et al., 1999; YUEN et al., 2001; BROUWERS; TACK; AUGUSTIJNS, 2007; NDOVI et al., 2007; SEKAR et al., 2007; KLEIN et al., 2007; SCHOLLER-GYURE et al., 2008; KAUL et al., 2010; BRAINARD et al., 2011; LAMORDE et al., 2012; SONG et al., 2012; KAKUDA et al., 2014; WELLER et al., 2014; SONG et al., 2015). Destaca-se que o valor calórico das refeições oferecidas variou entre 4kcal (molho de maçã) (KAUL et al., 2010) e 1.098kcal (suplemento nutricional à base de lipídios contendo soro de leite e suplemento nutricional à base de lipídios proteína de soja) (ABDISSA et al., 2015).

Em 4 (20%) estudos não foi descrito se houve ou não EA (LOTTERER et al., 1990; SAHAI et al., 1992; RUHNKE et al., 1993; BROUWERS; TACK; AUGUSTIJNS, 2007), e em

3 (15%) não houve EA durante o estudo (GALLICANO; FOSTER; CHOUDHRI, 2003; NDOVI et al., 2007; LAMORDE et al., 2012). Os EA mais frequentemente relatados foram cefaleia (45% - 9), náuseas (30% - 6), diarreia (20% - 4) e vômitos (15% - 3). Destaca-se que em apenas 1 estudo, não foi descrito o tipo de EA registrado (KLEIN et al., 2007).

A associação entre o EA e o fármaco e dieta estudados foi descrita em 6 (30%) estudos (CHITTICK et al., 1999, YUEN et al., 2001, SEKAR et al., 2007, KLEIN et al., 2007, KAUL et al., 2010 e ABDISSA et al., 2015); 3 estudos (15%) consideraram os EA como possivelmente/provavelmente relacionados aos fármacos e dietas estudados (MOORE et al., 1999; BRAINARD et al., 2011; KAKUDA et al., 2014), enquanto 2 (10%) estudos consideraram que o EA não foi associado ao fármaco e dieta (SONG et al., 2015; WELLER et al., 2014).

O EA mais descrito foi cefaleia, sendo relatado em 9 (45%) estudos (CHITTICK et al., 1999; MOORE et al., 1999; SEKAR et al., 2007; SCHOLLER-GYURE et al., 2008; BRAINARD et al., 2011; KAKUDA et al., 2014; WELLER et al., 2014; SONG et al., 2015; ABDISSA et al., 2015).

Em 3 (15%) estudos, os EA náusea e vômito (YUEN et al., 2001), náusea e tontura (SONG et al., 2012) e náusea (WELLER et al., 2014) foram registrados durante o estado de jejum. No estudo de Yuen et al. (2001), os eventos erupção cutânea e tosse seca foram observados somente quando a associação de medicamentos foi administrada após café da manhã com alto teor de gordura.

6.3 ELABORAÇÃO DE INSTRUMENTO AVALIATIVO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO NO AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO

A partir da revisão integrativa, foram identificados os EA aos ARV associados ou não à alimentação. Foi então elaborado um instrumento avaliativo em formato de *checklist* com os ARV e seus possíveis EA. O instrumento também disponibiliza as orientações nutricionais a serem fornecidas aos pacientes, tanto em relação à administração do ARV em jejum ou com alimentos, quanto às orientações dietéticas para manejo das alterações gastrintestinais (Apêndice B).

Destaca-se que após identificados os eventos e feita a recomendação nutricional, o paciente deverá ser acompanhado para avaliar a resposta (resolução do evento ou não) e se

outras medidas serão necessárias a fim de não comprometer a efetividade do tratamento antirretroviral.

7 DISCUSSÃO

O conhecimento sobre os EAM pelos profissionais de saúde pode contribuir para a garantia de um atendimento de qualidade e seguro do paciente (PAZ et al., 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Para isso, estratégias de qualificação de profissionais e de sistematização de informações devem ser implementadas no cuidado à saúde, embora sejam ainda consideradas um desafio. Na tentativa de minimizar os riscos destes eventos à saúde dos pacientes, estudos que desenvolvam soluções efetivas para tornar o cuidado em saúde mais seguro são necessários e valiosos (REIS, MARTINS e LAGUARDIA, 2013).

Tomando por base a classe de medicamentos de maior consumo numa unidade de referência em doenças infecciosas do Rio de Janeiro, os ARV, e baseando-se em uma revisão da literatura sobre interações destes medicamentos e alimentos/nutrientes, este estudo propôs um instrumento avaliativo de EA para utilização no ambulatório do Serviço de Nutrição, direcionado à orientação nutricional além de contribuir com o registro de eventos e sua posterior notificação pela Farmacovigilância integrante do Núcleo de Segurança do Paciente.

A classe dos antivirais de ação direta, composta por fármacos utilizados para o tratamento das infecções por HIV, foi responsável por mais de um terço do consumo de medicamentos de uso oral em 2018. Ressalta-se que o perfil obtido reflete a população mais frequentemente assistida no INI-Fiocruz. Muitos destes pacientes são encaminhados pelo médico assistente para o acompanhamento no ambulatório de nutrição, sendo as principais causas: excesso de peso/obesidade, diabetes e dislipidemia. Entretanto, nem sempre as questões sobre EA associados a medicamentos são abordadas nessas consultas.

Foi observado que a maioria dos artigos selecionados na revisão descreve estudos de fármacos administrados isoladamente comparando sua administração, em estados de jejum e alimentado, quanto a parâmetros farmacocinéticos e de segurança (interações com os alimentos). Náuseas, vômitos e cefaleia foram os EA mais relatados, mas poucos estudos fizeram distinção entre sua ocorrência e o estado de alimentação (jejum, pós-prandial, após refeição hiperlipídica, após alimento específico). Desde o início do uso dos ARV, sintomas gastrintestinais têm sido frequentemente associados com esses medicamentos.

Destaca-se ainda que vários dos estudos incluídos na revisão são ensaios clínicos de fase I.

A avaliação da interação entre fármaco e nutriente/alimento é um processo complexo, porém fundamental no desenvolvimento de novos fármacos bem como na adoção de ações e

estratégias que visem à busca na excelência do atendimento e segurança ao paciente. Os EA são um obstáculo comumente relatado pelos pacientes que iniciam a TAR, sendo inclusive um fator de risco para o insucesso do tratamento. (PASCHOAL et al., 2014).

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) ressalta que a administração de qualquer medicamento pode gerar tanto efeitos terapêuticos quanto indesejáveis e prejudiciais à saúde, expondo o paciente a potenciais EA. O monitoramento adequado dos EA pode auxiliar na elaboração de estratégias que reduzamos possíveis efeitos negativos dos medicamentos (OPAS/OMS, 2005).

Segundo a OPAS/OMS (2005), a Farmacovigilância consiste na “ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos”, sendo, portanto, uma ferramenta essencial para a realização desse monitoramento.

De acordo com o Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos, o procedimento operacional padrão para administração de medicamentos preconiza, dentre outros pontos, a discussão referente à prevenção das interações medicamentosas com a equipe multiprofissional (médico, farmacêutico e nutricionista) (ANVISA, 2013).

Considera-se de suma importância que o cuidado no atendimento e a segurança do paciente sejam alcançados (PANCIERI et al., 2013). Nesse contexto, destaca-se a importância de uma equipe multiprofissional e de um trabalho colaborativo entre os envolvidos neste processo de cuidado, seja na detecção de EAM, bem como no uso seguro de medicamentos/farmacovigilância.

Um estudo conduzido por Varalo, Planeta e Mastroianni (2017) ressaltou que inclusão da equipe multiprofissional nos serviços de farmacovigilância pode contribuir para a segurança do paciente, estimulando a detecção de EA e o desenvolvimento de estratégias projetadas para prevenir tais eventos, concluindo que uma abordagem multidisciplinar das avaliações de segurança de medicamentos contribui para identificar problemas relevantes relacionados a medicamentos.

Os fármacos ZDV e RTV foram os mais frequentemente estudados, provavelmente por serem os ARV usados desde o início do tratamento da Aids. Podemos observar que os artigos incluídos nesta revisão que avaliaram o ZDV foram publicados entre 1990 e 2007, e aqueles com RTV iniciaram em 2003. O ZDV, um ITRN, começou a ser distribuída pelo Ministério da Saúde em 1991 como única opção farmacêutica para pacientes com Aids. No ano de 1996, foi aprovado o IP RTV, que foi desenvolvido como potenciador farmacocinético (*booster*) de

outros inibidores de protease. O RTV pode aumentar as concentrações plasmáticas desses IP, melhorando a biodisponibilidade ou aumentando sua meia-vida de eliminação no plasma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b; HAMMER et al., 2008).

A combinação de ZDV com 3TC também já foi usada como tratamento de escolha para o HIV durante alguns anos, e dois artigos incluídos (YUEN et al., 2001; MOORE et al., 1999) mostram como EA náusea e cefaleia. No estudo de Yuen et al. (2001), além de ZDV e 3TC, houve combinação com o ABC. Em ambos os trabalhos, os ARV foram administrados em estado de jejum e em estado pós-prandial, entretanto não há descrição da relação entre os EA com o estado de alimentação. Desta forma, a recomendação incluída no *checklist* de “tomar junto com alimentos, porém evitar alimentos gordurosos” baseia-se no fato de que refeições gordurosas poderiam piorar estes EA (náusea e cefaleia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O ABC também foi avaliado no trabalho de Chittick et al., (1999), nos estados em jejum e pós-prandial, mas assim como os dois estudos anteriores não foi descrita a relação entre os EA e o estado de alimentação, apenas a ocorrência de vômito após a administração do medicamento na forma de solução sabor banana em jejum. Considerando os documentos de registro do medicamento, com orientação de uso com ou sem alimento e pensando nos casos como o relatado no estudo (ocorrência de vômito), a recomendação foi de ingerir o medicamento junto com alimentos.

O uso da combinação LPV/r, frequentemente associado ao EA diarreia, talvez tenha sido a mais temida por pacientes com HIV, pelas limitações que representavam no seu cotidiano. Atualmente, apesar do LPV/r não fazer mais parte do esquema de primeira escolha para pacientes vivendo com HIV/Aids, ele pode ser usado em esquemas alternativos (MOHAMMED, 2019).

O RTV foi estudado isoladamente (KAKUDA et al., 2014; GALLICANO et al., 2003) e combinado com LPV (KLEIN et al., 2007) ou com DRN (SEKAR et al., 2007). Gallicano et al. (2003) estudaram o efeito da suplementação de alho na farmacocinética do RTV, administrando o ARV após o desjejum, e relataram não ter havido EA. Os outros autores também não relataram EA relacionados à sua administração nos diferentes estados de alimentação (KAKUDA et al., 2014; KLEIN et al., 2007; SEKAR et al., 2007), sendo, portanto, recomendada sua tomada preferencialmente junto com alimentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O EFZ, um ITRNN aprovado em 1998, começou a ser usado como parte do esquema combinado de ARV em pacientes com Aids (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b). Os principais EA relatados dos estudos foram relacionados ao sistema nervoso central (tontura, cefaleia,

pesadelo, parestesia), mas sem relação com o estado de alimentação (ABDISSA et al., 2015; KAUL et al., 2010). Entretanto, o estudo de Kaul et al. (2010) observou elevação das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Desta forma, é importante alertar sobre esta possibilidade para que o nutricionista acompanhe os exames laboratoriais de prova de função hepática e considere uma restrição lipídica em caso de alterações.

No estudo conduzido por SONG et al. (2012), os EA náusea e vômito foram relatados quando o DTG foi administrado em condições de jejum, e não houve EA quando o medicamento foi administrado no estado alimentado, sem prejuízo à sua concentração plasmática (pequeno aumento foi até observado). Entretanto, os autores concluem que o uso pode ser feito com ou sem alimento. Considerando os EA relatados no estado de jejum, optamos pela recomendação de ingestão de DTG com alimentos para os pacientes que apresentem os eventos relatados.

De acordo com o estudo de WELLER et al. (2014), o EA náusea foi maior no grupo que ingeriu DTG, ABC e 3TC (co-administração) em jejum, e não foram relatados EA na administração de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina (associação) com uma refeição rica em gordura. Diferente dos resultados encontrados no estudo, as informações de registro do DTG, ABC e 3TC orientam a administração com ou sem alimentos. (Dolutegravir, 2017; Abacavir, 2016; Lamivudina, 2017). O estudo concluiu que o comprimido de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina (associação) pode ser administrado com ou sem alimentos.

Embora o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do HIV ocorra no sentido de aumentar sua efetividade em tornar a carga viral dos pacientes indetectável, minimizarem os EA, bem como estarem disponíveis em co-formulações que favoreçam a adesão (reduzindo o número de comprimidos por dia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005b), os ensaios clínicos pré-registro tem limitações e não conseguem prever todos os EA. Muitas informações sobre segurança vêm dos estudos pós registro, bem como dos sistemas de vigilância dos centros especializados e países. Assim, um grande volume de informação acerca de interações e segurança no uso de medicamentos é gerado constantemente. Revisar periodicamente a literatura na busca de estudos que relatem seus possíveis EA é atividade importante para fornecer uma orientação nutricional mais adequada e segura aos pacientes vivendo com HIV/Aids.

A elaboração de um instrumento avaliativo em formato de *checklist* composto pelos ARV e seus possíveis EA é uma ferramenta prática e eficiente a ser utilizada no atendimento

aos pacientes ambulatoriais para contribuir com a identificação de possíveis interações entre os ARV e os nutrientes/alimentos.

Um estudo com objetivo de elaborar e implementar uma *checklist* nutricional numa Unidade de Terapia Intensiva para uniformizar condutas entre os profissionais envolvidos na assistência ao paciente, concluiu que o *checklist* trouxe contribuições positivas para a rotina diária de nutrição clínica, uniformizando condutas e contribuindo para a melhoria na qualidade da assistência prestada aos pacientes (BEZERRA, 2018).

Outro estudo que avaliou a aplicação de um *checklist* para implantação das boas práticas em uma unidade de alimentação e nutrição observou que após a aplicação do instrumento foi possível verificar o grau de adequação às boas práticas na unidade de alimentação e nutrição, comprovando assim a importância da aplicação de um instrumento como forma de avaliação (VASQUES; MADRONA, 2016).

A partir da análise dos artigos incluídos, foi verificado que alguns requisitos devem ser considerados na administração concomitante de alimentos e medicamentos, e que uma estratégia deve ser adotada para garantir a segurança no atendimento ambulatorial aos pacientes.

Na falta de um instrumento com este objetivo na literatura, foi elaborado um *checklist* para identificar os possíveis EA causados pela interação fármaco-nutriente/alimento, tornando o estudo com impacto significativo para coletas de dados em pesquisas futuras.

Como limitações deste estudo, destaca-se que alguns artigos não descreveram se os EA ocorridos foram durante o jejum ou estado alimentado. Além disso, sabe-se que ensaios específicos com pacientes HIV podem fornecer resultados mais precisos. No entanto, poucos foram os estudos que incluíram pessoas com HIV. É importante ressaltar que a revisão pode apontar lacunas no conhecimento, uma vez que apenas conseguimos captar ensaios clínicos fase I.

É importante ressaltar que não houve alterações nas recomendações de bula, de registro do medicamento, e sim orientações nos casos em que houver o EA, no sentido de manejar esses eventos.

8 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo foi possível concluir que, a classe dos antivirais de ação direta, composta por fármacos utilizados para o tratamento das infecções por HIV, foi responsável por mais de um terço do consumo de medicamentos de uso oral dispensados a pacientes ambulatoriais no INI-Fiocruz no ano de 2018. A partir dos resultados obtidos na revisão integrativa, foram identificados os EA aos ARV associados ou não à alimentação. Com base nestes dados foi elaborado um instrumento avaliativo em formato de *checklist* com os ARV e seus possíveis EA. Além disso, orientações nutricionais a serem fornecidas aos pacientes, tanto em relação à administração do ARV em jejum ou com alimentos, quanto às orientações dietéticas para manejo das alterações gastrointestinais também estão descritas no instrumento.

O presente estudo tornou possível dimensionar, através da revisão integrativa, os possíveis EA aos ARV, e mostrou como lacuna da literatura a falta de informação sobre quais EA estariam associados ou não ao estado de alimentação. A metodologia, os dados obtidos no estudo e elaboração de um instrumento avaliativo, como o *checklist*, escassos no cenário das doenças infecciosas, podem contribuir para o atendimento seguro e de qualidade a pacientes ambulatoriais do INI-Fiocruz e outras instituições com perfil semelhante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABACAVIR: comprimidos. GlaxoSmithKline: Hertfordshire, 2016. Bula de remédio.
- ABDISSA, A.; OLSEN, M.F.; YILMA, D. et al. Lipid-based nutrient supplements do not affect efavirenz but lower plasma nevirapine concentrations in Ethiopian adult HIV patients. *HIV Medicine*, v.16, p.403-411, 2015.
- ADAMS, J.L.; GREENER, B.N.; KASHUBA, A.D. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*. v.7, n.390-400, 2012.
- ALBA, J.E.M.; MORALES, P.C.D.; HOYOS, S.V. Frecuencia de potenciales interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y otros grupos farmacológicos en pacientes colombianos. *Investig. Andina*, v.16, n.28, p.910-20, 2014.
- ANSARI, J.A. Drug interaction and pharmacist. *J Young Pharm.*, v.2, n.3, p.326-31, 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). 2009. Glossário. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Gloss%C3%A1rio+da+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+4%2C+de+10+de+fevereiro+de+2009/61110af5-1749-47b4-9d81-ea5c6c1f322a>. Acesso em: 30 jun. 2018.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Boletins Informativo - Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. 2013. Disponíveis em: <http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/Modulo%201%20-%20Assistencia%20Segura.pdf>. Acesso em: 27 set. 2017.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos. 2013. Disponíveis em: <http://https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranc-a-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos.pdf>. Acesso em: 04 ago. 2020.
- BACKER, G.; AMBROSIONI, E.; BORCH-JOHNSEN, K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis*, v.173, n.2, p.381-91, 2004.

BEDIMO, R.; ROSENBLATT, L.; MYERS, J. Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection. **HIV Clinical Trials**, v.17, n.6, p.246-266, 2016.

BAER, M.; ROBERTS, J. Complex HIV treatment regimens and patient quality of life. **Can Psychol**, v.43, n.2, p.115-21, 2002.

BELL R.A.; KRAVITZ R.L. Physician counseling for hypertension: what do doctors really do? **Patient Educ Couns**, v.72, n.1, p.115-21, 2008.

BIRBAL,S.; DHEDA, M.; OJEWOLE, E. et al. Adverse drug reactions associated with antiretroviral therapy in South Africa. **Afr. J. AIDS Res.**, v.15, n.3, p.243-8, 2016.

BONOLO, P.F.; GOMES, R.R.F.M., GUIMARÃES, M.D.C. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/Aids): fatores associados e medidas da adesão. **Epidemiol Serv Saúde**, v.16, n.4, p.267-278, 2007.

BORTOLINI, G.A.; FISBERG, M. Orientação nutricional do paciente com deficiência de ferro. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.32, n.2, p.105-13, 2010.

BOULLATA, J.I.; HUDSON, L.M. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. **J Acad Nutr diet**, v.112, n.4, p.506-17, 2012.

BRAINARD, D.M.; FRIEDMAN, E.J.; JIN, B. Effect of low-, moderate-, and high-fat meals on Raltegravir pharmacokinetics. **J Clin Pharmacol**, v.51, p. 422-427, 2011.

BRASIL. Lei nº. 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de Aids. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília(DF), 14 nov. 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9313.htm. Acesso em: 10 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à saúde. Departamento de atenção básica. O que é uma alimentação saudável? Considerações sobre o conceito, princípios e características: uma abordagem ampliada. – Brasília(DF): Ministério da Saúde, 2005a. 5p. Disponível em: <http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/oQueEAlimentacaoSaudavel.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. O remédio via justiça: um estudo sobre o acesso a novos medicamentos e exame sem HIV/Aids no Brasil por meio de ações judiciais. Brasília(DF): Ministério da Saúde;

2005b. 134p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medic_justica01.pdf. Acesso em: 29 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. – Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2014; 158p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf. Acesso em 12 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual Clínico de Alimentação e Nutrição Na Assistência a Adultos Infectados pelo HIV. Brasília(DF); Ministério da Saúde; 2006. 80p. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_alimentacao_nutricao.pdf. Acesso em 15 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional de Promoção da Saúde. – Brasília(DF); Ministério da Saúde; 2010a. 60p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_promocao_saude_3ed.pdf. Acesso em 17 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo de assistência farmacêutica para DST/HIV/Aids. Brasília(DF); Ministério da Saúde; 2010b. 224p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_assistencia_farmaceutica_aids.pdf. Acesso em 01 fevereiro de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de alimentação e nutrição. – Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2012. 68p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_alimentacao_nutricao.pdf. Acesso em 22 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção por HIV em adultos. – Brasília(DF): Ministério da Saúde; 2013. 217P. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf. Acesso em 22 out. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente/Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília(DF): Ministério da Saúde, 2014. 42p. Disponível em:

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf. Acesso em: 22 mar 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. 52 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pre-exposicao-prep-de-risco>. Acesso em: 03 abr 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018b. 412 p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em: 10 mar 2018.

BRITO, P.D.; GONÇALVES, J.L.; DA SILVA, P.S. et al. Educação alimentar e nutricional para o controle de comorbidades em pessoas com doenças infecciosas. **Rev Bras Promoç Saúde**, v.30, n.1, p.141-8, 2017.

BROUWERS, J.; TACK, J.; AUGUSTIJNS, P. Parallel monitoring of plasma and intraluminal drug concentrations in man after oral administration of fosamprenavir in the fasted and fed state. **Pharm Res**, v.24, n.10, p.1862-69, 2007.

BUSHRA, R.; ASLAM, N.; KHAN, A.Y. Food-drug interactions. **Oman Med J**, v.26, n.2, p.77-83, 2011.

Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente (PROQUALIS). **Sobre o PROQUALIS**. [página na Internet]. [acessado em 05 jun 2018]. Disponível em: <http://proqualis.net/sobre-o-proqualis>

CLERCQ, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. **Antiviral Res. Amsterdam**, v.38, n.3, p.153-79, 1998.

CHEN, J.; YUAN, Y.C.; LEONTIADIS, G.I. et al. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. **J Clin Gastroenterol**, v.46, n.2, p.93-114, 2012.

- CHITTICK, G.E.; GILLOTIN, C.; MCDOWELL, J.A. et al. Abacavir: Absolute Bioavailability, Bioequivalence of Three Oral Formulations, and Effect of Food. **Pharmacotherapy**, v.9, n.8, p.932-42, 1999.
- CHOI, J.H.; KO, C.M. Food and Drug Interactions. **Journal of Lifestyle Medicine**, v.7, p.1-9, 2017.
- CLOTET, B.; FEINBERG, J.; VAN LUNZEN, J. et al. Once-daily dolutegravir *versus* darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. **Lancet**. London, v.383, p.2222-2231, 2014.
- COHEN, C.; MOLINA, J.M.; CAHN, P. et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from the ECHO and THRIVE phase III trials comparing TMC278 vs EFV in treatment-naïve, HIV-1-infected patients. **J. Int. AIDS Society**, v.13, n.4, p. 48, 2010.
- CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. Resolução CFN nº 417, de 24 de março de 2008. Dispõe sobre procedimentos nutricionais para atuação dos nutricionistas e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 mar. 2008. p. 108-109.
- CUSTODIO, J.M.; WU, C.Y.; BENET, L.Z. Predicting drug disposition, absorption, elimination, transporter interplay and the role of food on drug absorption. **Adv Drug Deliv Rev**, v.60, n.6, p. 717-33, 2008.
- DOLUTEGRAVIR: comprimidos. GlaxoSmithKline: Hertfordshire, 2017. Bula de remédio.
- DOOSTDAR, H.; BURKE, M.D.; MAYER, R.T. Bioflavonoids: selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. **Toxicology**, v.144, p.31-8, 2000.
- DONALDSON, M.S. An overview of To Err is Human: re-emphasizing the message of patient safety. In: Hughes, R.G. **Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses**, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), v.1 p. 37-45, 2008.
- DORMANN, H.; SONST, A.; MÜLLER, F. et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). **Dtsch Arztebl Int.**, Cologne, v.110, n.13, p.213-9, 2013.
- DORR, P.; WESTBY, M., DOBBS, S. et al: Maraviroc (UK- 427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-

spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.49, p.4721-32, 2005.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v.356, p.1255-9, 2000.

EGGER, S.S.; DREWE, J.; SCHLIENGER R.G. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur J Clin Pharmacol**, v.58, p.773-8, 2003.

EISENSTEIN, E. Repercussões da desnutrição. In: NÓBREGA, F.J. **Distúrbios da nutrição**. Rio de Janeiro: Revinter, p.175-83, 1998.

EVERTON, M.L.; RUMÃO, B.N.C.; RIVELILSON, M.F. Analysis of possible food/nutrient and drug interactions in hospitalized patients. **Einstein**, v.8, n.3, p.298-302, 2010.

FDA. U.S Food and Drug Administration, 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>. Acesso em 10 de janeiro de 2017.

FARHAT, F.C.; IFTODA, D.M.; SANTOS, P.H. Interações entre hipoglicemiantes orais e alimentos. **Saúde Rev**, v.9, n.21, p.57-62, 2007.

FILLIT, H.M.; FUTTERMAN, R.; ORLAN, B.I. et al. Polypharmacy Management in Medicare Managed Care: Changes in Prescribing by Primary Care Physicians Resulting from a Program Promoting Medication Reviews. **Am J Manag Care**, v.5, n.5, p.587-94, 1999.

FURINI, A.A.C.; DE LIMA, T.A.M.; RODRIGUES, J.F. et al. Análise de interações medicamentosas e alimentares em pacientes com AIDS em uso da TARV associada à terapia de resgate. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v.36, n.3, p.427-34, 2015.

FURTADO, R.H.; GIUGLIANO, R.P.; STRUNZ, C.M. et al. Drug interaction between clopidogrel and ranitidine or omeprazole in stable coronary artery disease: A double-blind, double dummy, randomized study. **Am J Cardiovasc Drugs**, v.16, n.4, p.275-84, 2016.

GALLICANO, K.; FOSTER, B. CHOUDHRI, S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. **Clin Pharmacol.**, v.55, p. 199–202, 2003.

GALLAGHER, P.; BARRY, P.; O'MAHONY, D. Inappropriated prescribing in elderly. **J Clin Pharm Ther**, v.32, n.2, p.113-21, 2007.

GARFORTH, S.J.; PARNIAK, M.A.; PRASAD, V.R. Utilization of a Deoxynucleoside Diphosphate Substrate by HIV Reverse Transcriptase. **Plos One**, v.3, n.4, p.1-10, 2008.

GASSUL, M.A.; CABRÉ, E. O trato gastrointestinal. In: GIBNEY, M.J.; ELIA, M.; LJUNCQVIST, O.; DOWSETT, J.J. **Nutrição clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

GAUTHIER I., MALONE, M. Drug-food interactions in hospitalised patients. Methods of prevention. **Drug-Safety**, v.18, n.6, p.383-93, 1998.

GHONEIM, M.M.; HINRICHES, J.V.; CHIANG, C.K. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between cafeeine and diazepam. **J Clin Psychopharmacol**, v.6, n.2, p.75-80, 1986.

GOSUEN, G. Efeitos adversos dos inibidores de protease e interações medicamentosas. **Tendências em HIV/AIDS.**, v.5, n.2, p.5-13, 2010.

GUARINIERI, M. Highly active antiretroviral therapy adherence: the patient's point of view. **J. Acquir Immune Defic Syndr**, v.31, N.3, p.167-169, 2002.

GÜNTHARD, H.F.; ABERG, J.A.; ERON, J.J. et al. INTERNATIONAL ANTIVIRAL SOCIETY–USA. Panel Antiretroviral treatment of adult HIV infection: recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. **JAMA**, Chicago, v.312, n.4, p.410-425, 2014.

HAMMER, S.; ERON, J.; REISS, P. et al. Antiretroviral treatmentof adult HIV infection. Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. **JAMA**, v.300, p.555–570, 2008.

HARTSHORN, E.A. Drug Interaction. **Ann Pharmacother**, v.40, p.112-3, 2006.

HELDT, T.; LOSS, S.H. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Rev bras ter. intensiva**, v.25, n.2, p.162-7, 2013

HISAKA, A.; OHNO, Y.; YAMAMOTO, T. et al. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. **Pharmacol Ther**, v. 125, n.2, p.230-48, 2010.

HOEFLER, R. Interações medicamentosas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Brasília(DF): Ministério da Saúde, 2008. p. 30-33.

JÁUREGUI-GARRIDO, B.; JÁUREGUI-LOBERA, I. Interactions between antihypertensive drugs and food. **Nutr Hosp**, v.27, n.6, p.1866-75, 2012.

KAKUDA, T.N.; SEKAR, V.; LAVREYS, L. et al. Pharmacokinetics of darunavir after administration of an oral Suspension with low- dose ritonavir and with or without food. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v.3, n.5, p. 346-352, 2014.

KAUFMAN, D.W.; KELLY, J.P.; ROSENBERG, L. et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. **JAMA**, v.287, n.3, p.337-44, 2002.

KAUL, S.; Ji, P.; LU, M. et al. Bioavailability in healthy adults of efavirenz capsule contents mixed with a small amount of food. **Am J Health-Syst Pharm**, v.67, n.3, p.217-22, 2010.

KLEIN, C.E.; CHIU, Y.; AWNI, W. et al. The tablet formulation of lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft-gelatin capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect.

KWONG, J. New drug treatment options for HIV antiretroviral therapy. **The nurse practitioner**, v.45, n.2, p.28-38, 2020.

LAMIVUDINA. comprimidos. Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos: Rio de Janeiro, 2017. Bula de remédio.

LAMORDE, M.; BYAKIKA-KIBWIKI, P.; TAMALE, S. et al. Effect of food on the steady-state pharmacokinetics of tenofovir and emtricitabine plus efavirenz in ugandan adults. **Aids Research and Treatment**, p.1-6, 2012.

LEÃO, D.F.L.; MOURA, C.S., MEDEIROS, D.S. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Cienc Saúde Coletiva**, v.19, n.1, p.311-8, 2014.

LLIBRE, J.M.; PULIDO, F.; GARCIA, F. et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. **AIDS Rev.**, v.17, p. 56-64, 2015.

LEVY, R.B.; CLARO, R.M.; MONDINI, L. et al. Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009. **Rev Saúde Pública**, v.46, n.1, p.6-15, 2012.

LIMA, A.P.V.; NETO FILHO, M.A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. **Braz. J Surg. Clin. Res.**, v.5, n.3, p.45-9, 2013.

LIMA, C.L.P.; RIOS, P.S.S.; LIMA, C.M. et al. Interações medicamentosas na hipertensão: Papel do farmacêutico no acompanhamento clínico dos pacientes. **Ciênc. Biol. Saúde**, v.13, p.69-81, 2011a.

LIMA, D.; ARRUDA, E.; LIMA, A. et al. Factors determining changes in antiretroviral therapy. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.58, n.2, p.222-228, 2011.

LISBOA, S.M.L. Interações e Incompatibilidades Medicamentosas. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. (Ed). **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2000. p.147-63.

LOTTERER, E.; RUHNKE, M.; TRAUTMANN, M. et al. Decreased and variable systemic availability of zidovudine in patients with AIDS if administered with a meal. **Eur J Clin Pharmacol**, v.40, p.305-8, 1991.

LOURENÇO, R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. **Clin Nutr**, v.20, n.2, p.187-93, 2001.

MCLEAN, A.J.; LE COUTEUR, D.G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacol Rev**, v.56, n.2, p.163-84, 2004.

MELLO, E.D.; LUFT, V.C.; MEYER, F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? **J Pediatr**, v.80, n.3, p.173-82, 2004.

MENEGASSI, V.S.; CZEKZKO, L.E.A.; CZEKZO, L.S.G. et al. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico de inibidores de bomba de prótons. **Arq Bras Cir Dig**, v.23, n.3, p.145-9, 2010.

MENON, S.Z.; LIMA, A.C.; CHORILLI, M. et al. Reações adversas a medicamentos. **Saúde Rev.**, v. 7, n. 16, p. 71-79, 2005.

MICROMEDEX® Healthcare Series. Interações medicamentosas. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare). Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?source=deepLink&institution=SZMC%5ESZMC%5ET43537>. Acesso em 30 mar 2020.

MOHAMMED, A.H. Case report: reasons for non-adherence to antiretroviral therapy (ART) in a retroviral disease (RVD) patient. **JMCRR**, v.5, n.2, p.236-240, 2019.

MOORE, K.H.P.; SHAW, S.; LAURENT, A.L. et al. Lamivudine/zidovudine as a combined formulation tablet: bioequivalence compared with lamivudine and zidovudine administered concurrently and the effect of food on absorption. **J clin Pharmacol.**, v.39, p.593-605, 1999.

MOURA, M. R.L.; REYES, F.G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Rev Nutr**, v.15, n.2, p.223-238, 2002.

MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **Pharm Pharmaceut Sci**, v.12, n.3, p.266-72, 2009.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. Taxonomy of medication errors – 1998-1999 [on line]. [cited 2017 Sep 14] Disponível em: <http://www.nccmerp.org/public/aboutmederror.htm>.

NDOVI, T.T.; CAO, Y.; FUCHS, E. et al. Food affects azdovudine concentration independent of effects on gastrointestinal absorption. **J Clin Pharmacol.**, v.47, p.1366-73, 2007.

NEBEKER, J.R.; BARACH, P.; SAMORE, M.H. et al. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.104, n.10, p.795-801, 2004.

NEKVINDOVA, J.; ANZENBACHER, P. Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes. **Ces. slov. Farm.**, v.56, p.165-73, 2007.

Organização Pan-americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS). A importância da farmacovigilância. Brasília(DF), 2005.

OWIRA, P.M.; OJEWOLE, J.A. The grapefruit: an old wine in a new glass? Metabolic and cardiovascular perspectives. **Cardiovasc J Afr**, v.21, p.280-5, 2010.

OZDEMIR, M.; AKTAN, Y.; BOYDAG, B.S. et al. Interaction between grapefruit juice and

diazepam in humans. **Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.23, n.1, p.55-59, 1998.

PANCIERI, A.P.; SANTOS, B.P.; AVILA, M.A.G. et al., Checklist de cirurgia segura: análise da segurança e comunicação das equipes de um hospital escola. **Rev Gaúcha Enfermagem**, v.34, n.1, p.71-8, 2013.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Washington: Department of Health and Human Services, 2016. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em 18 jan 2017.

PAREKH, S.; VANDELANOTTE, C.; KING, D. et al. Improving diet, physical activity and other lifestyle behaviours using computer-tailored advice in general practice: a randomised controlled trial. **Int J Behav Nutr Phys Act**, v.9. n.108, p.1-10, .2012

PASCHOAL, E.P.; SANTO, C.C.; GOMES, A.M.T. et al. Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS. Escola Anna Nery, **Rev de Enfermagem**, v.18, n.1, p.32-40, 2014.

PAZ, V.S.; PANATTIERIB, N.D.; GODIOC, C. et al. Seguridad del paciente: glosario. Arch Argent Pediatr ,v.113, n.5, p.469-72, 2015.

PEIXOTO, J.S.; SALCI, M.A.; RADOVANOVIC, C.A.T. et al. Riscos da Interação droga-nutrientes em idosos de instituição de longa permanência. **Rev Gaúcha Enferm**, v.33, n.3, p.156-64, 2012.

PODANY, A.T.; SCARSI, K.K.; FLETCHER, C.V. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. **Clin. Pharm.**, v. 56, n.1, p. 25–40, 2016.

RAFFI, F., RACHLIS, A., WALMSLEY, S. Dolutegravir efficacy at 48 weeks in key subgroups of treatment-naïve HIV-infected individuals in three randomized trials. **AIDS**, v.29, n. 2, p.167-174, 2015.

RAJESH, R.; VIDYASAGAR, S.; VARMA, D.M. et al. A prospective study of highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus positive patients. **Int. J. Risk Saf. Med.**, v.25, n. 1, p. 53-65, 2013.

REIS C.T.; MARTINSI M.; LAGUARDIA J. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde – um olhar sobre a literatura **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.18, n.7, p.2029-36, 2013.

REMOR, E.; MILNER-MOSKOVICS, J.; PREUSSLER, G. Adaptação brasileira do “Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral”. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.41, n.5, p.685-94, 2007.

ROSA, M.B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Rev Assoc Med Bras**, v. 49, n.3, p. 335-41, 2003.

RUHNKE, M.; BAUER, F. E.; SEIFERT, M. et al. Effects of standard breakfast on pharmacokinetics of oral zidovudine in patients with Aids. **Antimicrob. Agents Chemother**, v.37, n.10, p.2153-58, 1993.

RUIZ-PÉREZ, I.; OLRÝ DE LABRY-LIMA, A.; PRADA-PARDAL, J.L. et al. Impact of demographic and psychosocial factors on adherence to antiretroviral treatment. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, v.24, n.6, p.373-8, 2006.

SAHAI, J.; GALLICANO, K.; GARBER, G. et al. The effect of a protein meal on zidovudine pharmacokinetics in HIV-infected patients. **J. clin. Pharmac.**, v.33, p.657-660, 1992.

SALVI, R.M.; RIELLA, C.O.; SOUTO, C.S. et al. Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos. **Rev Ciênc Saude**, v.3, n.1, p.22- 8, 2010.

SANTOS, T.C.A. Prevalência de fatores de risco para baixa adesão na terapia com enfuvirtida, nos usuários soropositivos para o HIV em tratamento nos Centros de Referência em Porto Alegre-RS. **Bras. Doenças Sex. Transm.**, v.18, n.4, p.247-253, 2006.

SANTOS, W.M; SECOLI, SR.; PADOIN, S.M.M. Potential drug interactions in patients given antiretroviral therapy. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v.24, e2832, 2016.

STEWART, A.; LEHLOENYA, R.; BOULLE, A. et al. Severe antiretroviral-associated skin reactions in South African patients: a case series and case-control analysis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v. 25, n.11, p.1313-1319, 2016.

SAX, P.E., POZNIAK, A., QUIRK, E. et al. Coformulated bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 390, n.10107, p. 2073-2082, 2017.

SCHMIDT, L.E.; DALHOFF, K. Food-drug interactions. **Drugs**, v.62, n.10, p.1481-502, 2002.

SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; SILVA, G.A. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Lancet**, v.377, p.1949-61, 2011.

SCHÖLLER-GYÜRE, M.; BOFFITO, M.; POZNIAK, A.L. et al. Effects of different meal compositions and fasted state on the oral bioavailability of etravirine, *Pharmacotherapy*, v. 28, n.10, p. 1215-22, 2008

SCHWEIGERT, I.D.; DALLEPIANE, L.B.; PLETSCH, M.U. Drug-nutrient interaction in clinical practice. **Rev bras nutr clin**, v.23, p.72-7, 2008.

SECOLI, S.R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Rev Bras Enferm**, v.63, n.1, p.136-40, 2010.

SEKAR, V.; KESTENS, D.; SPINOSA-GUZMAN, S. et al. The effect of different meal types on the pharmacokinetics of darunavir (TMC114)/ritonavir in hiv-negative healthy volunteers. **J clin Pharmac.**, v.47, p.479-484, 2007.

SILVA, S.M.; FACCHINII, L.A.; TOMAS, E. et al. Recebimento de orientação sobre consumo de sal, açúcar e gorduras em adultos: um estudo de base nacional **Rev Bras Epidemiol**, v.16, n.4, p.995-1004, 2013.

SIMONI, J.M; FRICK, P.A; PANTALONE, D.W. et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. **Top. HIV Med.**, v.11, p.185-198, 2003.

SINGH, B.N. Effects of food on clinical pharmacokinetics. **Clin Pharmacokinet**, v.37, n.3, p.213-55, 1999.

SKREPNEK, G.H.; BOOTMAN, J.L. Patient safety and medication errors. **JPH.**, v.2, n.3-4, p.25-33, 2005.

SONG, I; BORLAND, J.; CHEN, S. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor Dolutegravir. **Antimicrob Agents Chemother**, p. 1627-1629, 2011.

SONG, I; BORLAND, J.; ARYA, N. et al. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. **J clin Pharmac.**, v.55, n.5,

p. 490-496, 2015.

SOORJU, V.; NAIDOO, P. Confirmation of factors that influence antiretroviral regimen change and the subsequent patient outcomes at a Regional Hospital in rural KWAZULU-NATAL. **Afr J Prim Health Care Fam Med**, v.8, n.1, p.1-6, 2016.

SPINA, C.A.; PRINCE, H.E.; RICHMAN, D.D. Preferential replication of HIV-1 in the CD45RO memory cell subset of primary CD4 lymphocytes in vitro. **J Clin Invest**, v.99, p.1774-85, 1997.

SOUZA, D.S.; DA HORA, T.F.; PADILHA, P.C. et al. Efeito dos alimentos na biodisponibilidade de medicamentos antirretrovirais: uma revisão sistemática da literatura. **Nutrire**, v.39, n.2, p.243-51, 2014.

SOUZA, M.V.N.; ALMEIDA, M.V. Drogas Anti-HIV: Passado, Presente e perspectivas futuras. **Quim. Nova**, v. 26, n. 3, p. 366-372, 2003.

TENORE, S.B.; FERREIRA, P.R.A. Uso da Enfuvirtida no Tratamento de Pacientes com Falha Viroológica aos Anti-retrovirais. **Tendências em HIV/AIDS**, v.2, n.1, p.23-27, 2007.

U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. 2019.
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>

VASQUEUS, C.T.; Aplicação de checklist para avaliação da implantação das boas práticas em uma unidade de alimentação e nutrição.

VARALLO, F.R.; PLANETA, C.S.; MASTROIANNI, P.C. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. **Clinics**, v.72, n.1, p.51-57, 2017.

WALMSLEY, S.L.; ANTELA, A.; CLUMECK, N. et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. **N. Engl. J. Med.**, v.369, p.1807-1818, 2013.

WELLER, S.; CHEN, S.; BORLAND, J.; SAVINA, P. Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine fixed-dose combination tablet and the effect of food. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v.66, n.4, p.393-98, 2014

WON, C.S.; OBERLIES, N.H.; PAINE, M.F. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. **Pharmacology & Therapeutics**, v.136, p.186-201, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre-UMC, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of essential drugs and medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Alliance for Patient Safety, Taxonomy: The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety: final technical report. Geneva; 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003. (WHO technical report series; 916) Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>. acesso em 10 de janeiro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Non communicable Diseases (NCD) Country Profiles; 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – 2nd ed. Geneva: WHO, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1. Acesso em 10 de janeiro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHOCC - ATC/DDD Index. 2019. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. (Acesso em: 18 Abril 2019).

YANAGIHARA, G.R.; DE PAIVA, A.G.; NETO, M.P. et al. Effects of long-term administration of omeprazole on bone mineral density and the mechanical properties of the bone. **Rev Bras Ortop**, v.50, n.2, p.232-8, 2015.

YOMBI, J.C.; POZNIAK, A.; BOFFITO, M. et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. **AIDS**, v.28, p.621–632, 2014.

YUEN, G.J.; LOU, Y.; THOMPSON, N.F.; OTTO, V.R. et al. Abacavir/Lamivudine/Zidovudine as a combined formulation tablet: bioequivalence compared with each component administered concurrently and the effect of food on absorption. **J Clin Pharmacol**. v.41, p.277-288, 2001.

ZENG, W.L.S.; YU, L.S.; ZHOU, Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. **Ther Clin Risk Manag**, v.9, p.259–71, 2013.

Apêndice A – Formulário de extração de dados.

Data: ____/____/____

Revisora: _____

Número de identificação: _____

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS**“EVENTOS ADVERSOS POR INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS E ALIMENTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA VOLTADA À INFECTOLOGIA”****Identificação do Estudo:**

1. Título: _____
2. Autores: _____
3. Periódico: _____
4. Ano de Publicação: _____
5. Volume: _____ Número: _____ Páginas: _____

Características do Estudo:

6. Desenho: Observacional () Experimental ()
 - 6.1 Se observacional: Seccional () Coorte () Caso-controle ()
 Outros: _____
7. Período: _____
8. Local do Estudo (Cidade/País de origem): _____

Conteúdo do Estudo:

9. Objetivo(s): _____

10. Fármaco(s): _____

11. Dieta(s)/Alimento(s): _____

12. Conclusão: _____

População:

13. População total: _____
13.1 Sadios () Doentes ()
14. Idade (média/mediana): _____
15. Sexo (%): Feminino: _____ Masculino: _____
16. Ambulatorial () Hospitalizada ()

Eventos adversos:

17. Manejo de eventos adversos:

Sim () Não ()

18. Interação fármaco-alimento/nutriente:

Sim () Não ()

19. Orientações nutricionais para o manejo ou prevenção do evento:

Sim () Não ()

Qual(is): _____

20. Observações: _____

Apêndice B – Instrumento avaliativo de eventos adversos relacionados ao uso de antirretrovirais.

Instrumento avaliativo de eventos adversos relacionados ao uso de ARV

Parte 1: Checagem de uso de ARV para direcionar a orientação e a notificação ao NSP-farmacovigilância.

O Sr(a). teve alguma reação indesejada durante o tratamento com os antiretrovirais? (relato do paciente ou observação do médico em prontuário)

- () Não
() Sim
() NI

Se sim, qual(is)? (registrar de acordo com o relato do paciente ou diagnóstico do médico; considerar os eventos clínicos e laboratoriais)

Descrição do evento _____

Quando começou? ___/___/_____

Quando terminou? ___/___/_____

Duração (caso início e fim sejam a mesma data, pode-se preencher em horas) _____

Medicamento(s) suspeito(s) (considerar o relato do paciente e lista de antiretrovirais presentes na última prescrição)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____

Parte 2: Orientações nutricionais para o tratamento do EA de acordo com o ARV.

Antirretroviral	Possível EA*	Recomendação para tratamento do EA
Abacavir	Vômito, náusea e diarreia	Tomar preferencialmente em com alimento. Ver orientações específicas.
Lamivudina + Zidovudina	Náusea quando tomado com refeição hiperlipídica	Tomar junto com alimentos, porém evitar alimentos gordurosos. Ver orientações específicas.
Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	Náusea quando tomado em jejum e refeição hiperlipídica	Tomar junto com alimentos, porém evitar alimentos gordurosos. Ver orientações específicas.
Danuranir + Ritonavir	Diarreia, náusea, vômito, disgeusia e incremento do colesterol total em dislipidêmicos	Tomar preferencialmente em com alimento. Ver orientações específicas.
Dolutegravir	Náusea e vômito quando tomado em jejum	Tomar junto com alimentos. Ver orientações específicas.
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina	Náusea e vômito quando tomado em jejum	Tomar junto com alimentos. Ver orientações específicas.
Efavirenz	Incremento da ALT e AST	Considerar restrição de alimentos gordurosos. Ver orientações específicas.

*EA relatados nos estudos da revisão.

Orientações específicas (Manual MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006):

Náusea e Vômito:

- Tenha em mente que é necessário se alimentar, apesar das náuseas e vômitos. Não fique sem se alimentar por mais de 3 horas.
- Faça refeições em pequenos volumes. Comer grandes quantidades de alimento pode piorar o enjoo.
- Mastigar ou chupar gelo com ou sem sabor (sugestão de sabores: limão, água de coco ou maracujá) 40 minutos antes das refeições ajuda a reduzir o enjoo.
- Não ingerir líquidos durante a refeição. O mais indicado é uma hora antes ou duas horas após a refeição.
- Dê preferência a alimentos de consistência macia e pastosa, que não precisem de muita mastigação.
- Evite extremos de temperatura (muito gelado ou muito quente); dar preferência aos alimentos frios ou a temperatura ambiente.
- Utilize gengibre ou produtos de gengibre para conforto.
- Evite alimentos gordurosos, bebidas gasosas (tipo refrigerante), leite, café e excesso de condimentos.
- Evite ingerir alimentos muito doces.
- Evite locais que tenham odores fortes para realizar as refeições.

Anorexia:

- Tenha em mente que é necessário se alimentar, apesar de não sentir vontade. Não fique sem se alimentar por mais de 3 horas.
- Faça refeições em pequenos volumes, e dê preferência concentrados em nutrientes, exemplo: vitamina de leite, banana, maçã e aveia.
- Não ingerir líquidos durante a refeição. O mais indicado é uma hora antes ou duas horas após a refeição.
- Dê preferência a alimentos de consistência macia e pastosa, que não precisem de muita mastigação.
- Evite alimentos gordurosos, bebidas gasosas (tipo refrigerante), leite, café e excesso de condimentos.
- Evite ingerir alimentos muito doces.

- Aproveite para enriquecer preparações como arroz e feijão. No arroz adicione legumes e verduras (cenoura, vagem, brócolis) durante o cozimento. No feijão, você pode também acrescentar legumes e verduras (cenoura, inhame, abóbora, beterraba, espinafre) e carne (músculo).
- Se preferir jantar sopa, em vez de comer comida de consistência normal, faça uma sopa que contenha pelo menos um alimento de cada grupo: Carne (músculo ou peito de frango); arroz (ou massinha ou batatas ou inhame ou aipim); legumes (abóbora, cenoura, beterraba, chuchu), verduras (abobrinha, agrião, espinafre, couve, couve-flor, repolho, brócolis). Acrescente no prato 1 colher de sobremesa de azeite extra virgem ou 1 ovo cozido picadinho.

Diarreia:

- Evitar consumir alimentos gordurosos e frituras.
- Prefira carnes de boi magras (chã, patinho, músculo, alcatra, filé mignon), ou peito ou sobrecoxa de frango sem pele, ou filé de peixe magro (pescada, linguado, robalo, badejo, bacalhau, corvina). Acrescentar 1 clara de ovo cozida ao almoço ou jantar.
- Substitua o leite de vaca integral pelo leite desnatado, ou leite de soja, ou leite sem lactose.
- Evite alimentos doces, e use pouco açúcar para adoçar bebidas.
- Evite refrigerantes, mesmo os diet, zero ou light. Evitar também outras bebidas ricas em cafeína: café, mate, chá preto, guaraná natural.
- Tomar Gatorade®, chás fracos (erva-doce, hortelã, camomila), chá de anis (antiflatulento).
- Não coma folhosos (alface, agrião, acelga, repolho), couve, vagem, ervilha fresca e seca, quiabo, berinjela, abóbora e lentilha.
- Feijões e grão-de-bico: deixar de molho por pelo menos 8 horas antes de cozinhar, jogando esta água fora. Cozinhar até o grão ficar bem macio.
- Evite alimentos que causam gases: brócolis, couve-flor, cebola, nabo, pepino, rabanete, repolho, pimentão, milho, batata doce.
- Dentre as frutas, evite: laranja, abacaxi, kiwi, ameixa, mamão, manga, abacate, caqui, bagaço de tangerina, e oleaginosos (nozes, amêndoa, castanhas, coco, amendoim). Pode consumir: goiaba, limão, maçã, pera, banana prata, suco de maracujá coado, suco de acerola coado, caju, suco de tangerina coado.

Constipação:

- Beba no mínimo 1 litro (5 copos) de água por dia, sem contar os outros líquidos (suco, refrescos, chá etc.).

- Evite frituras, embutidos (presunto, linguiça, salsicha, mortadela etc.), defumados, carnes gordas.
- Evite excesso de açúcar, refrigerantes, doces, balas, chocolates.
- Evite carne vermelha. Prefira frango ou peixe cozidos, ensopados ou assados, ou ovo cozido ou pochê.
- Dentre as frutas, dê preferência a: mamão, laranjas, ameixa seca, acerola, manga, tangerina com bagaço.
- Deixar o feijão de molho por pelo menos 8 horas antes de cozinhar.
- Dentre os legumes e verduras, dê preferência a: abóbora, abobrinha com casca, quiabo, couve, acelga, alface, agrião, repolho, folhosos. Use azeite para temperar as saladas.
- Substitua arroz e macarrão pelas versões integrais. Ou pelo menos, coma o arroz bem cozido. Evite outros alimentos feitos com farinha (farofa, empadão, quiche, panqueca).
- Introduza iogurte natural na alimentação, preferencialmente pela manhã.
- Tomar chá de erva-doce, maçã ou hortelã, 30 minutos após as refeições.
- Evite: banana prata, maçã, maisena, Mucilon® de arroz, goiaba, batata, aipim, Miojo®, limonada, mate, café e refresco de caju.

Refeição com baixo teor de gordura (para tomar a medicação):

- Não utilize alimentos ultra processados pela indústria.
- Substituir manteiga/margarina por margarina light (Becel®).
- Substituir queijos amarelos por: cottage, ricota, requeijão light, minas.
- Substituir o leite integral por leite desnatado ou iogurte desnatado.
- O ovo pode ser consumido, desde que não seja frito.
- Frutas, exceto, abacate.