

Interação Medicamento-Micronutriente em Pessoas Idosas

Micronutrient-Drug Interaction in Older Adults

Martins F.R.¹, Nóbrega C.², Rodrigues A.R.³, Bell V.⁴

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

O processo de envelhecimento está associado a um conjunto de transformações e hábitos que podem interferir na alimentação e, conseqüentemente, com os níveis de micronutrientes. Estes são fundamentais na manutenção da homeostasia em inúmeros processos biológicos, assim como na promoção e manutenção da saúde e na prevenção da doença. Com base nisto é perceptível que as pessoas idosas representem uma população suscetível à alteração destes níveis, contribuindo para alterações estruturais ou funcionais que promovam o desenvolvimento de doenças. Acoplado ao processo de envelhecimento, estão muitas vezes associadas múltiplas comorbilidades que levam à necessidade de polimedicação. Com a polimedicação existe o aumento da probabilidade da ocorrência de interações, desde logo interações medicamento-medicamento, assim como interações medicamento-nutriente. Desta forma, e no sentido de repor os níveis normais de nutrientes, uma arma terapêutica a que os idosos recorrem frequentemente é a utilização de suplementos alimentares (SA) como complemento da dieta. Os SA podem ser muito úteis quando bem utilizados. No entanto, o facto de não serem sujeitos a prescrição médica, não serem de venda exclusiva em farmácia, a ausência de obrigatoriedade legal para a realização de ensaios clínicos, pode contribuir para um uso incorreto e conseqüente declínio da saúde. Assim sendo, o objetivo deste artigo é abordar a interação medicamento-micronutriente, de modo a minimizar o risco de eventuais problemas de saúde na população idosa, decorrentes destas interações. Posto isto, entende-se que é de extrema importância o acompanhamento do idoso por um profissional de saúde, de forma a intervir na melhoria da qualidade de vida.

Palavras-chave: pessoa idosa, interação, micronutrientes, medicamento, suplementos alimentares.

ABSTRACT

The aging process is associated with a set of transformations and habits that can interfere with micronutrient levels, which are crucial in maintaining homeostasis in numerous biological processes and preventing disease. Older adults are susceptible to changes in these levels, contributing to structural or functional alterations that promote the development of diseases. Coupled with the aging process, older adults often have multiple comorbidities that often lead to polypharmacy. Polypharmacy increases the likelihood of interactions between medications and between medications and nutrients. Therefore, in order to restore normal nutrient levels, the elderly frequently use supplementation as a complement to their diet. Supplementation can be extremely useful when properly used. However, they do not require a medical prescription, they are not exclusively sold in pharmacies, and they are not legally compelled to undergo clinical trials which can contribute to misuse and negative health outcomes. The aim of this article is to address the drug-micronutrient interaction and to highlight the importance of healthcare professionals in older adult monitorisation.

Keywords: older adults, interaction, micronutrients, medicine, food supplements.

^{1,2} Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

^{3,4} Laboratório de Sociofarmácia e Saúde Pública, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

Autor para correspondência: Victoria Bell; victoriabell@ff.uc.pt.

Submetido/Submitted: 18 de janeiro de 2024 | Aceite/Accepted: 18 de fevereiro de 2024

1. INTRODUÇÃO

É do conhecimento geral que a população a nível mundial tem vindo a envelhecer progressivamente e que a maioria dos países do mundo tem vindo a assistir a um crescimento do número e da densidade de pessoas idosas¹.

O processo de envelhecimento está associado a inúmeras alterações, quer na constituição corporal, quer a nível fisiológico, que irão ter impacto nas necessidades nutricionais dos indivíduos. Como consequência podem levar à dificuldade em manter ou atingir um estado nutricional adequado e ideal².

A nutrição é um ponto chave para a qualidade de vida e para um envelhecimento saudável. Assim sendo, é perceptível que uma alimentação desequilibrada comporta problemas que podem afetar tanto o estado físico, como o funcional da população idosa e que podem culminar em desnutrição. A realidade é que os hábitos alimentares nos idosos são não só influenciados por preferências adquiridas ao longo da vida, mas também influenciados por alterações do tubo digestivo (alterações da dentição), por fatores psicológicos (depressão e solidão), por problemas socioeconómicos, pelo grau de incapacidade e por fatores patológicos².

Com o envelhecimento, há uma tendência crescente para o aparecimento de inúmeras patologias que exigem muitas vezes o consumo de um elevado número de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica³. A utilização destes pode também contribuir para a alteração do estado nutricional. Dentro das alterações nutricionais mais frequentes nos idosos destacam-se: os défices de cálcio, vitamina D, vitamina B12 e ferro.

Atendendo ao consumo concomitante de um elevado número de medicamentos, torna-se fulcral a adoção de determinadas precauções, por forma a evitar o desencadeamento de interações. As interações podem ocorrer entre medicamentos, medicamentos e alimentos e entre medicamentos e nutrientes. Esta última interação pode surgir de várias formas: através da interferência do nutriente na farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, através do impacto que o medicamento provoca no nutriente (modificando a sua biodisponibilidade no organismo) ou através da influência do estado nutricional na ação do medicamento. Independentemente do tipo de interações, estas podem ser influenciadas por vários fatores, tais como o género, a idade, a composição corporal, o estado nutricional, a condição clínica, o tipo e o número de medicamentos utilizados⁴.

Quando há uma interação do tipo medicamento-nutriente, pode ocorrer um aumento ou depleção de nutrientes. Os nutrientes são substâncias encontradas nos alimentos que possuem funções específicas no organismo. Podem ser agrupados em duas classes: os macronutrientes (hidratos de carbono, lípidos, proteínas) que são necessários em grande quantidade ao organismo, e os micronutrientes (vitaminas e minerais), que são necessários ao organismo em menor quantidade quando comparados com os macronutrientes, no entanto, são também essenciais para o bom funcionamento do mesmo⁵.

O nosso organismo não consegue sintetizar micronutrientes em quantidades adequadas às nossas necessidades, e como tal, é necessário obtê-los através

da dieta. Assim, se o seu aporte não for o suficiente, há risco de deficiência, podendo esta estar na gênese de vários problemas. Desta forma, torna-se crucial monitorizar o nível de nutrientes, sendo, por vezes, necessário recorrer ao consumo de SA para suprir eventuais deficiências nutricionais.

Atendendo ao elevado número e variedade de medicamentos disponíveis no mercado é importante que os profissionais de saúde estejam atentos às potenciais interações entre medicamentos e micronutrientes, de modo a minimizar o risco de eventuais problemas de saúde na população idosa⁶.

2. Importância dos Micronutrientes na Alimentação Humana

Os micronutrientes, que incluem as vitaminas (tabela 1), minerais (tabela 2) e coenzima Q10 (tabela 3), são fundamentais a nível do metabolismo e da fisiologia humana, nomeadamente na manutenção da homeostasia e do metabolismo do organismo, na promoção e manutenção da saúde e na prevenção da doença, para além de participarem em inúmeros processos biológicos. Assim sendo, é perceptível que o seu défice ou

excesso pode conduzir ao desenvolvimento de alterações estruturais ou funcionais e ao aparecimento de doenças⁷.

As vitaminas, de acordo com as suas propriedades físico-químicas, são classificadas como hidrossolúveis e lipossolúveis. Nas hidrossolúveis estão incluídas as vitaminas do complexo B e a vitamina C que são facilmente metabolizadas e, conseqüentemente, mais rapidamente excretadas. Desse modo, devem ser ingeridas diariamente, já que não constituem reservas no organismo. Já as lipossolúveis, que incluem as vitaminas A, D, E e K, possuem a capacidade de se acumularem no organismo por mais tempo, podendo não haver necessidade de uma ingestão diária⁵.

A maioria das vitaminas necessárias ao organismo são obtidas através da alimentação como é possível observar na tabela 1. No entanto, alguns alimentos contêm, não vitaminas, mas sim provitaminas, que no interior do organismo são posteriormente convertidas em vitaminas. Há também, embora em menor quantidade, a produção endógena de vitaminas, como, por exemplo, a vitamina B2, B3 e K, pela flora bacteriana do intestino⁵.

Tabela 1. Vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, funções e conseqüências associadas ao défice.

Vitaminas	Funções	Consequências associadas ao défice	Alimentos	DDR
B1 (forma biologicamente ativa - tiamina pirofosfato)	<ul style="list-style-type: none"> - Cofator no metabolismo dos macronutrientes, nomeadamente na glicólise e descarboxilação oxidativa dos hidratos de carbono. - Importante no crescimento, desenvolvimento e função celular. - Relevante para o adequado funcionamento do sistema nervoso, função cognitiva e cardiovascular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desnutrição. - Perda de memória e outras perturbações mentais. - Beribéri, caracterizada por alterações nervosas, cerebrais e cardíacas. 	Carne de porco e vaca, espinafres, lentilhas, ervilhas, pão e cereais integrais, frutos secos, laranja, melão, leite e ovos.	1,1mg

Tabela 1. Vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, funções e consequências associadas ao déficit (cont.).

B2	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidantes. - Anti-inflamatórias. - Antinocicetivas. - Anticancerígenas. - Envolvida no crescimento e produção de glóbulos vermelhos. - Importante no sistema nervoso. - Intervém no processo de conversão da vitamina B6 e do folato. 	- Ariboflavinose.	Leite, ovos, salmão, carne bovina, frango, fígado, aveia, pão, certas frutas, brócolos, espinafres, queijo, cogumelos, etc.	1,4mg
B3 (pode estar na forma de niacina ou niacinamida)	<ul style="list-style-type: none"> - Intervém no metabolismo energético. - Contribui para o normal funcionamento do sistema nervoso e da função psicológica. - Auxilia a redução do cansaço e da fadiga. - Ajuda a manter a pele saudável. - Favorece a redução do LDL e o aumento do HDL. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexia. - Fraqueza muscular. - Indigestão. - Erupções na pele. - Numa situação mais grave: pelagra. 	Cereais (especialmente cereais enriquecidos), extratos de levedura, carne, aves, peixe vermelho (atum, salmão), legumes, sementes, leite, vegetais de folhas verdes, café e chá.	16mg
B5	<ul style="list-style-type: none"> - Componente da coenzima A que intervém em inúmeras reações importantes. - Contribui para o normal metabolismo produtor de energia. - Redução do cansaço e fadiga. - Desempenho mental normal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Formigueiro nos dedos e planta do pé. - Sensação de queimadura no pé. - Depressão. - Fadiga, insónias e fraqueza. 	Gema de ovo, fígado, rim, brócolos, peixe, marisco, frango, leite, iogurte, legumes, cogumelos, abacate, batata-doce, etc.	6mg
B6 (forma biologicamente ativa é o piridoxal fosfato (PLP))	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzima de várias enzimas envolvidas em reações no metabolismo dos aminoácidos. - Participa também na produção de anticorpos e no processo de formação de glóbulos vermelhos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia microcítica. - Dermatite com queilose. - Glossite. - Depressão e confusão. - Função imunológica debilitada. 	Peixe, aves, ovos, leite, nozes, avelãs, aveia, legumes, batatas, bananas, espinafres, abacate.	1,4mg
B7	<ul style="list-style-type: none"> - Participa na síntese de ácidos gordos. - Envolvido na utilização de glicose. - Metabolismo de proteínas e utilização de vitamina B12 e ácido fólico. 	- Os efeitos da sua deficiência permanecem ainda desconhecidos.	Pão, ovo, queijo, fígado, carne de porco, salmão, abacate, framboesa, couve-flor.	50µg

Tabela 1. Vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, funções e consequências associadas ao déficit (cont.).

<p>B9</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Essencial para o desenvolvimento e bom funcionamento do sistema nervoso e da medula óssea. - Funciona como coenzima no metabolismo de aminoácidos e intervém na síntese de purinas, pirimidinas e ácidos nucleicos, assim como na formação de células sanguíneas e de alguns dos constituintes do tecido nervoso. - Papel crucial na divisão celular e na síntese proteica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica. - Homocisteinemia. - Doenças cardiovasculares. - Defeitos embrionários (defeitos do tubo neural). - Defeitos cardíacos congénitos. - Possivelmente cancro. 	<p>Lentilhas, grão-de-bico, espargos, espinafres, feijão, sumo de laranja, esparguete, arroz branco, pão, ovos, etc.</p>	<p>200µg</p>
<p>B12</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Papel importante na formação de células sanguíneas. - Importante na síntese de DNA. - Importante na manutenção do sistema nervoso e do cérebro. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica. - Alterações neurológicas. - Fadiga e fraqueza. - Perda de apetite. 	<p>Vaca, peru, aves, ovos, leite, queijo brie, amêijoas, mexilhões, cavala, caranguejo, salmão.</p>	<p>2,5µg</p>
<p>C</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fundamental para a biossíntese de colagénio e alguns neurotransmissores. - Cicatrização de feridas. - Propriedades antioxidantes e capacidade de regenerar outros antioxidantes como a vitamina E. - Papel crucial na manutenção de um sistema imunitário funcional. - Promove a melhoria da absorção de ferro. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fadiga e mal-estar. - Inflamação das gengivas. - Escorbuto. 	<p>Laranja, toranja, limão, kiwi, morango, tomate, brócolos, batata, espinafre, fígado bovino, entre outros.</p>	<p>80mg</p>
<p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Contribui para o normal metabolismo do ferro e normal funcionamento do sistema imunitário. - Contribui para a manutenção da pele, dentes, ossos, tecidos moles, mucosas e visão saudáveis e para o processo de diferenciação celular. - Auxilia o coração, os pulmões e os rins, entre outros, a funcionarem corretamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiência visual. - Xeroftalmia. - Atraso no crescimento. - Infecções respiratórias e intestinais. - Degeneração das bainhas de mielina. 	<p>Vitamina A de origem animal, encontra-se em alimentos como peixe, frango, carne vermelha e laticínios. A provitamina A encontra-se presente em alimentos de origem vegetal, como espinafres, couve, alface, abóbora, cenoura, manga, entre outros.</p>	<p>800µg</p>

Tabela 1. Vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, funções e consequências associadas ao déficit (cont.).

D	<ul style="list-style-type: none"> - Homeostase do cálcio e fósforo, para o metabolismo ósseo. - Importante na resposta imunológica. - Ação preventiva e terapêutica do cancro, doenças cardiovasculares e infeções. - Essencial para o funcionamento cognitivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose. - Osteomalácia. - Sarcopenia, mialgias e fadiga. - Enfraquecimento de dentes, cáries dentárias. 	Salmão, cavala, sardinha, cogumelos, óleos de fígado de peixe, queijo, fígado bovino, ovos, chocolate amargo, iogurte, leite, sumo de laranja, cereais.	5µg
E	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante. - Auxilia na cicatrização de feridas. - Prevenção de doenças coronárias. - Envolvida na melhoria da resposta imunológica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Retinopatia. - Neuropatia periférica. - Ataxia. - Comprometimento da função imunológica. 	Alguns óleos vegetais, nozes, cereais, vegetais de folhas verdes, amendoim, cenoura, abacate, ovos e leite.	12mg
K (As formas naturais incluem a filoquinona (vitamina K1) e a menaquinona (vitamina K2))	<ul style="list-style-type: none"> - Indispensável no processo de coagulação sanguínea, estando envolvida na síntese de protrombina e de outros fatores de coagulação. - Interfere na síntese de proteínas importantes para o metabolismo ósseo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia. 	A K1 encontra-se principalmente em vegetais de folha verde, como: brócolos, couve-flor, rúcula, alface, espinafres, repolho, couve, entre outros. Já a K2 encontra-se em alimentos de origem animal e produtos fermentados (carne, fígado, leite, queijo, iogurtes e derivados).	75µg

Legenda: DDR- dose diária recomendada; DNA- ácido desoxirribonucleico; HDL- lipoproteínas de elevada densidade; LDL- lipoproteínas de baixa densidade.

No que respeita aos minerais, estes são elementos inorgânicos classificados como macrominerais ou microminerais, consoante a necessidade do organismo. Os ditos macrominerais (tabela 2), são necessários em quantidades normalmente superiores a 100 mg/dia,

nos quais se incluem o cálcio, o fósforo, o magnésio, o sódio e o potássio. Já os microminerais, como o cobre, flúor, iodo, ferro e zinco, também descritos na tabela 2, são igualmente essenciais ao organismo, mas em quantidades muito mais reduzidas⁵.

Tabela 2. Minerais, funções e consequências associadas ao déficit.

Minerais	Funções	Consequências associadas ao déficit	Alimentos	DDR
Cálcio	<ul style="list-style-type: none"> - Contribui para a formação de ossos e dentes. - Importante na coagulação sanguínea. - Importante na contração e relaxamento muscular, manutenção de um ritmo cardíaco normal. - Importante na transmissão de impulsos nervosos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose. - Raquitismo. - Osteomalacia. - Alterações gastrointestinais. 	Leite e os seus derivados, vegetais de folha verde-escura (brócolos, espinafres, couve portuguesa), frutos secos (amêndoas e avelãs), leguminosas, entre outros.	800mg
Fósforo	<ul style="list-style-type: none"> - Participa na formação óssea. - Faz parte do DNA, RNA e ATP. - Ajuda a ativar enzimas. - Ajuda a regular o pH do sangue. - Importante na manutenção da normal função dos nervos e músculos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparecimento de alterações ósseas. - Alterações musculares. - Alterações hematológicas. - Confusão. - Aumento da suscetibilidade a infeções. 	Carne vermelha, carne de aves, peixe, ovos, leite e derivados, leguminosas, cereais, nozes, entre outros.	700mg
Magnésio	<ul style="list-style-type: none"> - Contribui para o normal metabolismo produtor de energia, para a redução do cansaço e da fadiga. - Importante a nível ósseo. - Envolvido na regulação da insulina, da glicemia e da pressão arterial. - Ajuda na manutenção do normal funcionamento muscular, do sistema nervoso e da função psicológica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de apetite. - Fadiga e fraqueza. - Náuseas e vômitos. Em casos graves pode provocar: <ul style="list-style-type: none"> - Dormência. - Cãibras musculares. - Convulsões. - Frequência cardíaca anormal. 	Cereais integrais, espinafres, frutos secos e sementes (nozes, amêndoas, avelãs, sementes de abóbora e girassol), laticínios, chocolate negro, peixe, fruta (banana, maçã, citrinos, abacate), entre outros.	375mg

Tabela 2. Minerais, funções e consequências associadas ao déficit (cont.).

Sódio e Potássio	<ul style="list-style-type: none"> - O potássio é o principal catião intracelular, sendo uma das suas principais funções auxiliar o organismo a manter os níveis de fluido dentro das células, enquanto o sódio, permite manter os níveis de fluido fora das células. - A concentração dos dois minerais vai determinar os potenciais de membrana nos nervos e músculos. - Ambos também participam na regulação dos batimentos cardíacos e da pressão sanguínea, na síntese de proteínas e na metabolização de hidratos de carbono. 	<ul style="list-style-type: none"> - A hipocalemia pode levar a paralisia e distúrbios cardíacos. - A hiponatremia pode desencadear sintomas como: confusão, cefaleias, sonolência, náuseas, vômitos e fraqueza muscular. - Casos mais graves podem mesmo terminar em convulsões e coma. 	O potássio pode ser encontrado na banana, laranja, damasco, tomate, espinafres, sementes de girassol, batata, peixe, carne, entre outros. O sódio tem como principal fonte o sal, contudo também pode ser encontrado em alimentos.	2000mg
Cobre	<ul style="list-style-type: none"> - Faz parte da constituição de um elevado número de enzimas que participam na produção de energia, na formação de glóbulos vermelhos, dos ossos, do tecido conjuntivo, de neurotransmissores cerebrais e que têm ação antioxidante. - Tem também um papel importante na função imunológica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia. - Osteoporose. - Fraturas ósseas. - Aumento de infeções. - Colesterol elevado. - Deficiência secundária de ceruloplasmina e sobrecarga hepática de ferro e/ou cirrose. 	Carne, vísceras, marisco, nozes, avelãs, sementes, amêndoas, manteiga de amendoim, leguminosas, chocolate, cogumelos, entre outros.	1mg
Flúor	<ul style="list-style-type: none"> - Importante para a saúde dos dentes e ossos. - Ação protetora contra as cáries dentárias, atuando como antibacteriano na cavidade oral e pode minorar a perda óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparecimento de cáries dentárias. - Desenvolvimento de problemas ósseos. 	Águas fluoretadas, frutos do mar, peixe, sardinhas enlatadas, gelatina, chá, entre outros.	3,5mg
Iodo	<ul style="list-style-type: none"> - Crucial na síntese das hormonas tiroideas (T3 e T4) e, portanto, fundamental para o correto funcionamento da tiroide. Estas hormonas participam na regulação do metabolismo celular, ou seja, participam no metabolismo basal, intervêm no crescimento e desenvolvimento corporal e no controlo da temperatura corporal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Produção insuficiente e inadequada das hormonas tiroideas, interferindo consequentemente com as funções metabólicas normais, como a regulação da frequência cardíaca, controlo do peso, etc. 	Sal iodado, algas marinhas, peixe, marisco, laticínios, ovos, carnes (bife de fígado, frango), alguma variedade de pão, entre outros.	150µg

Tabela 2. Minerais, funções e consequências associadas ao déficit (cont.).

<p>Ferro</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Elemento essencial da hemoglobina. - Constituinte da mioglobina. - Auxilia enzimas nas vias energéticas a utilizarem energia. - Importante no crescimento, desenvolvimento e funcionamento celular normal. - Importante para a formação de aminoácidos, hormonas e neurotransmissores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Decréscimo da ferritina sérica. - Aumento dos níveis de transferrina sérica. - Desenvolvimento de declínio cognitivo. - Desenvolvimento de anemia. 	<p>O ferro heme encontra-se em alimentos de origem animal, nomeadamente carne bovina, aves, fígado, camarão, atum. O ferro não heme encontra-se principalmente em produtos de origem vegetal como, grãos integrais, nozes, sementes, legumes e folhas verdes. Contudo também existe em alimentos de origem animal.</p>	<p>14mg</p>
<p>Zinco</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Participa na síntese e degradação de hidratos de carbono, lípidos e proteínas e é crucial para a atividade de diversas enzimas. - Papel essencial na manutenção de um sistema imunológico saudável. - Contribui para a função cognitiva e proteção das células contra oxidações indesejáveis. - Envolvido na construção de proteínas, síntese de DNA e divisão celular. - Envolvido na cicatrização de feridas e intervém nos sentidos do paladar e do olfato. 	<ul style="list-style-type: none"> - Perda de apetite. - Hipogeusia. - Perda de olfato. - Diminuição da imunidade. - Dificuldade na cicatrização de feridas. - Queda de cabelo. - Lesões cutâneas. - Diarreia. - Desenvolvimento de declínio cognitivo. 	<p>Ostras, carne de aves, carne bovina e carne de porco, feijão, nozes, amêndoas, amendoins, sementes, grãos integrais, vegetais, entre outros.</p>	<p>10mg</p>

Legenda: ATP- adenosina trifosfato; DNA - ácido desoxirribonucleico; DDR- dose diária recomendada; RNA- ácido ribonucleico; T3- triiodotironina; T4- tiroxina.

Relativamente à coenzima Q10, também conhecida por ubiquinona, é um micronutriente que não se insere no grupo das vitaminas nem dos minerais. Contudo, é abordada neste

artigo, uma vez que participa em funções importantes para o bom funcionamento do organismo⁸ e está envolvida em interações do tipo medicamento-nutriente (tabela 3).

Tabela 3. Coenzima Q10, funções e consequências associadas ao déficit.

Micronutrientes	Funções	Consequências associadas ao déficit	Alimentos	DDR
Coenzima Q10	<ul style="list-style-type: none"> - Potente antioxidante. - Participa na produção e renovação celular, bem como na produção de energia. - Melhora a função cardiovascular. - Estimula o sistema imunológico e atrasa o processo de envelhecimento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fadiga. - Perda de força muscular. - Problemas cardíacos - Aceleração do processo de envelhecimento. 	Carne, de preferência carne magra, como frango ou peru, peixe rico em ómega-3 e ómega-6, como sardinha, salmão e atum, amêndoas, amendoins, nozes, castanhas e vegetais de folha verde como brócolos e espinafres.	Dose diária recomendada não estabelecida.

Legenda: DDR- dose diária recomendada.

3. O Idoso e a Polimedicação

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nos países desenvolvidos, classificam-se como pessoas idosas os indivíduos com sessenta e cinco ou mais anos⁹.

O processo de envelhecimento está associado a modificações fisiológicas e na constituição corporal, alterações do estado nutricional² e desenvolvimento de diversas patologias crónicas¹⁰. Estas alterações estão, muitas vezes, associadas à polimedicação, que consiste na toma crónica e concomitante de cinco ou mais medicamentos¹¹⁻¹³. A utilização a longo prazo de medicamentos sujeitos ou não sujeitos a receita médica pode induzir carências nutricionais clínicas e subclínicas, que se podem ir desenvolvendo gradualmente ao longo do tempo. Frequentemente, o diagnóstico é tardio, dado que estas carências são atribuídas, erradamente, a estados de doença ou ao

próprio processo de envelhecimento¹⁴. Posto isto, é essencial a sensibilidade e conhecimento aprofundado dos profissionais de saúde no que toca a interações do tipo medicamento-nutriente, assim como dos próprios doentes, de forma a evitar o comprometimento da eficácia dos medicamentos e a depleção de nutrientes^{5,6,15}.

Desta forma, considera-se que os idosos são a faixa etária mais suscetível ao aparecimento de interações do tipo medicamento-nutriente, não apenas devido à presença de doenças crónicas e cumulativas, como também ao estado de má nutrição e, ainda, ao elevado número de fármacos administrados e à sua duração de tratamento^{7,16}.

3.1. Interações Medicamento-Nutriente

Entre medicamentos e nutrientes estabelece-se uma relação física, química e/

ou biológica que pode levar ao desencadeamento de interações, levando ao aparecimento de efeitos farmacológicos ou nutricionais não esperados, devido à administração conjunta de medicamentos e alimentos, de onde provêm a maioria dos nutrientes^{17,18}.

Tendo em conta a relação existente entre medicamentos e nutrientes, as interações podem ser classificadas em interação medicamento-alimento ou medicamento-nutriente. Este artigo foca-se nas segundas, em que o medicamento afeta a utilização dos nutrientes, alterando a sua biodisponibilidade, resultando na alteração do estado nutricional devido à administração de determinados medicamentos¹⁷.

Desta forma, serão abordados medicamentos envolvidos em interações do tipo medicamento-nutriente, frequentemente utilizados pela população idosa.

3.1.1. Antidislipídicos - Estatinas

As estatinas são medicamentos utilizados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção de algumas doenças cardiovasculares associadas a aterosclerose. São fármacos responsáveis por inibir a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que está envolvida na síntese endógena de colesterol¹⁹.

Atualmente, estão disponíveis no mercado português sete estatinas. As hidrofílicas, como a rosuvastatina e a pravastatina e as lipofílicas como a lovastatina, a sinvastatina, a fluvastatina, a pitavastatina e a atorvastatina.

Nos idosos, a doença cardiovascular corresponde à causa mais importante de morbidade e mortalidade, sendo por isso as estatinas muito prescritas²⁰. No

entanto, o seu uso deve ser feito com precaução, na medida em que estas interagem com micronutrientes, como a coenzima Q10 e as vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), provocando a sua depleção no organismo^{21,22}.

A coenzima Q10 pode ser obtida por via endógena pelo ciclo do mevalonato. Esta via contém como substrato inicial a Acetil-CoA, dando origem de seguida à HMG-CoA, depois ao mevalonato e a outros intermediários, obtendo-se como produto final, para além do colesterol, o dolicol e a coenzima Q10. As estatinas inibem a HMG CoA-redutase, enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, diminuindo desta forma a produção de colesterol. No entanto, as estatinas ao inibirem esta enzima diminuem também a produção de coenzima Q10, contribuindo para a sua depleção^{22,23}.

Por outro lado, as estatinas também estão envolvidas na redução das vitaminas lipossolúveis, nomeadamente na diminuição dos níveis da vitamina D. Esta classe de fármacos, ao inibir a HMG-CoA redutase, diminui a síntese de vários intermediários da via metabólica do colesterol, como o 7-deidrocolesterol (7-DHC), precursor endógeno da vitamina D e, portanto, níveis reduzidos desta molécula podem interferir nos níveis de vitamina D. Assim sendo, a terapêutica com estatinas, para além de diminuir a produção de colesterol, pode também contribuir para a depleção da vitamina D²⁴.

Existem fortes evidências da relação entre a carência de vitamina D e o desenvolvimento de miopatias. Sabe-se que as estatinas são predominantemente metabolizadas pela família de enzimas

do sistema citocromo P450 (CYP450) e que a vitamina D é um indutor da CYP3A4 e CYP2C9, ajudando desta forma na metabolização de determinadas estatinas. Como as estatinas estão associadas à depleção de vitamina D, poderá ocorrer uma redução da metabolização destes fármacos, havendo um aumento da sua concentração, com o conseqüente desenvolvimento de miopatias^{25,26}.

3.1.2. Modificadores da Secreção Gástrica - Inibidores da Bomba de Protões (IBP)

Os antiácidos são bases que neutralizam o ácido do conteúdo gástrico, sendo usados para o tratamento de azia, refluxo gastroesofágico e úlceras pépticas. Nesta classe, os IBP são medicamentos que inibem a ATPase de H⁺ e K⁺ das células parietais do estômago²⁷.

Os IBP contêm como substâncias ativas: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol. Na prática clínica estes fármacos são muitas vezes utilizados por períodos superiores ao recomendado²⁸. Estudos clínicos realizados recentemente indicam que o uso prolongado de IBP pode interferir com a absorção de nutrientes, estando assim na base de algumas deficiências nutricionais, das quais se destaca os défices de vitamina B12, magnésio, cálcio, vitamina C e ferro²⁹.

A absorção de vitamina B12 envolve o contributo de enzimas pépticas, como por exemplo a pepsina, que têm como função separar a vitamina B12 das restantes proteínas dietéticas³⁰.

Inicialmente, a pepsina é libertada na forma inativa, o pepsinogénio. Quando este entra em contacto com ácido clorídrico (HCL), como evidenciado pela figura 1, transforma-se na forma ativa,

a pepsina que vai atuar sobre o complexo vitamina B12-proteínas da dieta e vai separá-las, permitindo desta forma que ocorra posteriormente a ligação da vitamina B12 ao fator intrínseco (IF), produzido pelas células parietais gástricas. Esta ligação impede a digestão pancreática da vitamina B12 e permite a sua absorção a nível do íleo terminal. Como os IBP são supressores ácidos, poderá ocorrer uma diminuição da conversão de pepsinogénio em pepsina e conseqüentemente não haverá a separação da vitamina B12, o que poderá conduzir à diminuição da sua absorção³¹. Por outro lado, a população idosa é também propensa a deficiência no IF e, portanto, estes fatores em conjunto irão contribuir para o défice de vitamina B12 em idosos que tomam IBP^{32,33}.

De acordo com um estudo recente, há um risco significativamente aumentado de deficiência desta vitamina em utilizadores crónicos de IBP, períodos superiores a seis meses em comparação com não utilizadores e utilizadores de curto prazo³⁴.

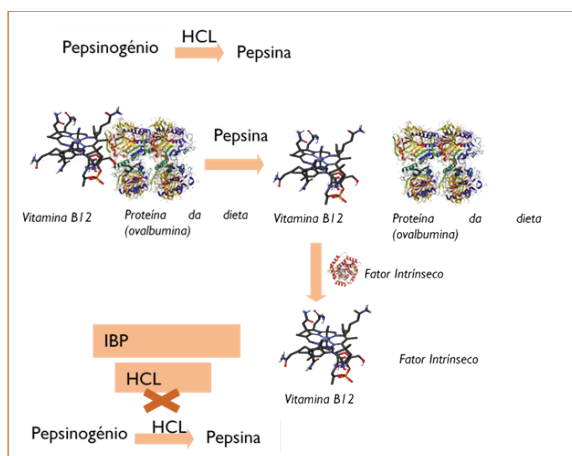


Figura 1. Absorção da Vitamina B12 e Ação dos Inibidores da Bomba de Protões na Absorção da Vitamina B12.

O uso prolongado de IBP tem sido também associado à hipomagnesemia³⁵. Esta depleção de magnésio poderá estar associada a uma diminuição do transporte ativo e a alterações na absorção intestinal, contudo o seu mecanismo ainda não foi completamente esclarecido³⁶. Segundo alguns estudos observacionais, a administração destes fármacos por um período superior a um ano está associada a um risco significativamente maior de desenvolver hipomagnesemia³⁷.

Os IBP interferem também com os níveis de cálcio. Estudos têm indicado que a administração destes fármacos por 6-12 meses está associada a um aumento do risco de fratura da anca, punho ou coluna vertebral em idosos³⁸. O mecanismo inerente a estes efeitos ainda não está completamente compreendido, no entanto é possível que a diminuição da produção de HCL (hipocloridria), induzida pelos IBP, possa conduzir a uma redução da absorção de cálcio e vitamina D³⁹. Outra hipótese relaciona-se com o facto destes fármacos provocarem hipomagnesemia. Esta carência pode induzir uma disfunção das glândulas paratireoides, afetando, conseqüentemente, a regulação dos níveis de cálcio⁴⁰.

A vitamina C é também um micronutriente que com a toma de IBP sofre alterações no organismo. Esta vitamina existe em elevadas concentrações no suco gástrico e encontra-se principalmente na sua forma reduzida (ácido ascórbico)⁴¹. O ácido ascórbico, ao reagir com radicais livres ou espécies reativas de oxigénio, converte-se na sua forma inativa, o ácido dehidroascórbico (DHAA), sendo esta reação reversível. Já o DHAA pode ser hidrolisado em ácido 2,3-dicetogulónico a pH > 4 através de uma reação irre-

versível⁴².

Utentes que utilizam IBP demonstram ter níveis reduzidos de ácido ascórbico e vitamina C total no suco gástrico. O mecanismo associado à depleção deste antioxidante ainda não está totalmente compreendido. No entanto, provavelmente, deve-se ao facto da vitamina C ser instável a pH não ácido e sofrer uma desnaturação irreversível, pois o DHAA pode ser hidrolisado a ácido 2,3-dicetogulónico e o organismo não consegue regenerar a vitamina C a partir deste composto. Assim, ao utilizar o IBP, há um aumento do pH, ocorrendo diminuição de vitamina C ativa⁴³.

A toma prolongada de IBP, ao reduzir a secreção de ácido gástrico com conseqüente aumento do pH, conduz também à diminuição de ferro no organismo^{44,45}. O ferro é um mineral que existe sob duas formas: o ferro ferroso (ferro heme) e o ferro férrico (ferro não heme), sendo que o ferro ferroso é mais facilmente absorvido. A acidez gástrica favorece a passagem do ferro férrico a ferro ferroso. Uma vez que a administração de IBP induz uma diminuição da acidez gástrica, existe uma menor conversão do ferro férrico em ferro ferroso, o que resulta numa menor absorção deste mineral. Apesar de não ser consensual⁴⁶, alguns estudos referem que a absorção de ferro pode ser facilitada através do consumo de ácido ascórbico (vitamina C)^{47,48}.

Outro mecanismo que pode estar na génese da deficiência de ferro devido à administração de IBP está relacionado com o eixo hepcidina/ferroportina. A hepcidina é um pequeno peptídeo sintetizado nos hepatócitos que funciona como controlador do metabolismo do ferro. Permite regular a saída do fer-

ro dos enterócitos, hepatócitos ou macrófagos (principais locais de absorção deste mineral) para o sangue. Ao nível molecular, a hepcidina liga-se ao único exportador celular do ferro, a ferroportina, induzindo a sua internalização, com consequente degradação lisossomal. Desta forma, há uma diminuição do efluxo deste mineral para o sangue, desenvolvendo-se anemia por deficiência de ferro⁴⁹.

Um estudo recente demonstrou que os IBP aumentam a expressão do RNA mensageiro (mRNA) da hepcidina. O aumento da produção de hepcidina pelos IBP contribui para a diminuição da expressão da ferroportina. Desta forma, verifica-se uma redução da absorção de ferro, o que desencadeia o desenvolvimento de anemia por deficiência de ferro. Contudo, é necessário a realização de mais estudos para comprovar o efeito dos IBP na hepcidina e na indução de anemia⁴⁴.

3.1.3. Hipoglicemiantes Orais - Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicémicos, que tem por base três mecanismos de ação: a redução da produção de glicose hepática através da inibição da gliconeogénese e glicogenólise, o aumento da sensibilidade à insulina no músculo, melhorando a captação e utilização da glicose periférica e o retardo da absorção intestinal da glicose⁵⁰.

Em Portugal, pertencente a este grupo, só se encontra disponível este princípio ativo, sendo desta forma comumente utilizado como opção de primeira linha em terapêutica farmacológica oral mono ou combinada, no tratamento da diabetes *mellitus* do tipo II, em idosos⁵¹.

Estudos observacionais e de intervenção mostram que o uso prolongado de metformina pode afetar negativamente os níveis de vitamina B12 e de ácido fólico no organismo. O mecanismo pelo qual a metformina provoca a depleção de vitamina B12 ainda não está completamente esclarecido, no entanto, pensa-se ser multifatorial. Primariamente, vários estudos indicam que a terapêutica a longo prazo com metformina pode afetar a absorção desta vitamina, através de mecanismos diferentes. Este fármaco pode reduzir a secreção do IF e pode afetar a ligação dependente de cálcio do complexo IF-vitamina B12 ao receptor de cubilina (existente na membrana da microvilosidade dos enterócitos, na zona do íleo distal), ligação essa que é imprescindível para que a vitamina B12 seja absorvida. A este fármaco, está também associada uma possível alteração da motilidade intestinal, podendo provocar um supercrescimento bacteriano, com consequente bloqueio da absorção do complexo IF-vitamina B12^{6,15,52,53}.

Por outro lado, a metformina pode aumentar a quantidade de vitamina B12 armazenada normalmente no fígado, conduzindo assim a uma alteração na distribuição tecidual e no metabolismo desta vitamina. Por último, pode também modificar o metabolismo e a reabsorção dos ácidos biliares. Uma parte da vitamina B12 é excretada na bÍlis e passa pela circulação entero-hepática para ser reabsorvida. Ao utilizar a metformina, se esta provocar alteração na reabsorção de ácidos biliares, pode acontecer que menos vitamina B12 seja também reabsorvida⁵².

De salientar que a carência de vitamina B12, induzida por esta substância ativa,

é proporcional ao tempo de exposição e à sua dose cumulativa⁵³.

3.1.4. Medicamentos do Sistema Nervoso Central (SNC) - Antidepressivos

Os antidepressivos são dos medicamentos mais utilizados para tratar a depressão. No entanto, podem também ser usados no tratamento de outras condições do foro psicológico. Existem vários tipos de antidepressivos que vão atuar de forma distinta e desencadear efeitos secundários diferentes⁵⁴.

Entre 2010 e 2020, decorreu um estudo que pretendia avaliar a evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos na população portuguesa. Para tal, foi feito um levantamento na base de dados do INFARMED, I.P. do número de embalagens dispensadas nas farmácias portuguesas, durante esse período. Os dados recolhidos demonstraram que dentro dos antidepressivos, os fármacos pertencentes à classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) foram os mais dispensados, sendo a sertralina a substância ativa mais consumida. Subsequentemente, foram os antidepressivos tricíclicos, onde a trazodona e a mirtazapina se destacaram, seguindo-se os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN), dos quais se evidenciou a venlafaxina⁵⁵.

Alguns estudos realizados até ao momento têm revelado que existe uma associação entre o uso de ISRS e o risco de desenvolvimento de osteoporose. Existem assim, evidências de que o consumo destes fármacos pode conduzir à depleção de cálcio e vitamina D, com consequente aumento de risco de fratura óssea⁵⁶.

Os ISRS, tal como o nome indica, inibem a recaptção da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), neurotransmissor que contribui para os sentimentos de bem-estar, de felicidade e regula funções psicológicas e comportamentais, como humor, ansiedade e sono. A inibição dos transportadores da serotonina (5-HTT) irá impedir a absorção deste neurotransmissor, ocorrendo assim a sua acumulação na fenda sináptica⁵⁷.

Sabe-se que os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos expressam 5-HTT. Ao utilizar um ISRS, este irá igualmente influenciar os 5-HTT existentes nestas células. Apesar de não estar ainda completamente esclarecido qual o mecanismo envolvido neste processo, parece que a inibição dos 5-HTT, presentes nos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, irá ter repercussões tanto a nível da formação, como da reabsorção óssea. Assim sendo, alguns estudos recomendam a suplementação de cálcio e vitamina D, aquando da utilização de ISRS^{26,58,59}.

Os ISRS estão também associados ao risco de hiponatremia. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hiponatremia com ISRS englobam idade avançada, sexo feminino, uso concomitante de diuréticos, baixo peso corporal e menor concentração sérica de sódio basal. Desta forma, é necessário ter em especial atenção a população mais idosa, pois poderá ser mais suscetível ao risco de hiponatremia^{60,61}.

O processo pelo qual estes fármacos induzem a depleção de sódio ainda não está totalmente explicado, no entanto, em muitos casos, a hiponatremia aparenta ser consequência de uma síndrome de secreção inadequada da hormona anti-diurética (SIHAD)⁶². Pensa-se que os

antidepressivos podem estimular a libertação da hormona antidiurética (ADH), possivelmente mediante a estimulação da serotonina com atividade aumentada, ou que podem aumentar a resposta renal à ADH. A ADH, também designada por vasopressina, tem como principal função controlar a osmolalidade e o volume de fluidos corporais. Esta atua nos rins promovendo a reabsorção de água e uma maior diluição de sódio. Posto isto, ao utilizar um ISRS poderá haver um aumento da retenção de água e consequentemente ocorrer o desenvolvimento de hiponatremia^{63,64}.

3.1.5. Anti-Hipertensores

A hipertensão arterial (HTA) é um problema de saúde pública e constitui um dos mais importantes fatores de risco para as doenças cardiovasculares. A sua prevalência aumenta com a idade, tornando a população idosa a faixa etária mais afetada⁶⁵.

A adoção de medidas não farmacológicas preventivas da doença onde naturalmente se inclui a manutenção de um estilo de vida saudável, são boas práticas para o adiamento da HTA ou controlo da mesma. No entanto, a maioria dos doentes necessitará também de terapêutica farmacológica baseada em anti-hipertensores para o controlo ideal desta patologia. Desta forma, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), os betabloqueadores, os bloqueadores dos canais do cálcio (BCC) e os diuréticos, são as cinco grandes classes de medicamentos mais comumente prescritas para esta patologia⁶⁶.

3.1.5.1. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA)

Os fármacos IECA apresentam interações com importantes micronutrientes, nomeadamente o zinco, podendo aumentar o risco de deficiência deste mineral. De acordo com estudos realizados, este efeito é mais pronunciado com o uso crónico de captopril comparativamente aos outros fármacos pertencentes a esta classe, principalmente quando estão presentes fatores como insuficiência cardíaca, doença renal, idade avançada, má absorção e diarreia⁶.

O mecanismo inerente pode estar associado à existência de um grupo radical tiol presente neste fármaco, que pode quelar o zinco sérico e, desta forma, aumentar a sua excreção⁶⁷.

A depleção de zinco, como referido anteriormente, pode conduzir ao desenvolvimento de hipogeusia, podendo comportar, por isso, consequências graves a nível do estado nutricional⁶⁸. Para além disso, o tratamento com captopril pode também induzir sabor metálico, influenciando o apetite⁶⁷. Desta forma, torna-se essencial ter conhecimento sobre esta interação e ter especial atenção ao desenvolvimento de sintomas deste tipo.

Uma limitação dos estudos efetuados prende-se com o facto dos níveis plasmáticos do zinco nem sempre se correlacionarem com os níveis teciduais. São por isso necessários estudos que englobem uma gama mais alargada dos níveis de zinco no organismo, para comprovar se efetivamente estes fármacos alteram a distribuição de zinco nos tecidos ou a função deste mineral⁶.

Os IECA, nomeadamente o captopril e o

enalapril, podem também interferir com os níveis de potássio, contribuindo para o desenvolvimento de hipercalemia. Estes fármacos inibem a formação de angiotensina II, que estimula a liberação da aldosterona na glândula adrenal. Por sua vez, a aldosterona estimula a retenção de sódio e a excreção de potássio. Desta forma, ao utilizar um IECA, como este inibe a angiotensina II, pode ocorrer uma diminuição da aldosterona, e, conseqüentemente, uma diminuição da excreção renal de potássio, havendo assim um aumento deste mineral no organismo⁶⁹.

3.1.5.2. Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC)

Os BCC pertencem a uma classe terapêutica muito utilizada para o tratamento de condições do coração e dos vasos sanguíneos, como hipertensão, angina de peito, ritmos cardíacos alterados e fenômeno de Raynaud⁷⁰. Esta classe inclui os derivados di-hidropiridínicos (amlodipina e nifedipina) e os derivados não di-hidropiridínicos (diltiazem e verapamil). As di-hidropiridinas são comumente usadas para o tratamento da hipertensão e da angina de esforço e bloqueiam principalmente os canais de cálcio do músculo liso vascular, tendo um efeito vasodilatador potente. As não di-hidropiridinas têm um menor efeito vasodilatador e bloqueiam preferencialmente os canais de cálcio das células do coração, diminuindo assim a frequência cardíaca. Desta forma, ajudam a controlar ritmos cardíacos acelerados como fibrilhação auricular⁷¹.

Alguns estudos, descrevem que os BCC também interagem com micronutrientes existentes no organismo, nomeada-

mente o ácido fólico¹⁷. Desta interação, parece resultar o desenvolvimento de hiperplasia gengival, sendo que o maior número de casos registrados, decorreu após o uso de nifedipina, com risco dose dependente⁷². Contudo, também foi confirmada a existência desta condição em pacientes que utilizavam amlodipina⁷³.

A hiperplasia gengival é caracterizada pelo aumento da quantidade de fibras de colagénio e poderá estar associada a maus hábitos de higiene. Outra via possível, relaciona-se com a diminuição da captação de ácido fólico por fibroblastos gengivais, provavelmente devido à ação de nifedipina sobre este nutriente⁷².

A síntese de colágeno é controlada pelas metaloproteínases da matriz e pelo inibidor tecidual das metaloproteínases. A degradação ocorre via extracelular pela secreção de collagenases e via intracelular via fagocitose por fibroblastos. Neste seguimento, os BCC, ao diminuírem a absorção de ácido fólico pelos fibroblastos gengivais, poderão conduzir a alterações no metabolismo das metaloproteínases da matriz e à falha na ativação da collagenase. Desta forma, há um aumento da acumulação das fibras de colagénio e, conseqüentemente, o desenvolvimento de hiperplasia gengival⁷⁴.

3.1.5.3. Diuréticos da Ansa e Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos da ansa, como a furose-mida, inibem a reabsorção tubular dos eletrólitos de sódio, potássio e cloreto nos túbulos proximais e distais e na parte ascendente da ansa de Henle, inibindo assim o sistema de co-transporte para esses íons (co-transportador Na-K-2Cl). Os diuréticos tiazídicos (clorta-

lidona, indapamida e hidroclorotiazida) atuam inibindo o co-transportador NaCl no túbulo contornado distal⁷⁵. Ambos provocam uma excreção aumentada de sódio, cloreto, potássio, magnésio e zinco. Interferem também nos níveis de cálcio, embora exercendo efeitos contrários^{76,77}.

Potássio

O uso crónico de diuréticos da ansa e de tiazídicos aumenta a excreção urinária de potássio, sendo essa excreção mais acentuada com a utilização de diuréticos tiazídicos. Os diuréticos da ansa inibem diretamente a reabsorção de potássio na ansa de Henle, enquanto os diuréticos tiazídicos estimulam a secreção renal de potássio por múltiplos mecanismos⁷⁸.

Magnésio

O mecanismo de reabsorção do magnésio ocorre principalmente no ramo ascendente na ansa de Henle por meio do transporte paracelular passivo, mas também pode ocorrer no túbulo distal por transporte transcelular ativo. Neste último, o transporte de magnésio é feito através do Transportador Ativo Apical (TRPM6). O uso de diuréticos da ansa reduz, possivelmente, a força motriz do co-transportador Na-K-2Cl, diminuindo assim o transporte paracelular do magnésio. Os diuréticos tiazídicos, promovem uma diminuição do TRPM6 no túbulo distal. Estes mecanismos podem explicar o aumento da excreção de magnésio, decorrente da administração de diuréticos da ansa e de tiazídicos⁷⁹.

Zinco

Ambos os diuréticos podem contribuir para a diminuição da concentração sérica de zinco, no entanto é necessário ter

em especial atenção a utilização dos diuréticos tiazídicos. Alguns estudos realizados em humanos demonstram que a utilização de diuréticos tiazídicos aumenta a excreção urinária deste mineral em indivíduos com hipertensão, o que pode resultar na depleção tecidual de zinco⁸⁰.

Cálcio

Tal como no magnésio, a reabsorção de cálcio pode ser feita através do transporte paracelular passivo no túbulo proximal e no ramo ascendente da ansa de Henle e através do transporte transcelular ativo no túbulo distal⁸¹.

Os diuréticos da ansa podem inibir a reabsorção deste mineral, através da redução da força motriz do transporte paracelular de cálcio no ramo ascendente da ansa de Henle, contribuindo, assim, para a diminuição da sua concentração no organismo. Perante níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia), as glândulas paratireoides produzem paratormona, de forma a aumentar os níveis de cálcio. Neste seguimento, os diuréticos da ansa, ao afetarem negativamente a homeostase do cálcio, podem conduzir ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário⁸¹.

O uso crónico de diuréticos da ansa também tem sido associado ao aumento do risco de fraturas em idosos. Estes fármacos aumentam a excreção urinária de cálcio. Em contrapartida, o organismo, na tentativa de restaurar o equilíbrio, aumenta a absorção do mesmo, a nível intestinal. No entanto, verifica-se que em determinados indivíduos, particularmente nos idosos, este mecanismo compensatório encontra-se menos eficiente, o que pode resultar numa diminuição da

densidade mineral óssea (DMO) e, conseqüentemente, num aumento do risco de fratura⁸².

Ao contrário dos diuréticos da ansa, o uso crônico de diuréticos tiazídicos tem sido associado ao desenvolvimento de hipercalcemia, devido à sua ação potenciada a nível da reabsorção renal de cálcio. A população que demonstrou ser mais suscetível ao aparecimento de hipercalcemia foram as mulheres caucasianas mais velhas. No entanto, a sua frequência entre os utilizadores destes fármacos parece ser baixa⁸³. Apesar de alguns estudos observacionais indicarem que os diuréticos tiazídicos podem ajudar na proteção de fraturas do quadril, antes de se fazerem recomendações definitivas, é crucial a realização de uma investigação mais aprofundada⁸⁴.

Tiamina

De acordo com alguns estudos, a utilização de diuréticos da ansa tem demonstrado um aumento da perda urinária de tiamina. Nesses estudos compararam as taxas de excreção de tiamina com a taxa de fluxo urinário e demonstraram que a perda de tiamina estava relacionada com o aumento da manutenção da diurese e não com a utilização específica de um determinado diurético⁸⁵.

Foram também feitos estudos com o objetivo de avaliar a concentração de tiamina em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), que tomavam um diurético da ansa não específico, ou em particular a furosemida. Os dados recolhidos sugeriram que a administração prolongada de furosemida podia estar correlacionada com uma diminuição da

concentração de tiamina, devido à perda urinária e, desta forma, comprometer o desempenho cardíaco de utentes com ICC⁸⁶. Além disso, constatou-se que a carência de tiamina aumentou, com o aumento da dose de furosemida, o que é particularmente preocupante no idoso devido ao risco aumentado de carência desta vitamina como consequência de uma dieta desequilibrada⁸⁷.

3.1.5.4. Diuréticos Poupadores de Potássio (Triantereno)

Folato

O triantereno é um fármaco com uma estrutura similar ao ácido fólico e estudos *in vitro* referiram que elevadas doses deste diurético podem inibir a enzima diidrofolato-redutase. Esta enzima é responsável pela conversão da forma inativa do ácido fólico (dihidrofolato) na forma ativa (tetrahidrofolato), sendo que a forma ativa é essencial para a síntese de nucleotídeos⁸⁸. Assim, para ocorrer a inibição desta enzima serão necessárias concentrações elevadas de triantereno, sendo que, é pouco provável que indivíduos saudáveis estejam em risco, pois, rapidamente conseguem metabolizar este fármaco. A maior preocupação centra-se nos possíveis efeitos tóxicos que a utilização prolongada deste diurético pode provocar em utentes que sofrem de cirrose alcoólica. Nestes casos, provavelmente, o metabolismo do triantereno estará alterado, podendo ocorrer uma maior inibição da hidrofolato-redutase e, por isso, uma diminuição da forma ativa do ácido fólico e o desenvolvimento de anemia megaloblástica⁸⁹.

3.1.6. Corticosteróides

Os corticosteróides são análogos sintéticos do cortisol e possuem efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, sendo utilizados em doenças de origem inflamatória, alérgica, imunossupressora e mesmo em alguns tipos de cancro⁹⁰. Dentro destes podemos destacar a prednisona, prednisolona, hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona e beclometasona. Embora amplamente utilizados, esta classe terapêutica possui inúmeros efeitos adversos associados, tais como o desenvolvimento de osteoporose⁹¹.

A elaboração e a análise de alguns estudos permitiram estabelecer uma relação entre a dose de corticosteróides administrada, a perda de DMO e o aumento do risco de fratura no quadril e na coluna, independentemente da idade e do sexo. Os dados demonstraram um declínio inicial rápido da DMO, seguido de um declínio mais lento e progressivo^{92,93}. Há evidências científicas que demonstram que os corticosteróides prejudicam a replicação, diferenciação e função dos osteoblastos e induzem a apoptose de osteoblastos e osteócitos maduros, conduzindo assim a uma supressão da formação óssea. Também estimulam a formação de osteoclastos, contribuindo para o aumento da reabsorção óssea, promovendo desta forma, um desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea⁹⁴. Por outro lado, estes fármacos também reduzem a absorção intestinal de cálcio e aumentam a excreção urinária. Desta forma, estes dois mecanismos poderão ser a base explicativa para o desenvolvimento de osteoporose após a administração prolongada de corticosteróides⁹⁵. Doses de corticosteróides superiores a

5mg por dia e períodos de tratamento com duração superior a 3 meses podem aumentar o risco de osteoporose e fraturas por fragilidade. Este efeito negativo atinge principalmente indivíduos que não conseguem ingerir a quantidade necessária de cálcio e vitamina D através da dieta, que tenham um risco aumentado de fraturas ósseas e osteoporose, como, por exemplo, a população idosa⁹⁶. Neste âmbito, a suplementação com cálcio e vitamina D poderá ser indicada para determinados utentes.

Existem também evidências que estes fármacos interagem com o sódio e com o potássio, provocando a retenção de sódio e água e o aumento da excreção de potássio⁹⁷. No entanto, o mecanismo subjacente a este efeito ainda não está totalmente compreendido e explicado.

Em geral, recomenda-se a ingestão limitada de sódio e a monitorização dos níveis de potássio nos indivíduos que fazem um tratamento prolongado com corticosteróides. Uma dieta rica em potássio, à partida, poderá ser suficiente para manter os níveis normais, mas, caso isto não se verifique, poderá ser solicitada a ingestão de suplementos de potássio⁹⁸.

4. Suplementos Alimentares (SA)

4.1. Introdução aos Suplementos Alimentares

Uma alimentação completa, variada e equilibrada pode, em circunstâncias normais, proporcionar aos seres humanos os nutrientes necessários ao seu bom desenvolvimento e à manutenção da saúde e do bem-estar. No entanto, uma situação nutricional ideal nem sempre é atingida em relação a todos os nutrientes, nem por todos os grupos populacionais. As pessoas idosas, devi-

do a fatores já referidos anteriormente, são uma população bastante suscetível à carência nutricional. Assim sendo, como forma de complementar as quantidades ingeridas de alguns nutrientes, estes podem recorrer ao consumo de SA⁹⁹.

Os SA, ao contrário dos medicamentos, não são sujeitos a receita médica e não têm obrigatoriedade de serem submetidos a testes de eficácia e segurança. A sua compra baseia-se, muitas das vezes, na influência de amigos/familiares, nas crenças vindas do facto de serem produtos “mais naturais”, no facto de serem produtos facilmente acessíveis na internet e na insatisfação dos utentes com tratamentos convencionais. Torna-se, assim, extremamente importante o aconselhamento por parte de profissionais de saúde especializados nesta área.

4.2. Definição de Suplemento Alimentar e Regulamentação

Na União Europeia (UE), o fabrico e a comercialização dos SA encontram-se regulamentados pela Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002. A transposição desta Diretiva para a ordem jurídica interna portuguesa foi promulgada no Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, que foi posteriormente alterado, e cuja versão atual define os SA como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estretes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, (...)”⁹⁹.

O foco deste artigo direccionou-se para

os SA cujos ingredientes ativos são vitaminas e minerais (substâncias nutrientes).

Segundo um estudo português as vitaminas e minerais representam 23% dos componentes predominantemente encontrados nos rótulos dos SA comercializados no mercado nacional¹⁰⁰.

A panóplia de vitaminas e minerais que podem ser utilizados no fabrico de SA, assim como a forma química em que se podem encontrar, estão presentes no Anexo I e no Anexo II do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, respetivamente. Como forma de acompanhar a evolução científica e tecnológica, esta lista tem sido sistematicamente revista⁹⁹.

O artigo nº5 do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, define os níveis máximos e mínimos para vitaminas e minerais adicionados aos SA. Por forma a garantir que os SA contêm as quantidades suficientes e significativas de vitaminas e minerais, as quantidades mínimas devem ser definidas em função das DDR. No anexo XIII do Regulamento (UE) nº 1169/2011 de 25 de outubro de 2011, estão tabeladas as DDR de vitaminas e minerais para adultos (Anexo II). É com base nestes valores de referência que são estimadas as quantidades significativas das substâncias^{99,101}.

Tendo presente que a ingestão excessiva de vitaminas e minerais pode originar efeitos adversos, devem também ser fixados, quando necessário, limites máximos de segurança para essas substâncias. Esta quantidade máxima de vitaminas e minerais a incluir nos SA é estabelecida em função da DDR pelo fabricante^{99,102}.

Segundo dados do Inquérito Alimentar

Nacional e de Atividade Física, entre outubro de 2015 e setembro de 2016, 26,6% da população portuguesa utilizou um suplemento alimentar¹⁰³. Em Portugal, estes produtos podem ser vendidos em vários pontos de vendas, nomeadamente, em farmácias, locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica e outras superfícies e plataformas de fácil acesso a este tipo de produtos, sendo estes, muitas vezes dispensados por pessoas que não têm formação específica para fazerem uma recomendação segura.

Uma grande parte da população, nomeadamente as pessoas idosas, têm a percepção que os SA são naturais, mais seguros e com menos efeitos secundários que os medicamentos convencionais. O facto de, ao contrário dos medicamentos, os SA não terem a obrigatoriedade de incluírem informação relativa aos efeitos adversos pode reforçar esta ideia. A par com isto, há outra preocupação, nomeadamente a falta de evidência científica referente à eficácia e segurança destes SA. Na maioria das vezes, não são facultados ensaios clínicos e, quando o são, apresentam graves falhas tais como: falta de consistência dos métodos de pesquisa, pequeno número de indivíduos envolvidos, ausência de um grupo placebo para comparação dos resultados, ausência de informação sobre possíveis interações com medicamentos, entre outras.

Desta forma, o aconselhamento por parte de um profissional de saúde credenciado torna-se uma peça fundamental no processo de aquisição de um SA, particularmente quando se trata de consumidores idosos. Estes fazem parte de uma população mais fragilizada, vulnerável,

com comorbilidades e geralmente polimedicada, necessitando, portanto, de um acompanhamento personalizado e de cuidados adicionais.

5. Conclusão

O aumento progressivo da população geriátrica é um fenómeno mundial, que acarreta inúmeras alterações e, por consequência, as suas múltiplas exigências e desafios devem ser estudados e analisados de forma criteriosa, de modo a preservar a saúde e o bem-estar dos idosos. Estes, devido à existência de fatores como a polimedicação, fazem parte de uma população com elevada suscetibilidade para o desenvolvimento de modificações nos níveis dos micronutrientes existentes no organismo.

A polimedicação nesta população é uma realidade atual e comum, estando associada a uma maior probabilidade de ocorrência de interações do tipo medicamento-nutriente. No artigo foram abordados vários medicamentos, comumente utilizados nesta faixa etária, passíveis de participar no tipo de interação medicamento-nutriente e conduzir consequentemente, ao desenvolvimento de determinadas complicações. Perante estas flutuações nos níveis de micronutrientes, como forma de complementar a sua ingestão através dos alimentos, os idosos recorrem muitas vezes ao consumo de SA. Estes, apesar de terem de cumprir uma série de requisitos legais, não são obrigados a satisfazerem as mesmas exigências dos medicamentos, sendo por isso extremamente útil haver um acompanhamento por parte de um profissional de saúde, com o objetivo de normalizar estes níveis e minimizando possíveis consequências nefastas.

6. Limitações ao Estudo

Verificou-se a existência de alguns estudos que abordam estas interações, no entanto a maioria continha informação antiga, limitada e com lacunas, principalmente no que concerne ao mecanismo pelo qual o medicamento interfere com os nutrientes. Outra limitação depara-se com a falta de estudos que expliquem avaliações do risco/benefício da suplementação, aquando da existência de alterações significativas nos níveis de micronutrientes, induzidas pelo uso crónico de determinados medicamentos.

7. Perspetivas Futuras

No futuro é crucial a realização de novos estudos, de mais ensaios de observação e intervenção de elevada qualidade, de forma a identificar melhor a importância clínica das interações e as possíveis consequências associadas, contribuindo para uma intervenção mais assertiva e segura com estratégias que ajudem na minimização do risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations (UN). Leaving No One Behind In An Ageing World: World Social Report 2023 [Internet]. United Nations; 2023. Available from: <https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world>.
2. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2023 Sep 27];13(8):2764. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2764/htm>.
3. Rodrigues AR, Teixeira-Lemos E, Mascarenhas-Melo F, Lemos LP, Bell V. Phar-

macist Intervention in Portuguese Older Adult Care. *Healthc*. 2022;10(10):1–21.

4. Zanetti M, Veronese N, Riso S, Boccardi V, Bolli C, Cintoni M, et al. Polypharmacy and malnutrition in older people: A narrative review. *Nutrition*. 2023 Nov 1;115:112134.

5. Akram M, Munir N, Daniyal M, Egbuna C, Găman M-A, Onyekere PF, et al. Vitamins and Minerals: Types, Sources and their Functions. In: Egbuna C, Dable-Tupas G, editors. *Functional Foods and Nutraceuticals* [Internet]. Springer, Cham; 2020 [cited 2023 Jul 12]. p. 149–72. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-42319-3_9.

6. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of Drug–Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. *Pharmaceutics* [Internet]. 2018 Mar 20 [cited 2023 Dec 14];10(1):36. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/10/1/36/htm>.

7. Sultan S, Heis Z, Jahangir A. Drug–Nutrient Interactions in the Elderly. In: Malavolta M, Mocchegiani E, editors. *Molecular Basis of Nutrition and Aging*. Academic Press; 2016. p. 73–107.

8. Testai L, Martelli A, Flori L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2021 May 17 [cited 2023 Sep 27];13(5):1697. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1697/htm>.

9. WHO. Ageing and health [Internet]. Fact sheets. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

10. González-González AI, Meid AD, Dinh TS, Blom JW, van den Akker M, Elders PJM, et al. A prognostic model predicted deterioration in health-related quality of life in older patients with multimorbidity and polypharmacy. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Dec 17];130:1–12. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435620311458/fulltext>.
11. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2023 Sep 27];17(1):1–10. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0621-2>.
12. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2018 Sep;78(June):213–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>.
13. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Sep 27];12(3):443–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-021-00479-3>.
14. Chong RQ, Gelissen I, Chaar B, Penm J, Cheung JM, Harnett JE. Do medicines commonly used by older adults impact their nutrient status? *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2021 Sep 1;3:100067.
15. Prescott JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. *J Pharm Technol* [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2023 Sep 27];34(5):216–30. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/8755122518780742>.
16. Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug-nutrient interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2007 May [cited 2023 Sep 27];10(3):304–10. Available from: https://journals.lww.com/co-clinical-nutrition/fulltext/2007/05000/drug_nutrient_interactions_in_elderly_people.8.aspx.
17. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-micronutrient interactions: Food for thought and thought for action. *EPMA J* [Internet]. 2016 May 12 [cited 2023 Dec 14];7(1):1–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13167-016-0059-1>.
18. Rechel B, Jagger C, McKee M, Cylus J, Normand C, Figueras J, et al. Living longer, but in better or worse health? [Internet]. European Observatory on Health Systems and Policies; 2020 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559814/>.
19. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542212/>.
20. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG, Stoian AP, Radavoi DG, Diaconu CC. Treatment with Statins in Elderly Patients. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Sep 27];55(11):721. Available from: [/pmc/articles/PMC6915405/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3415405/).
21. Zaleski AL, Taylor BA, Thomp-

- son PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms—A Good Idea, but.... *Adv Nutr* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Sep 27];9(4):519S. Available from: /pmc/articles/PMC6054172/.
22. Hussain A, Kaler J, Ray SD, Hussain A, Kaler J, Ray S. The Benefits Outweigh the Risks of Treating Hypercholesterolemia: The Statin Dilemma. *Cureus* [Internet]. 2023 Jan 11 [cited 2023 Sep 27];15(1). Available from: <https://www.cureus.com/articles/129496-the-benefits-outweigh-the-risks-of-treating-hypercholesterolemia-the-statin-dilemma>.
23. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2004 Jan 28;1660(1–2):171–99.
24. Pérez-Castrillón JL, Abad Manteca L, Vega G, Del Pino Montes J, De Luis D, Dueñas Laita A. Vitamin D levels and lipid response to atorvastatin. *Int J Endocrinol*. 2010;2010.
25. Rasheed K, Sethi P, Bixby E. Severe vitamin d deficiency induced myopathy associated with rhabdomyolysis. *N Am J Med Sci* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Sep 27];5(5):334–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814767/>.
26. Wakeman M. <p>A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status</p>. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2021 Aug 14 [cited 2023 Sep 27];14:3357–81. Available from: <https://www.dovepress.com/a-literature-review-of-the-potential-impact-of-medication-on-vitamin-d-peer-reviewed-fulltext-article-RMHP>
27. Brito SA, de Almeida CLF, de Santana TI, da Silva Oliveira AR, do Nascimento Figueiredo JCB, Souza IT, et al. Antiulcer activity and potential mechanism of action of the leaves of *Spondias mombin* L. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1731459.
28. Sousa A, Jacinto M, Pires V, Abreu T. Inibidores da Bomba de Prótons na Profilaxia da Úlcera de Stress em Doentes Não Críticos. *Med Interna (Bucur)*. 2019;26(1):28–32.
29. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 27];4(3):125–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083257/>.
30. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Jun 29 [cited 2023 Dec 14];3(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201740>.
31. Prosapio JG, Sankar P, Jialal I. Physiology, Gastrin. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534822/>.
32. Swarnakari KM, Bai M, Manoharan MP, Raja R, Jamil A, Csendes D, et al. The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review (2022). *Cureus* [Internet]. 2022 Nov 19 [cited 2023 Sep 27];14(11). Available from: <https://www.cureus.com/articles/112041-the-effects-of-proton-pump-inhibitors-in-acid-hypersecretion-induced-vitamin-b12-deficiency-a-systematic-review-2022>.
33. Stover PJ. Vitamin B12 and older

adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Sep 27];13(1):24–7. Available from: https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/fulltext/2010/01000/vitamin_b12_and_older_adults.6.aspx.

34. Damodharan S, Raj GM, Sakthibalan M, Dakshinamoorthy K, Muraliswaran P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H₂ receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jan 13];190(3):1213–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-020-02399-w>.

35. Toh JWT, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Sep 27];3(3):243–53. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/gastro/gou054>.

36. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci* [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2023 Sep 27];7(4):56. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/4/56/htm>.

37. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Sep 27];98(44):e17788. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/11010/proton_pump_inhibitors_and_hypomagnesemia_a.112.aspx.

38. Losurdo G, Caccavo NLB, Indellica-

ti G, Celiberto F, Ierardi E, Barone M, et al. Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Blood Vitamins and Minerals: A Primary Care Setting Study. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Apr 17 [cited 2023 Sep 27];12(8):2910. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/8/2910/htm>.

39. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Sep 27];25(12):2786–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.166>.

40. Baj J, Flieger W, Teresiński G, Buszewicz G, Sitarz R, Forma A, et al. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2023 Sep 27];9(6):1901. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1901/htm>.

41. Mei H, Tu H. Vitamin C and Helicobacter pylori Infection: Current knowledge and future prospects. *Front Physiol*. 2018 Aug 14;9(AUG):380264.

42. Dewhirst RA, Fry SC. The oxidation of dehydroascorbic acid and 2,3-diketogulonate by distinct reactive oxygen species. *Biochem J* [Internet]. 2018 Nov 9 [cited 2023 Sep 27];475(21):3451–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348642/>.

43. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl KEL. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2023 Sep 27];22(6):539–45.

Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2005.02568.x>.

44. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. 2020 Jan 1;318:86–91.

45. Wu Y-T, Lu Y-T, Chu C-Y, Chao H-J, Kuo L-N, Cheng K-J, et al. Is use of a long-term proton pump inhibitor or histamine-2 receptor antagonist a risk factor for iron-deficiency anaemia in Taiwan? A neglected clinical drug-drug interaction. *Fam Pract* [Internet]. 2023 Sep 26 [cited 2023 Dec 14];cmad090. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmad090>.

46. Loganathan V, Bharathi A, Prince AM, Ramakrishnan J. Treatment efficacy of vitamin C or ascorbate given as co-intervention with iron for anemia – A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Dec 14];57:459–68. Available from: <http://clinicalnutritionespen.com/article/S2405457723011828/fulltext>.

47. He H, Qiao Y, Zhang Z, Wu Z, Liu D, Liao Z, et al. Dual action of vitamin C in iron supplement therapeutics for iron deficiency anemia: prevention of liver damage induced by iron overload. *Food Funct* [Internet]. 2018 Oct 17 [cited 2023 Dec 14];9(10):5390–401. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2018/fo/c7fo02057k>.

48. Skolmowska D, Głabska D. Effectiveness of Dietary Intervention with Iron and Vitamin C Administered Se-

parately in Improving Iron Status in Young Women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Sep 20 [cited 2023 Dec 14];19(19):11877. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/19/11877/htm>.

49. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Dec 14];105(2):260–72. Available from: <https://haematologica.org/article/view/9512>.

50. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Dec 14];60(9):1577–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4342-z>.

51. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiper-glicémia na Diabetes Mellitus tipo 2 [Internet]. Vol. 12, Orientações. Lisboa; 2022. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Recomendações+para+a+Terapêutica+Farmacológica+da+Hiper-glicémia+na+Diabetes+Mellitus+tipo+2/20d226f0-55d0-4c25-7d29-020adb0642c4>.

52. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2022 Oct 1;16(10):102634.

53. Bello CT, Capitão RM, Duarte JS, Azinheira J, Vasconcelos C. Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus.

- Acta Med Port [Internet]. 2017 Oct 31 [cited 2023 Dec 14];30(10):719–26. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/8860>.
54. Kendrick T. Strategies to reduce use of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 14];87(1):23–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14475>.
55. Martins DAR. Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020 [Internet]. Universidade Fernando Pessoa; 2021. Available from: <http://hdl.handle.net/10284/10877>.
56. Mercurio M, de Filippis R, Spina G, De Fazio P, Segura-Garcia C, Galasso O, et al. The use of antidepressants is linked to bone loss: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Rev (Pavia)* [Internet]. 2022 Oct 13 [cited 2023 Sep 27];14(6). Available from: <https://doi.org/10.52965/001c.38564>.
57. Roberts C, Sahakian BJ, Robbins TW. Psychological mechanisms and functions of 5-HT and SSRIs in potential therapeutic change: Lessons from the serotonergic modulation of action selection, learning, affect, and social cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Dec 1;119:138–67.
58. Power C, Duffy R, Mahon J, McCarroll K, Lawlor BA. Bones of Contention: A Comprehensive Literature Review of Non-SSRI Antidepressant Use and Bone Health. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2019 Oct 30 [cited 2023 Dec 14];33(6):340–52. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988719882091>.
59. Kumar K, Mehra R, Guiné RPF, Lima MJ, Kumar N, Kaushik R, et al. Edible Mushrooms: A Comprehensive Review on Bioactive Compounds with Health Benefits and Processing Aspects. *Foods* [Internet]. 2021 Dec 4 [cited 2023 Oct 1];10(12):2996. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/10/12/2996/htm>.
60. van Poelgeest EP, Pronk AC, Rhebergen D, van der Velde N. Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Dec 14];12(3):585–96. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-021-00475-7>.
61. Zerah L, Bihan K, Kohler S, Mariani LL. Iatrogenesis and neurological manifestations in the elderly. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Nov 1;176(9):710–23.
62. Kim GH. Pathophysiology of Drug-Induced Hyponatremia. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 Dec 14];11(19):5810. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/19/5810/htm>.
63. Kim S, Jo CH, Kim GH. The Role of Vasopressin V2 Receptor in Drug-Induced Hyponatremia. *Front Physiol*. 2021 Dec 10;12:797039.
64. Tomar L, Patra P, Nigam A. A study to understand the pattern of hyponatremia in patients using selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin dopamine antagonists. *Ind Psychiatry J* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 27];30(1):113. Available from: https://journals.lww.com/inpj/fulltext/2021/30010/a_study_to_understand_the_pattern_of_hyponatremia.20.aspx.
65. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar

- S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Dec 14];43(2):99–107. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/clc.23303>.
66. Morgan TO, Anderson AIE, MacInnis RJ. Ace inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2023 Sep 27];14(3):241–7. Available from: [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(00\)01266-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(00)01266-8).
67. Ozyildirim S, Baltaci SB. Cardiovascular Diseases and Zinc. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Dec 14];201(4):1615–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-022-03292-6>.
68. Mozaffar B, Ardavani A, Muzafar H, Idris I. The Effectiveness of Zinc Supplementation in Taste Disorder Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Nutr Metab*. 2023;2023.
69. Cutrell S, Alhomoud IS, Mehta A, Talasaz AH, Van Tassell B, Dixon DL. ACE-Inhibitors in Hypertension: A Historical Perspective and Current Insights. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Dec 14];25(9):243–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-023-01248-2>.
70. McKeever RG, Hamilton RJ. Calcium Channel Blockers. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Sep 27]. p. 689–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>.
71. Basile J. The Role of Existing and Newer Calcium Channel Blockers in the Treatment of Hypertension. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2023 Sep 27];6(11):621–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-6175.2004.03683.x>.
72. Bajkovec L, Mrzljak A, Likic R, Alajbeg I. Drug-induced gingival overgrowth in cardiovascular patients. *World J Cardiol* [Internet]. 2021 Apr 26 [cited 2023 Dec 17];13(4):68–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33968305>.
73. Tonsekar P, Tonsekar V. Calcium-Channel-Blocker-Influenced Gingival Enlargement: A Conundrum Demystified. *Oral* [Internet]. 2021 Aug 11 [cited 2023 Sep 27];1(3):236–49. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-6373/1/3/23/htm>.
74. Brown RS, Arany PR. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Dec 17];21(1):e51–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/odi.12264>.
75. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 27]. p. 539–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918/>.
76. Laight D. Raising awareness of drug-micronutrient interactions. *Prescriber* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Dec 17];34(10):28–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/psb.2097>.
77. Cunha T da S, Gomes SA, Heilberg

- IP. Thiazide and thiazide-like diuretics in nephrolithiasis. *Brazilian J Nephrol* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2023 Sep 27];43(1):103–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/y5L-W3rtxK5kvHqZFC6MK5c/?lang=en>.
78. Arumugham VB, Shahin MH. Therapeutic Uses of Diuretic Agents. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557838/>.
79. Rosner MH, Ha N, Palmer BF, Pezarella MA. Acquired Disorders of Hypomagnesemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Dec 17];98(4):581–96. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619622006954/fulltext>.
80. Jo W, Koh ES, Chung S. Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney disease. *Clin Hypertens* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Sep 27];29(1):1–15. Available from: <https://clinicalhypertension.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40885-023-00238-5>.
81. Hanna RM, Ahdoot RS, Kalantar-Zadeh K, Ghobry L, Kurtz I. Calcium Transport in the Kidney and Disease Processes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 1;12:762130.
82. Zheng XQ, Huang J, Lin J liang, Song CL. Pathophysiological mechanism of acute bone loss after fracture. *J Adv Res*. 2023 Jul 1;49:63–80.
83. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Joseph Melton L, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Sep 27];101(3):1166–73. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3964>.
84. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Oct 5 [cited 2023 Sep 27];(10). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005185.pub2/full>.
85. Rieck J, Halkin H, Almog S, Seligman H, Lubetsky A, Olchovsky D, et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. *J Lab Clin Med* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2023 Sep 27];134(3):238–43. Available from: <http://www.translationalres.com/article/S0022214399902032/fulltext>.
86. Katta N, Balla S, Alpert MA. Does Long-Term Furosemide Therapy Cause Thiamine Deficiency in Patients with Heart Failure? A Focused Review. *Am J Med* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Sep 27];129(7):753.e7-753.e11. Available from: <http://www.amjmed.com/article/S0002934316301711/fulltext>.
87. Bicer I, Dizdar OS, Dondurmacı E, Ozcetin M, Yılmaz R, Gundogan K, et al. Furosemide-related thiamine deficiency in hospitalized hypervolemic patients with renal failure and heart failure. *Nefrol (English Ed)* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Sep 27];43(1):111–9. Available from: <https://www.revisitanefrologia.com/en-furosemide-related-thiamine-deficiency-in-hospitalized-articulo-S2013251422001389>.
88. Sidhom MB, Velez MR. Monitoring the effect of triamterene and hydrochloro-

rothiazide on dihydrofolate reductase activity using a new spectrophotometric method. *J Pharm Biomed Anal*. 1989 Jan 1;7(12):1551–7.

89. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2023 Sep 27]. Bookshelf ID: NBK547852. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.

90. Liberman AC, Budziński ML, Sokn C, Gobbini RP, Steininger A, Arzt E. Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on T and inflammatory cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 May 16;9(MAY):344260.

91. Noetzelin S, Breville G, Seebach JD, Gastaldi G. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2022 Jan 7 [cited 2023 Sep 27];152(0102):w30088–w30088. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/3138/5242>.

92. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2023 Sep 27];13(10):777–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001980200108>.

93. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Sep 27];1(1):e000014. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/1/1/e000014>.

94. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Sep 28];39(5):519–48. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00097>.

95. Wawrzyniak A, Balawender K. Structural and Metabolic Changes in Bone. *Animals* [Internet]. 2022 Jul 31 [cited 2023 Sep 27];12(15):1946. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/15/1946/htm>.

96. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2008 Aug 8 [cited 2023 Sep 28];4(4):827–36. Available from: <https://www.dovepress.com/the-use-of-calcium-and-vitamin-d-in-the-management-of-osteoporosis-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>.

97. Wilson NK, Kataria AD. Immunosuppression in solid organ–transplant recipients and impact on nutrition support. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 17]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ncp.11099>.

98. Levings JL, Gunn JP. The imbalance of sodium and potassium intake: Implications for dietetic practice. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Sep 28];114(6):838–9. Available from: <http://www.jandonline.org/article/S2212267214001932/fulltext>.

99. Ministério da Agricultura D e P. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. *Diário da Republica*, 1ª série. 2003;147:3724–8.

100. Mousinho C, Hergy F. Suplemen-

tos alimentares: O que são e como notificar reações adversas Leitura. Bol Farm [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 17];21(3). Available from: <http://www.elsevier.pt/pt/>.

101. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Regulamento (UE) n.º 1169/2011, de 25 de outubro. J Of da União Eur. 2011;304.

102. Parlamento Europeu e Conselho da

União Europeia. Directiva n.º 2002/46/CE, de 10 de junho. J Of da União Eur. 2002;183:51–7.

103. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório de resultados [Internet]. Porto; 2017. Available from: [https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF Relatório Resultados_0.pdf](https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relat%C3%B3rio%20Resultados_0.pdf).