

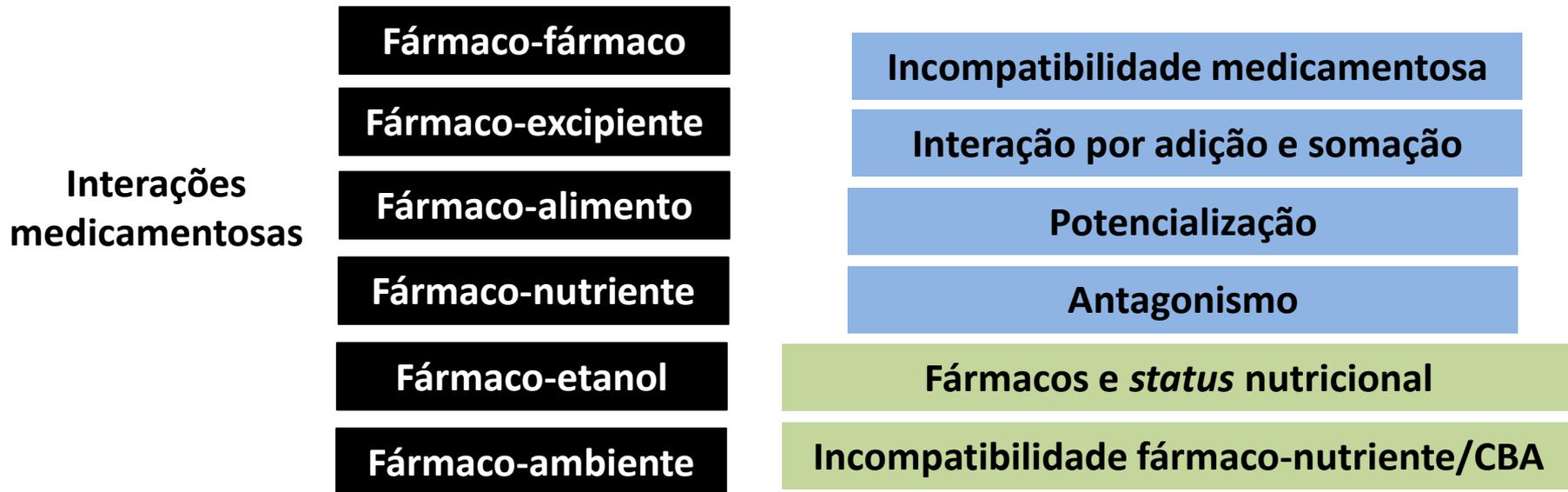
# Interações Fármacos-Nutrientes



Renato Heidor  
rheidor@usp.br

# Introdução

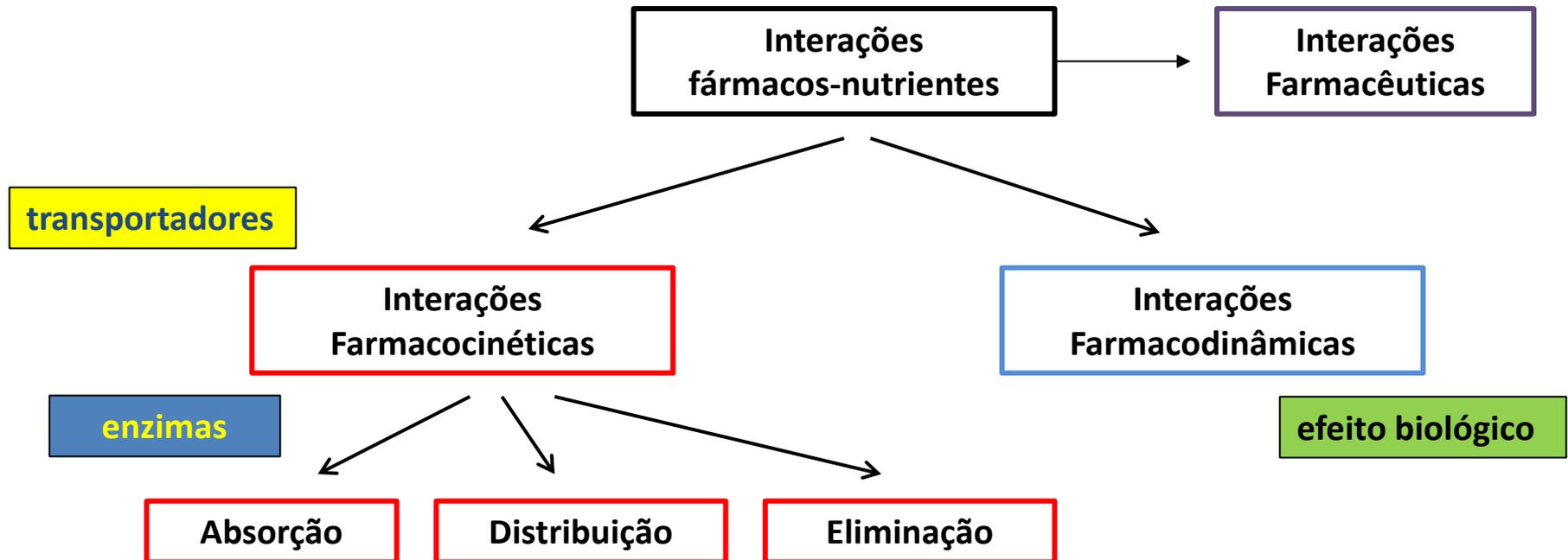
## Atividades sinérgicas ou antagônicas



# Mecanismos da interação

Alteração da farmacocinética ou da farmacodinâmica tanto do fármaco como do nutriente.

Comprometimento do estado nutricional como resultado da administração do medicamento.



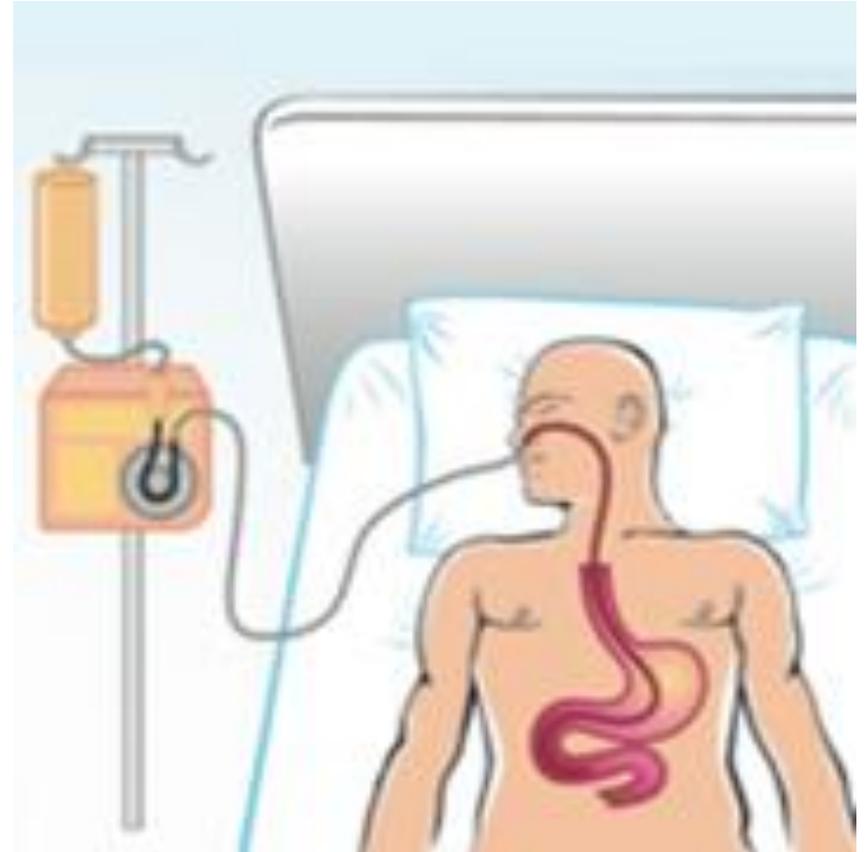
# Interações Farmacêuticas

## bioinativações

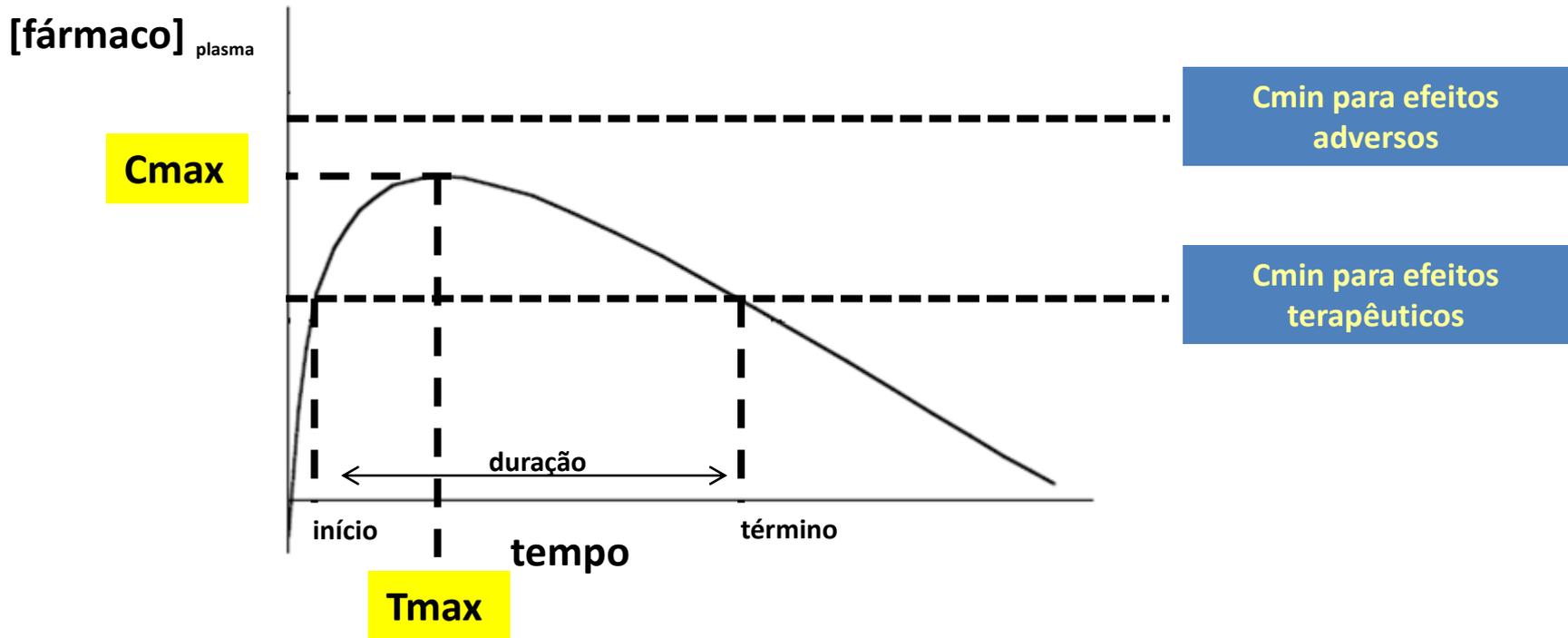
Interação entre o medicamento e a preparação nutricional.

Ex: hidrólise, oxidação, neutralização, precipitação e complexação.

Ocorrem antes da administração.



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

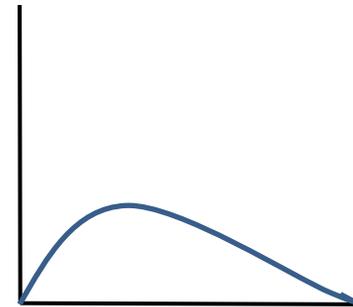
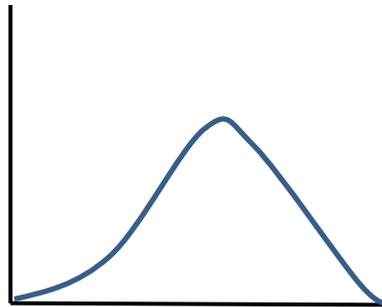
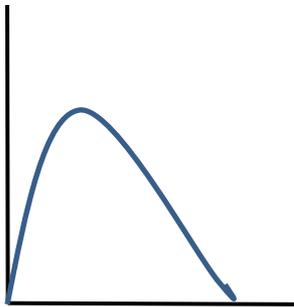


**AUC: Extensão da absorção de um fármaco**

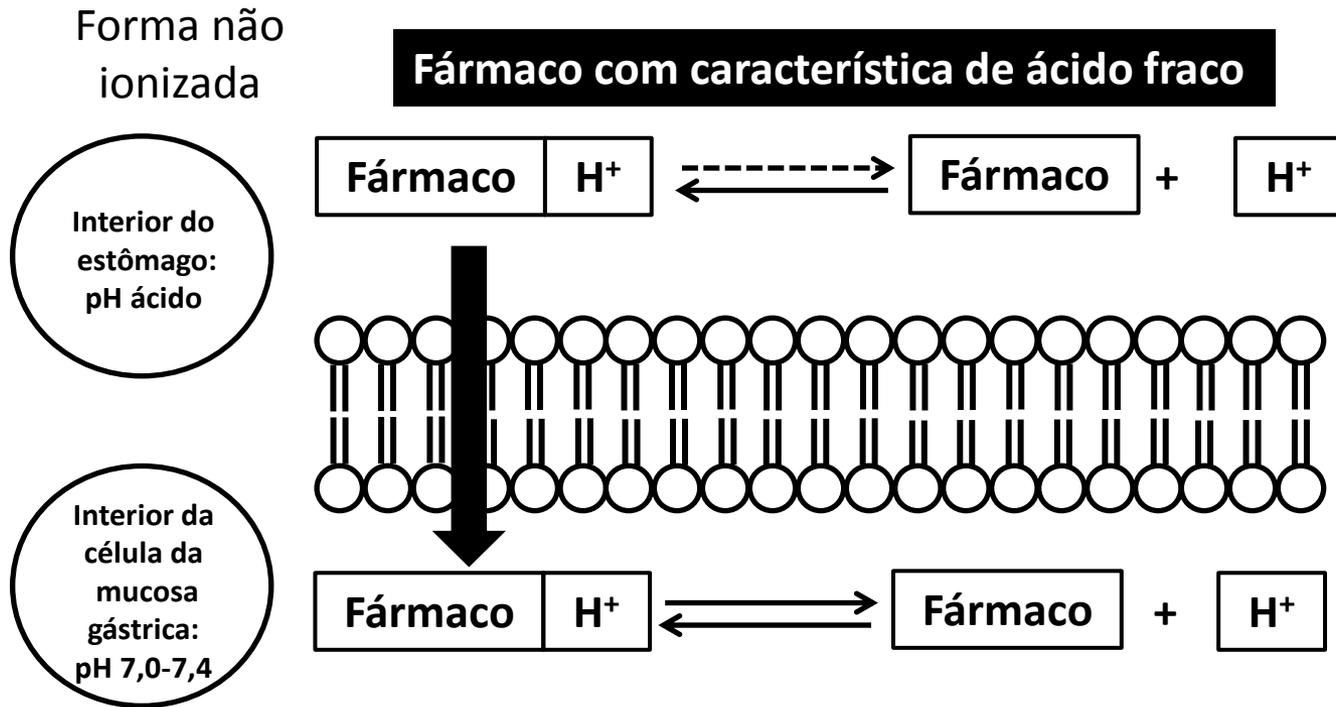
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

**Absorção lenta:** maior tempo para atingir  $T_{max}$

**Absorção reduzida:** menor AUC

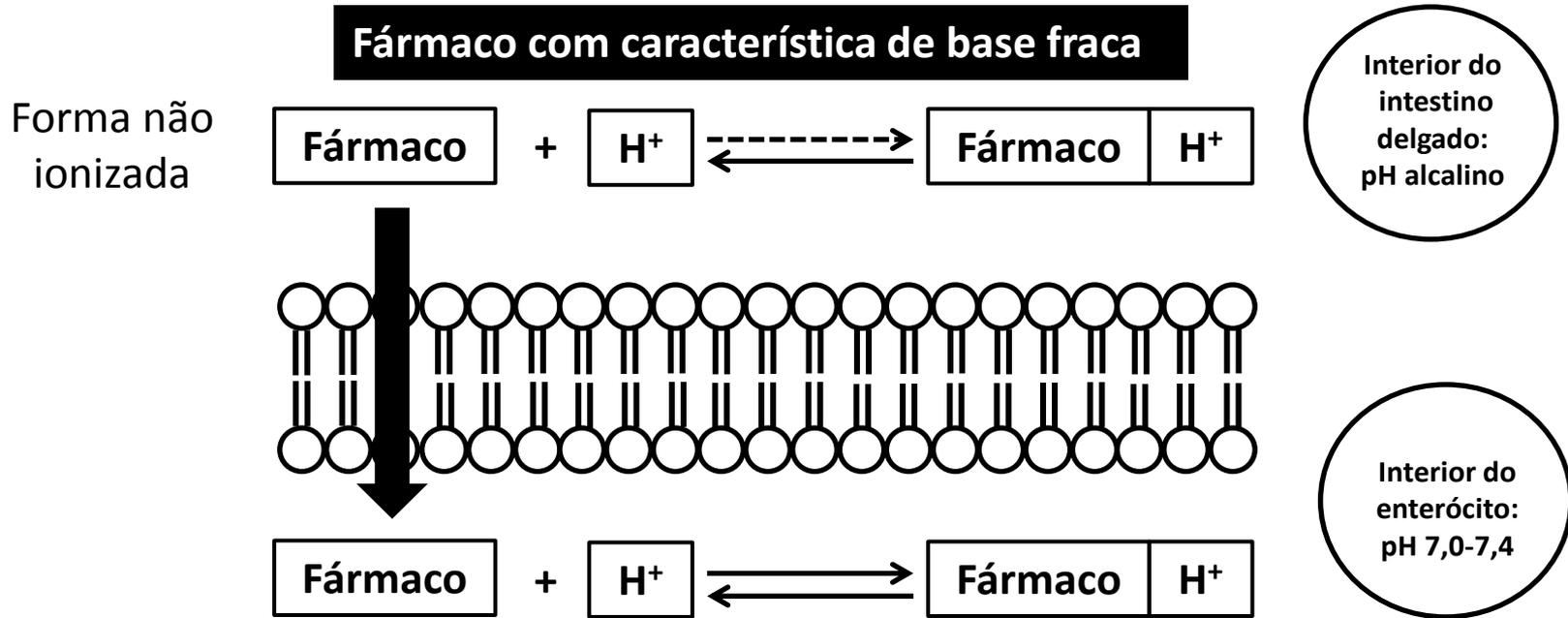


# Interações Farmacocinéticas: Absorção



Ácido fraco: estômago

# Interações Farmacocinéticas: Absorção



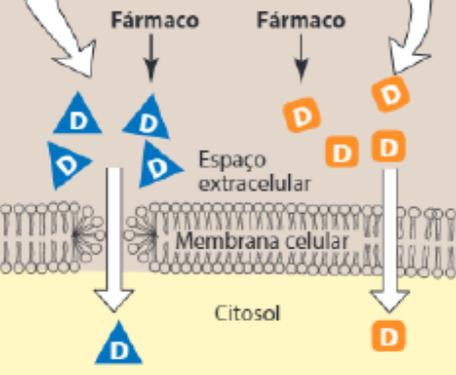
**Base fraca: intestino**

# Interações Farmacocinéticas: Absorção

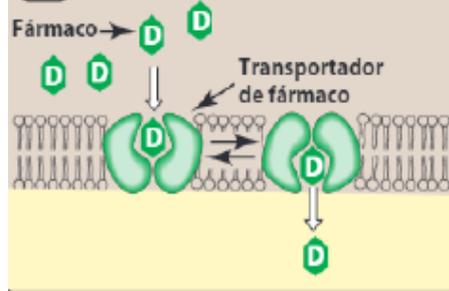
## 1 Difusão passiva

Difusão passiva de fármaco hidrossolúvel através de um canal ou poro aquoso

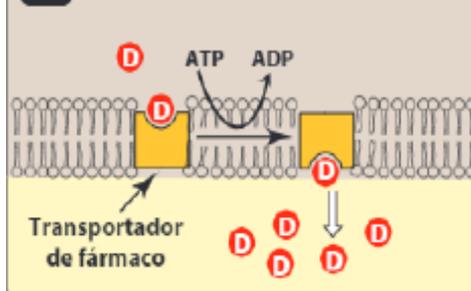
Difusão passiva de um fármaco lipossolúvel dissolvido na membrana



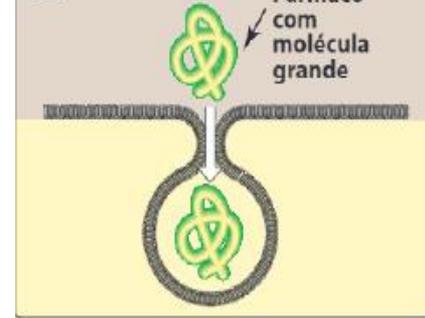
## 2 Difusão facilitada



## 3 Transporte ativo

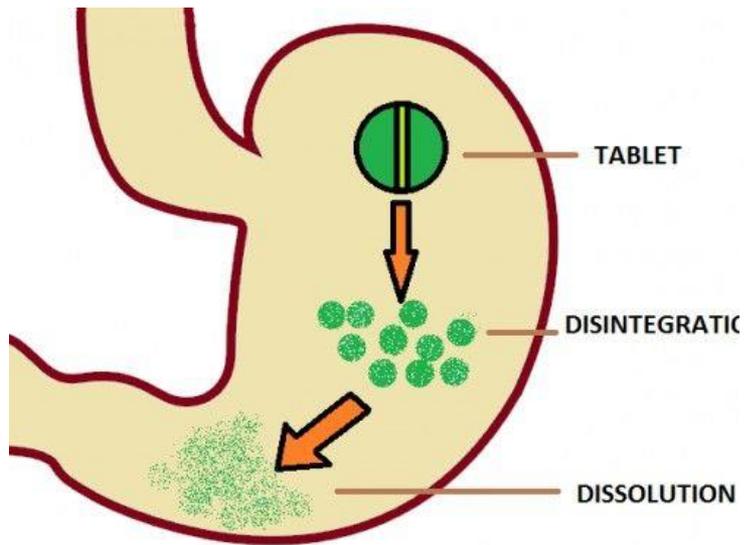


## 4 Endocitose



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Com líquidos

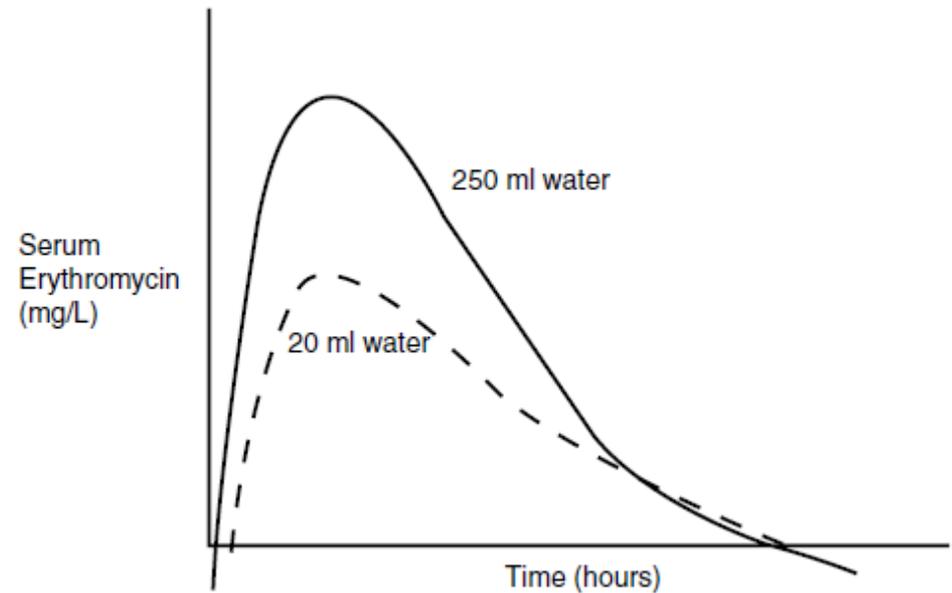


Eritromicina ingerida em jejum com água:

- 1) 20 mL
- 2) 250 mL

Medicamentos são dissolvidos em ambiente aquoso.

Qual é o volume de água necessário?



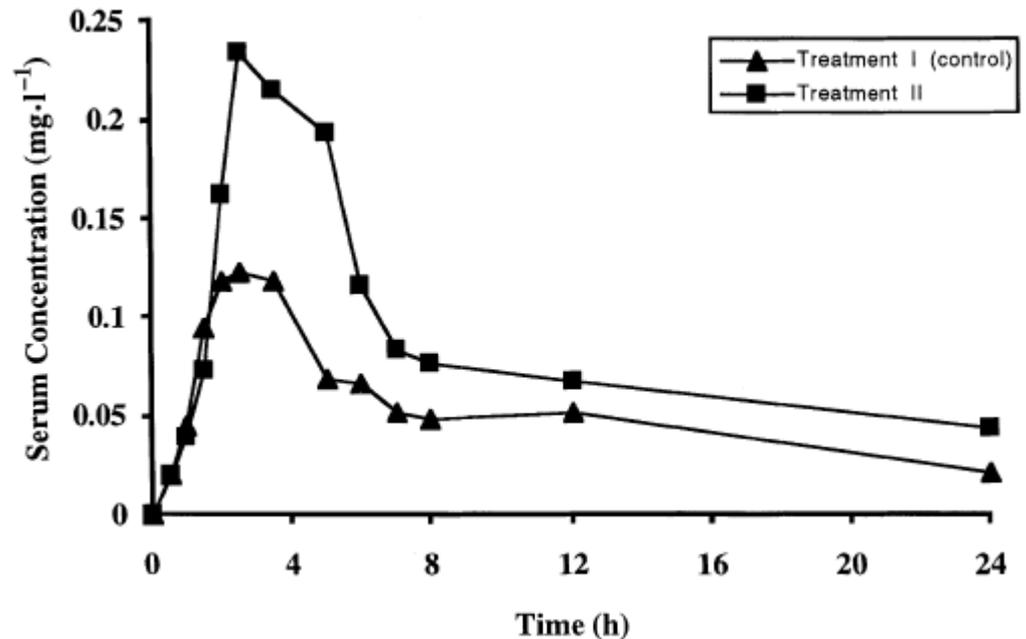
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Com líquidos

Qualquer líquido?

Caso do Itraconazol: solúvel em pH <3

Itraconazol ingerido em jejum com água ou Coca-Cola (350 mL)



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

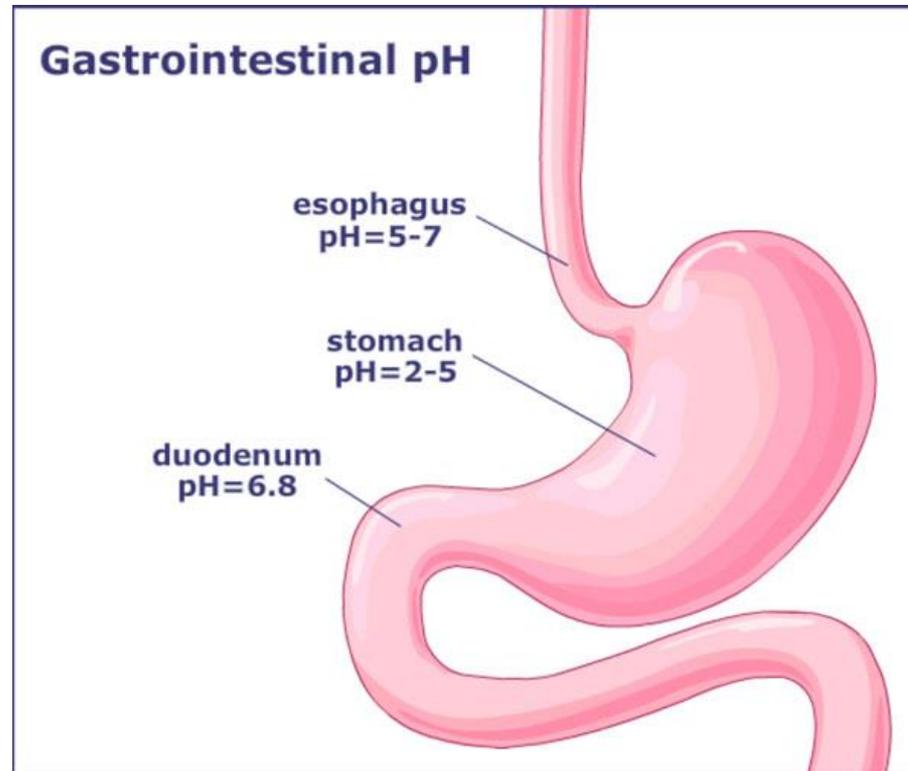
## Com alimento ou jejum?

### Com alimento:

Aumento da estabilidade de fármacos instáveis em pH ácido

Estímulo das secreções gástricas e intestinais.

Pode favorecer a dissolução e a absorção dos medicamentos lipofílicos.



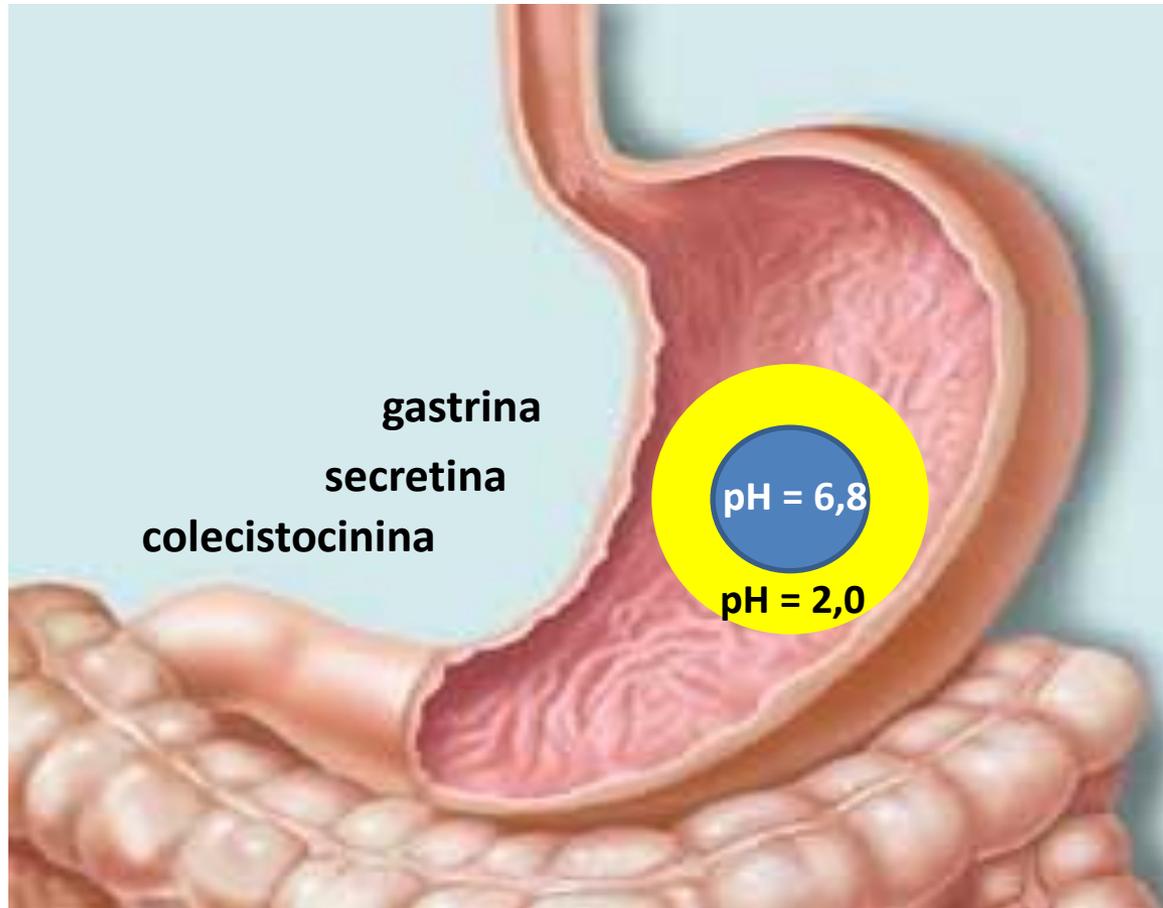
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Com alimento ou jejum?



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Com alimento ou jejum?



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Com alimento ou jejum?

**Em jejum:**

Menor T<sub>max</sub>

Fármacos que se ligam a componentes dos alimentos

Fármacos que devem ser absorvidos no duodeno e porções iniciais do íleo



1h

3h

**Com alimento**

Metformina

Amoxicilina+clavulanato

Fenofibrato

**Jejum**

Levotiroxina

Inibidores da bomba de H<sup>+</sup>

Furosemida

# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Com alimento ou jejum?

10 h de jejum

240mL água + medicamento

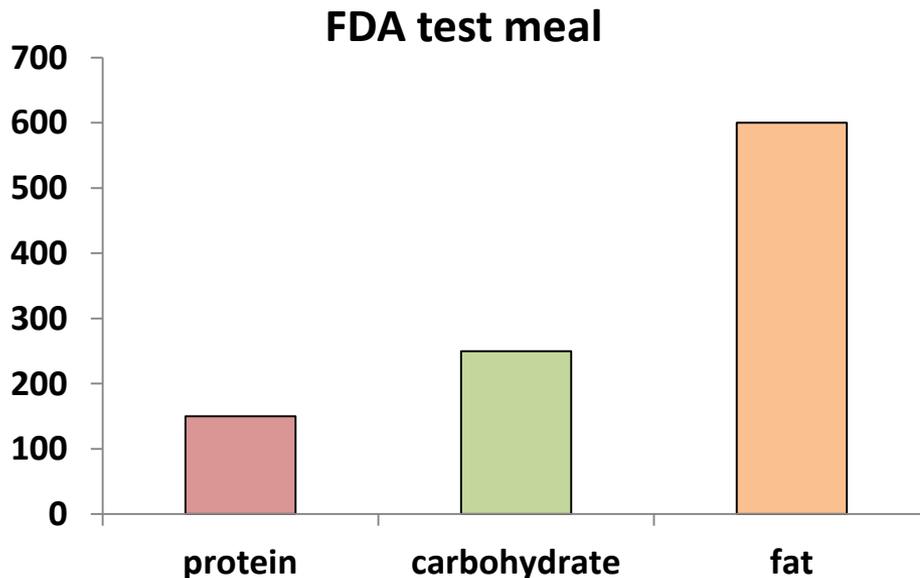
4 h de jejum

10 h de jejum

**FDA test meal**

30min 240mL água + medicamento

4 h de jejum



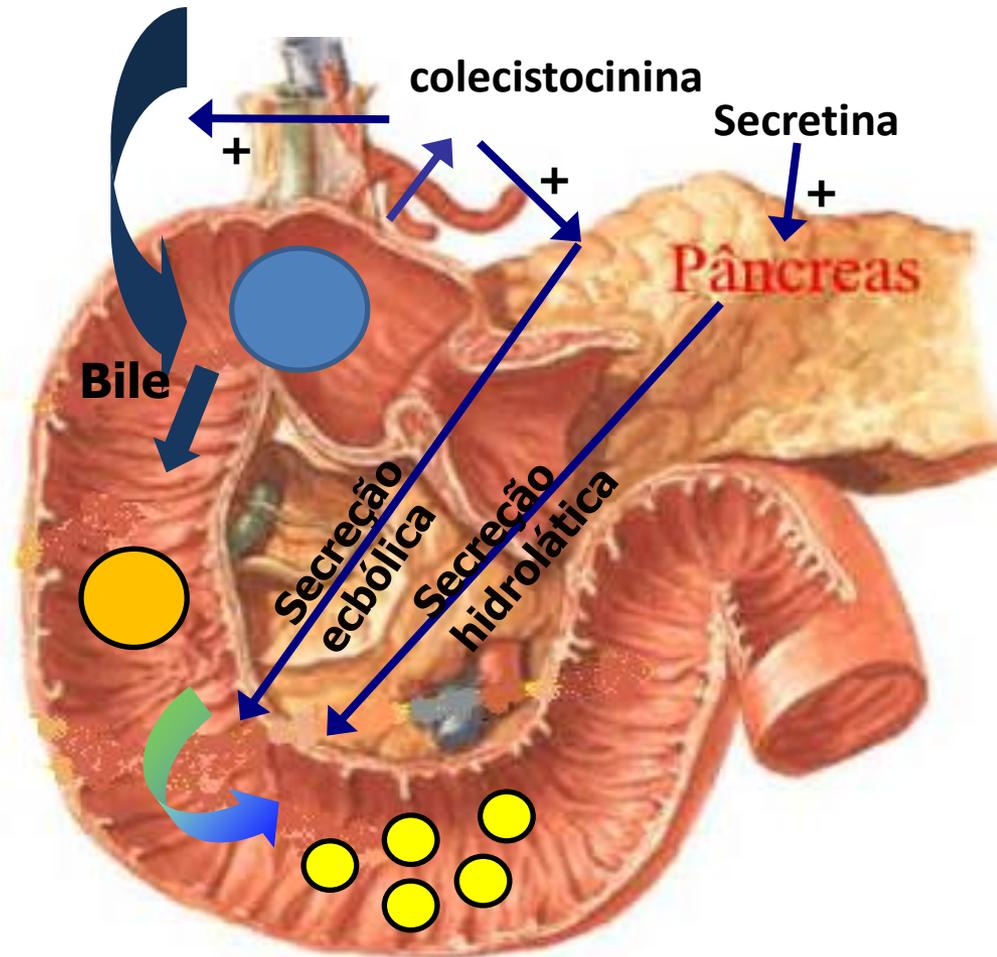
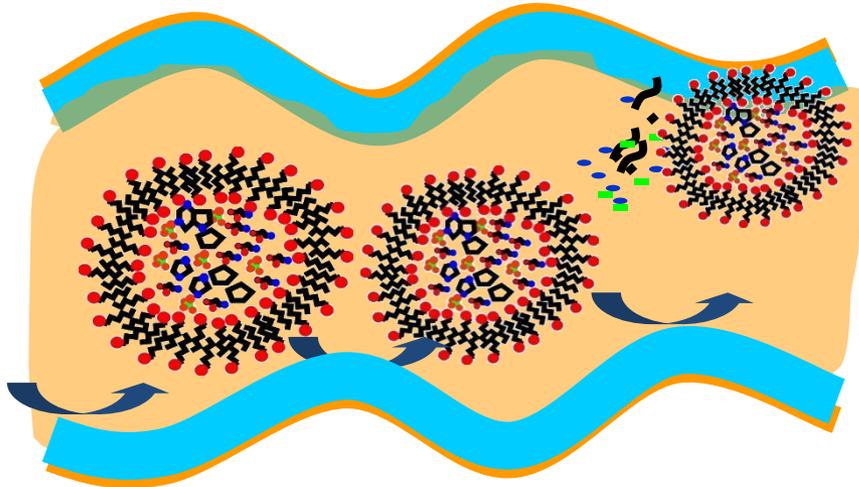
2 ovos fritos na manteiga  
2 fatias de bacon frito na manteiga  
2 fatias de torradas com manteiga  
120 g de batatas assadas  
250 mL de leite integral

1000 Kcal

# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições hiperlipídicas

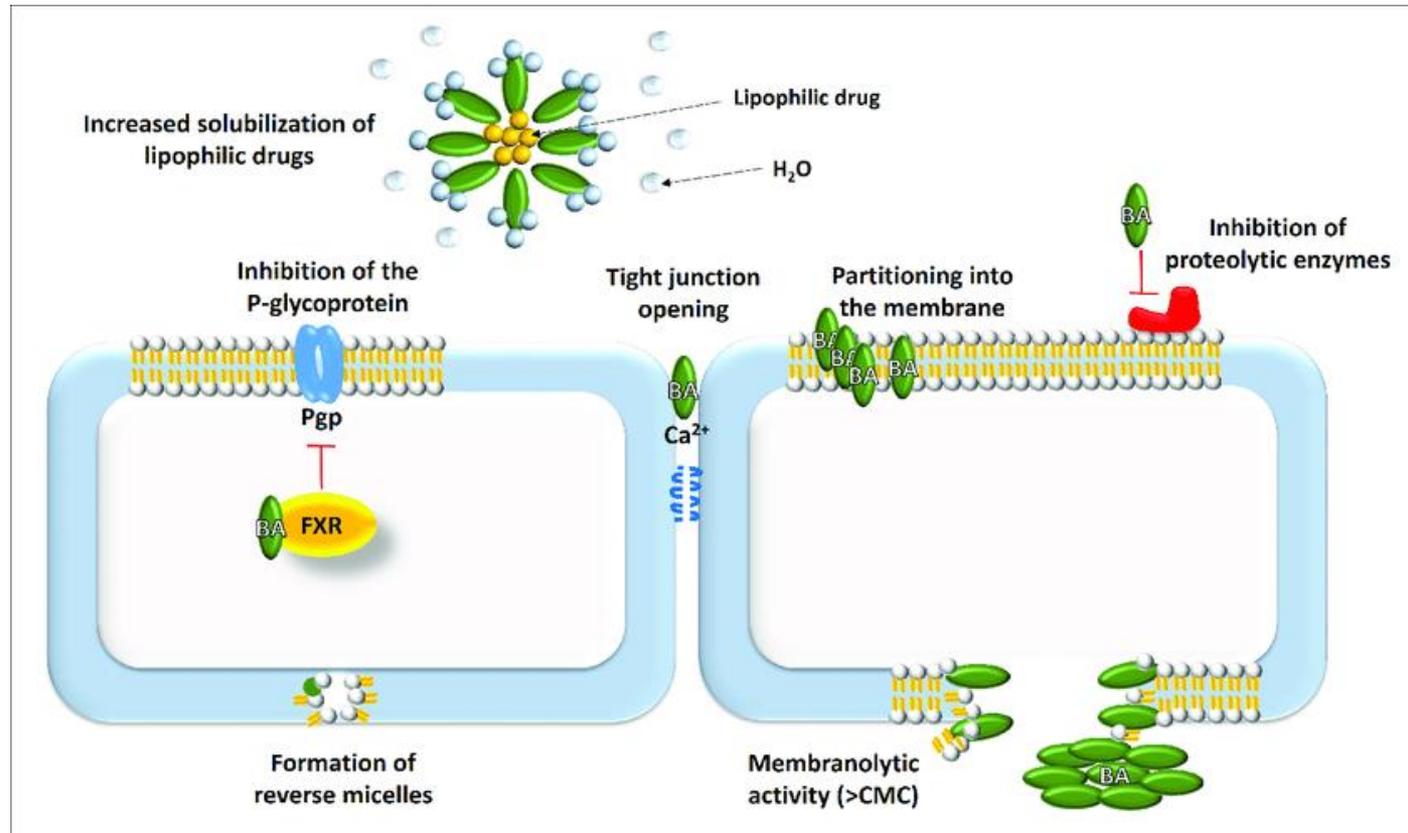
Estímulo da secreção biliar, com a formação de micelas que facilitam a solubilização e dissolução de fármacos lipofílicos



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições hiperlipídicas

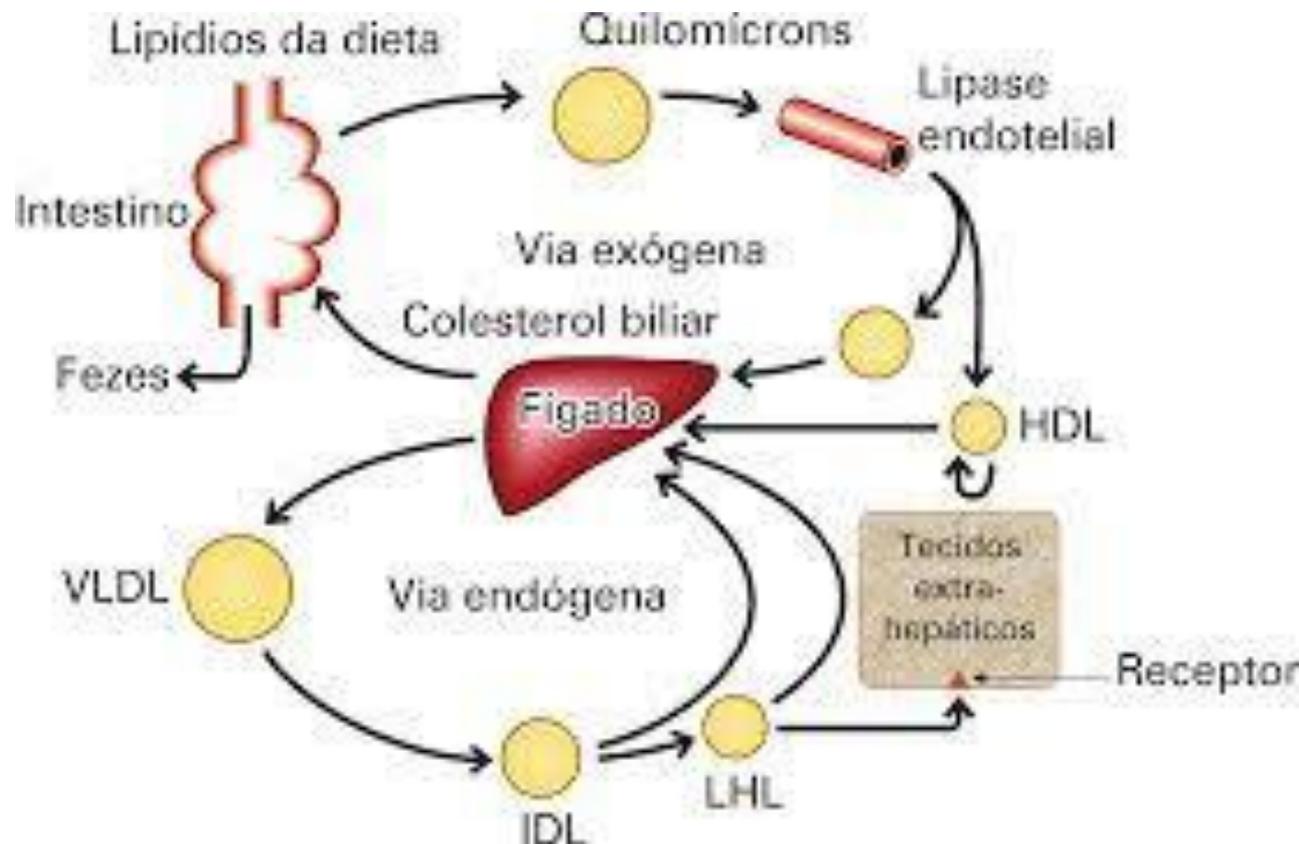
Aumento da concentração de sais biliares e modificação da permeabilidade da membrana endotelial.



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições hiperlipídicas

Estimulo do transporte pelo sistema linfático

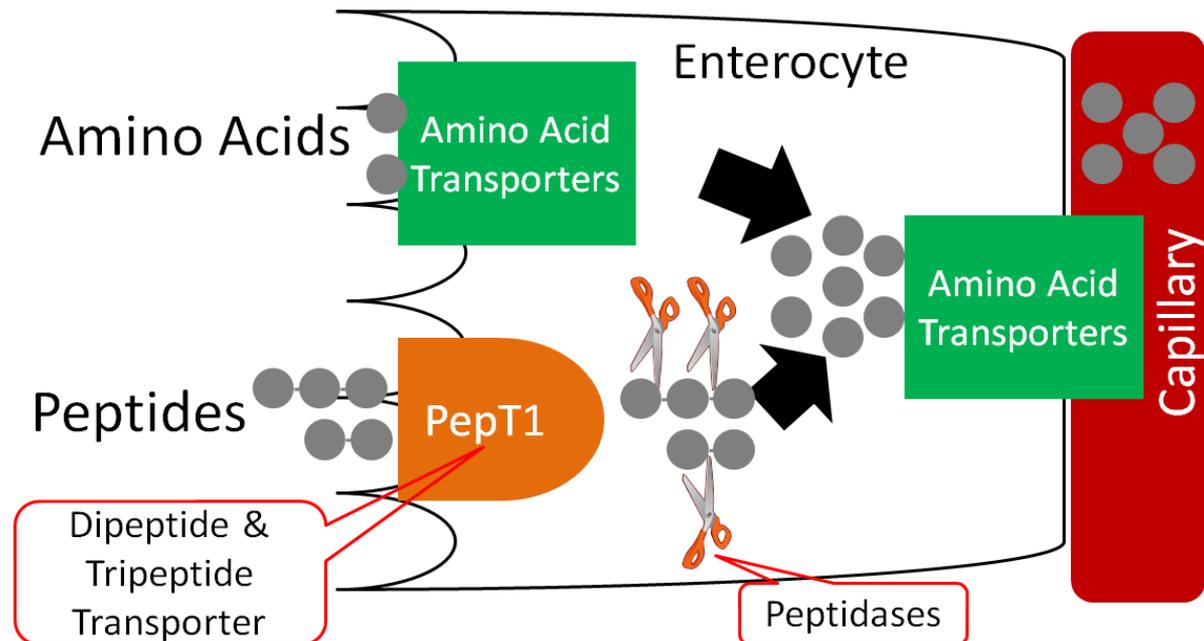


# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições hiperproteicas

Competição por transportadores –  
inibição da absorção de fármacos  
estruturalmente semelhantes a  
peptídeos.

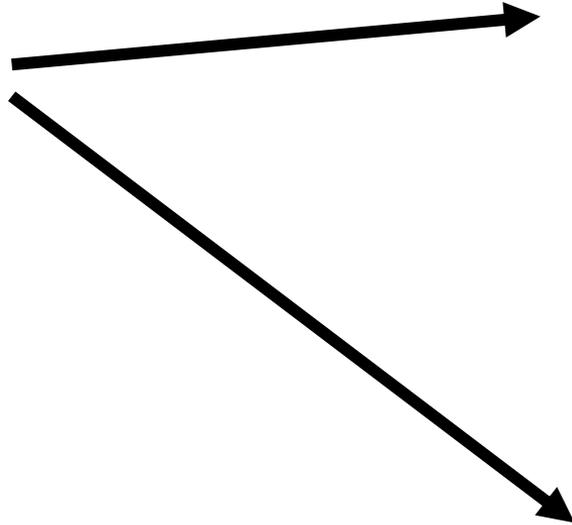
*Up-regulation* de transportadores  
de aa e peptídeos



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Refeições hiperproteicas

Whey protein



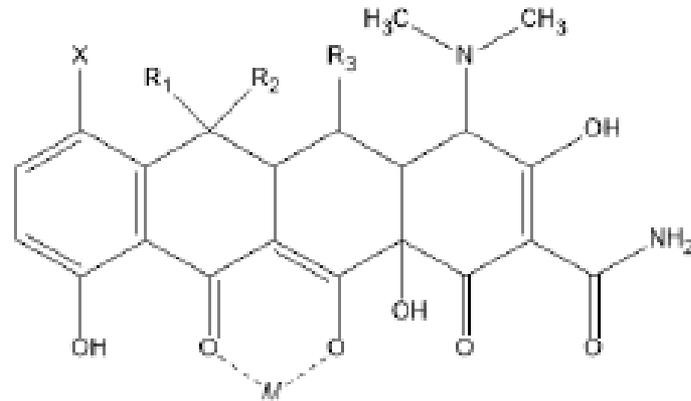
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições com elevada quantidade de minerais

$\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{2+}$

Laticínios, hortaliças e carnes

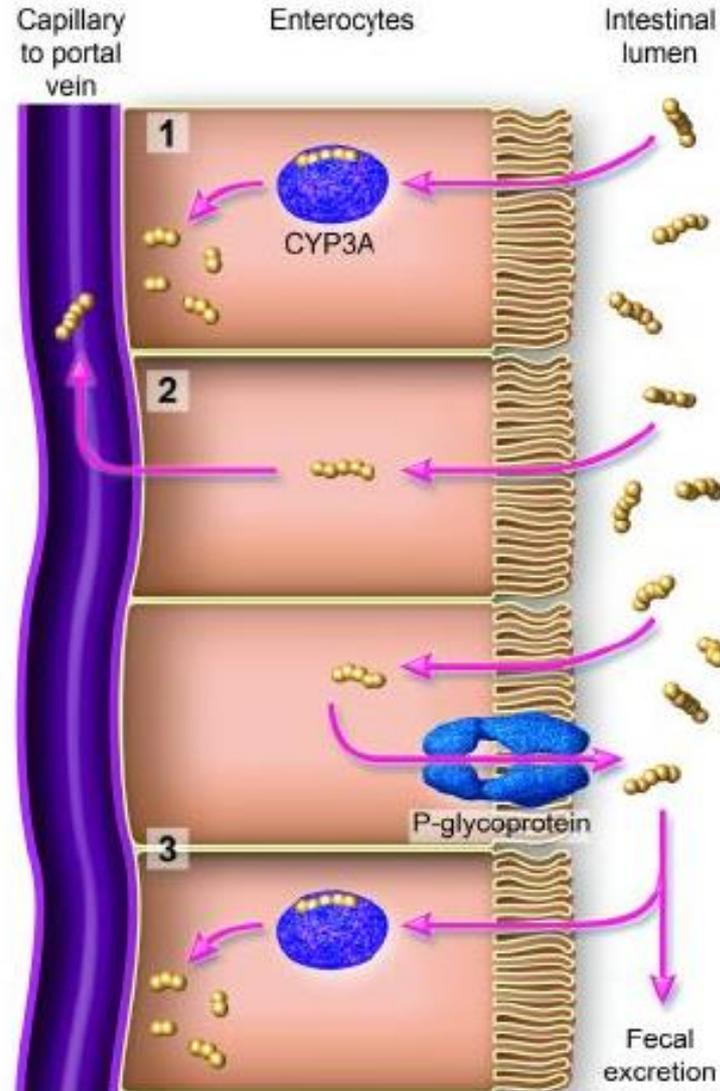
Formação de complexos que podem precipitar o fármaco. Ex tetraciclina



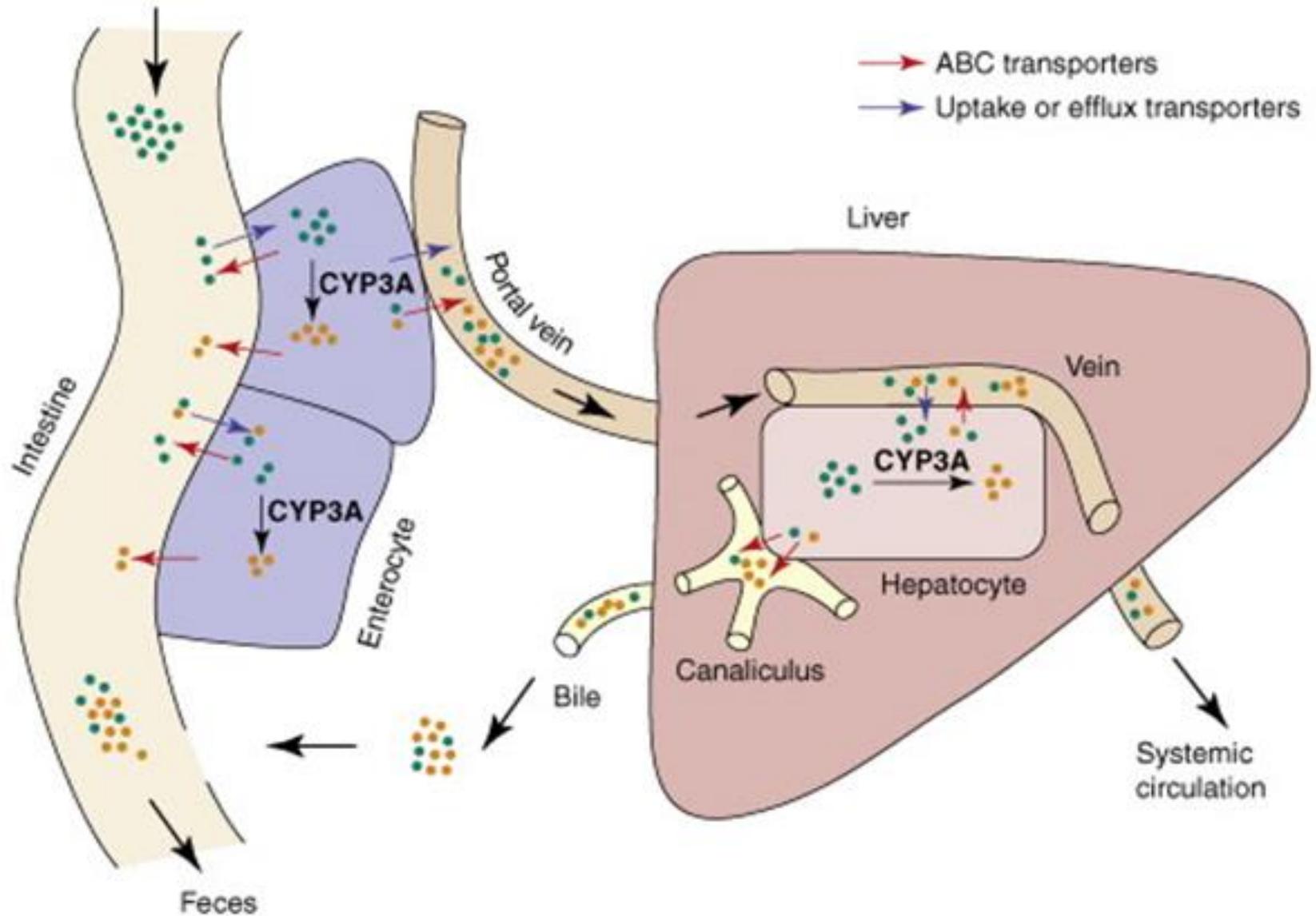
$\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$



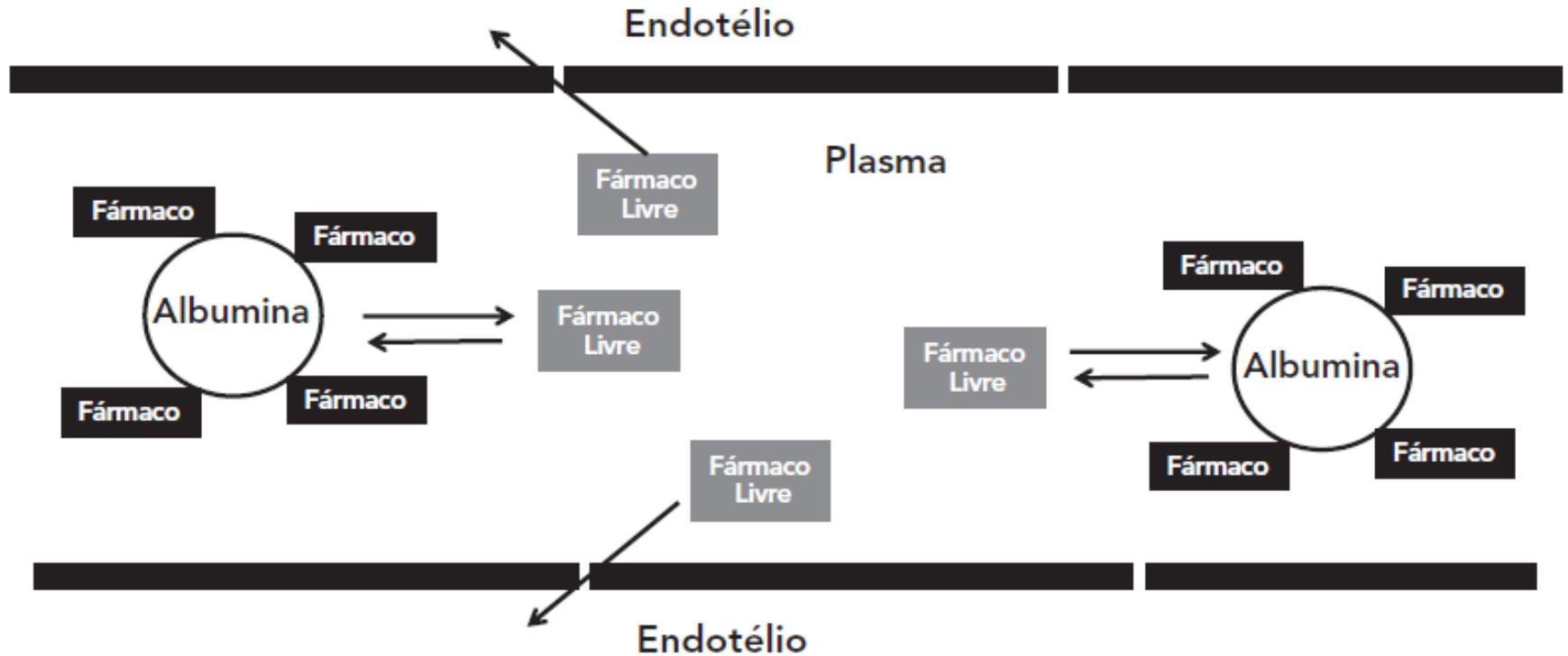
# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores

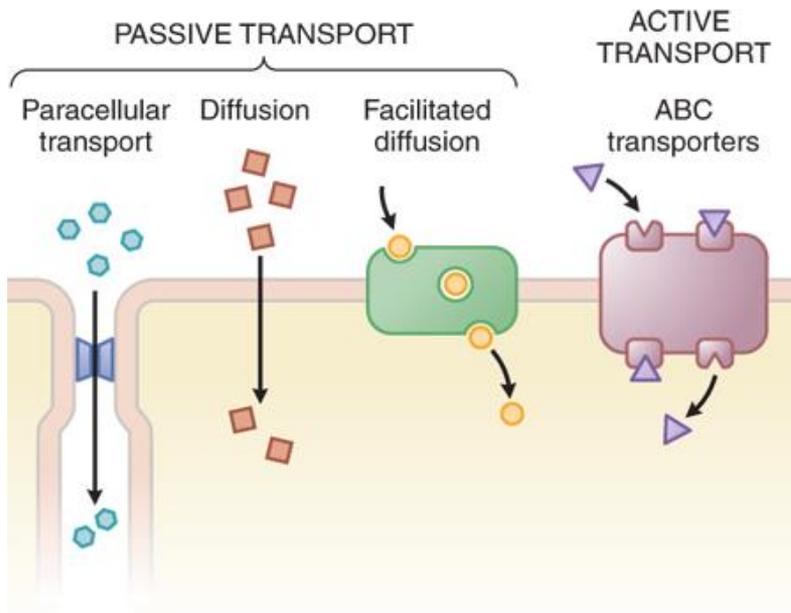
## solute carrier (SLC)

organic cations transporters (**OCT**): OCT1; OCT2; OCT3

organic anions transporters (**OAT**): OAT1; OAT3; OAT4

organic anions transporting polypeptide (**OATP**): OATP1A2; OATP2B1; OATP1B1; OATP1B3

organic cation/carnitine transporter (**OCTN**)



## ATP-binding cassette (ABC)

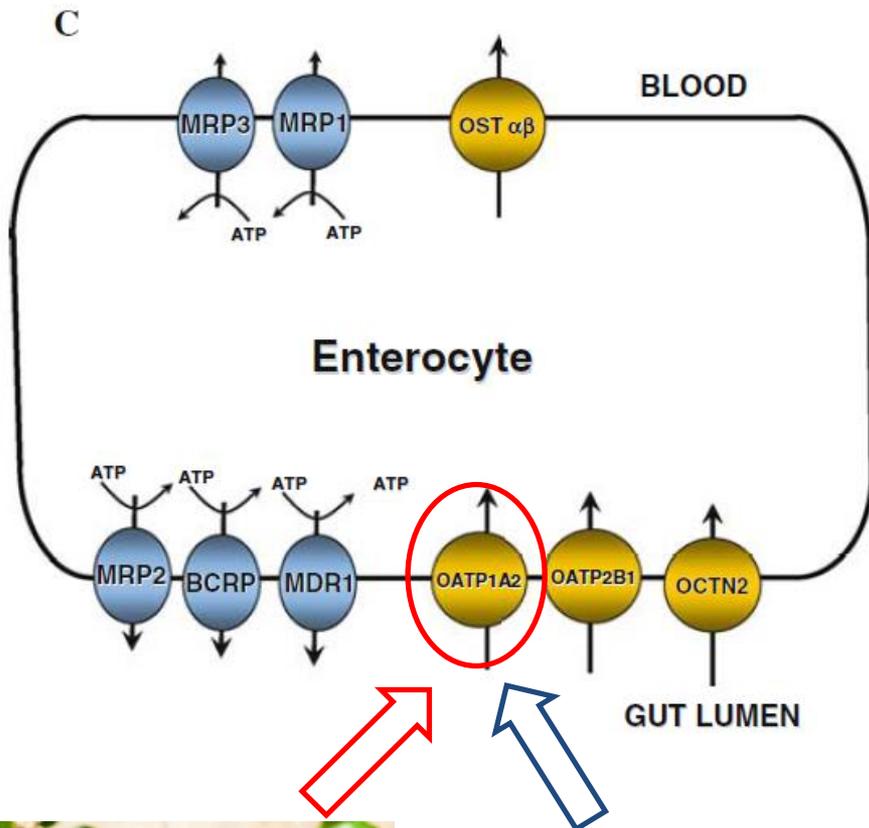
multidrug resistance protein 1 (**MDR1**)

bile salt export pump (**BSEP**)

multidrug resistance-associated (**MRP**): BSEP; MRP1; MRP2

breast cancer resistance protein (**BCRP**): MRP3; BCRP

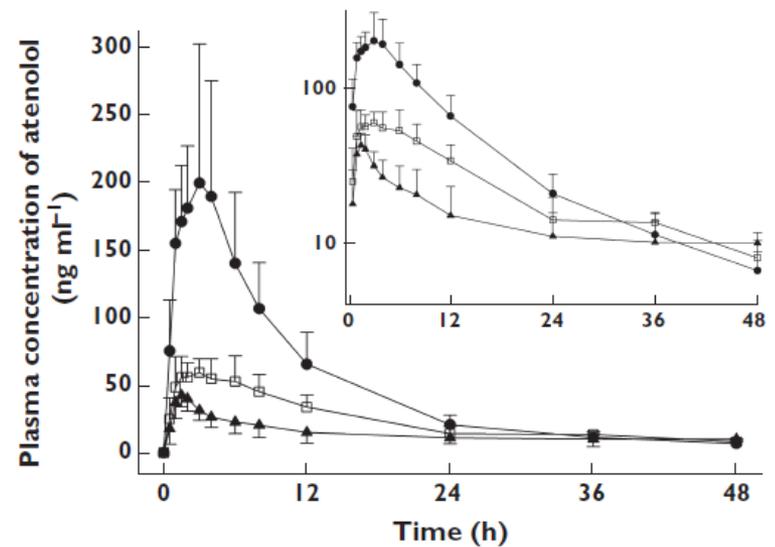
# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



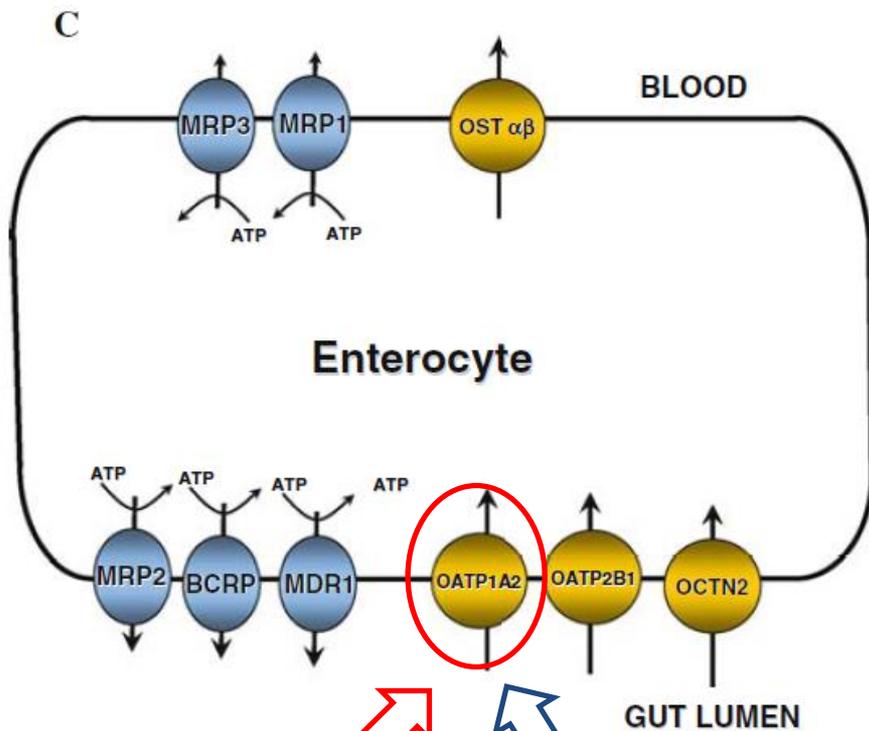
**Água**  
300 mL

**Suco de maçã**  
300 mL  
1200 mL (150 mL a cada 30 min)

**atenolol**



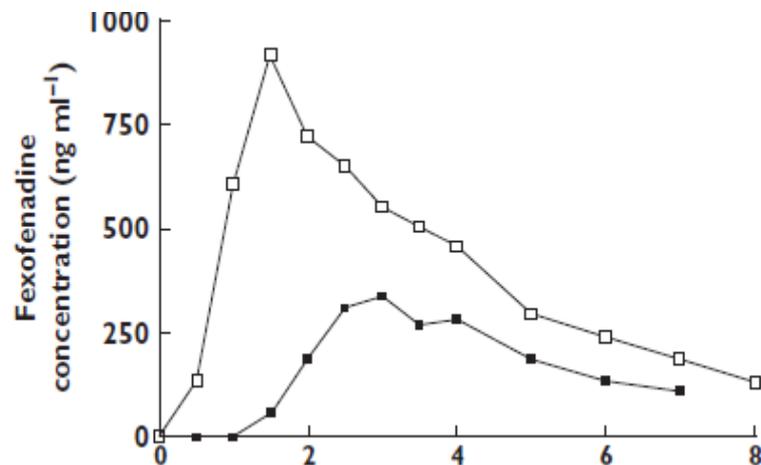
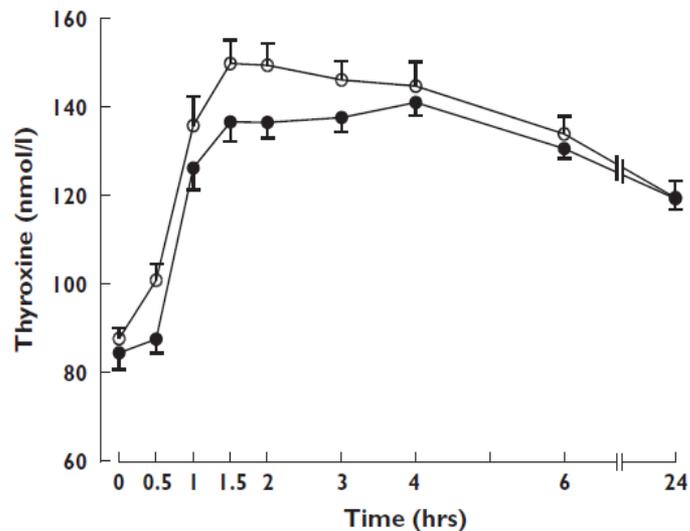
# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



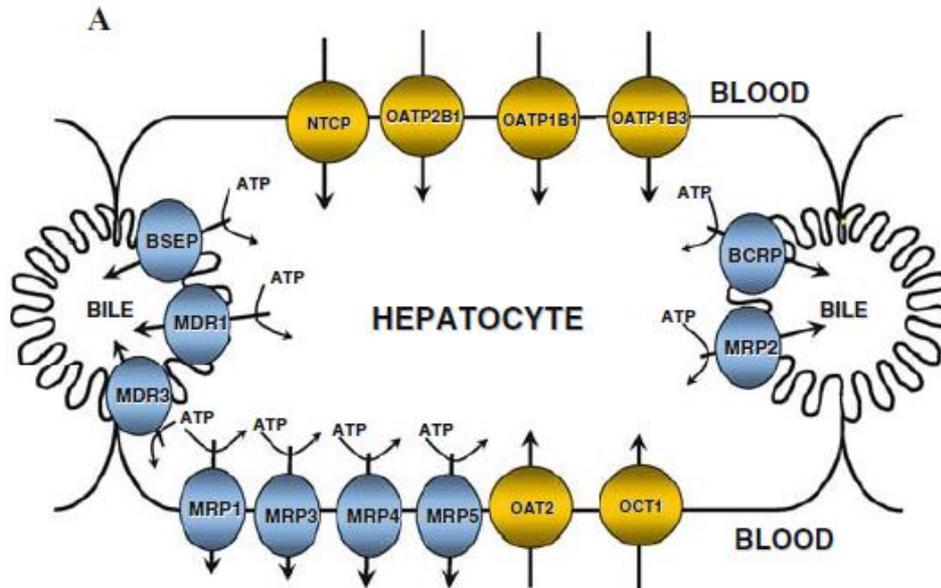
Furanocumarinas

Levotiroxina

Fexofenadina



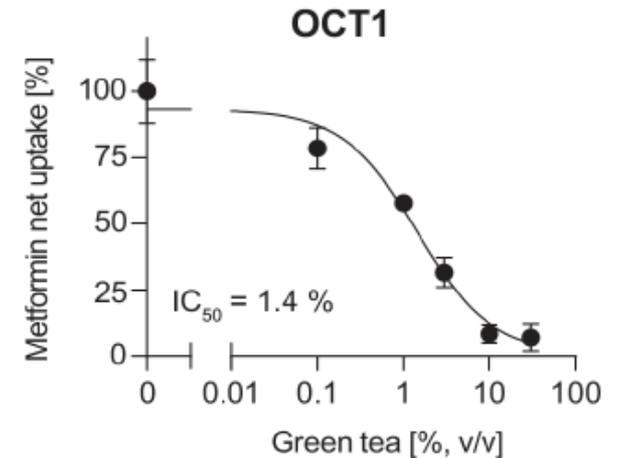
# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



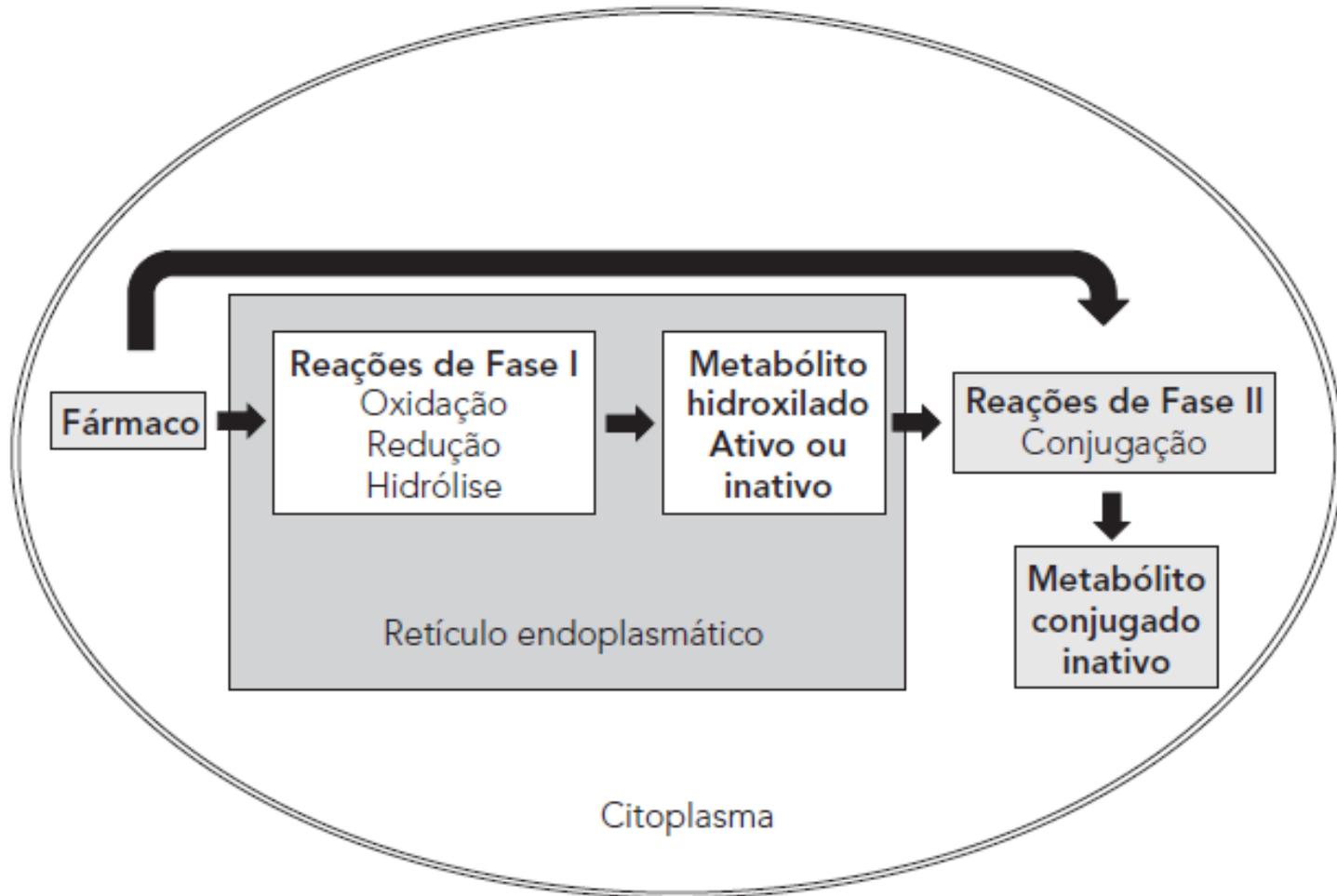
Metformina

## HEALTH BENEFITS OF GREEN TEA

Regulates blood pressure	Improves heart health	Lowers risk of diabetes
Boosts brain function	Reduces risk of cancer	Relieves pain and inflammation
Offers antibacterial properties	Promotes dental health	Aids weight loss efforts



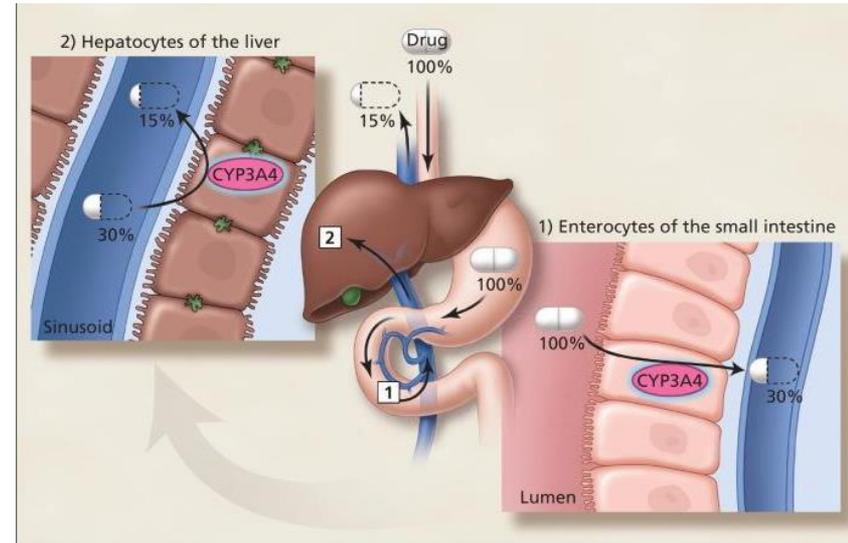
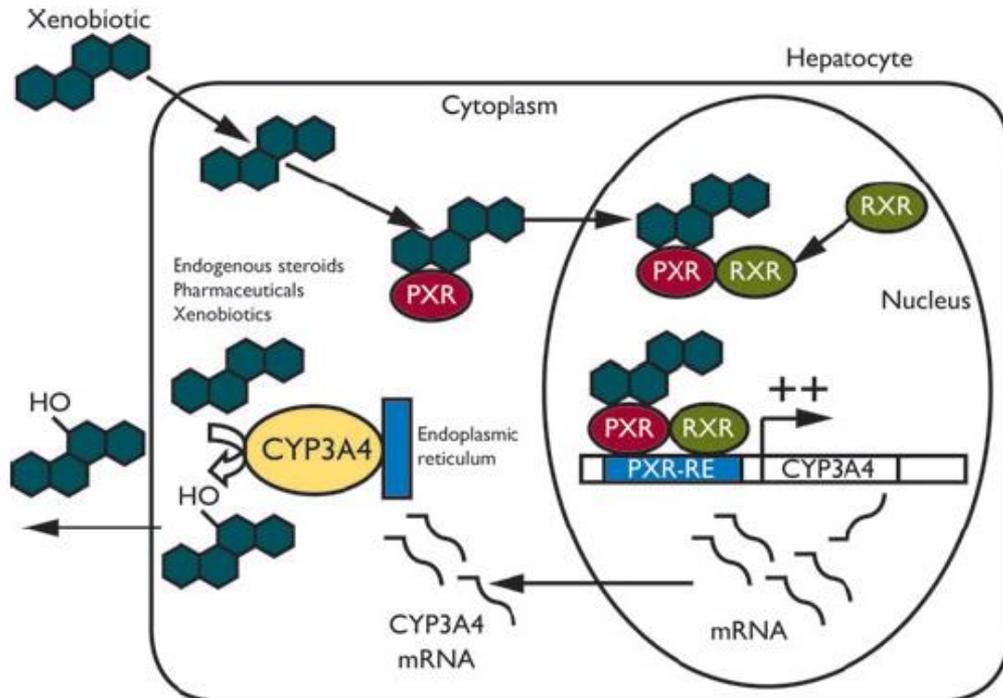
# Interações Farmacocinéticas: Enzimas



# Interações Farmacocinéticas: Enzimas

## Major CYP Enzymes in Human Drug Metabolism

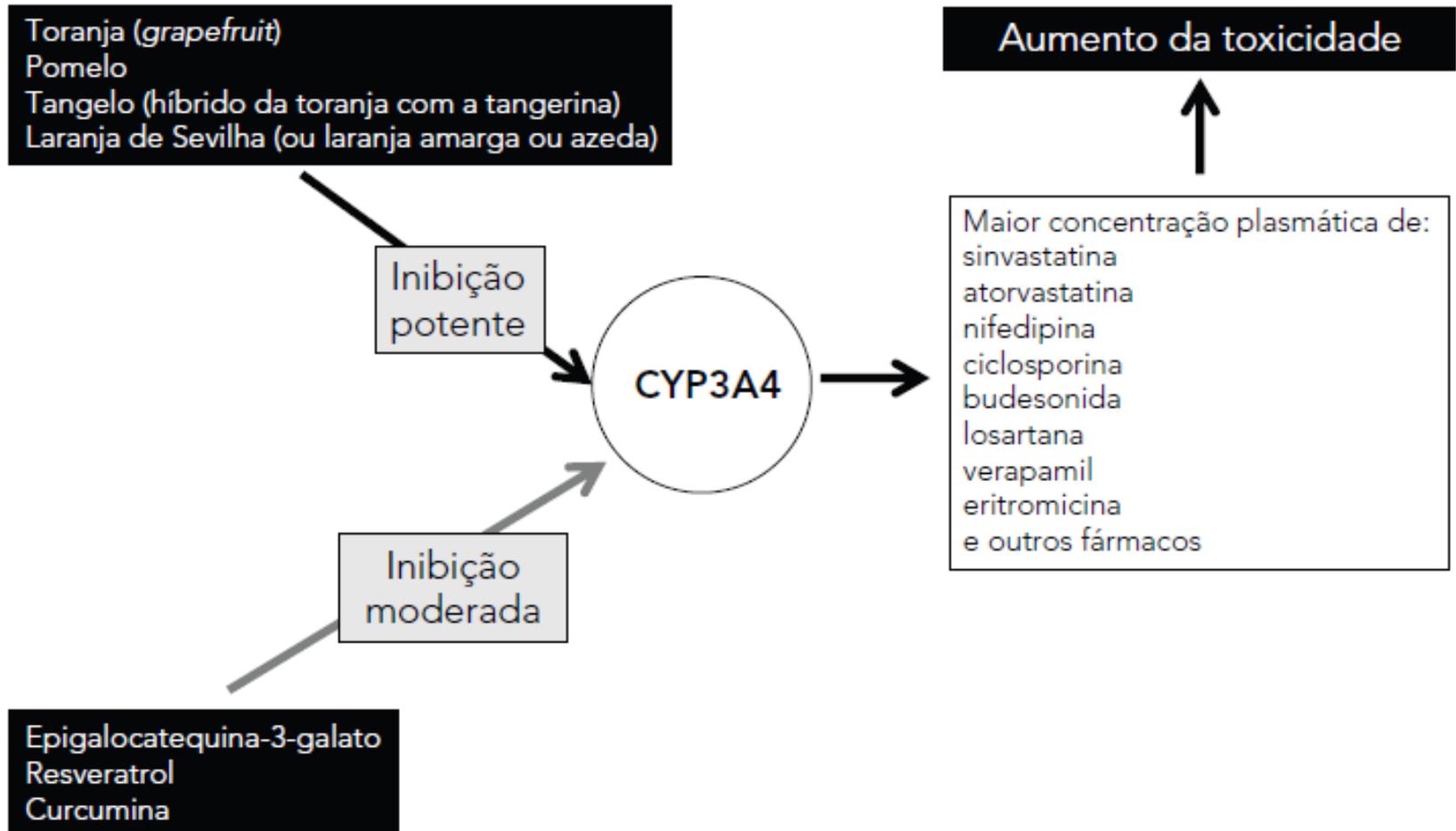
Enzyme	Percentage of prescription drugs metabolized <sup>a</sup>
CYP3A4	45–50
CYP2D6	25–30
CYP2C9	10
CYP2C19	5
CYP2B6	2–4
CYP2E1	2–4
CYP1A2	2



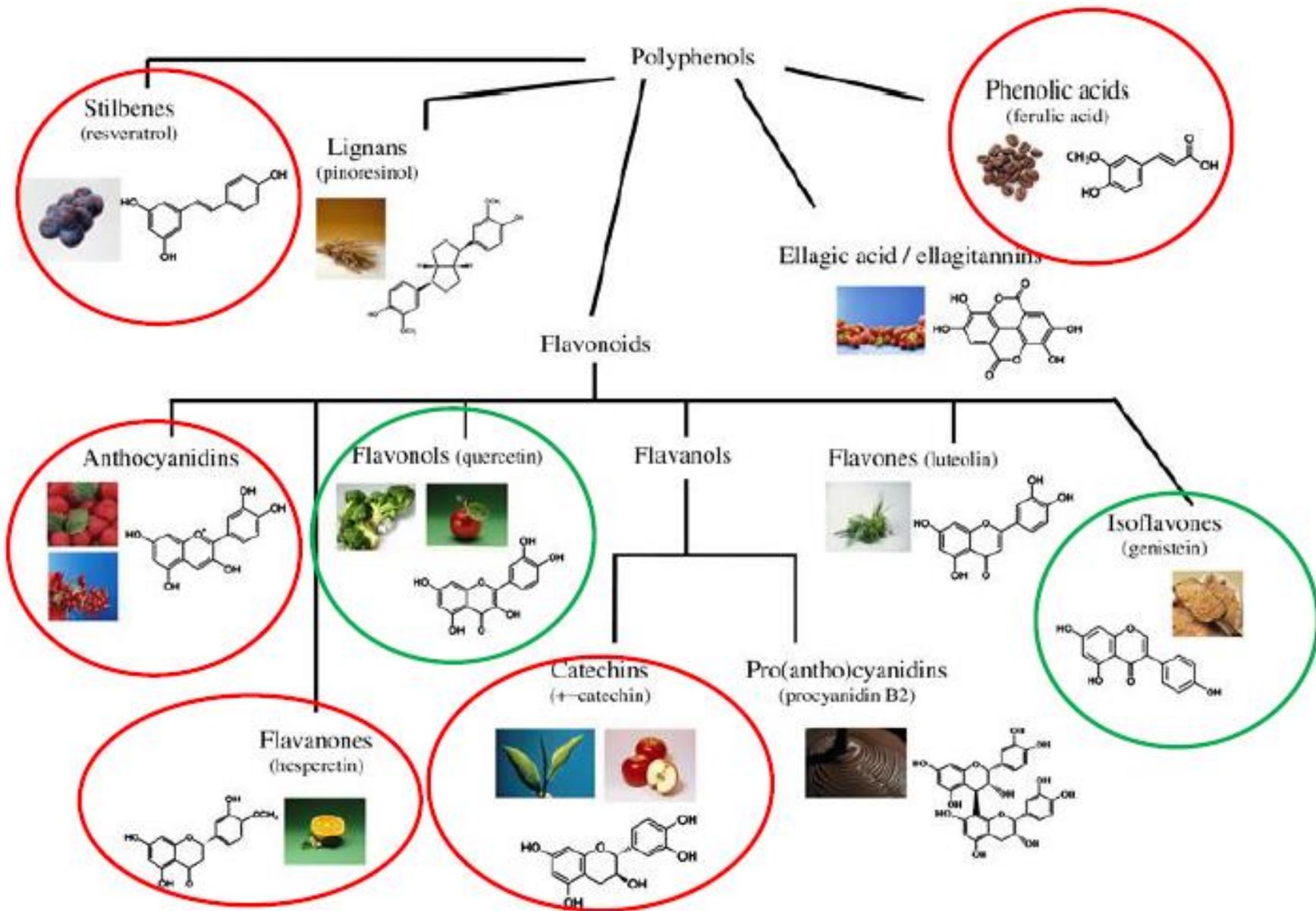
**Indução:** aumento da biotransformação do fármaco.

**Inibição:** aumento da toxicidade, redução de efeito terapêutico de pró-fármacos

# Interações Farmacocinéticas: Enzimas

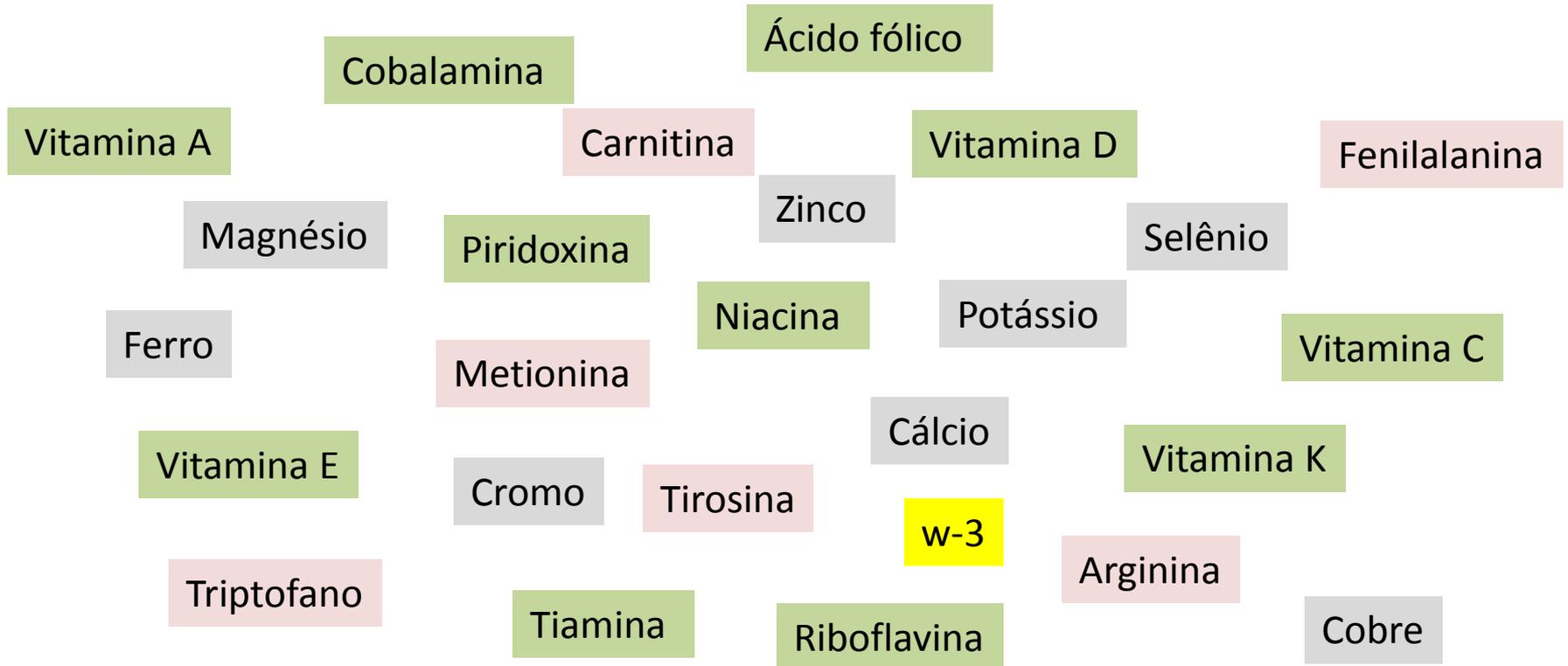


# Interações Farmacocinéticas: Enzimas



# Status nutricional e interações medicamentosas

## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

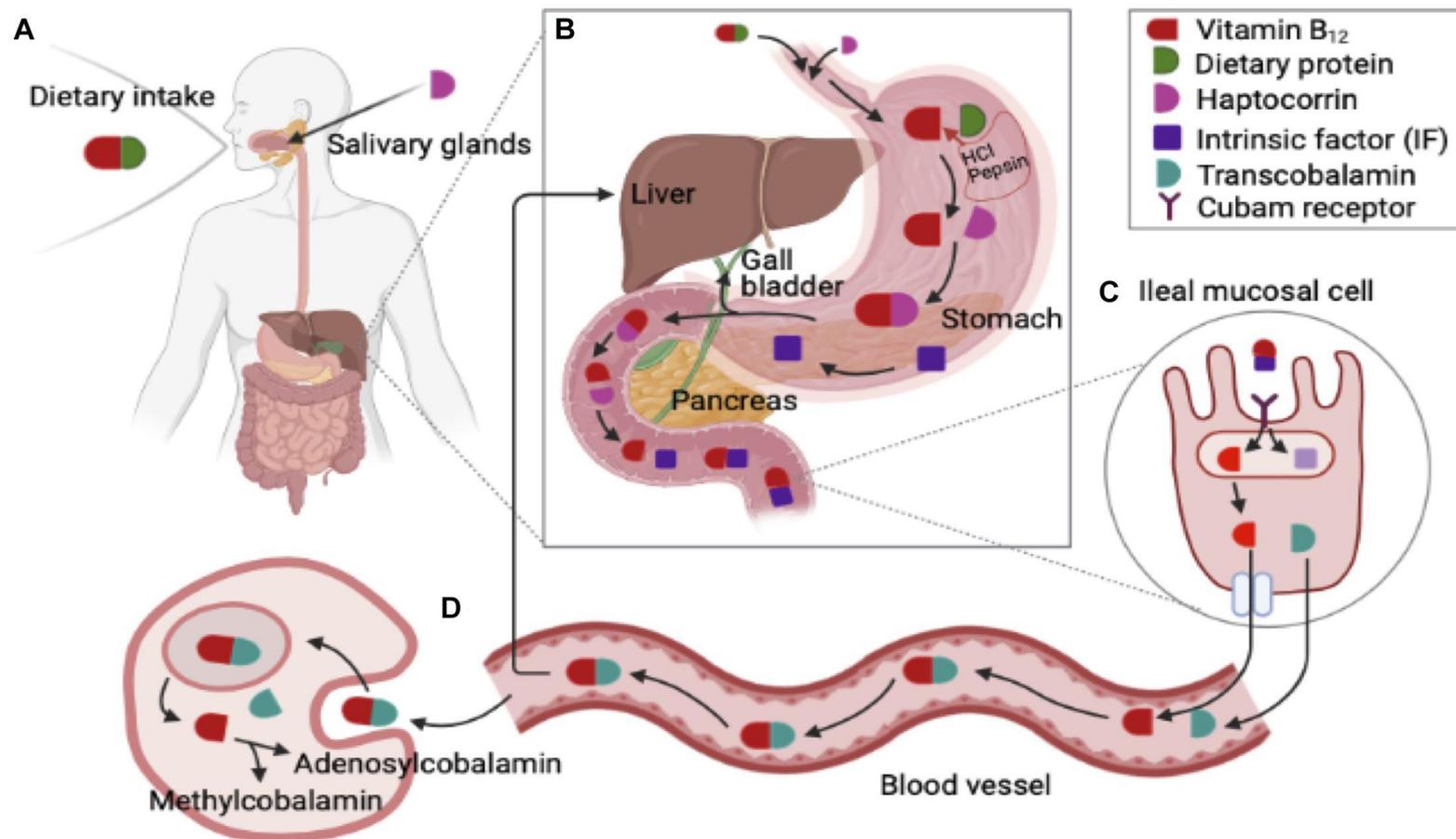


# Status nutricional e interações medicamentosas

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Cobalamina

Inibidores da bomba de H<sup>+</sup>: inibição da ativação do fator intrínseco

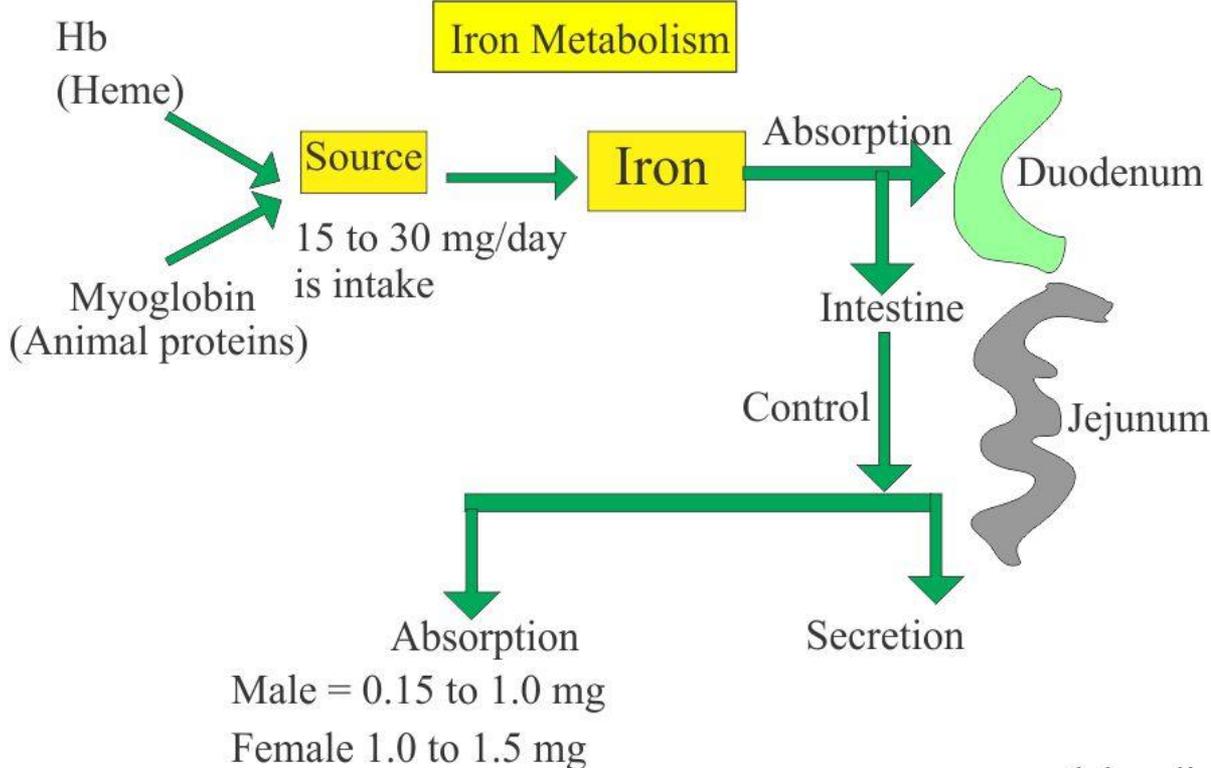


# Status nutricional e interações medicamentosas

## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Ferro

Inibidores da bomba de H<sup>+</sup>: aumento do pH gástrico



O íon ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) é oxidado em férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) em  $\text{pH} > 6$ , que consiste em uma forma insolúvel.

O ambiente ácido permite a redução do  $\text{Fe}^{3+}$  em  $\text{Fe}^{2+}$  por redutases férricas, permitindo o transporte do  $\text{Fe}^{2+}$  para os enterócitos.

# Status nutricional e interações medicamentosas

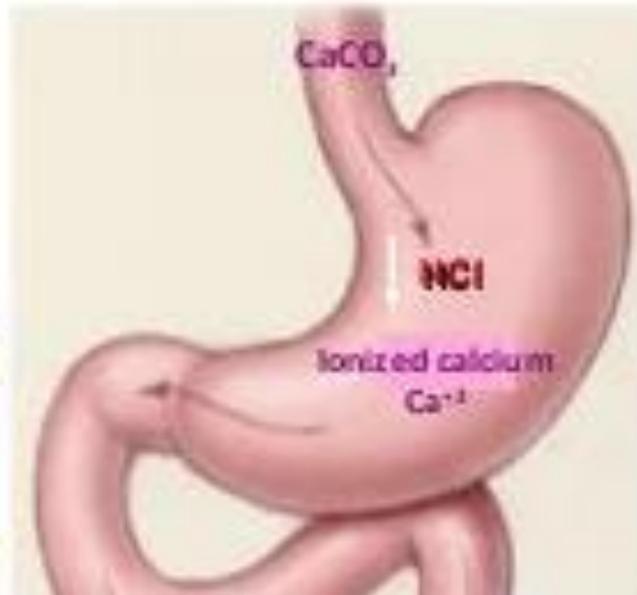
## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

### Cálcio

### Inibidores da bomba de H<sup>+</sup>: aumento do pH gástrico

Calcium Carbonate  
Ca citrate maleate

Dissociate in stomach into  
calcium ions



A maioria dos sais de cálcio é dissolvida em pH ácido e a absorção ocorre principalmente no intestino delgado.

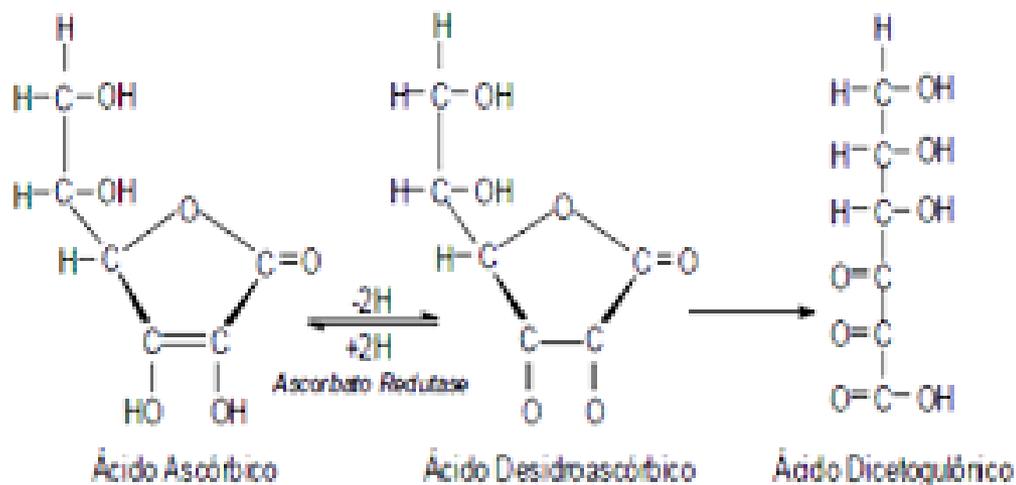
Inibidores da bomba de prótons reduzem a ionização do carbonato e do fosfato de cálcio, reduzindo a absorção desse micronutriente.

# Status nutricional e interações medicamentosas

## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

### Vitamina C

### Inibidores da bomba de H<sup>+</sup>: aumento do pH gástrico



A vitamina C é oxidada em ácido dehidroascórbico (DHAA) no estômago em uma reação reversível.

Porém, em pH > 4, a hidroxilação do DHAA em ácido 2,3-diketogulônico é favorecida.

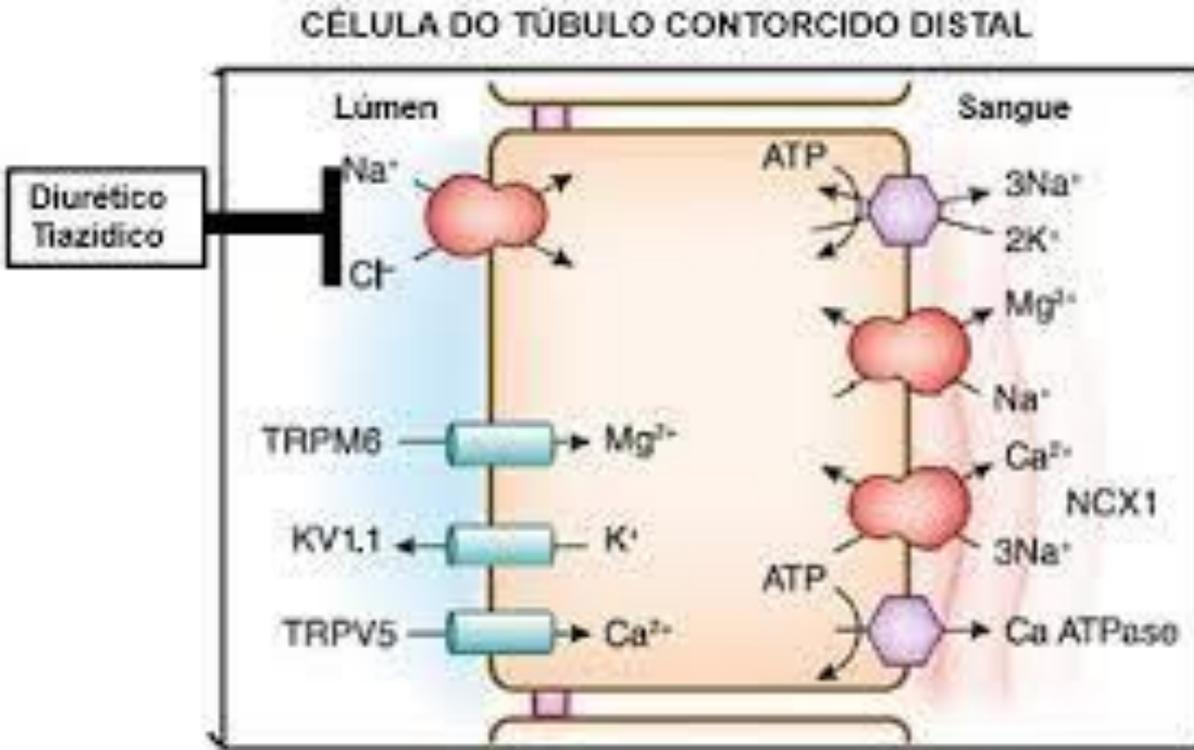
O ácido 2,3-diketogulônico não pode ser convertido novamente em DHAA e é eliminado pela bile,

# Status nutricional e interações medicamentosas

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Magnésio

Diuréticos tiazídicos (HCT)



Pacientes idosos são mais susceptíveis a hipomagnesemia, que frequente mente está associada com a hipocalcemia

# Status nutricional e interações medicamentosas

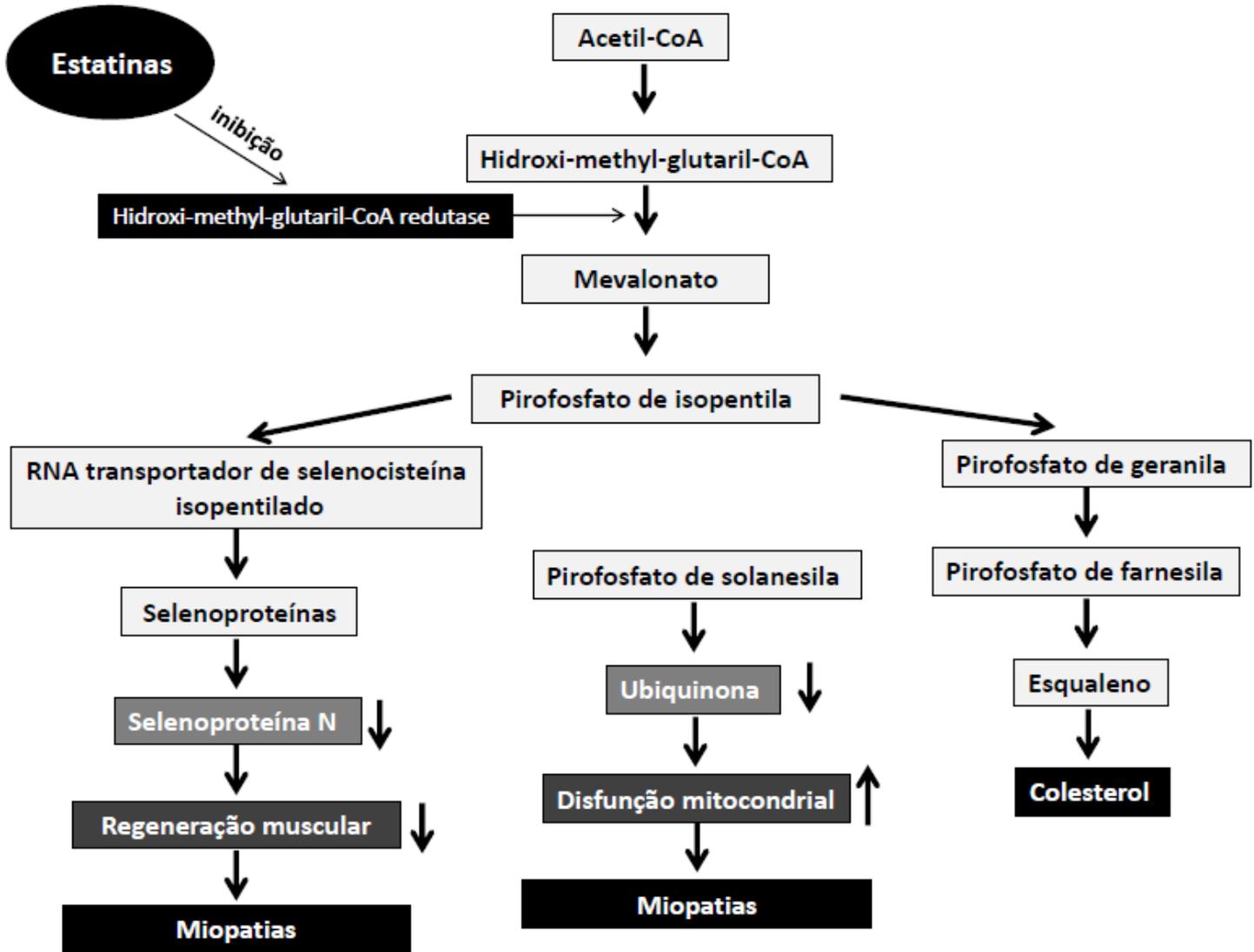
## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

**Estatinas**

**Selênio**

**Ubiquinona**

**Vitamina D**

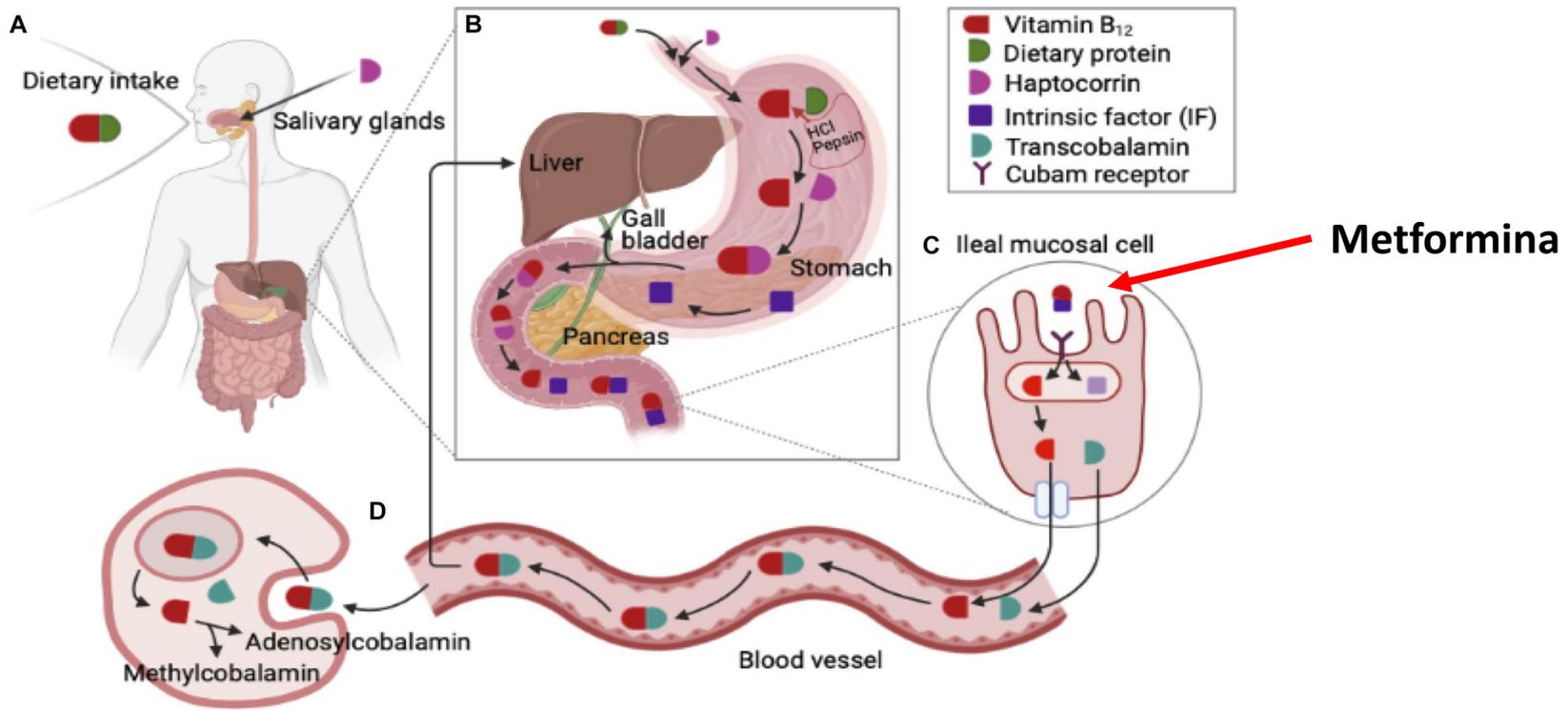


# Status nutricional e interações medicamentosas

**Metformina**

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

**Cobalamina**

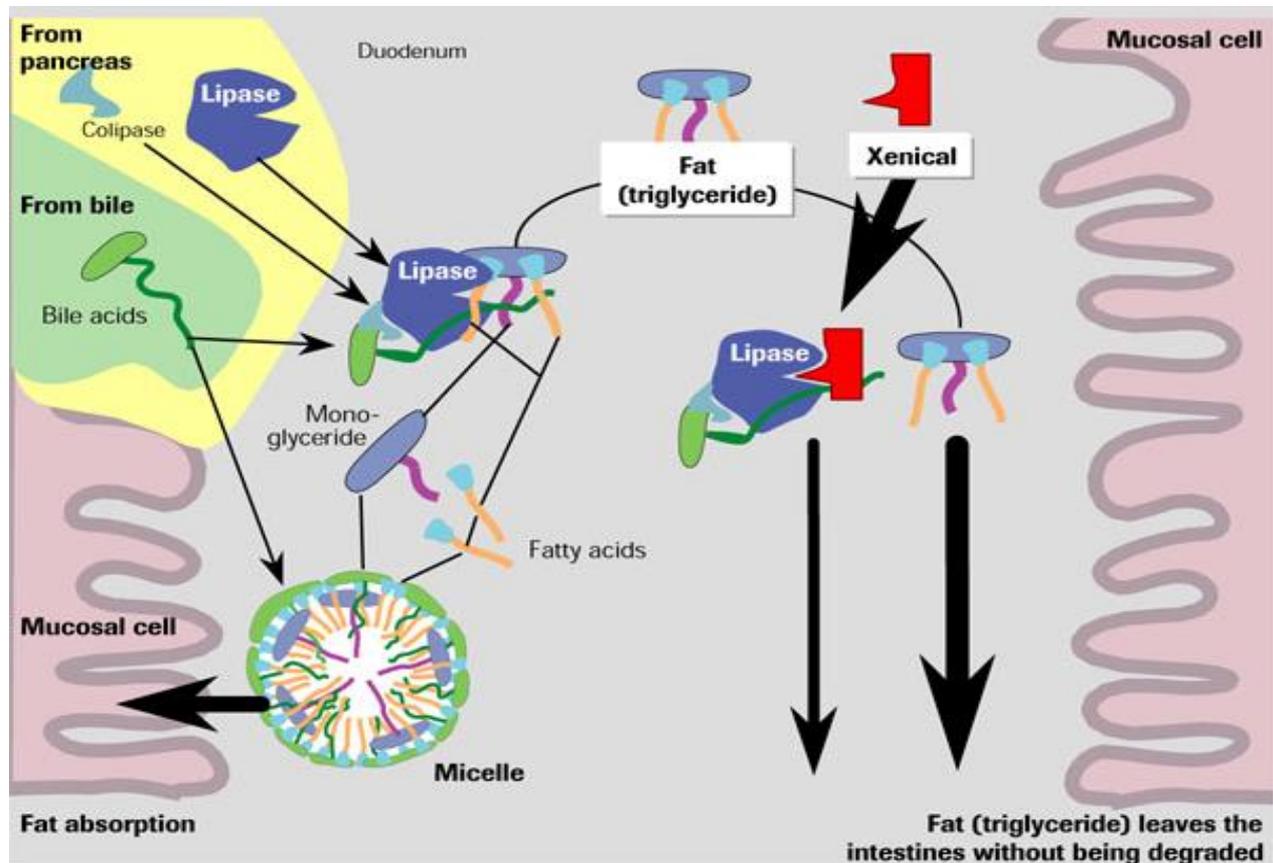


# Status nutricional e interações medicamentosas

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Vitamina A  
Vitamina D

**Orlistate:** redução da biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis



# Atividade

**Recordatório alimentar das últimas 3 refeições**

**Suponha que você faça uso de:**

**Metformina, Valsartana+HCT, Sinvastatina e Levotiroxina**

**Haveria interação fármaco-nutriente? Qual seria?**

**Qual a orientação para minimizá-la?**