



Aspectos das interações fármacos-nutrientes

Renato Heidor

▣ INTRODUÇÃO

Fármacos são compostos sintéticos ou obtidos de seres vivos, como animais, plantas ou microrganismos. Apresentam estrutura química conhecida e quando administrados a um organismo modificam determinada função biológica. Diferem dos nutrientes e dos compostos bioativos dos alimentos, pois não são constituintes da dieta, apesar de que alguns suplementos de minerais e vitaminas possam ser considerados fármacos. Medicamentos são preparações farmacêuticas que apresentam um conjunto de compostos além do fármaco. Substâncias como diluentes, aglutinantes, lubrificantes, edulcorantes, desagregantes e conservantes geralmente compõem o medicamento, sendo denominados adjuvantes. Quando o medicamento é sólido, como comprimidos e cápsulas, os adjuvantes são denominados de excipientes; no caso de xaropes e suspensões, recebem o nome de veículo. O medicamento também pode conter mais de um fármaco associado.⁶⁵

Em relação às propriedades físico-químicas, os fármacos podem ser lipofílicos ou hidrofílicos, ou seja, solúveis em meio lipídico ou em meio aquoso, respectivamente. Podem ainda ser classificados em ácidos fracos ou bases fracas. Fármacos com características de base fraca são bem dissolvidos em ambientes ácidos, en-

quanto os que são ácidos fracos apresentam melhor dissolução em meio básico.³³

A absorção de fármacos administrados por via oral envolve o transporte da molécula através de membranas celulares fosfolipídicas. Geralmente o transporte do fármaco pelas membranas ocorre por difusão da sua molécula na forma não ionizada. Porém, as diferentes regiões do trato gastrointestinal, como estômago e intestino delgado, apresentam valores distintos de pH. Assim, fármacos com a característica de ácidos fracos geralmente são absorvidos no estômago, em consequência da reduzida ionização desse tipo de molécula em meio ácido, enquanto os que são bases fracas são mais bem absorvidos no intestino, uma vez que o ambiente alcalino favorece a forma não ionizável da molécula (Figura 52.1). A maioria dos fármacos são bases fracas.³³ A absorção de fármacos também pode ser mediada por proteínas específicas. Proteínas carreadoras estão envolvidas com a difusão do fármaco pela membrana celular em um processo termodinamicamente favorável, ou seja, sem a necessidade de energia. Se a concentração do fármaco excede o número de carreadores, o processo de transporte torna-se saturado. Proteínas transportadoras por captação (*uptake proteins*) estão envolvidas com o transporte do fármaco do meio externo pela membrana celular para o interior da célula em

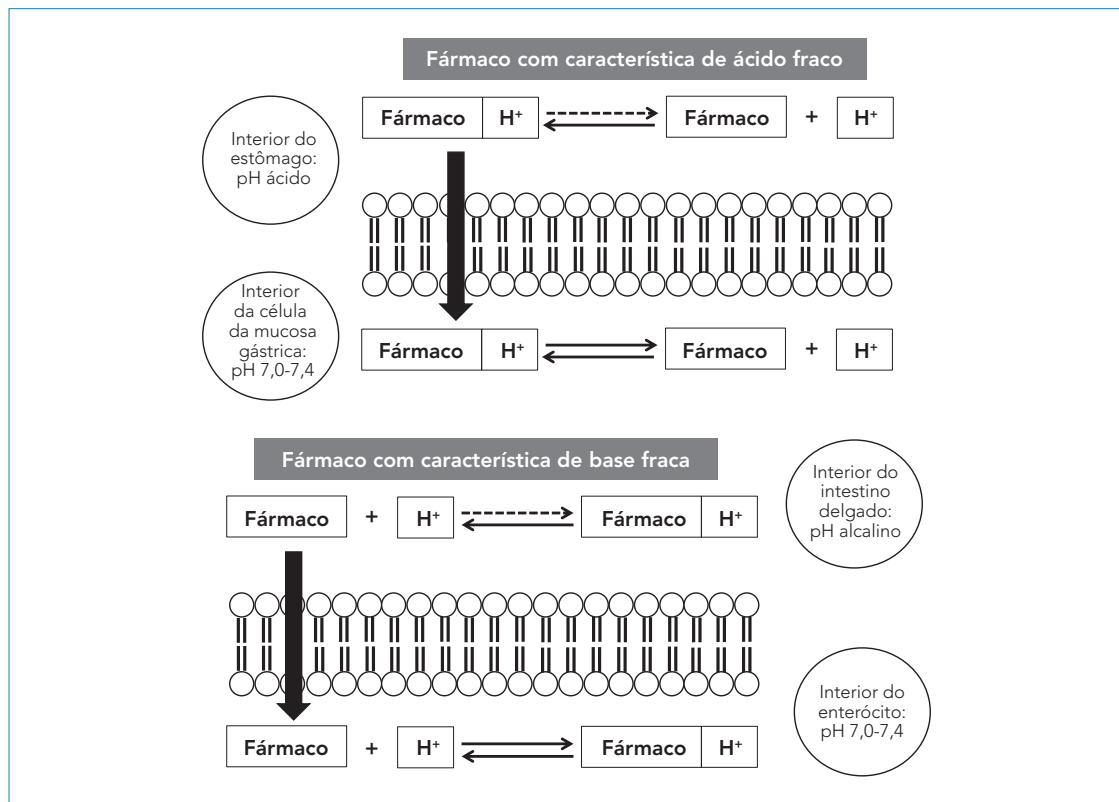


FIGURA 52.1 Dissolução de fármacos de acordo com o pH. A molécula de um fármaco pode ser considerada um ácido de Brønsted-Lowry (doador de H^+) ou uma base (receptor de H^+). Um ácido fraco é pouco ionizável, principalmente em pH ácido, como no interior do estômago. A forma não ionizada é preferencialmente absorvida por difusão pela membrana da mucosa gástrica. No interior da célula da mucosa gástrica, o pH é próximo de 7, favorecendo, em parte, a ionização do fármaco absorvido. Fármacos com característica de base fraca também apresentam ionização reduzida, mas, neste caso, a ionização ocorre recebendo íons H^+ . Assim, o fármaco não ionizado é preferencialmente absorvido por difusão pelo enterócito. No meio intracelular pode ocorrer a ionização do fármaco.

um processo que pode ser termodinamicamente favorável ou não. Já as proteínas transportadoras por efluxo (*efflux proteins*) são responsáveis pelo transporte do fármaco do interior da célula para o meio extracelular. Geralmente o transporte de efluxo ocorre em condições termodinamicamente desfavoráveis, ou seja, necessita de energia proveniente de reações bioquímicas acopladas, como a que converte ATP em cAMP, catalisada Na^+/K^+ ATPases. Tanto os carreadores como as proteínas transportadoras por captação e por efluxo estão distribuídos em diferentes tecidos, não estando limitados somente ao trato gastrointestinal. Assim, células do sistema nervoso, rins, fígado, coração etc. tam-

bém apresentam proteínas envolvidas no transporte de fármacos.⁶⁵

Após a absorção pelas células da mucosa do trato gastrointestinal, o fármaco alcança os capilares venosos. A drenagem venosa do estômago e intestino direciona o fluxo sanguíneo para o fígado e em seguida para o coração. O fígado é o principal sítio para reações de biotransformação de fármacos, ou seja, produzem metabólitos solúveis em meio aquoso, facilitando a excreção dessas moléculas pela urina. Em alguns casos, as reações de biotransformação convertem uma molécula inativa em metabólito com ação farmacológica, como no caso dos pró-fármacos. As reações de biotrans-

formação dos fármacos são classificadas em reações de fase I ou de fase II. Os sistemas enzimáticos responsáveis pelas reações de fase I estão localizados principalmente no retículo endoplasmático enquanto os de fase II estão presentes no citoplasma. Além dos hepatócitos, células do trato gastrointestinal, rins e pulmões apresentam importante atividade enzimática relacionada com a biotransformação de fármacos.³³

As reações de fase I introduzem ou expõem um grupo funcional, modificando a atividade farmacológica da molécula. Assim, pode ocorrer a diminuição (bioinativação), aumento (bioativação) ou manutenção da atividade do fármaco. As reações de fase I envolvem oxidação, redução e hidrólise do fármaco, resultando em metabólitos hidroxilados. Em uma situação ideal, os metabólitos produzidos pelas reações de fase I são utilizados como substratos para as biotransformações de fase II. Porém, dependendo da estrutura química, o fármaco pode ser metabolizado diretamente por enzimas de fase II sem a biotransformação pelo sistema enzimático de fase I (Figura 52.2).^{33,65}

O principal sistema enzimático de biotransformação de fase I em seres humanos é o do citocromo P450 (CYP450 ou CYP), que consiste em monoxigenases que transferem um átomo de oxigênio para o fármaco, produzindo um metabólito oxigenado e água. A atividade enzimática das CYP depende da NADPH-CYP redutase, que transfere elétrons da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) para a CYP. O sistema enzimático das CYP apresenta diversos constituintes, sendo classificado em famílias, subfamílias e isoformas (Figura 52.3). As famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são responsáveis pela biotransformação da maioria dos fármacos de uso clínico em seres humanos, destacando-se as isoformas CY3A4 e CYP3A5, responsáveis por mais de 50% das reações de metabolização de interesse farmacológico.⁹

As reações de fase II são denominadas de conjugação. Essas biotransformações geralmente produzem um metabólito sem atividade farmacológica, ou seja, inativo. A transferência do ácido glicurônico consiste na reação de conjugação mais importante. Ela é catalisada por enzimas da família difosfato de uridina glicuronono-

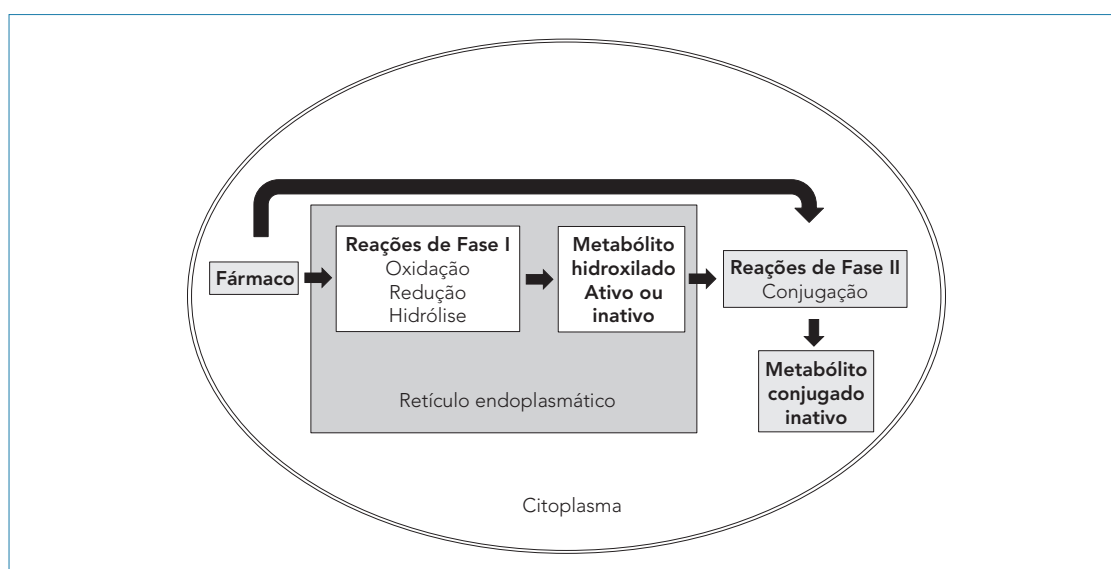


FIGURA 52.2 Biotransformações enzimáticas de fármacos. As reações de fase I ocorrem principalmente no retículo endoplasmático enquanto as de fase II são citoplasmáticas. Os produtos das reações de fase I são utilizados na fase II. Porém, dependendo da estrutura química, o fármaco pode ser metabolizado diretamente por enzimas de fase II sem a biotransformação pela fase I.

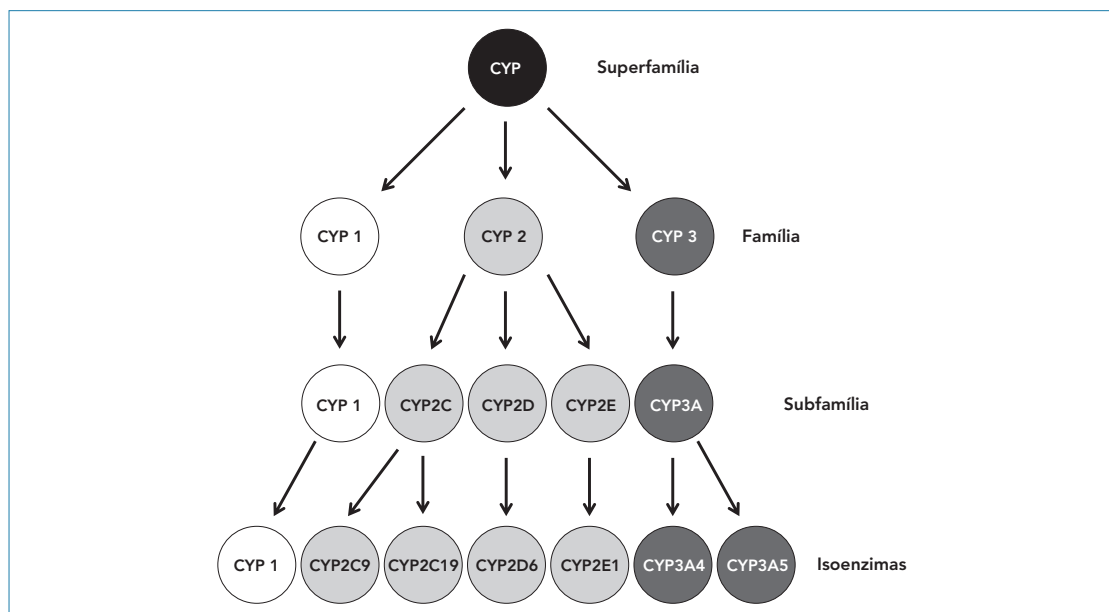


FIGURA 52.3 Classificação do sistema enzimático das CYP.

siltransferases (UGTs) formando glicuronídeos solúveis em água ou na bile. Além de fármacos e compostos estranhos ao organismo, as reações catalisadas pela UGTs também utilizam como substratos esteroides endógenos, vitaminas lipossolúveis e ácidos biliares, além da bilirrubina.³³

A biodisponibilidade (F) refere-se à fração de uma dose de fármaco que tem acesso à circulação sistêmica. Por definição, fármacos administrados por via intravenosa apresentam $F = 1$. Porém, fármacos administrados por via oral necessitam ser absorvidos pelas células da mucosa do trato gastrointestinal, fenômeno que depende da estrutura da molécula e de eventuais proteínas transportadoras. Além disso, são submetidos ao efeito de primeira passagem, ou seja, após a absorção pelo trato gastrointestinal, a fração que atinge a circulação sistêmica é limitada pelas reações de biotransformação, tanto no trato gastrointestinal como no fígado.⁶⁵

Após o efeito de primeira passagem, as moléculas do fármaco no interior dos vasos sanguíneos podem estar associadas ou não às proteínas plasmáticas. A ligação reversível entre fármaco e proteína dá origem ao complexo fármaco-proteína. A forma livre, ou não

ligada às proteínas do plasma, constitui o estado farmacologicamente ativo do fármaco (Figura 52.4). Porém, em algumas situações, o complexo fármaco-proteína influencia a duração do efeito farmacológico. Isso ocorre em virtude da absorção reduzida e atividade farmacológica do complexo no tecido-alvo. Além disso, a filtração glomerular do complexo fármaco-proteína é limitada, reduzindo a excreção das moléculas do fármaco pela urina.⁶⁵

Pela circulação sanguínea, o fármaco é distribuído em diferentes compartimentos do organismo, incluindo células do tecido-alvo e de outros órgãos, o plasma, o líquido intersticial e o líquido extracelular. O tecido adiposo também é um importante local para o acúmulo de fármacos, especialmente os lipofílicos. Ossos também podem consistir em locais para armazenamento de determinados fármacos, como as tetraciclina, que apresentam ação antimicrobiana. Independente do compartimento, o fármaco pode apresentar-se na forma livre ou ligada, porém somente a forma livre apresenta a capacidade de ser transportada de um compartimento a outro.⁶⁵

A administração oral de fármacos é a mais conveniente e geralmente é a mais segura para

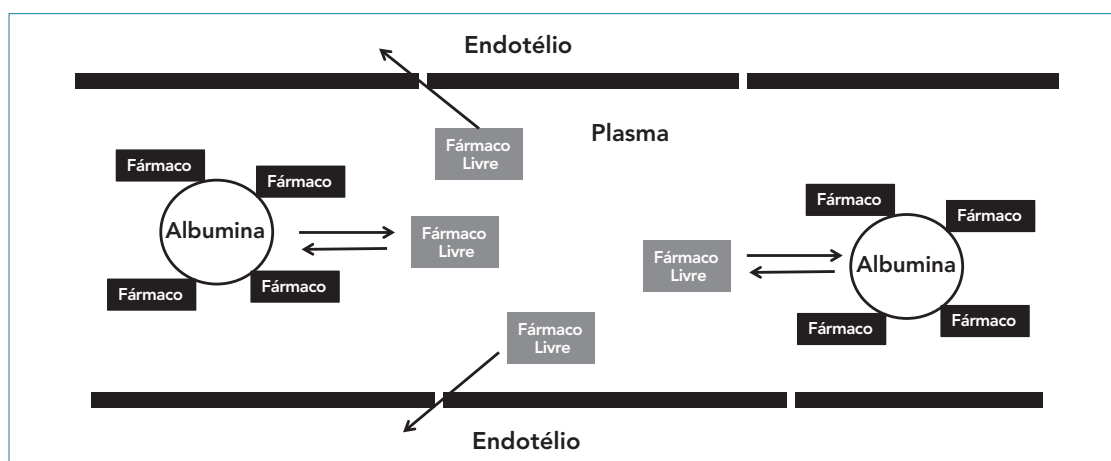


FIGURA 52.4 Transporte do fármaco pela corrente sanguínea. As moléculas do fármaco podem estar associadas ou não às proteínas plasmáticas como a albumina. A ligação reversível entre fármaco e proteína dá origem ao complexo fármaco-proteína. Porém, o fármaco é ativo e absorvido quando ele está livre, ou seja, não ligado às proteínas plasmáticas.

o paciente. A desvantagem dessa via seria a limitação da absorção em virtude das características físico-químicas que influenciariam a desintegração, desagregação e a dissolução do medicamento. A irritação da mucosa gastrintestinal e irregularidades da absorção ou propulsão por interações com outros fármacos ou com alimentos devem ser consideradas na administração de medicamentos por via oral. Alguns fármacos podem ser ainda inativados pela ação de enzimas digestivas ou, ainda, pelo pH reduzido no ambiente ácido. Além disso, a administração de medicamentos por via oral necessita da cooperação do paciente, evento crítico quando se trata de crianças e idosos.⁹

O aumento da expectativa de vida, fenômeno praticamente global, está associado com maior número de doenças na população. Dessa forma, os idosos constituem o grupo populacional que mais consome medicamentos. Em virtude da presença de comorbidades e multimorbidades durante o envelhecimento, o uso de medicamentos por idosos geralmente ocorre de forma simultânea em um processo definido como polifarmacoterapia,³¹ que é também uma abordagem utilizada para o tratamento de doenças crônicas, independentemente da faixa etária.¹³ Tal estratégia pode ser a única alternativa para tratamen-

to do paciente e deve ter os efeitos adversos monitorados adequadamente. A polifarmacoterapia inadequada resulta em efeitos adversos que são responsáveis por 5% das internações hospitalares na Europa. Pelo menos 20% dos pacientes internados apresentam pelo menos um efeito adverso decorrente a polifarmacoterapia hospitalar.³¹

As interações medicamento-alimento podem modificar a eficácia de um fármaco administrado por via oral ou de um nutriente, comprometendo o estado nutricional do paciente, especialmente aquele mais susceptível, como o idoso e o portador de doenças crônicas. Variações genéticas em proteínas envolvidas no transporte e absorção de fármacos e/ou nutrientes além dos polimorfismos em enzimas do metabolismo de fármacos também predispõem o indivíduo a apresentar deficiência nutricional ou não responder adequadamente ao tratamento farmacológico.⁹

TIPOS DE INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES

As interações fármacos-nutrientes podem ser classificadas como farmacêuticas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas (Figura 52.5).¹⁰ As interações farmacêuticas envolvem modificações físico-químicas que ocorrem antes da

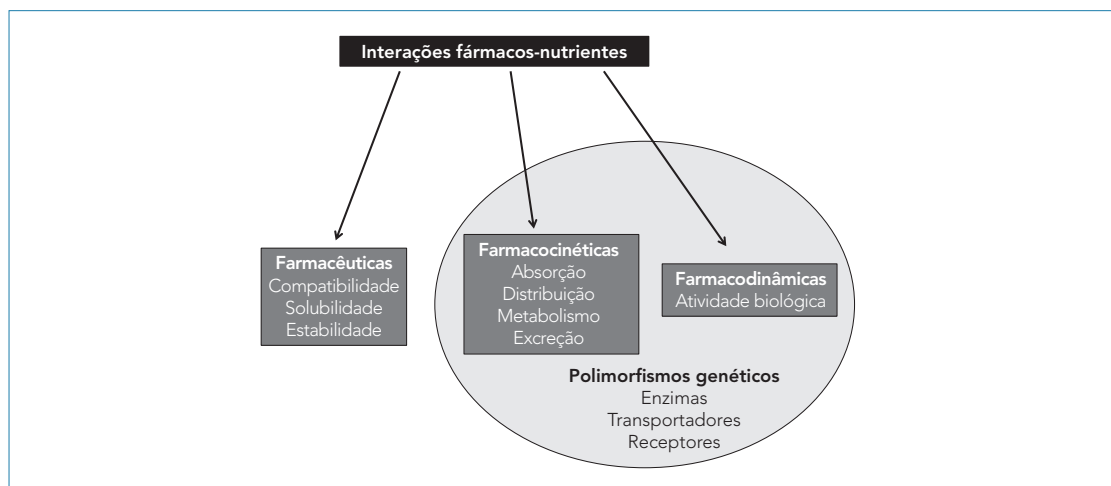


FIGURA 52.5 Tipos de interações entre fármacos e nutrientes. As interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas também são susceptíveis aos polimorfismos genéticos, que influenciam a absorção, metabolização e a atividade biológica tanto do fármaco como do nutriente.

absorção, tanto do fármaco como do nutriente. Geralmente é caracterizada pela formação de produtos não absorvíveis em virtude de incompatibilidade, insolubilidade ou instabilidade do medicamento ou alimento quando administrados em associação ou por sonda enteral. Por exemplo, a biodisponibilidade do ciprofloxacino, um antimicrobiano, é reduzida na presença de íons polivalentes, em razão da formação de quelatos. A administração desse fármaco deve ocorrer pelo menos 1h antes ou 4h após o consumo de laticínios.¹⁰

Tanto as atividades terapêuticas do fármaco como o efeito fisiológico dos nutrientes estão envolvidas nas interações farmacodinâmicas. Biomarcadores qualitativos ou quantitativos indicam a atividade do fármaco ou do estado nutricional e permitem classificar a interação que pode ser aditiva ou antagonista. A interação farmacodinâmica aditiva pode ocorrer com a administração de varfarina, um anticoagulante, concomitantemente ao consumo de vitamina E, que aumenta o risco de hemorragias. O mesmo fármaco em associação com a vitamina K consiste em uma interação farmacodinâmica antagonista.¹⁰

As interações farmacocinéticas modificam características relacionadas à disposição de

compostos ingeridos, ou seja, absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco ou nutriente. Para a avaliação da farmacocinética, parâmetros como meia-vida ($T_{1/2}$), biodisponibilidade, tempo de alcance da concentração máxima (t_{max}) e área abaixo da curva de concentração *versus* tempo (AUC) são geralmente utilizados tanto para fármacos como para nutrientes.²⁰

Meia-vida ($T_{1/2}$) é o tempo em que a concentração, geralmente plasmática, de um composto é reduzida pela metade. Normalmente é utilizada para indicar a velocidade de remoção ou depuração do fármaco ou nutriente pelo organismo. A biodisponibilidade oral geralmente é o parâmetro mais importante, sendo influenciada pelas interações fármacos-nutrientes, ainda que a velocidade de absorção, depuração metabólica e distribuição tecidual dos compostos também possam ser modificadas. O parâmetro t_{max} é utilizado para determinar o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima de um determinado composto ingerido. O parâmetro AUC é utilizado para refletir a exposição total do paciente a um medicamento ou alimento e é influenciado pela biodisponibilidade oral, depuração e pela taxa de absorção.²⁰

As interações farmacocinéticas envolvem transportadores e enzimas, que são necessários para a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos. Porém, nutrientes também são substratos para a maioria dessas enzimas e transportadores. Assim, essas proteínas constituem um importante sítio para interações entre fármacos e nutrientes.¹⁰

▣ INGESTÃO DE MEDICAMENTOS COM ALIMENTOS

Princípios gerais

Existem várias razões para o consumo de medicamentos durante uma refeição. A adesão a um tratamento farmacológico ocorre, para muitos indivíduos, quando o horário para o consumo da medicação coincide com os das refeições. Alguns fármacos são irritantes para a mucosa do trato gastrointestinal, principalmente a do estômago. Assim, a administração do medicamento com alimento ou com algum tipo de líquido poderia reduzir o efeito colateral. Para alguns fármacos, a administração em conjunto com as refeições altera a absorção oral e, possivelmente, a eficácia terapêutica quando comparado com o uso da medicação em jejum com a ingestão de água.²⁰

Medicamentos na forma sólida, como comprimidos ou cápsulas, precisam ser dissolvidos para liberarem o fármaco no estômago. Após a dissolução da forma farmacêutica, o esvaziamento gástrico permite a passagem do fármaco para o intestino delgado, local onde ocorre a absorção, salvo raras exceções. A presença de alimentos no trato gastrointestinal estimula as secreções gástricas e intestinais, que em princípio favorecem a dissolução do medicamento.^{10,20}

A velocidade de absorção de um fármaco, medida pelo $t_{máx}$ pode ser modificada quando o medicamento é ingerido durante as refeições. Geralmente, o alimento reduz o $t_{máx}$ de um medicamento, porém sem modificar a exposição

do paciente ao fármaco, mensurada pela AUC. Fármacos como metotrexato, um antimetabólito com atividade antirreumática, e verapamil, um bloqueador de canal de Ca^{2+} com atividade anti-isquêmica, antiarrítmica e anti-hipertensiva, apresentam absorção lenta quando ingeridos durante as refeições. Porém a interação desses fármacos com os alimentos não modifica a AUC quando comparados com a ingestão em jejum. Ou seja, apesar de a absorção ser mais lenta, não há queda da biodisponibilidade ou redução da atividade terapêutica dos fármacos.²⁰ Quando se verifica a redução da AUC de um fármaco quando ingerido durante uma refeição, a terapia farmacológica é ineficaz. Nesse caso, recomenda-se que o tratamento com o medicamento seja realizado em jejum. Os fármacos que devem ser administrados em jejum apresentam características químicas e físicas específicas, porém, somente com ensaios de biodisponibilidade e de bioequivalência é possível determinar se ocorre ou não interações com alimentos. O FDA (sigla em inglês para Food and Drug Administration, órgão regulador do governo americano para questões relacionadas com medicamentos e alimentos entre outras) preconiza que as interações sejam avaliadas em condições extremas, ou seja, com uma refeição hiperlipídica (Figura 52.6).¹⁰

Medicamentos e refeição hiperlipídica

A gordura presente nos alimentos apresenta a capacidade de retardar o esvaziamento gástrico, pelo estímulo para a liberação de colecistocinina. Além disso, esse hormônio induz a secreção biliar e reduz a motilidade do trato gastrointestinal. Esses fatores favorecem a captação de moléculas lipofílicas e aumentam o tempo de contato desses compostos com os enterócitos localizados no intestino delgado. Dessa forma, nutrientes e fármacos lipofílicos têm a absorção favorecida.²⁰

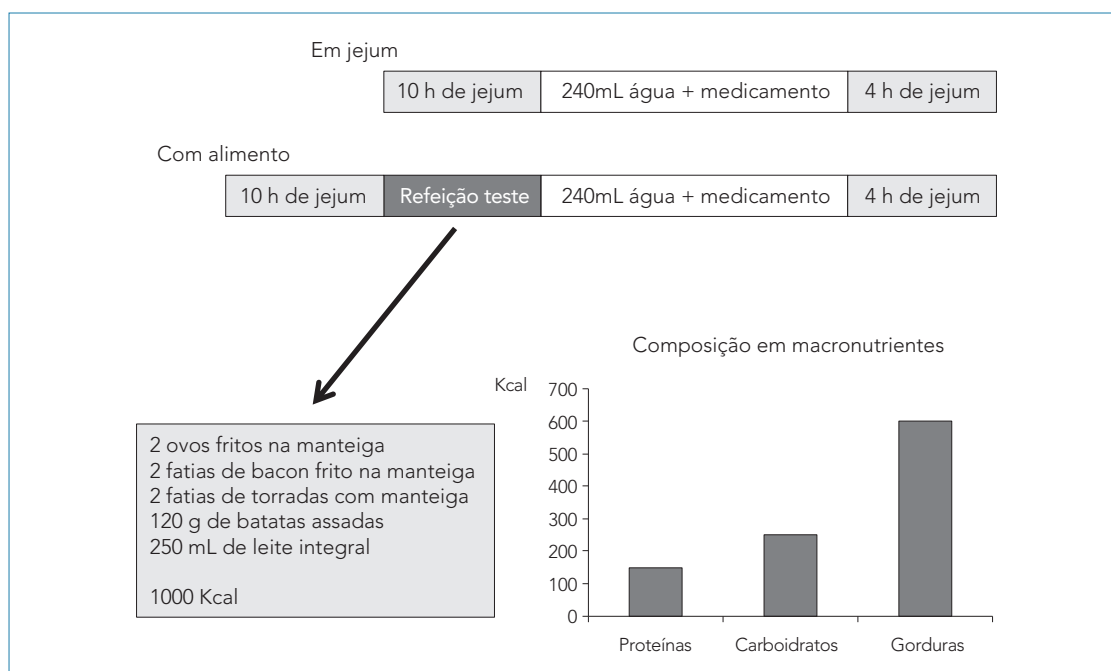


FIGURA 52.6 Exemplo de teste de interação entre o medicamento e uma refeição hiperlipídica. Para o jejum, considera-se 10h antes da administração do medicamento por via oral. A coleta dos fluidos corporais, como sangue e urina, é realizada em determinados períodos durante o teste, em até 4h após a administração do medicamento. Para avaliação do efeito da interação do medicamento com alimento, após o jejum, é fornecida uma refeição padronizada em conteúdo energético e na distribuição dos macronutrientes. A figura representa um exemplo de refeição hiperlipídica. O medicamento é fornecido após 30 min do término da refeição e a coleta dos fluidos corporais ocorre até 4h após a administração do medicamento. A concentração do fármaco no sangue obtida nas diversas coletas é determinada geralmente por cromatografia líquida de alta eficiência ou por cromatografia a gás acoplada a detectores de massa. Com os resultados é possível obter um gráfico da concentração do fármaco *versus* tempo, em que os parâmetros farmacocinéticos como a meia-vida, biodisponibilidade e tempo de alcance da concentração máxima são obtidos. A comparação desses parâmetros entre a administração do fármaco em jejum e com a refeição possibilita avaliar se ocorre ou não interações.

Após o esvaziamento gástrico, a secreção biliar favorece a solubilização e a dissolução de fármacos lipofílicos. Além disso, é responsável pela formação das micelas, um mecanismo de transporte de compostos lipídicos pelo intestino delgado. A secreção biliar pode modificar a concentração de sais biliares que alteram a permeabilidade da membrana do enterócito. Esse processo favorece a absorção de fármacos por via paracelular.²⁰ Entretanto, sais biliares podem formar micelas com o fármaco compartimentalizado em seu interior, que resulta em menor fração da molécula livre para a absorção. Esse efeito é evidente para fármacos hidrofílicos, em razão do caráter anfifílico da micela.¹⁶

Após a absorção dos lipídios, ácidos graxos podem ser incorporados em triacilgliceróis que são transportados pela corrente sanguínea ou pelos vasos linfáticos na forma de lipoproteínas, tais como o quilomícrom e o VLDL (sigla do inglês *very low density lipoprotein*, lipoproteína de densidade muito baixa). Esse processo ocasiona hiperlipidemia aguda, que pode modificar a farmacocinética de moléculas lipofílicas.²⁴ Assim, fármacos lipofílicos podem estar associados ao quilomícrom e ao VLDL em diferentes locais, como nos enterócitos, espaço intercelular, linfa e plasma. Se a captação de compostos lipofílicos pelos quilomícrons ocorre no interior dos enterócitos e

estes alcançam o sistema linfático, o padrão do metabolismo de primeira passagem dos fármacos será diferente daquele que ocorre quando a lipoproteína é transportada pelo sangue.⁴⁶

Medicamentos e refeição hiperproteica

Uma refeição hiperproteica aumenta o fluxo sanguíneo nos vasos que irrigam o trato gastrintestinal, que pode ocasionar o aumento na absorção de fármacos.²⁰ Porém, os produtos finais da digestão de proteínas no trato gastrintestinal necessitam de transportadores para serem captados pelos enterócitos, que também são utilizados para a absorção de fármacos com estrutura similar a aminoácidos ou peptídeos. Dessa forma, há uma competição entre os produtos da digestão de proteínas com o fármaco. Por exemplo, o precursor metabólico da dopamina, levodopa, utilizado para o tratamento da doença de Parkinson, necessita da proteína de captação PepT1 (sigla do inglês *peptide transporter 1*) para ser absorvido pelo enterócito. Porém, a PepT1 pode ser inibida por competição de alguns aminoácidos e peptídeos com a levodopa, em virtude da similaridade estrutural, reduzindo a biodisponibilidade do fármaco. A transposição da barreira hematoencefálica também pode ser um local de competição da levodopa com aminoácidos, sugerindo que a administração do fármaco não deve ser concomitante com refeições hiperlipídicas.⁸⁰ Antimicrobianos que contêm o anel beta-lactâmico, como a cefalexina, também podem ter a biodisponibilidade reduzida quando administrada com refeições hiperproteicas por causa da competição pela absorção com determinados peptídeos.⁷⁴

Gabapentina, um anticonvulsivante utilizado para tratamento da epilepsia e dores neuropáticas, tem aumento da sua absorção após refeições hiperproteicas, conforme demonstrado em voluntários saudáveis que receberam a dose única de 600 mg do fármaco em jejum e

após uma refeição com 80 g de proteína (4,1 g de fenilalanina, 8,2 g de leucina e 4,2 g de isoleucina), 54 g de carboidratos e 9 g de gorduras.²⁵ Porém, estudo *in vitro* demonstrou que a leucina e a fenilalanina competem pelos mesmos transportadores da gabapentina.⁷⁶ Dessa forma, aventou-se que a ingestão de alimentos hiperproteicos poderia estimular a expressão de proteínas envolvidas com o transporte de peptídeos e aminoácidos.²⁵ Em estudo posterior, pacientes epiléticos receberam doses únicas de 400 mg ou 800 mg de gabapentina em jejum ou após uma refeição com 70 g de proteínas. Os resultados desse estudo sugerem que a absorção da gabapentina não é modificada pela quantidade de proteínas da refeição.⁷

Medicamentos e refeição com elevada quantidade de fibras alimentares

A presença de fibras alimentares no trato gastrintestinal aumenta a adsorção de ácidos biliares, e dessa forma reduz a absorção de fármacos lipofílicos.²⁰ Por exemplo, o fármaco antirretroviral etravirina, utilizado para o controle do vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla do inglês *human immunodeficiency virus*), apresenta aumento da biodisponibilidade quando administrado 10 min após uma refeição hiperlipídica, contendo dois ovos fritos, duas fatias de bacon, um croissant, duas fatias de pão branco com manteiga, 30 g de chocolate e uma xícara de café. Entretanto, a administração desse fármaco 10 min após uma refeição com elevada quantidade de fibras alimentares (porções de 80 g de uvas, abacaxi, pera, morango e banana, duas fatias de pão integral com geleia de frutas e 200 mL de suco de laranja) reduziu AUC quando comparada à ingestão da etravirina após o consumo de alimentos gordurosos.⁷¹

O ambiente aquoso do trato gastrintestinal é necessário para a dissolução adequada da fór-

mula farmacêutica ingerida por via oral. Assim, a capacidade das fibras alimentares em adsorver água é outro fator que pode reduzir a biodisponibilidade de fármacos. O fármaco amoxicilina, um antimicrobiano, tem sua biodisponibilidade reduzida em indivíduos que consomem refeições com elevadas quantidades de fibras, como, por exemplo, 8,4 g no café da manhã, 14 g no almoço e 13,8 g no jantar. A recomendação, nesse caso, poderia ser o ajuste da dose do fármaco pelo médico prescritor.⁵⁴ O consumo de fibras isoladas como a goma Guar também pode ter efeitos na biodisponibilidade de fármacos. Essa fibra, por apresentar solubilidade em água, é preconizada para regular as evacuações, aumento da saciedade, e redução da absorção da glicose e do colesterol, além de ser utilizada em uma variedade de alimentos industrializados. Porém, ela pode reduzir a biodisponibilidade da metformina, um fármaco hipogliceminante, conforme demonstrado em indivíduos que receberam 1.700 mg do fármaco e imediatamente depois consumiram 10 g de goma Guar dissolvida em água.²⁶

Alguns fármacos necessitam de metabolização pela microbiota intestinal. Um exemplo é a sulfasalazina, antimicrobiano com atividade anti-inflamatória, que é metabolizado por bactérias intestinais produzindo sulfapiridina (fármaco ativo) e mesalazina. Porém, *Eggerthella lenta*, residente na mucosa do cólon, apresenta enzimas que metabolizam e inativam a digoxina. Em estudo recente realizado com 271 fármacos diferentes, 176 moléculas foram metabolizadas por 76 linhagens diferentes de bactérias intestinais humanas, produzindo metabólitos farmacologicamente ativos ou não.⁸⁷ Fibras alimentares também são metabolizadas por bactérias do trato gastrointestinal. A administração de fármacos em conjunto com refeições com elevadas concentrações de fibras pode, dessa forma, resultar em uma competição em vias de biotransformação microbianas, reduzindo o efeito terapêutico do medicamento.²⁰

Medicamentos e íons divalentes

Cálcio, magnésio e ferro, dentre outros, são minerais distribuídos em laticínios, hortaliças e alimentos de origem animal. Geralmente estão na forma de cátions divalentes, como Ca^{2+} , Mg^{2+} e Fe^{2+} , que podem formar complexos ou precipitados que impedem a absorção do fármaco. Nesse sentido, o cloridrato de tetraciclina, fármaco antimicrobiano, apresenta redução de 46% da biodisponibilidade quando administrado em conjunto com uma refeição (150 mL de suco de laranja, 150 mL de café, três fatias de bacon, dois ovos fritos, uma fatia de pão branco tostado). Quando administrado com 200 mL de leite, a redução da biodisponibilidade foi de 65%. Com suplemento de ferro (300 mg de sulfato ferroso) a biodisponibilidade sofreu uma redução de 81%.⁴⁹ A recomendação para o tratamento farmacoterápico com a tetraciclina ou minociclina (antimicrobiano da mesma classe da tetraciclina) é que seja realizado em jejum.

▣ FIOLOGIA DO TRATO GASTRINTESTINAL PÓS-PRANDIAL E INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES

Viscosidade do trato gastrointestinal

A ingestão de qualquer alimento modifica o ambiente aquoso e conseqüentemente a viscosidade do trato gastrointestinal. Conforme discutido previamente, medicamentos são dissolvidos em ambiente aquoso e a recomendação de ingerir cápsulas e/ou comprimidos com água é válida.

Adultos eutróficos saudáveis apresentam, em jejum, em torno de 45 mL de fluidos aquosos no interior do estômago, de acordo com imagens de ressonância magnética. A quantidade de líquidos aumentou para 700 mL 1 h após uma refeição que consistia de 250 mL de sopa com macarrão, arroz, frango, cenoura, ba-

tata e brócolis, além de 250 mL de iogurte de frutas (900 mL de volume total da refeição após homogeneização).⁷⁰ Dessa forma, a ingestão de alimentos aumenta o conteúdo de fluidos aquosos no estômago, proporcionando um ambiente que pode facilitar a dissolução do fármaco.

Esvaziamento gástrico

O tempo em que o medicamento permanece no estômago pode influenciar na taxa de absorção do fármaco pela mucosa intestinal. Refeições sólidas hiperlipídicas tendem a reduzir a taxa de esvaziamento gástrico, ou seja, o tempo de permanência do bolo alimentar no estômago é maior. Assim, se a ingestão de um medicamento ocorrer em conjunto com lipídios, o $t_{\text{máx}}$ será maior, ou seja, haverá atraso na ação terapêutica do fármaco, quando comparado com carboidratos ou proteínas.¹⁰ A Tabela 52.1 apresenta diversos fatores que estão relacionados com a taxa de esvaziamento gástrico.

Geralmente, a ingestão de líquidos não modifica o tempo de esvaziamento gástrico, porém, a ingestão de líquidos calóricos pode aumentar o tempo de esvaziamento gástrico e, dessa for-

ma, influenciar tanto o $t_{\text{máx}}$ como até mesmo a biodisponibilidade do fármaco. Sucos ou refrigerantes, como a Coca-Cola®, podem reduzir o tempo de esvaziamento gástrico como consequência do seu conteúdo energético. Além disso, o consumo de Coca-Cola®, em virtude do caráter ácido do refrigerante, contribui para a acidificação do interior do estômago. Essas características estariam envolvidas no aumento das concentrações plasmáticas do itraconazol, um agente antifúngico com características de base fraca.⁴² Porém, o $t_{\text{máx}}$ do itraconazol com a ingestão de Coca-Cola® não foi modificado, ou seja, não houve aumento na taxa de absorção do fármaco. Como consequência do aumento das concentrações plasmáticas de determinados fármacos com características de bases fracas quando consumidos com sucos ou refrigerantes, pode ocorrer aumento da toxicidade e efeitos adversos. Assim, a recomendação é de que o consumo de medicamentos sólidos (comprimidos e cápsulas) seja realizado sempre com água e, dependendo do fármaco, em jejum ou com alimentos.

O volume de água ingerido com o medicamento também influencia na sua absorção. Por exemplo, as concentrações plasmáticas da eri-

TABELA 52.1 Fatores que podem estar relacionados com a taxa de esvaziamento gástrico.

Fator	Tipo de influência no esvaziamento gástrico
Volume de líquido ou de alimento ingerido	Geralmente, o aumento do tempo de esvaziamento gástrico é proporcional ao volume de substância ingerida.
Ácidos graxos	A redução da taxa de esvaziamento gástrico é proporcional à quantidade de ácidos graxos no estômago e ao comprimento da cadeia. Ácidos graxos insaturados são mais eficazes em reduzir a taxa de esvaziamento gástrico do que os saturados.
Aminoácidos	A redução da taxa de esvaziamento gástrico é proporcional à quantidade de aminoácidos no estômago.
Carboidratos	A redução da taxa de esvaziamento gástrico é proporcional à quantidade de carboidratos no estômago.
Alimentos líquidos ou sólidos	Líquidos aumentam a taxa de esvaziamento gástrico. Alimentos sólidos reduzem a taxa de esvaziamento gástrico.
Fármacos anticolinérgicos	Reduzem a taxa de esvaziamento gástrico.
Álcool	Reduz a taxa de esvaziamento gástrico.

tromicina, um agente antimicrobiano, aumentam em torno de 80% quando consumidas com 250 mL de água, em comparação com a administração com volume menor (20 mL).⁸¹ A maior quantidade de água ingerida, nesse caso, facilitou a dissolução do fármaco e a sua posterior absorção.

Alterações de pH no trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal apresenta gradientes de pH, inclusive no estado pós-prandial. Durante o jejum, o pH do estômago é, em média, 1,7 e no período pós-prandial aumenta para 5,0. Porém, o pH gástrico na presença de alimento não é uniforme (Figura 52.7).⁶⁴ No duodeno, os valores são de 6,1 e 6,3 para o estado de jejum e o pós-prandial, respectivamente.²² A digestão do alimento, portanto, aumenta o pH do trato gastrointestinal. Assim, para fármacos que apresentam características de base fraca, o aumento do pH pós-prandial favorece a forma não ionizada da molécula. Dessa forma, a absorção do fármaco não ionizado pela mucosa do intestino delgado é favorecida.

A estabilidade do fármaco em ambiente ácido ou alcalino pode sugerir que sua administração ocorra em jejum ou com alimentos. Para

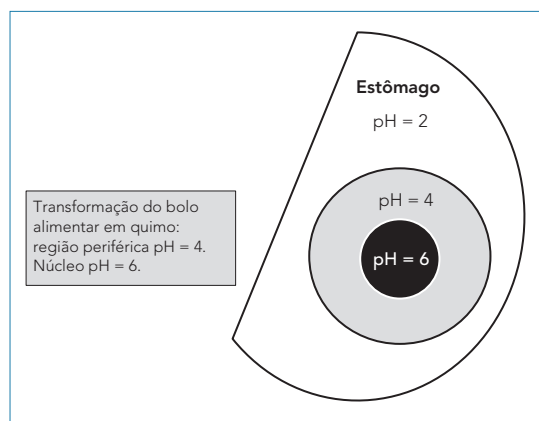


FIGURA 52.7 Variações de pH no interior do estômago. A transformação do bolo alimentar em quimo apresenta gradientes de pH, apesar do ambiente ácido no interior do estômago.

fármacos que são instáveis em ambiente ácido, a elevação do pH gástrico previne a degradação da molécula. Nesse caso, a sua administração com alimentos pode ser recomendada. Da mesma forma, fármacos podem ser instáveis em pH alcalino, podendo ser recomendada a administração em jejum. Embora a estabilidade em diferentes valores de pH seja um fator importante para avaliar se um fármaco deve ser ingerido em jejum ou não, somente os testes de biodisponibilidade e de bioequivalência, conforme discutido anteriormente, determinam como deve ser a forma ideal para a administração do medicamento.

Aumento da circulação esplâncnica

O aumento do fluxo sanguíneo do intestino delgado para o fígado é observado após uma refeição. Além dos nutrientes, fármacos ingeridos em conjunto com os alimentos são transportados eficientemente para os hepatócitos para serem metabolizados. Porém, as enzimas hepáticas podem estar saturadas em uma situação em que o fluxo sanguíneo para o fígado é demasiadamente intenso, o que ocorre após uma refeição. Nesse caso, o fármaco pode não ser adequadamente metabolizado, ocasionando aumento de efeitos tóxicos ou redução na sua biodisponibilidade. Outra situação possível é a competição de constituintes presentes nos alimentos, especialmente compostos bioativos por enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos.²⁰

Secreção biliar

Sais biliares, secretados pela vesícula biliar, são responsáveis pela formação da micela e subsequente solubilização de monoacilgliceróis e de ácidos graxos no duodeno, permitindo a absorção de lipídios pela mucosa do trato gastrointestinal. A micela proporciona o aumento da solubilidade de compostos lipofílicos, mas podem também reduzir a fração de fármaco livre na superfície da membrana.⁷⁷ A ingestão

de uma refeição hiperlipídica estimula a secreção biliar. A administração de fenitoína, um agente anticonvulsante utilizado para tratamento da epilepsia, em conjunto com uma refeição hiperlipídica, apresenta aumento de absorção, provavelmente relacionada por sua dissolução e transporte pela micela.⁵⁶

Transporte linfático

Refeições hiperlipídicas estimulam a formação de lipoproteínas que são transportadas do enterócito para o sistema linfático. Uma característica desse sistema é que o transporte da linfa não é direcionado para o fígado, mas para vasos sanguíneos com ramificações nas veias subclavianas. Assim, o transporte de fármacos pela linfa pode consistir em um mecanismo para evitar o metabolismo de primeira passagem.²⁰

A administração de ciclosporina, um imunossupressor, em conjunto com leite integral com achocolatado (240 mL), seguido por café da manhã constituído por 100 mL de café ou chá, 200 mL de suco de laranja, duas fatias de pão branco, manteiga sem sal (10 g), geleia de frutas (15 g) e uma fatia de bolo de laranja resultou em aumento na biodisponibilidade do fármaco, que poderia estar relacionado com o seu transporte pela linfa.⁶³ Nesse sentido, medicamentos que associam emulsões constituídas por triacilgliceróis de cadeia longa foram desenvolvidos para o aumento da biodisponibilidade, por exemplo, da ciclosporina (Neoral®) e do ritonavir (Novir®), um agente antirretroviral. Esses fármacos são lipofílicos e poderiam ser transportados pelo sistema linfático, em razão da presença de lipídios nas suas formulações.²⁰

▣ INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES EM SISTEMAS DE TRANSPORTE

A atividade farmacológica de medicamentos administrados por via oral depende da absorção

intestinal e distribuição para os tecidos-alvo, antes da sua eliminação e excreção por vias metabólicas no fígado e nos rins. Proteínas transportadoras de membrana facilitam ou impedem o fluxo de solutos e de solventes para o interior da célula. No caso específico dos fármacos, os transportadores de captação pertencem à família SLC (sigla do inglês *solute carrier*) com membros classificados como transportadores de cátions orgânicos (OCT, sigla do inglês *organic cations transporter*), transportadores de ânions orgânicos (OAT, sigla do inglês *organic anions transporter*), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP, sigla do inglês *organic transporting polypeptide*) e transportador de cátions orgânicos e carnitina (OCTN, sigla do inglês *organic cation/carnitine transporter*). As proteínas de efluxo estão envolvidas com a saída de fármacos da célula e pertencem à família ABC (sigla do inglês *ATP-binding cassette*). Esses transportadores utilizam a hidrólise do ATP para a retirada do fármaco da célula. Os principais membros da família ABC pertencem à subfamília da glicoproteína-P, conhecida também pela sigla ABCB e compreendem a proteína de resistência a multidrogas (MDR1, sigla do inglês *multidrug resistance protein*), proteína associada à resistência a multidrogas (MRP, sigla do inglês *multidrug resistance-associated protein*), bomba exportadora de sais biliares (BSEP, sigla do inglês *bile salt export pump*) e a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP, sigla do inglês *breast cancer resistance protein*).¹⁰ A Figura 52.8 representa a distribuição de transportadores de captação e de efluxo no enterócito e no hepatócito.

A epigalocatequina-3-galato (ECGC) é a principal catequina presente em diversos chás, como o branco, verde, preto e o oolong. Esses chás são produzidos a partir de diferentes graus de fermentação das folhas da *Camellia sinensis*, que resulta em diferentes concentrações de ECGC e de outras catequinas. Estudos *in vitro* demonstraram que o chá-verde inibe os trans-

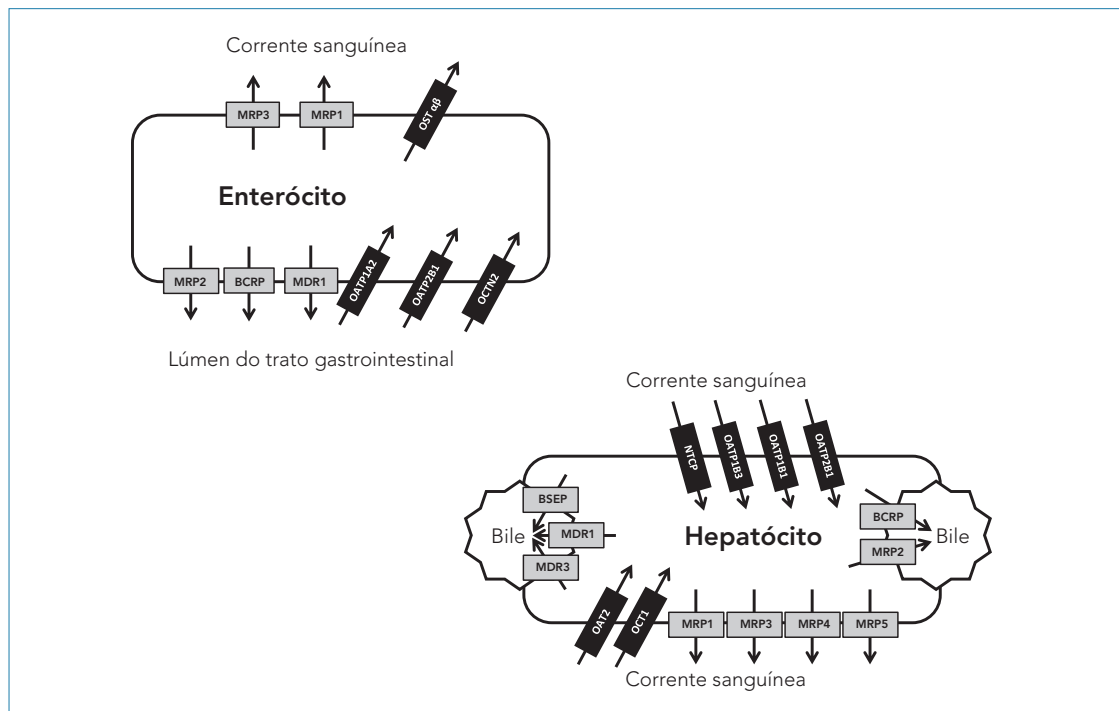


FIGURA 52.8 Exemplos de transportadores de captação e de efluxo de fármacos no enterócito e no hepatócito. Nutrientes e compostos bioativos nos alimentos também podem compartilhar esses transportadores. Geralmente os transportadores da família SLC, como os transportadores de cátions orgânicos (OCT) de ânions orgânicos (OAT), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP) e transportador de cátions orgânicos e carnitina (OCTN), são de captação. A exceção é o OST (*organic solute transporter*), que é de efluxo.

portadores OCT, como OCT1, expresso nos hepatócitos e OCT2 presente no túbulo renal, como maior intensidade do que concentrações equimolares de ECGC.^{21,44} OCT1 e OCT2 são utilizados no transporte da metformina para biotransformação hepática e excreção renal, respectivamente.⁸⁵ Assim, o consumo de chá-verde pode modificar a biotransformação e a excreção da metformina. Além dos transportadores da família OCT, o chá-verde pode inibir o transportador OATP, especificamente o do subtipo OATP1B1 expresso em hepatócitos.⁴⁴

As proteínas da família OATP são utilizadas para o transporte de diversos fármacos, inclusive do agente anti-hipertensivo atenolol e do anti-alérgico fexofenadina. Os subtipos OATP2B1 e OATP1A2 estão localizados nos enterócitos e são inibidos pelo consumo de suco de frutas, como laranja e maçã. A administração de ateno-

lol em conjunto com 200 mL de suco de laranja reduziu a biodisponibilidade do fármaco em 50%.⁵⁰ No mesmo sentido, o consumo de suco de maçã reduz a biodisponibilidade da fexofenadina em 75%.³⁹ Além do suco de laranja e de maçã, transportadores OATP2B1 e OATP1A2 são inibidos pelo suco de *grapefruit*, também conhecido no Brasil como toranja ou pomelo. O suco de pomelo também inibe o transportador OATP1B1, envolvido no transporte de algumas estatinas, fármacos utilizados para o controle do colesterol como a pravastatina e a pitavastatina.⁶

▣ INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES E ENZIMAS DE BIOTRANSFORMAÇÃO

A maioria das interações fármacos-nutrientes ocorre durante as reações de biotranfor-

mação, principalmente nos sistemas enzimáticos das CYP. A Tabela 52.2 representa a porcentagem dos fármacos prescritos atualmente que são metabolizados por isoformas das CYP.¹⁰ A indução das CYP ocasiona o aumento do metabolismo do substrato. Ou seja, se um composto que apresenta a capacidade de induzir determinada CYP for administrado em conjunto com um fármaco que pode ser metabolizado pela mesma enzima, pode ocorrer o aumento da biotransformação do substrato. O resultado pode ser a redução dos parâmetros farmacocinéticos $T_{1/2}$, F , $t_{máx}$ e AUC, ocasionando a diminuição dos efeitos farmacológicos do fármaco. No caso de pró-fármacos, ou de medicamentos que são sintetizados para que os metabólitos sejam ativos, pode ocorrer aumento dos parâmetros farmacocinéticos, e, em muitos casos, aumento dos efeitos colaterais e da toxicidade. Já a inibição das CYP ocasiona a redução do metabolismo do fármaco, que pode ocasionar aumento da toxicidade, ou redução da atividade farmacológica de seus metabólitos.⁶⁵

Os primeiros trabalhos que investigaram a relação entre a alimentação e o metabolismo de fármacos foram conduzidos em indivíduos tratados com teofilina, um agente broncodilatador. Refeições hiperproteicas aumentavam a taxa de eliminação de metabólitos pela urina e também reduziam as concentrações plas-

máticas de teofilina, possivelmente por indução das CYP.^{2,43} Em estudo posterior, verificou-se que a taxa de eliminação de metabólitos da teofilina foi maior em crianças com asma que receberam refeições hiperproteicas.²³ As proteínas provenientes dos alimentos aumentam o peso hepático e estimulam a expressão de CYP, conforme demonstrado em roedores.¹⁴ Ainda nesse sentido, aminoácidos como o triptofano podem aumentar a síntese proteica no fígado e estimular as CYP *in vitro* e *in vivo*.⁶¹ Além dos efeitos na biotransformação hepática, as proteínas ingeridas podem também modificar o metabolismo renal, com impacto na filtração glomerular de metabólitos e eliminação de creatinina pela urina. Um exemplo é o fármaco alopurinol, utilizado para o tratamento da gota. Após metabolização hepática, o alopurinol é convertido em oxipurinol, que é eliminado pela urina. A restrição de proteínas dietéticas aumenta a reabsorção do oxipurinol e conseqüentemente os efeitos adversos do fármaco.⁸

A CYP3A4 é a principal enzima de biotransformação de fármacos, sendo encontrada no fígado e no intestino delgado. É responsável pela metabolização de estatinas, agentes antivirais, alguns anti-hipertensivos e outros fármacos. Apresenta diversos indutores e inibidores, inclusive presentes nos alimentos. O mecanismo de indução da CYP3A4 envolve a ativação do fator nuclear PXR (sigla do inglês *pregnane X receptor*). O fármaco ou xenobiótico liga-se ao PXR que, conseqüentemente, interage com outro fator de transcrição, denominado RXR (sigla do inglês *retinoid X receptor*), formando um dímero PXR/RXR. Esse dímero é translocado ao DNA e regula a expressão da CYP3A4 e de demais CYP, inclusive a CYP2A, envolvida no metabolismo da 1,25 (OH)₂ vitamina D3.¹² O suco de uva roxa é um indutor da CYP3A4, reduzindo a biodisponibilidade de fármacos que são metabolizados por essa enzima, como a ciclosporina.¹⁷

TABELA 52.2 Principais enzimas envolvidas na biotransformação de fármacos

Enzima	Porcentagem dos fármacos metabolizados (%)
CYP3A4	45-50
CYP2D6	25-30
CYP2C9	10
CYP2C19	5
CYP2B6	2-4
CYP2E1	2-4
CYP1A2	2

O resveratrol, composto bioativo encontrado principalmente na casca de uvas roxas, pode atuar como inibidor da CYP3A4 e de outras CYP. Nesse sentido, voluntários saudáveis receberam suplementos contendo 1 g de resveratrol durante quatro semanas, resultando na inibição da CYP3A4.¹⁸ Em estudo posterior, foi confirmada a inibição *in vitro* da CYP3A4 pelo resveratrol, assim como também não foi verificada a ativação do PXR por esse composto bioativo.³⁸ Foi demonstrado *in vitro* e *in vivo* que outro composto bioativo, a ECGC, atua como inibidor da CYP3A4 hepática e intestinal.^{59,68} O suco de toranja (*grapefruit*) e de outras frutas cítricas são potentes inibidores da CYP3A4, com efeitos no metabolismo de diversos fármacos (Figura 52.9). Um exemplo é o caso da interação entre sinvastatina e o suco de toranja. O consumo de um comprimido de 40 mg de sinvastatina com 20 mL de suco de toranja resultou em um efeito tóxico equivalente ao consumo de 12 comprimidos do fármaco com água, em virtude da inibição da CYP3A4.⁴⁷ A toranja e outras frutas cítricas

contêm, em quantidades variáveis, furanocumarinas e outros compostos que podem inibir a CYP3A4. O consumo de 250 mL de suco de toranja ocasiona a redução em 62% no conteúdo da CYP3A4 intestinal, porém sem alterações da mesma enzima no fígado.⁵³

Outra enzima do sistema P450 é a CYP2D6, também é encontrada no tecido hepático e em enterócitos, sendo responsável pela biotransformação de diversos fármacos como o tamoxifeno, utilizado para controle do câncer de mama, e o propranolol, agente anti-hipertensivo. Um aspecto importante é a quantidade de alelos variantes da CYP2D6. As formas polimórficas apresentam distribuição variável de acordo com a etnia e com impactos nas interações fármacos-nutrientes. De acordo com o polimorfismo, os indivíduos podem apresentar fenótipo de metabolismo ultrarrápido, extensivo, intermediário e pobre da CYP2D6.¹⁰

A curcumina, composto bioativo encontrado no açafrão-da-índia (*Curcuma longa*), inibe tanto a CYP3A4 como também a CYP2D6, conforme demonstrado *in vitro*.^{36,68} Pacientes

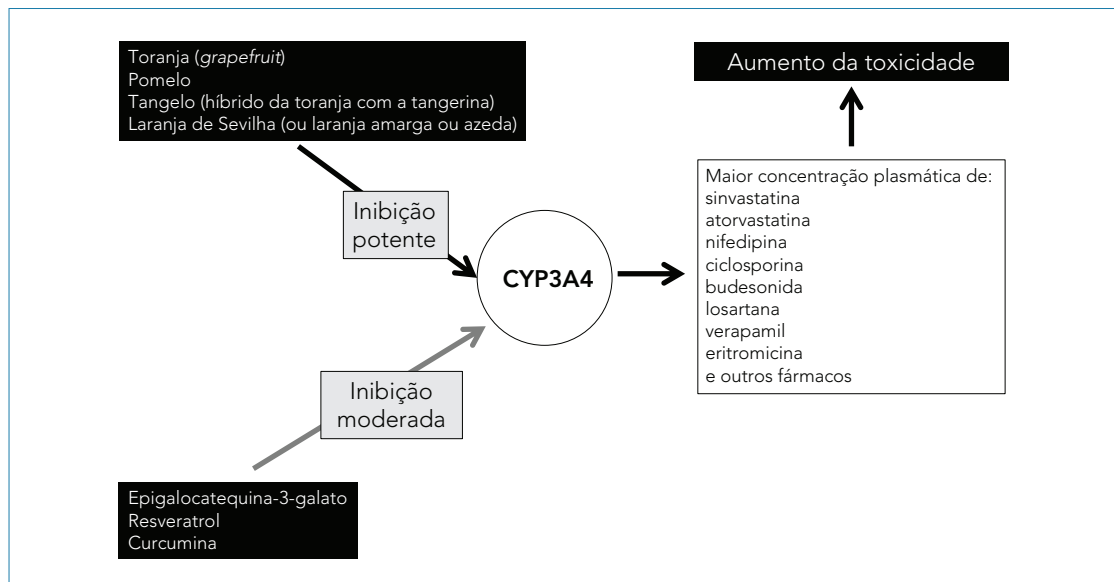


FIGURA 52.9 Exemplos de inibidores da CYP3A4 presente nos alimentos e de fármacos que são metabolizados por essa enzima. A inibição potente de uma enzima ocorre quando a atividade enzimática é reduzida em mais de 50%. A inibição moderada reduz de 30 a 50% da atividade da enzima. A intensidade dos efeitos tóxicos variam de acordo com a redução da atividade da CYP3A4.

que apresentavam diferentes fenótipos para a CYP2D6 foram tratados com tamoxifeno, modulador seletivo do receptor de estrógeno, utilizado para controle do câncer de mama. Os pacientes receberam 1,2 g de curcumina, três vezes ao dia e também 10 mg de piperina (bioativo presente na pimenta do reino), três vezes ao dia.³⁶ A piperina aumenta em 20 vezes a biodisponibilidade da curcumina.⁷³ A associação do tamoxifeno com a curcumina com a piperina reduziu a biodisponibilidade do tamoxifeno, principalmente nos pacientes que apresentaram o fenótipo de metabolismo extensivo da CYP2D6.³⁶

▣ INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES E ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES

O uso crônico de medicamentos pode modificar o estado nutricional do paciente, com impactos no peso corporal, na percepção de sabor, na absorção de nutrientes, no metabolismo de macronutrientes e na depleção de vitaminas e minerais.

Fármacos envolvidos com alterações no peso corporal

A perda de peso corporal é um efeito adverso do tratamento crônico com alguns fármacos, principalmente os com ação estimulante do sistema nervoso central. Crianças com o transtorno do *deficit* de atenção e hiperatividade tratadas com metilfenidato podem apresentar alterações discretas no crescimento, assim como redução no peso corporal. Porém, essas alterações não persistem quando as crianças tornam-se adultas.²⁹ O metilfenidato inibe a recaptação da dopamina e da norepinefrina, aumentando a atividade dopaminérgica e noradrenérgica no sistema nervoso central.³³ Aventa-se a participação de sistemas corticais do cérebro no mecanismo regulatório da fome e

do apetite,¹⁹ inclusive o córtex pré-frontal, local da atividade farmacológica do metilfenidato.

O tratamento com topiramato, fármaco anticonvulsivante e antiepiléptico, pode resultar em redução significativa do peso corporal, sendo, às vezes, necessária a suplementação da dieta.²⁰ Nesse sentido, alguns trabalhos sugerem o topiramato para o tratamento da obesidade.^{30,79} O topiramato aumenta o fluxo pós-sináptico de cloreto mediado pelos receptores de ácido gama-aminobutírico, além de ser um inibidor da anidrase carbônica. Apesar de esses mecanismos não apresentarem relação direta com a sinalização exercida pelas vias de controle central da fome e do apetite, a administração de topiramato em animais de laboratório reduziu a ingestão de ração.³⁷ O mecanismo do topiramato na redução do peso corporal pode estar relacionado com a ativação da lipase de lipoproteínas no músculo esquelético e no tecido adiposo, promovendo a termogênese.⁶⁶ O tratamento com lamotrigina, outro agente utilizado para o tratamento da epilepsia, está associado com a redução do peso corporal em pacientes com transtorno bipolar.¹¹ A perda de peso verificada em pacientes com doença de Parkinson pode estar relacionada com o tratamento com levodopa. O fármaco poderia induzir discinesias (movimentos involuntários) que consomem energia.⁵

O tratamento com alguns fármacos antipsicóticos, utilizados para o controle da esquizofrenia e transtorno bipolar, geralmente pode resultar em aumento do peso corporal. Esse efeito adverso, que pode ocorrer em 80% dos pacientes, reduz a adesão destes à terapia. Além disso, alterações metabólicas como resistência à insulina, hipertensão e hipercolesterolemia são possíveis consequências clínicas do tratamento com fármacos antipsicóticos. A clorpromazina, clozapina, olanzapina, derivados do ácido valproico, lítio, imipramina, mirtazapina e ziprasidona são antipsicóticos relacionados em maior ou menor grau com o ganho de peso

corpóreo.^{9,83} Os antipsicóticos antagonizam as ações da dopamina como neurotransmissor nos gânglios da base e nas partes líbicas do sistema nervoso central.³³

A insulina, essencial para o controle da glicemia em pacientes com diabetes, apresenta ações anabólicas evidenciadas no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, além de inibir a gliconeogênese e o catabolismo de triacilgliceróis e do glicogênio. Pacientes podem apresentar aumento de peso corpóreo de até 5 kg após o início da terapia com a insulina. No mesmo sentido, tratamentos com agentes hipoglicemiantes orais, como os fármacos da classe das sulfonilureias e das glitazonas também estão relacionados com aumento do peso corpóreo em pacientes com diabetes.^{9,83} Outros fármacos, como os corticoides e hormônios anticoncepcionais estimulam a retenção de água no organismo e aumentam o peso corporal.⁴⁸

Fármacos que alteram o paladar

As modificações do paladar induzidas pelo uso crônico de alguns medicamentos podem ocasionar a redução da ingestão de alimentos e conseqüentemente a perda de peso corpóreo.^{9,83} A percepção do sabor dos alimentos é mediada por estímulos químicos que ativam vias de sinalização de sinal em neurônios presentes nas papilas gustativas. Dessa forma, compostos químicos envolvidos com a percepção do sabor, como, por exemplo, glutamato ou íons sódio e potássio, interagem com proteínas transportadoras ou com canais iônicos ativando vias de sinalização celular que também podem ser moduladas por fármacos. A interferência dos fármacos na sinalização celular envolvida com a percepção do sabor pode resultar em sintomas como ageusia (perda de paladar), disgeusia (distorção do paladar), hipogeusia (redução da percepção do sabor de alguns alimentos) e fantogeusia (sensação de sabores desagradáveis sem a presença do alimento na boca). A ageusia

pode ser um efeito colateral da lovastatina, por exemplo. A sensação de sabor metálico pode ser resultado do tratamento com a tetraciclina ou com suplementos de vitamina D. A fantogeusia pode ocorrer com a terapia com a flufenazina, um agente antipsicótico.⁹

A xerostomia, ou seja, sensação de boca seca por causa de supressão da produção da saliva, também está associada com mudanças na percepção do sabor. O desequilíbrio entre as concentrações de íons entre a saliva e o plasma altera o paladar. Diversos fármacos estão associados com a xerostomia, principalmente os agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina, frequentemente utilizado como antiespasmódico em cólicas.⁹

Fármacos inibidores da bomba de prótons e micronutrientes

Vitaminas, minerais e elementos traço são necessários para a homeostase celular. As concentrações plasmáticas desses micronutrientes podem ser modificadas com o uso crônico de fármacos. Nesse sentido, inibidores da bomba de prótons, que são fármacos que reduzem secreção de ácido clorídrico no estômago pelo boqueio da enzima ATPase H⁺/K⁺ gástrica, diminuem a absorção da vitamina B12, ferro, cálcio, magnésio e vitamina C. O uso contínuo desses fármacos, como omeprazol, pode resultar em condições patológicas relacionadas com a deficiência de micronutrientes, como anemia, fraturas, hipomagnesemia ou deficiência de vitamina B12.⁴¹

O aumento do pH no interior do estômago, promovido pelos fármacos inibidores da bomba de prótons, interfere na clivagem da vitamina B12 que está presente nos alimentos ligada a proteínas dietéticas de origem animal. A alcalinização no ambiente intestinal, ocasionada pelo aumento do pH gástrico, altera a composição da microbiota no jejuno e íleo. Bactérias dos gêneros *Clostridium* e *Campylobacter* podem

colonizar segmentos do intestino delgado e consumir a vitamina B12 ingerida. Além disso, os metabólitos bacterianos podem competir pelos receptores de cobalamina presentes na mucosa do íleo, reduzindo a biodisponibilidade da vitamina B12.⁶⁰ A deficiência da vitamina B12 também pode ser verificada em pacientes tratados com inibidores da bomba de prótons com polimorfismo na CYP2C19, responsável pela biotransformação do omeprazol. Esse polimorfismo reduz as concentrações séricas de cobalamina em indivíduos tratados com omeprazol por mais de 12 meses. Dessa forma, a genotipagem da CYP2C19 pode ser útil para identificar pacientes que poderão apresentar deficiência de vitamina B12 com o tratamento crônico com inibidores da bomba de prótons e direcionar a abordagem nutricional para esses indivíduos.³¹

O ferro é outro micronutriente que precisa de ambiente ácido para a absorção. Em pH fisiológico, o íon ferroso (Fe^{2+}) é oxidado em férrico (Fe^{3+}), que consiste em uma forma insolúvel. O ácido clorídrico secretado pelas células parietais reduz o pH no estômago e também nas porções iniciais do intestino delgado, principalmente no duodeno. O ambiente ácido permite a redução do Fe^{3+} em Fe^{2+} por redutases férricas, permitindo o transporte do Fe^{2+} para os enterócitos. Porém quando a secreção de ácido clorídrico é reduzida por fármacos inibidores da bomba de prótons, a absorção de ferro é prejudicada.³¹

A absorção do cálcio ocorre na forma ionizada, sendo necessária a dissolução de sais insolúveis desse micronutriente presente nos alimentos. 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.⁹ Além da hipocalcemia, o tratamento crônico com inibidores da bomba de prótons pode estar relacionado com a hipomagnesemia, embora seja um even-

to raro de ocorrer com o tratamento com esses fármacos. Inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, reduzem a absorção intestinal do magnésio, modificando a permeabilidade celular de enterócitos ou inibindo o transporte ativo do micronutriente.³¹

A vitamina C é oxidada em ácido dehidroascórbico (DHAA) no estômago em uma reação reversível. Porém, em pH gástrico maior do que 4, situação que pode ocorrer com o tratamento com inibidores da bomba de prótons, a hidroxilação do DHAA em ácido 2,3-dicetogulônico é favorecida. O ácido 2,3-dicetogulônico não pode ser convertido novamente em DHAA e é eliminado pela bile, reduzindo, dessa forma, a biodisponibilidade da vitamina C.³⁴

Diuréticos tiazídicos e micronutrientes

Diuréticos tiazídicos como a hidroclorotiazida e fármacos semelhantes à tiazida, como a indapamida, são prescritos para o tratamento da hipertensão arterial. Os diuréticos semelhantes à tiazida reduzem a pressão sistólica e diastólica, além de diminuir a morbidade e a mortalidade relacionadas com a hipertensão. Apesar de serem bem tolerados, o tratamento com diuréticos semelhantes à tiazida pode ocasionar efeitos adversos relacionados com alterações nas concentrações plasmáticas de eletrólitos ou condições metabólicas relacionadas com alterações do equilíbrio ácido-base. Todos os diuréticos promovem a excreção de sódio. Dependendo do mecanismo de ação, alguns diuréticos aumentam a eliminação de potássio, magnésio, cloreto ou bicarbonato.³¹ Geralmente, o tratamento com diuréticos tiazídicos reduz de 5 a 10% a concentração de magnésio plasmático. Pacientes idosos são mais susceptíveis a hipomagnesemia (redução do magnésio plasmático), que frequentemente está associada com a hipocalcemia (redução do potássio plas-

mático), hipocalcemia (redução do cálcio plasmático), hipofosfatemia (redução de fosfato plasmático) e hiponatremia (redução do sódio plasmático).⁸²

Por volta de 80% dos pacientes com hipertensão tratados durante seis meses com hidroclorotiazida, um diurético tiazídico, apresentaram depleção de magnésio, até mesmo quando as concentrações plasmáticas desse micronutriente eram consideradas normais.⁷² Em um estudo que envolveu idosos hipertensos tratados com diuréticos tiazídicos, 48% dos pacientes apresentavam hipomagnesemia e 28% tinham hipocalcemia. Assim, a depleção de magnésio e potássio é um evento comum em pacientes, principalmente nos idosos, tratados com diuréticos tiazídicos.^{4,62}

Estatinas e micronutrientes

As estatinas são fármacos que inibem a 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), enzima que controla a via do mevalonato, responsável pela síntese do colesterol. São os fármacos mais utilizados no mundo para prevenção e controle de condições patológicas cardiovasculares. Diversos estudos epidemiológicos demonstraram a eficácia do tratamento com estatinas na redução da mortalidade e morbidade relacionadas a eventos cardiovasculares, independentemente da idade, gênero ou etnia. As estatinas também inibem a formação ou até mesmo reduzem a placa de ateroma, presente na aterosclerose.³¹

Diversos efeitos adversos podem ocorrer com o uso crônico das estatinas. Além do desconforto gastrointestinal, insônia, elevação da atividade das enzimas transaminases hepáticas e neuropatias periféricas, as miopatias são as principais causas da não aderência ou interrupção do tratamento com estatinas. Embora raras (afetam 3 em cada 10.000 pacientes), as miopatias relacionadas ao tratamento com estatinas não devem ser negligenciadas, uma vez que mais

de 30 milhões de indivíduos utilizam o fármaco ao redor do mundo e milhares de pacientes podem apresentar efeitos adversos neuromusculares.⁵¹ As miopatias podem apresentar diversos graus de gravidade, consistindo desde uma simples mialgia (dor muscular) até uma rabdomiólise grave (rompimento do tecido muscular seguido de comprometimento da função renal). Os possíveis mecanismos da miopatia induzida por estatinas incluem a redução da síntese do colesterol e de proteínas prenilhadas, além do aumento da expressão da atrogina-1. Pacientes tratados com estatinas apresentam redução na coenzima Q 10 (CoQ10) muscular sugerindo que esses fármacos alteram a função mitocondrial. Alguns indivíduos são susceptíveis à miopatia induzida por estatinas por causa da variação genética em alguns transportadores, como o OCT1B1 ou em enzimas de biotransformação como CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5. Pacientes que apresentam deficiência do transportador carnitina palmitoiltransferase II ou com doença de McArdle também são susceptíveis à miopatia induzida por estatinas.³ Além da depleção da CoQ10, pacientes tratados com estatinas podem apresentar também deficiência de vitamina D e redução na síntese de selenoproteínas associadas às miopatias.³¹

A ubiquinona, também denominada coenzima Q 10 (CoQ10) é um componente essencial para a fosforilação oxidativa e produção de energia pela mitocôndria. CoQ10 atua como carreador de elétrons, assim como translocador de prótons durante a respiração celular e para a produção de ATP. A forma reduzida da CoQ10 é o ubiquinol que exerce atividade antioxidante isoladamente ou em conjunto com as vitaminas C e E na mitocôndria e nas membranas celulares. Além disso, o ubiquinol modula diversas vias de sinalização celular que ativam fatores de transcrição envolvidos com a expressão de genes envolvidos no metabolismo celular. Concentrações reduzidas de CoQ10 estão associadas com disfunções mitocondriais e com

diversas condições patológicas como doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, além da diabetes.^{32,35}

Além do colesterol, a via do mevalonato é responsável pela síntese de diversos compostos essenciais para o metabolismo celular, como pirofosfato de farnesila, esqualeno, CoQ10 e substratos para a síntese de selenoproteínas (Figura 52.10). Como a via do mevalonato é controlada pela HMGCoA redutase, as estatinas inibem a produção do mevalonato, que é um precursor para a síntese do colesterol e da CoQ10. A inibição da produção de CoQ10 induzida pela administração de estatinas pode reduzir a taxa de transferência de elétrons pe-

los complexos mitocondriais e, dessa forma, prejudicar a função muscular.⁵⁸ Trabalhos demonstraram que pacientes com miopatias relacionadas com o uso de estatinas apresentavam concentrações de CoQ10 reduzidas.^{45,55} Nesse sentido, estudos de associações de estatinas com a CoQ10 foram propostos, porém os resultados foram conflitantes. Por exemplo, a suplementação com ubiquinol com simvastatina reduziu a dor muscular em 75% dos pacientes,⁷⁵ mas esse resultado não foi observado em outro estudo.⁷⁸ Essa diferença poderia ser explicada pelo desenho experimental, período de suplementação, dose do fármaco e da CoQ10, entre outros fatores.

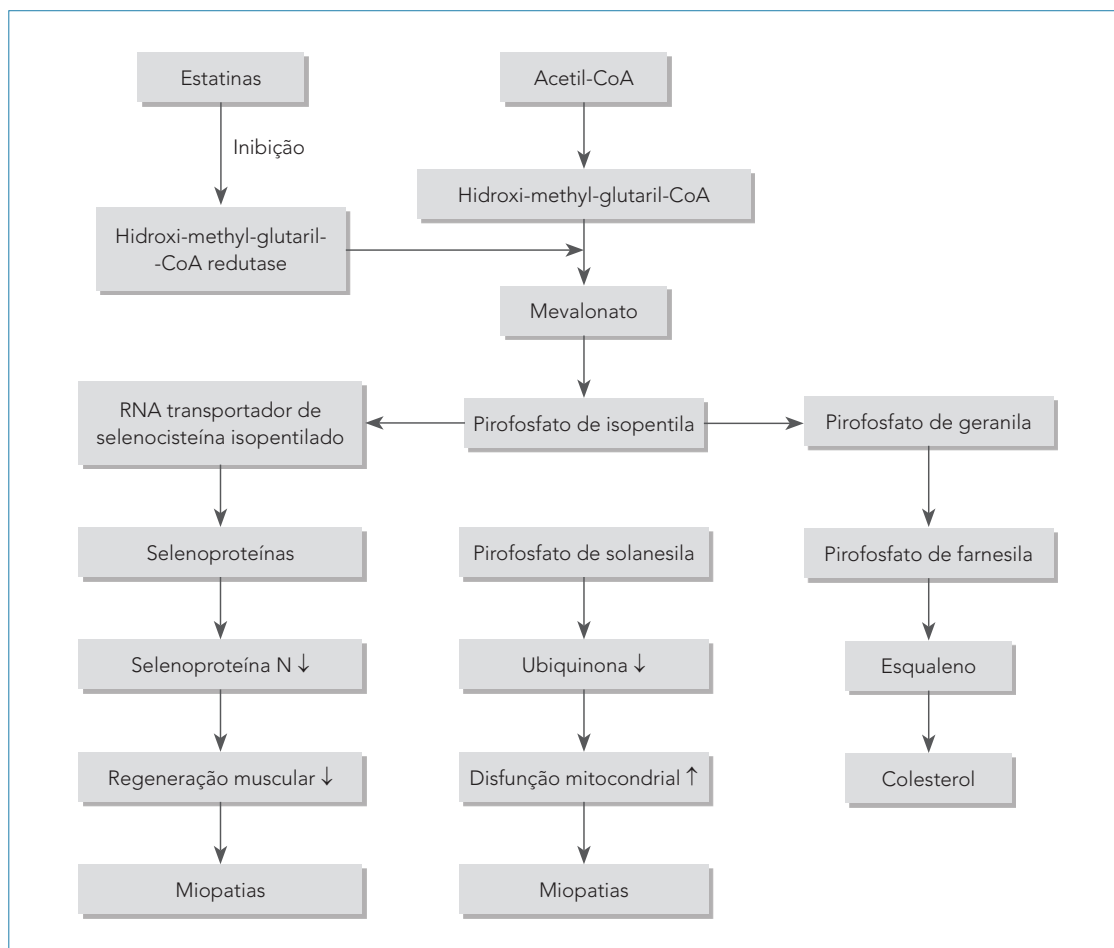


FIGURA 52.10 Via do mevalonato e relação da inibição da HMGCoA redutase com miopatias. As estatinas podem inibir a síntese de selenoproteína-N, assim como de ubiquinona, resultando, em última instância, em miopatias.

A deficiência da vitamina D está associada com diversas condições patológicas, como doenças autoimunes, doença de Crohn, infecções, doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurocognitivas, como Alzheimer. A forma ativa da vitamina D, calcitriol, ou 1,25(OH)-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂ D] exerce sua atividade biológica ligando-se ao receptor de vitamina D (VDR, sigla do inglês *vitamin D receptor*). A atividade pleiotrópica do calcitriol está relacionada com a ativação do VDR, que regula, direta ou indiretamente, mais de 2.000 genes humanos.³¹

Diversos estudos demonstraram o potencial da vitamina D para a prevenção ou até mesmo o tratamento dos sintomas relacionados com as miopatias induzidas por estatinas. A deficiência dessa vitamina foi verificada, inclusive, em pacientes que apresentam dores musculares relacionadas com o tratamento com estatinas. Em um estudo com pacientes com miopatias associadas ao tratamento com estatinas, a suplementação de vitamina D (50.000 unidades/semana durante três meses) aumentou as concentrações sanguíneas de 1,25(OH)₂ D, restaurando os níveis normais da vitamina, assim como reduziu a mialgia em 92% dos participantes do estudo.²⁷ No mesmo sentido, foi verificado que a suplementação com vitamina D resultou no aumento da aderência de pacientes hipercolesterolêmicos ao tratamento com estatinas, uma vez que os efeitos colaterais relacionados com as miopatias foram reduzidos ou até mesmo eliminados.^{31,84} Porém, a relação entre a deficiência de vitamina D e a inibição das miopatias associadas ao tratamento com estatinas é questionada por alguns pesquisadores.^{28,40}

A deficiência de vitamina D é comum na população em geral, atingindo percentual preocupante em idosos, que também são os indivíduos que mais consomem estatinas. Além disso, os idosos também são o grupo populacional que mais apresenta miopatias associadas ao

tratamento com o fármaco. Assim, as concentrações plasmáticas de 1,25(OH)₂ D devem ser regularmente monitoradas e a suplementação deve ser indicada para o restabelecimento dos valores considerados normais da vitamina.³¹

Um dos produtos da via do mevalonato, o pirofosfato de isopentinila (IPP, sigla do inglês *isopentenyl pyrophosphate*), é substrato para a transferência do grupo isopentila para o RNA transportador de selenocisteína (Sec-tRNA). Sec-tRNA isopentilado regula a expressão das selenoproteínas após algumas modificações pós-transcricionais como a isopentilação da adenosina.⁵⁷ A inibição da HMGCoA redutase pelas estatinas reduz a síntese de IPP e consequentemente de selenoproteínas (Figura 52.10). Diversas miopatias estão relacionadas com a expressão da selenoproteína-N, que apresenta papel fundamental para a regeneração muscular.¹⁵

O selênio também participa do metabolismo da CoQ10. A selenoproteína tioredoxina redutase (TrxR) é uma enzima antioxidante que reduz a ubiquinona e regenera o ubiquinol, que apresenta atividade antioxidante.¹ Pacientes com cardiopatias apresentam níveis de CoQ10 e TrxR reduzidos, porém, a suplementação diária com ubiquinona e selênio durante quatro anos aumentou a sobrevivência desses indivíduos, que foram avaliados por até 12 anos após a intervenção. Dessa forma, o estado nutricional relativo ao selênio deve ser avaliado em pacientes com cardiomiopatias, que frequentemente utilizam estatinas. A suplementação do selênio e também da CoQ10 pode ser considerada para esses indivíduos se apresentarem deficiências.³¹

Metformina e vitamina B12

A primeira opção para o tratamento da diabetes tipo 2 é a metformina associada com mudanças no estilo de vida. Além do controle glicêmico, a metformina aumenta a sensibilidade à insulina, reduz o estresse oxidativo e melhora o perfil lipídico.⁶⁷

A deficiência de vitamina B12 é o efeito colateral mais comum apresentado pelo tratamento com metformina. Atinge até 20% dos pacientes e existe uma relação inversa entre a dose e a duração do tratamento com metformina e as concentrações sanguíneas da vitamina B12. Doses acima de 2 g/dia de metformina estão associadas com menores concentrações séricas de vitamina B12.⁵² A metformina pode inibir o transporte ativo dependente de cálcio do complexo formado pela cobalamina com o fator intrínseco. A consequência da redução da biodisponibilidade da vitamina B12 induzida pela metformina pode ser o aumento da homocisteína plasmática, que é um fator de risco para complicações vasculares como retinopatias e derrame.⁶⁹ Assim, os pacientes tratados com metformina devem ter as concentrações de cobalamina e de homocisteína monitorados, especialmente se utilizam também fármacos inibidores da bomba de prótons.³¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interação entre medicamentos e alimentos pode ocasionar deficiências nutricionais quando a terapia farmacológica é crônica. Algumas interações podem ser intuitivas, como no caso do uso do orlistate, um inibidor reversível da lipase pancreática que reduz a absorção de lipídios da alimentação em 30%. Nesse caso, a absorção de vitaminas lipossolúveis pode ser prejudicada com o uso desse medicamento.⁸⁶ Outros tipos de interações fármacos-nutrientes não são tão fáceis de serem previstas por apresentarem mecanismos específicos, muitas vezes em nível molecular.

Quando não se conhece uma possível interação, recomenda-se que o fármaco não seja administrado com frutas ou sucos. Diversos compostos presentes nas frutas ainda não foram caracterizados e não está bem descrito o impacto de seus metabólitos no organismo humano e nem suas interações com fármacos. Assim,

recomenda-se que o fármaco seja administrado pelo menos 1 hora antes do consumo de frutas ou de seus sucos ou 2 horas depois.

Praticamente todo medicamento consumido por via oral pode apresentar alguma interação com alimentos. Nesse sentido, apesar de vários medicamentos não necessitarem de prescrição médica, o impacto destes no estado nutricional pode ser importante, como, por exemplo, no caso do uso de laxantes ou de medicamentos que alteram a microbiota intestinal. Ou seja, os fármacos devem sempre ser utilizados para o tratamento dos sintomas ou de uma condição patológica específica e somente pelo período de tempo necessário para tal finalidade, de acordo com as informações presentes na bula do medicamento ou conforme a orientação médica.

A atenção farmacêutica é fundamental para a orientação dos pacientes portadores de doenças crônicas, que geralmente utilizam vários medicamentos e apresentam maior risco de desenvolver deficiências nutricionais decorrentes das interações fármacos-nutrientes. No mesmo sentido, o nutricionista também deve estar atento à terapia farmacológica do paciente para restabelecer adequadamente determinada deficiência nutricional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alehagen U, Aaseth J. Selenium and coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases – A clinician's point of view. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;(31):157-62.
2. Alvares AP, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976;(73):2501-4.
3. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015;(45):745-54.
4. Arampatzis S, Funk GC, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med.* 2013;(27). doi: 10.1186/1741-7015-11-83.

5. Bachmann CG, Zapf A, Brunner E, Trenkwalder C. Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. *Eur. J. Neurol.* 2009;(16):895-901.
6. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;(70):645-55.
7. Benetello P, Furlanut M, Fortunato M, Baraldo M, Pea F, Tognon A, et al. Oral gabapentin disposition in patients with epilepsy after a high-protein meal. *Epilepsia.* 1997;(38):1140-2.
8. Berlinger WG, Park GD, Spector R. The effect of dietary protein on the clearance of allopurinol and oxypurinol. *N. Engl. J. Med.* 1985;(313):771-6.
9. Boullata J, Armenti V (ed). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions.* 2. ed. Totowa, USA: Humana Press; 2010. p. 844.
10. Boullata J, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012;(112):506-17.
11. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2006;(163):1199-201.
12. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia.* 2013;(54):11-27.
13. Burt J, Elmore N, Campbell SM, Rodgers S, Avery AJ, Payne RA. Developing a measure of polypharmacy appropriateness in primary care: systematic review and expert consensus study. *BMC Med.* 2018;(13):91.
14. Campbell TC, Hayes JR. Role of nutrition in the drug-metabolizing enzyme system. *Pharmacol. Rev.* 1974;(26):171-97.
15. Castets P, Lescure A, Guicheney P, Allamand V. Sele-noprotein N in skeletal muscle: from diseases to function. *J. Mol. Med (Berl).* 2012;(90):1095-1107.
16. Charman WN, Porter CJ, Mithani S, Dressman JB. Physiochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: the role of lipids and pH. *J. Pharm. Sci.* 1997;(86):269-82.
17. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J. Food Drug Anal.* 2018;(26):S61-S71.
18. Chow HH, Garland LL, Hsu CH, Vining DR, Chew WM, Miller JA.. Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2010;3:1168-75.
19. Damiani D, Damiani D. Sinalização cerebral do apetite. *Ver. Bras. Clin. Med.* 2011;9:138-45.
20. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 2017;(77):1833-55.
21. Donovan JL, Chavin KD, Devane CL, Taylor RM, Wang JS, Ruan Y, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) extract does not alter cytochrome p450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab. Dispos.* 2004;32:906-8.
22. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm. Res.* 1990;(7):756-61.
23. Feldman CH, Hutchinson VE, Sher TH, Feldman BR, Davis WJ. Interaction between nutrition and theophylline metabolism in children. *Ther. Drug Monit.* 1982;4:69-76.
24. Gershkovich P, Hoffman A. Effect of a high-fat meal on absorption and disposition of lipophilic compounds: the importance of degree of association with triglyceride-rich lipoproteins. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007;(32):24-32.
25. Gidal BE, Maly MM, Budde J, Lensmeyer GL, Pitterle ME, Jones JC. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. *Epilepsy Res.* 1996;(23):71-6.
26. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of Guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm. Metab. Res.* 1989;21:81-3.
27. Glueck CJ, Budhani SB, Masineni SS, Abuhaibe C, Khan N, Wang P, et al. Vitamin D deficiency, myositis-myalgia, and reversible statin intolerance. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;(27):1683-90.
28. Glueck CJ, Lee K, Prince M, Milgrom A, Makadia F, Wang P. Low serum vitamin D, statin associated muscle symptoms, vitamin D supplementation. *Atherosclerosis.* 2017;256:125-7.
29. Golinko BE. Side effects of dextroamphetamine and methylphenidate in hyperactive children – a brief review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1984;(8):1-8.
30. Grandone A, Di Sessa A, Umamo GR, Toraldo R, Miraglia Del Giudice E. New treatment modalities for obesity. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;(32):535-49.
31. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018. DOI:10.1080/10408398.2018.1522613.
32. Gutierrez-Mariscal FM, Yubero-Serrano EM, Villalba JM, Lopez-Miranda J. Coenzyme Q(10): From bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;(59):2240-57.
33. Hardman JG, Limbird LE (ed.). *Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005. p. 1614.
34. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, Mccoll KE. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;(15):539-45.

35. Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme Q(10) supplementation in aging and disease. *Front. Physiol.* 2018;(44). DOI:10.3389/fphys.2018.00044.
36. Hussaarts KGAM, Hurkmans DP, Oomen-De Hoop E, Van Harten LJ, Berghuis S, Van Alphen RJ, et al. Impact of curcumin (with or without piperine) on the pharmacokinetics of tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 2019;(11):E403.
37. Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G, Mathé A. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. *Neuropsychopharmacology*. 2003;(28):1292-9.
38. Hyrsova L, Vanduchova A, Dusek J, Smutny T, Carazo A, Maresova V, et al. Trans-resveratrol, but not other natural stilbenes occurring in food, carries the risk of drug-food interaction via inhibition of cytochrome P450 enzymes or interaction with xenosensor receptors. *Toxicol. Lett.* 2019;(300):81-91.
39. Imanaga J, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Yoshizato T, Ohyama T, et al. The effects of the SLCO2B1 c.1457C > T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011;(21):84-93.
40. Iqbal K, Islam N, Azam I, Mehboobali N, Iqbal MP. Lack of association of statin use with vitamin D levels in a hospital based population of type 2 diabetes mellitus patients. *Pak. J. Med. Sci.* 2018;(34):204-8.
41. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr. Gastroenterology Reports*. 2010;12:448-57.
42. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997;52:235-7.
43. Kappas A, Anderson KE, Conney AH, Alvares AP. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976;20:643-53.
44. Knop J, Misaka S, Singer K, Hoier E, Müller F, Glaeser H, et al. Inhibitory Effects of Green Tea and (-)-Epigallocatechin Gallate on Transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-Glycoprotein. *PLoS ONE*. 2015;(10):e0139370.
45. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggio M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch. Neurol.* 2005;(62):1709-12.
46. Lee JB, Zgair A, Malec J, Kim TH, Kim MG, Ali J, et al. Lipophilic activated ester prodrug approach for drug delivery to the intestinal lymphatic system. *J. Control Release*. 2018;286:10-9.
47. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit Juice and Statins. *Am. J. Med.* 2016;(129):26-9.
48. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM.* 2007;100:395-404.
49. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985;(12):308-12.
50. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005;(61):337-40.
51. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Statins popularity: A global picture. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;(85):1614-5.
52. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One*. 2014;(9):e100379.
53. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J. Clin. Invest.* 1997;99:2545-53.
54. Lutz M, Espinoza J, Arancibia A, Araya M, Pacheco I, Brunser O. Effect of structured dietary fiber on bioavailability of amoxicillin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987;(42):220-4.
55. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;(49):2231-7.
56. Melander A, Brante G, Johansson O, Lindberg T, Wählin-Boll E. Influence of food on the absorption of phenytoin in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979;(15):269-74.
57. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard C, Brockington M, Quijano Roy S, Merlini L, et al. Mutations in SEPN1 cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat. Genet.* 2001;(29):17-8.
58. Morrison JT, Longenecker CT, Mittelsteadt A, Jiang Y, Debanne SM, Mccomsey GA. Effect of rosuvastatin on plasma coenzyme Q10 in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *HIV Clin. Trials*. 2016;(17):140-6.
59. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2004;(19):280-9.
60. Othman F, Crooks CJ, Card TR. The risk of *Clostridium difficile* infection in patients with pernicious anaemia: a retrospective cohort study using primary care database. *United European Gastroenterol. J.* 2017;(5):959-66.
61. Paine AJ. Effect of amino acids and inducers on the activity of the microsomal mono-oxygenase system in rat liver cell culture. *Chem. Biol. Interact.* 1976;(13):307-15.

62. Petri M, Cumber P, Grimes L, Treby D, Bryant R, Rawlins D, et al. The metabolic effects of thiazide therapy in the elderly: a population study. *Age Ageing*. 1986;(15):151-5.
63. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Rosenthal JT, Burckart GJ, Taylor RJ, Hakala TR. The effect of food on cyclosporine absorption. *Transplantation*. 1985;(40):174-6.
64. Ramsay PT, Carr A. Gastric acid and digestive physiology. *Surg. Clin. North Am.* 2011;91:977-82.
65. Rang HP. Rang & Dale – Farmacologia. 8. ed. São Paulo: Elsevier; 2016. p. 784.
66. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000;(16):961-6.
67. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;(5). DOI: 10.1186/1758-5996-5-6.
68. Sasaki T, Sato Y, Kumagai T, Yoshinari K, Nagata K. Effect of health foods on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2017;(10):3-14.
69. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa, T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2013;(60):1275-80.
70. Schiller C, Fröhlich CP, Giessmann T, Siegmund W, Mönikes H, Hosten N, et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;(22):971-9.
71. Schöller-Gyüre M, Boffito M, Pozniak AL, Leemans R, Kakuda TN, Woodfall B, et al. Effects of different meal compositions and fasted state on the oral bioavailability of etravirine. *Pharmacotherapy*. 2008;(28):1215-22.
72. Seelig CB. Magnesium deficiency in two hypertensive patient groups. *South Med. J.* 1990;(83):739-42.
73. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, SRINIVAS PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998;(64):353-6.
74. Sinko PJ, Amidon GL. Characterization of the oral absorption of beta-lactam antibiotics. II. Competitive absorption and peptide carrier specificity. *J. Pharm. Sci.* 1989;(78):723-7.
75. Skarlovnik A, Janič M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med. Sci. Monit.* 2014;(20):2183-8.
76. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm. Res.* 1993;10:276-81.
77. Sugano K, Kataoka M, Mathews CDAC, Yamashita S. Prediction of food effect by bile micelles on oral drug absorption considering free fraction in intestinal fluid. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010;40:118-24.
78. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238:329-35.
79. Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, Ivleva A, Levy B, Kumar A, et al. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2005;96:243-51.
80. Walter-Sack I. The influence of nutrition on the systemic availability of drugs. *J. Mol. Med.* 1987;(65):1062-72.
81. Welling PG, Huang H, Hewitt PF, Lyons LL. Bioavailability of erythromycin stearate: influence of food and fluid volume. *J. Pharm. Sci.* 1978;(67):764-6.
82. Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Watanabe A, Vannatta J, Fryer A, et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Arch. Intern. Med.* 1984;(144):1794-6.
83. White R. Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake. *Proc. Nutr. Soc.* 2010;69:558-64.
84. Wu Z, Camargo CA Jr, Khaw KT, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, et al. Effects of vitamin D supplementation on adherence to and persistence with long-term statin therapy: Secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. *Atherosclerosis*. 2018;(273):59-66.
85. Zamek-Gliszczyński MJ, Giacomini KM, Zhang L. Emerging clinical importance of Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) in drug pharmacokinetics, dynamics, pharmacogenetic variability, and drug interactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018;(103):758-60.
86. Zhi J, Moore R, Kanitra L. The effect of short-term (21-day) orlistat treatment on the physiologic balance of six selected macrominerals and microminerals in obese adolescents. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003;(22):357-62.
87. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*. 2019;(570):462-7.