

# Interações Fármacos-Nutrientes

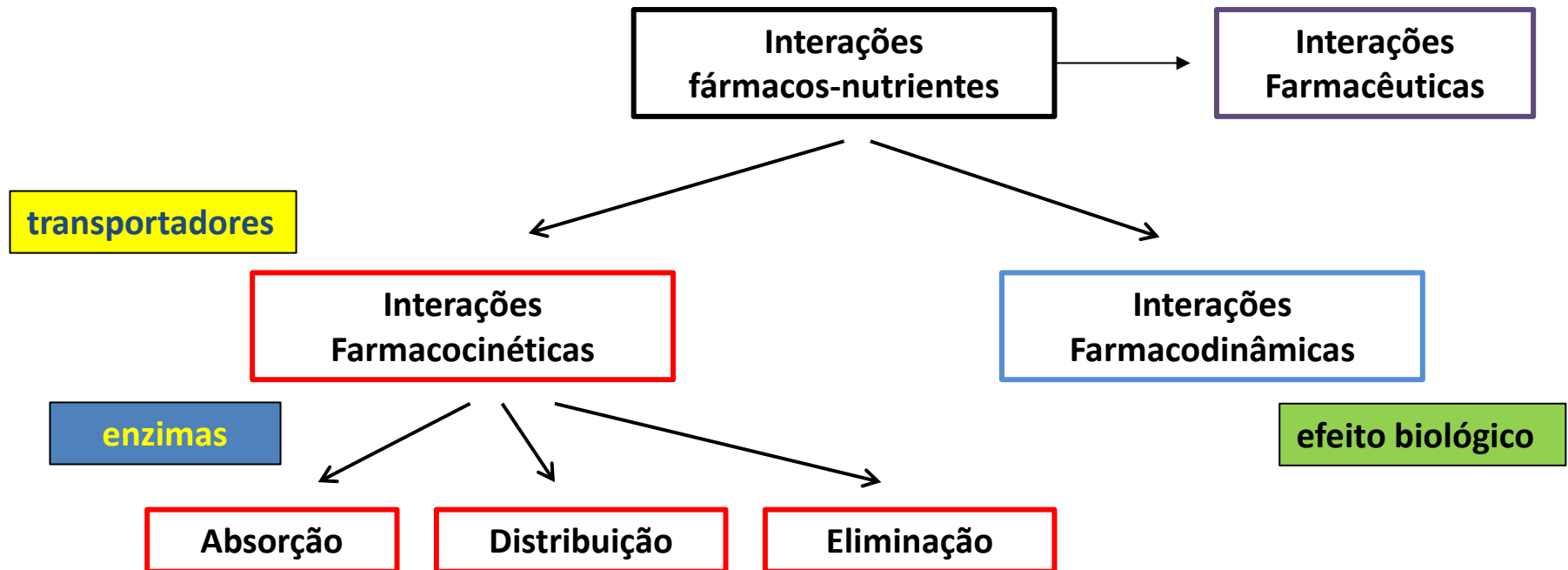


**Renato Heidor**  
**rheidor@usp.br**

# 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

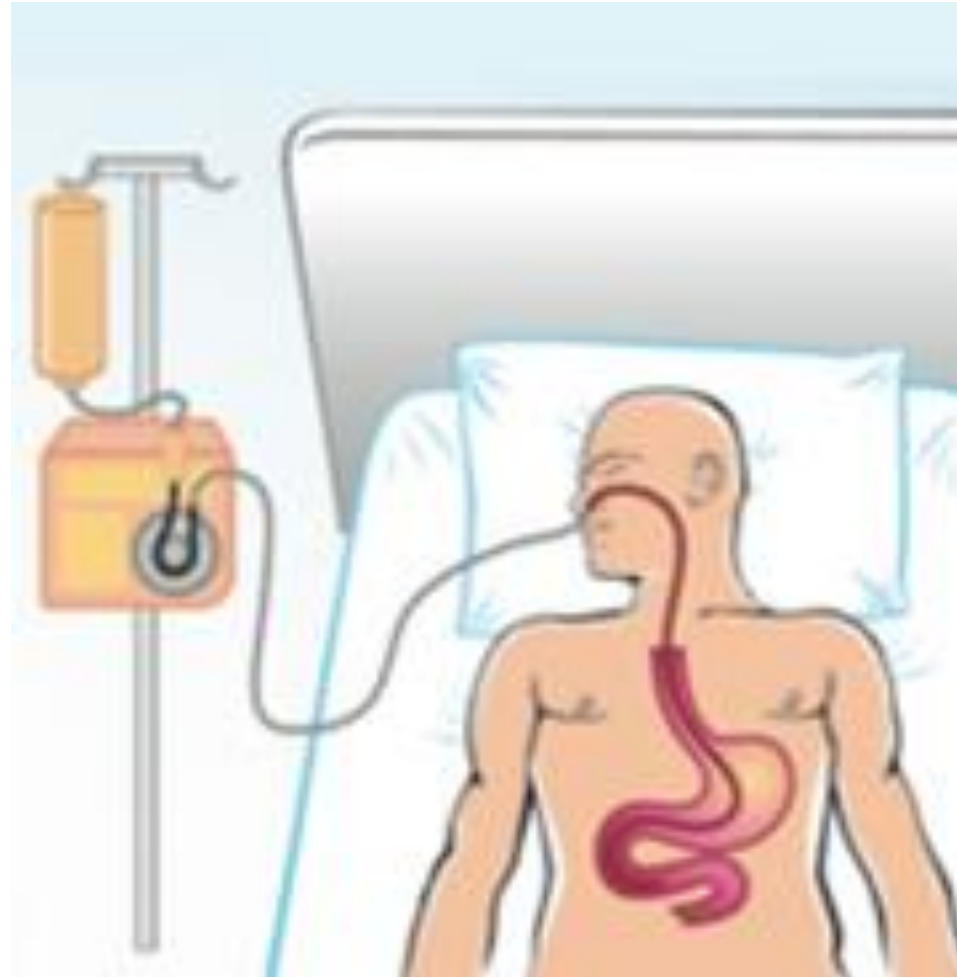
Interação entre o medicamento e a preparação nutricional.

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

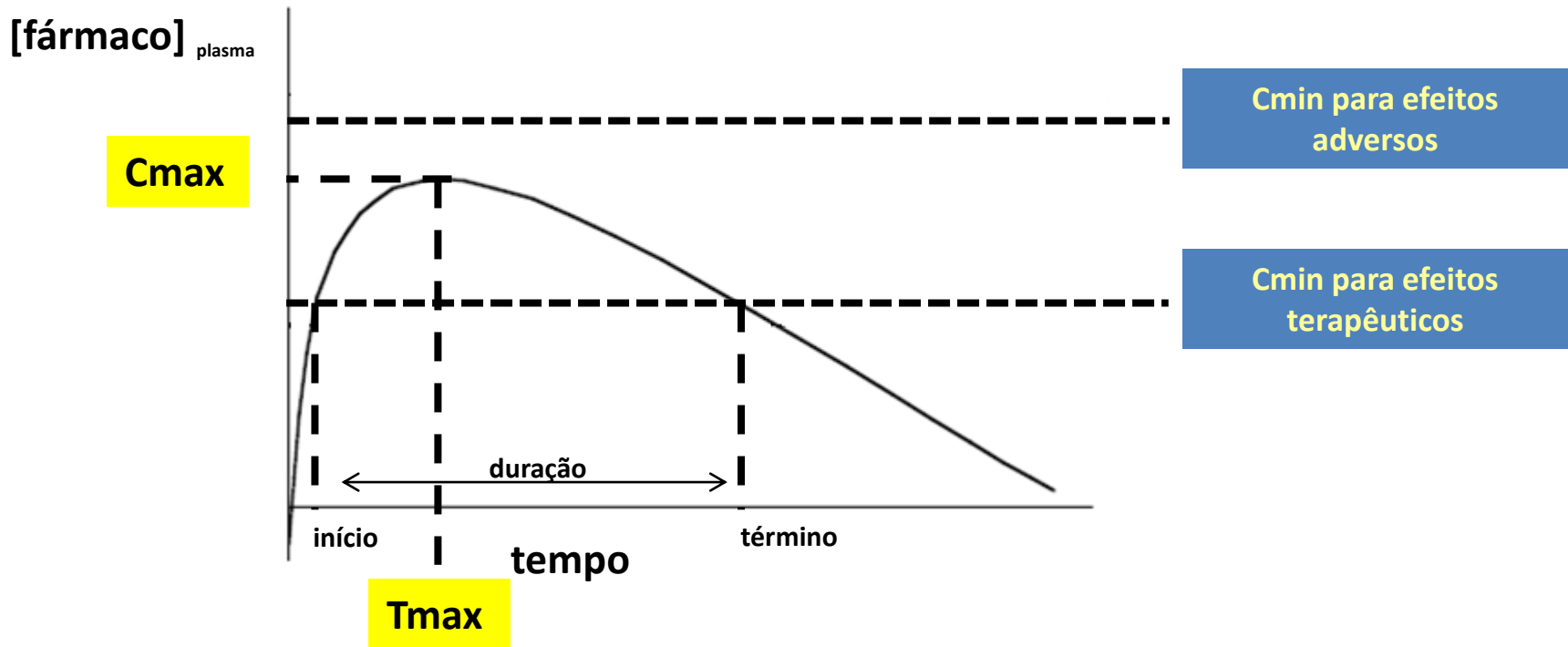
Ocorrem antes da administração.

## síndrome de realimentação

tiamina



# Interações Farmacocinéticas: Absorção



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

# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Com alimento ou jejum?

10 h de jejum

240mL água + medicamento

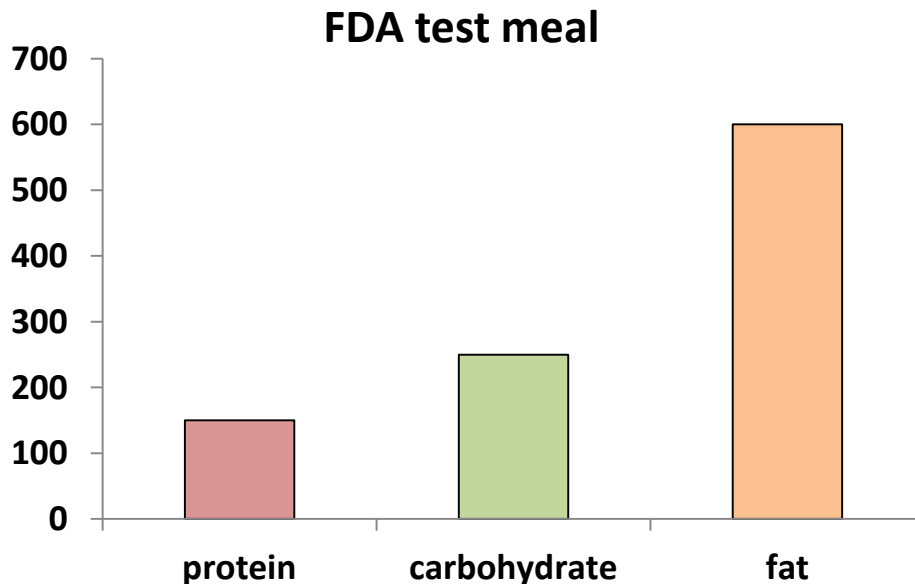
4 h de jejum

10 h de jejum

**FDA test meal**

30min 240mL água + medicamento

4 h de jejum

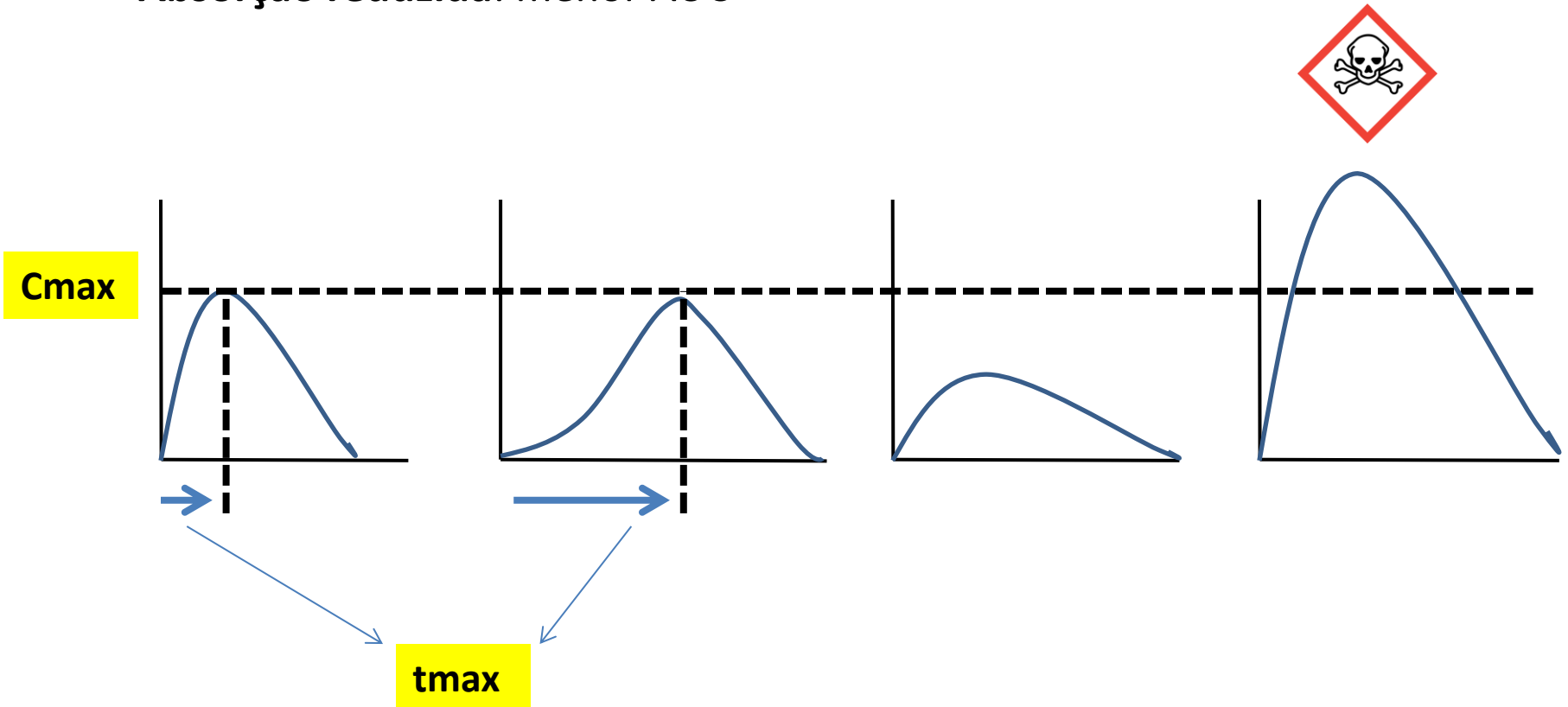


2 ovos fritos na manteiga  
2 fatias de bacon frito na manteiga  
2 fatias de torradas com manteiga  
120 g de batatas assadas  
250 mL de leite integral  
  
1000 Kcal

# Interações Farmacocinéticas: Absorção

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

**Absorção reduzida:** menor AUC



# Interações Farmacocinéticas: Absorção



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

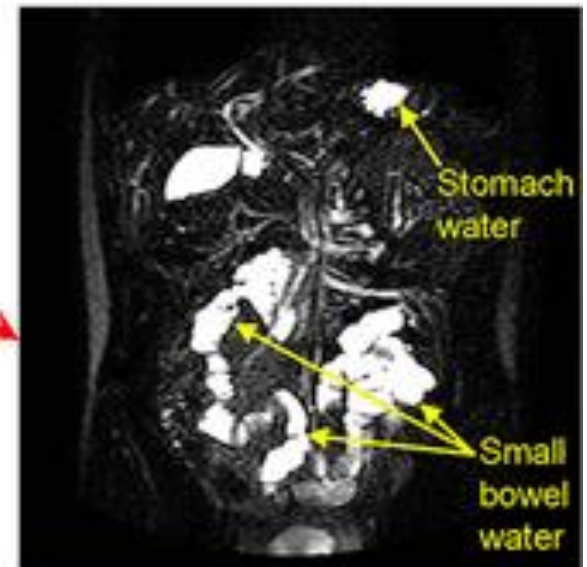
Como é definido o jejum?



Fasted state  
240 mL water dose



MRI in healthy volunteers



Stomach and small bowel water  
volumes and distribution



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

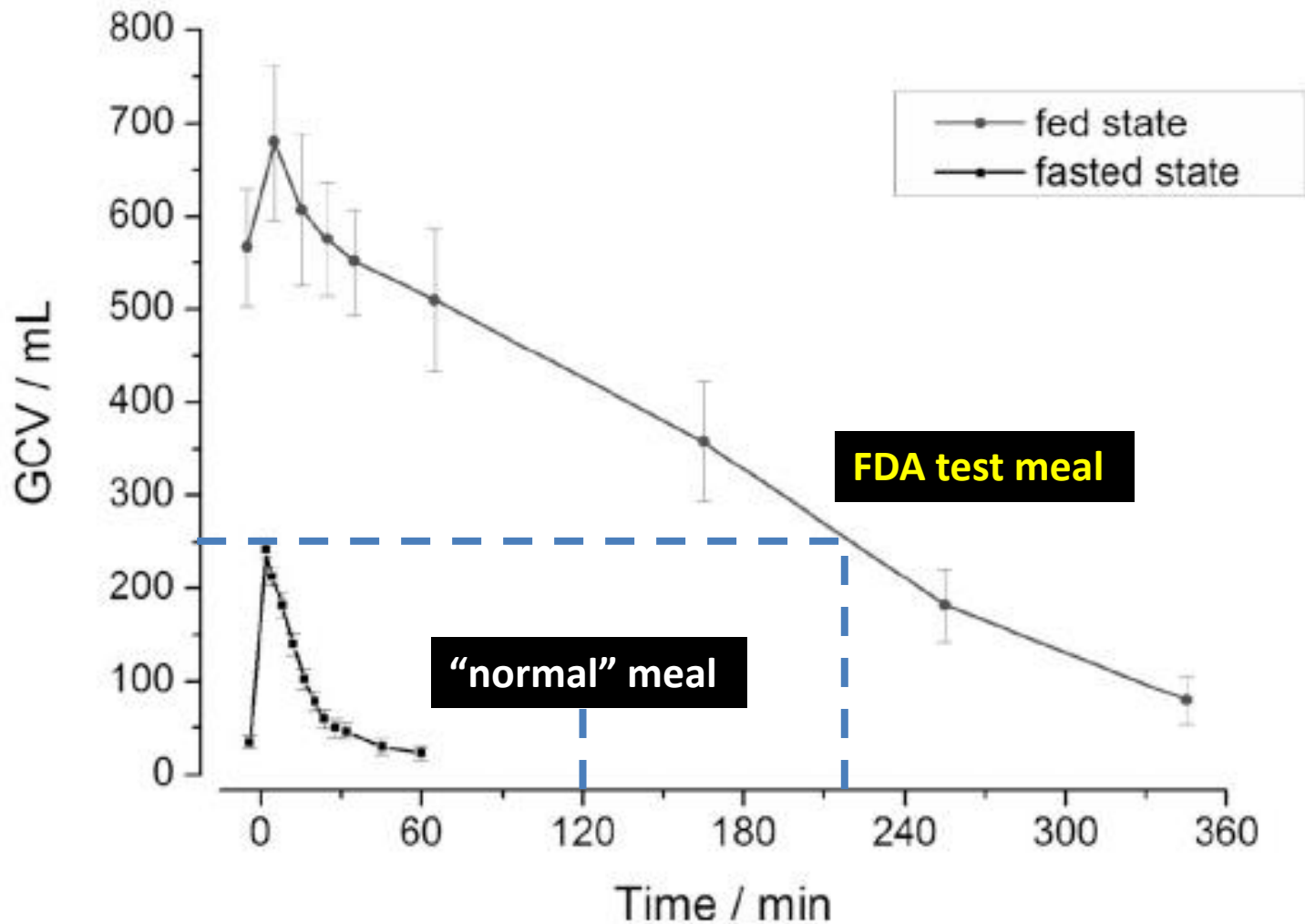
## Como é definido o jejum?

Gastric and small intestinal fluid volume determined at different conditions.

|                     | Gastric fluid volume        |      | Small intestinal fluid volume                      |      |
|---------------------|-----------------------------|------|--|------|
|                     | Mean $\pm$ SD               | Ref. | Mean $\pm$ SD                                      | Ref. |
| 10 h overnight fast | 35 $\pm$ 7 mL<br>(n = 12)   | a    | 43 $\pm$ 14 mL (n = 12)                            | a    |
|                     |                             | b    | 51 $\pm$ 33 mL (n = 24)                            | d    |
|                     | 25 $\pm$ 18 mL<br>(n = 120) |      | 105 $\pm$ 72 mL (n = 12)                           | f    |
| 240 mL of water     |                             |      | 91 $\pm$ 68 mL (n = 16)                            | g    |
|                     | 242 $\pm$ 9 mL<br>(n = 12)  | a    | Maximum of 92 $\pm$ 24 mL<br>after 12 min (n = 12) | a    |
|                     | 256 $\pm$ 36 mL<br>(n = 8)  | b    | Maximum of   | d    |
|                     | 292 $\pm$ 21 mL<br>(n = 8)  | c    | 107 $\pm$ 69 mL after<br>15 min (n = 6)            |      |
| FDA breakfast       | 580 $\pm$ 38 mL<br>(n = 12) | e    | n/a  |      |

# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Como é definido o 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

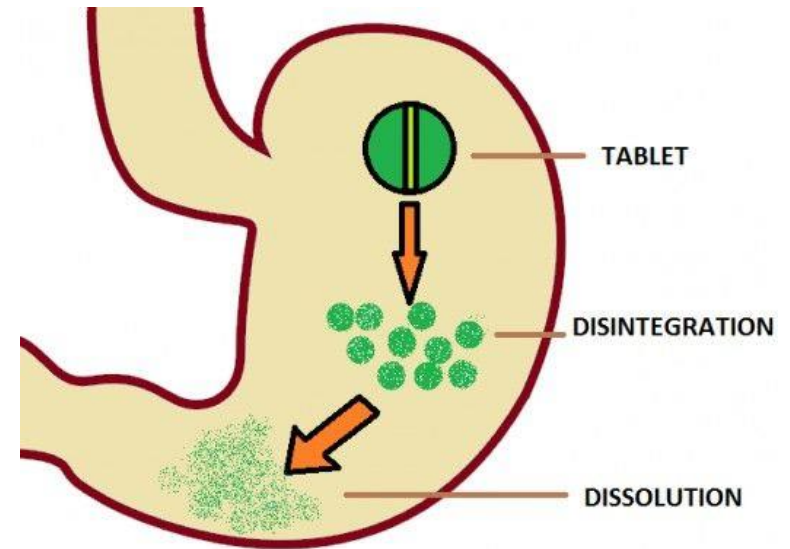
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Disponibilidade de fluidos no estômago e no intestino

Medicamentos são dissolvidos em ambiente aquoso.

Gradientes de concentração entre o lúmen intestinal e a corrente sanguínea (força passiva)

Transportadores e enzimas de biotransformação são saturáveis



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Com líquidos

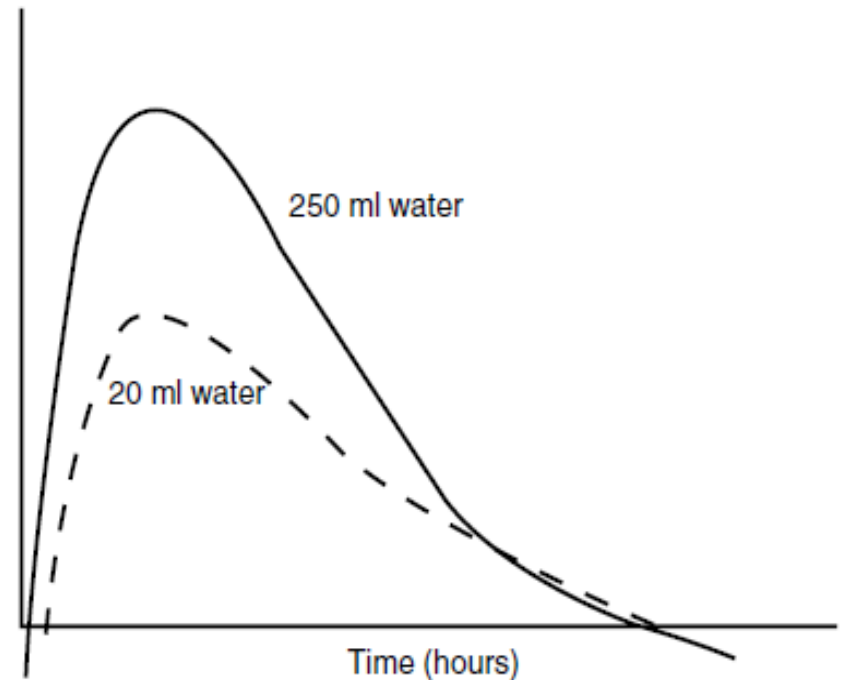
Medicamentos são dissolvidos em ambiente aquoso.

Qual é o volume de água necessário?

Eritromicina ingerida com água em jejum:

- 1) 20 mL
- 2) 250 mL

Serum  
Erythromycin  
(mg/L)



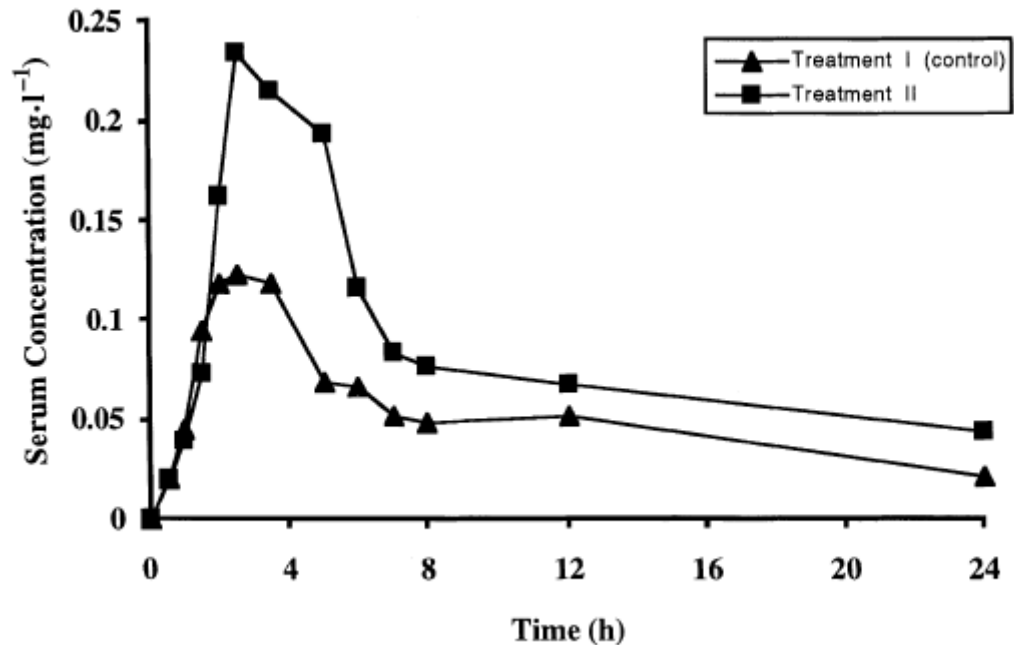
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Com líquidos

Qualquer líquido?

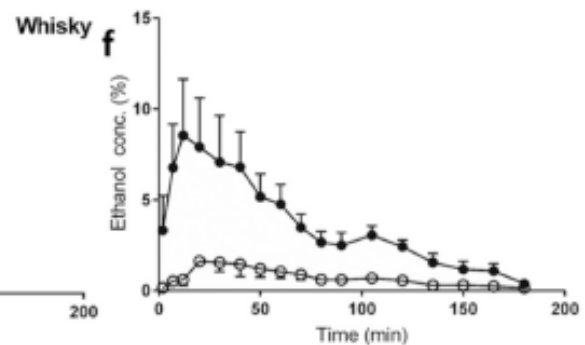
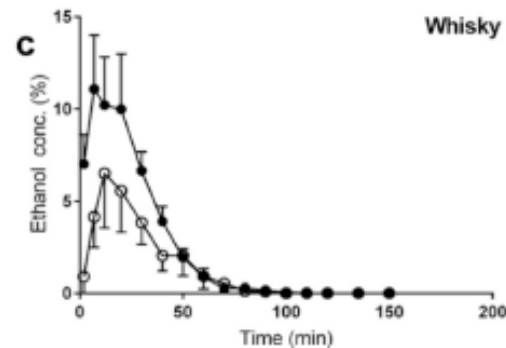
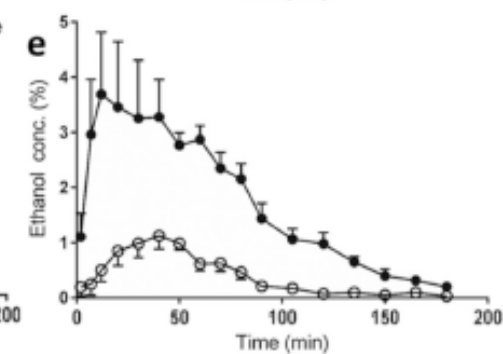
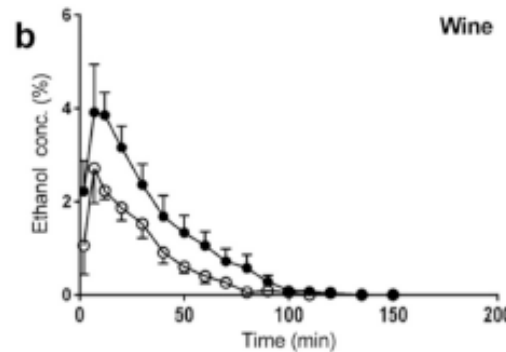
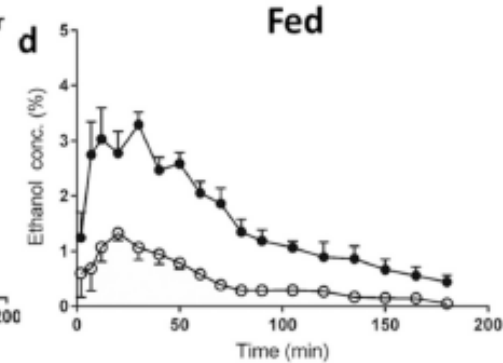
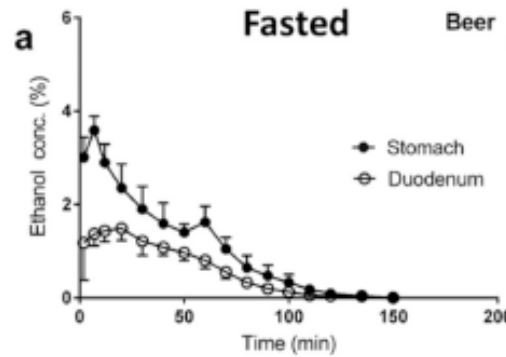
Caso do Itraconazol: solúvel em pH <3

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



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Com líquidos





# Interações Farmacocinéticas: Absorção





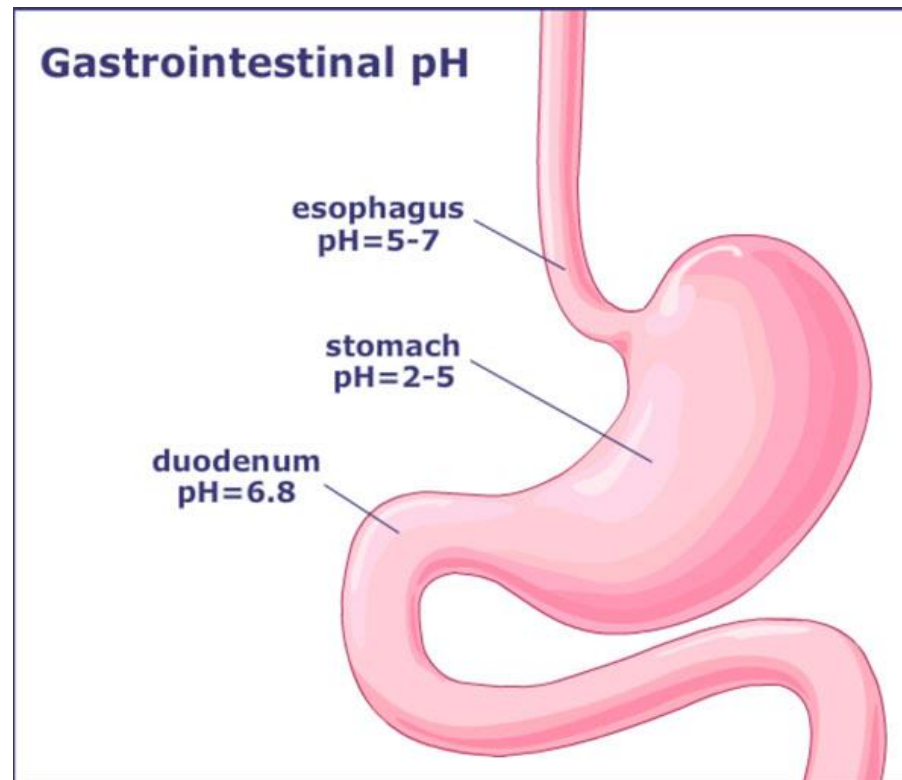
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## 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.



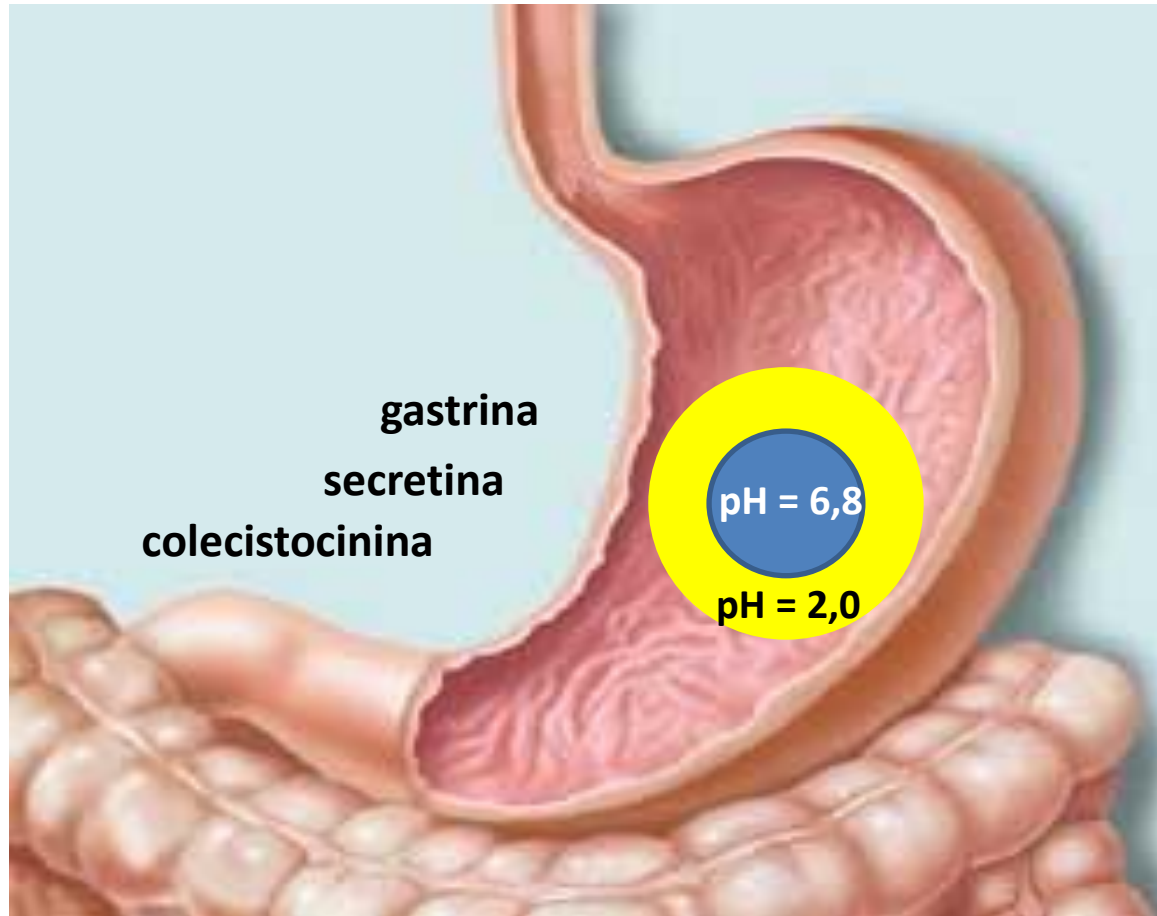
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

Com alimento



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

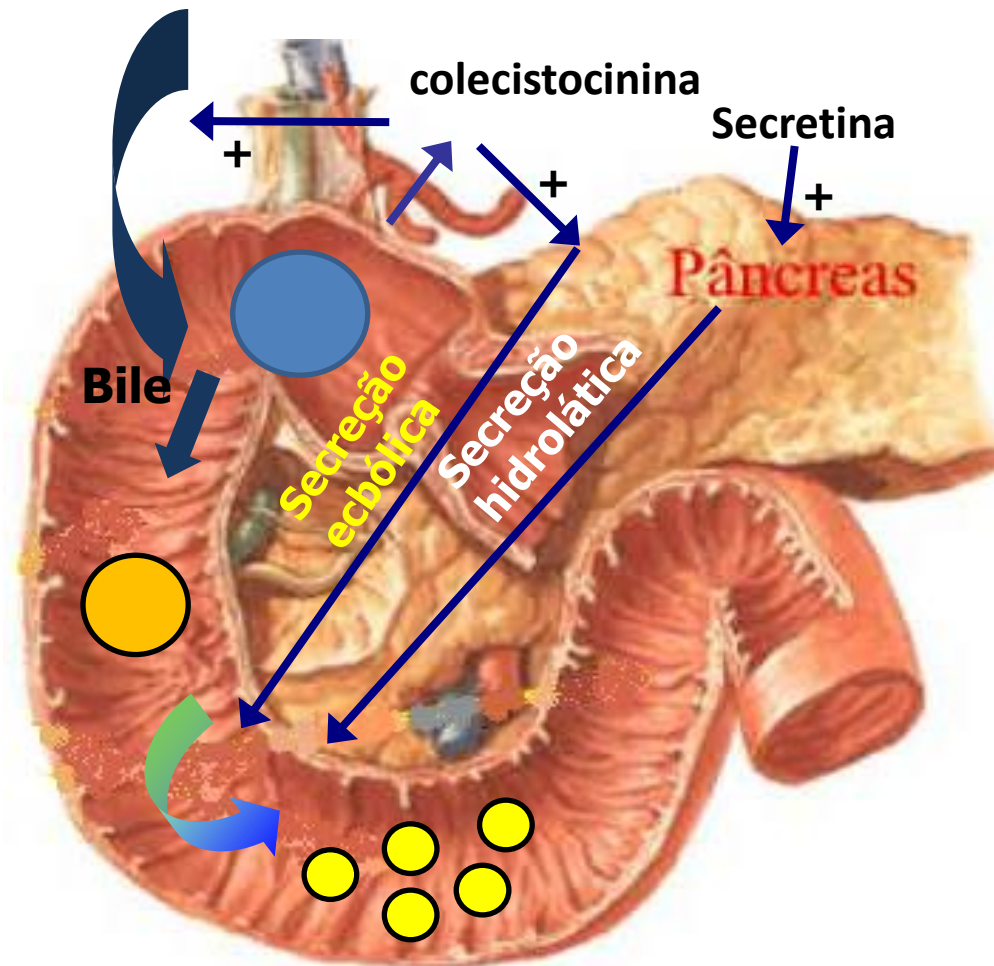
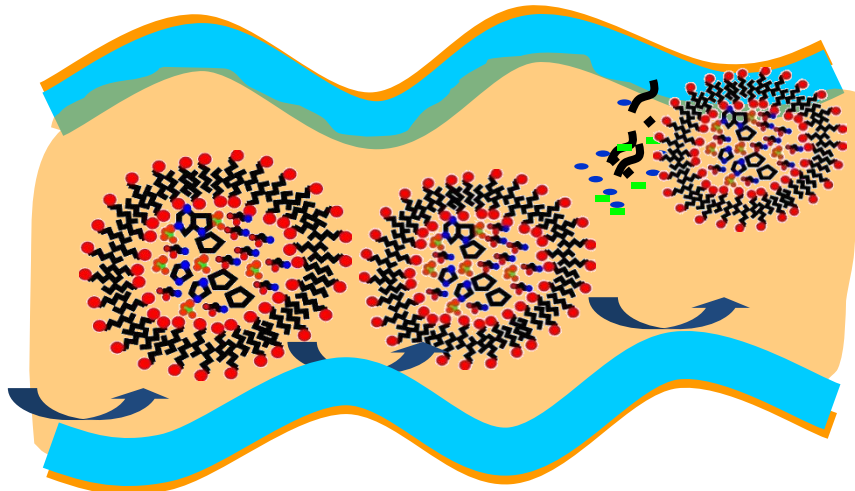
Com alimento



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições hiperlipídicas

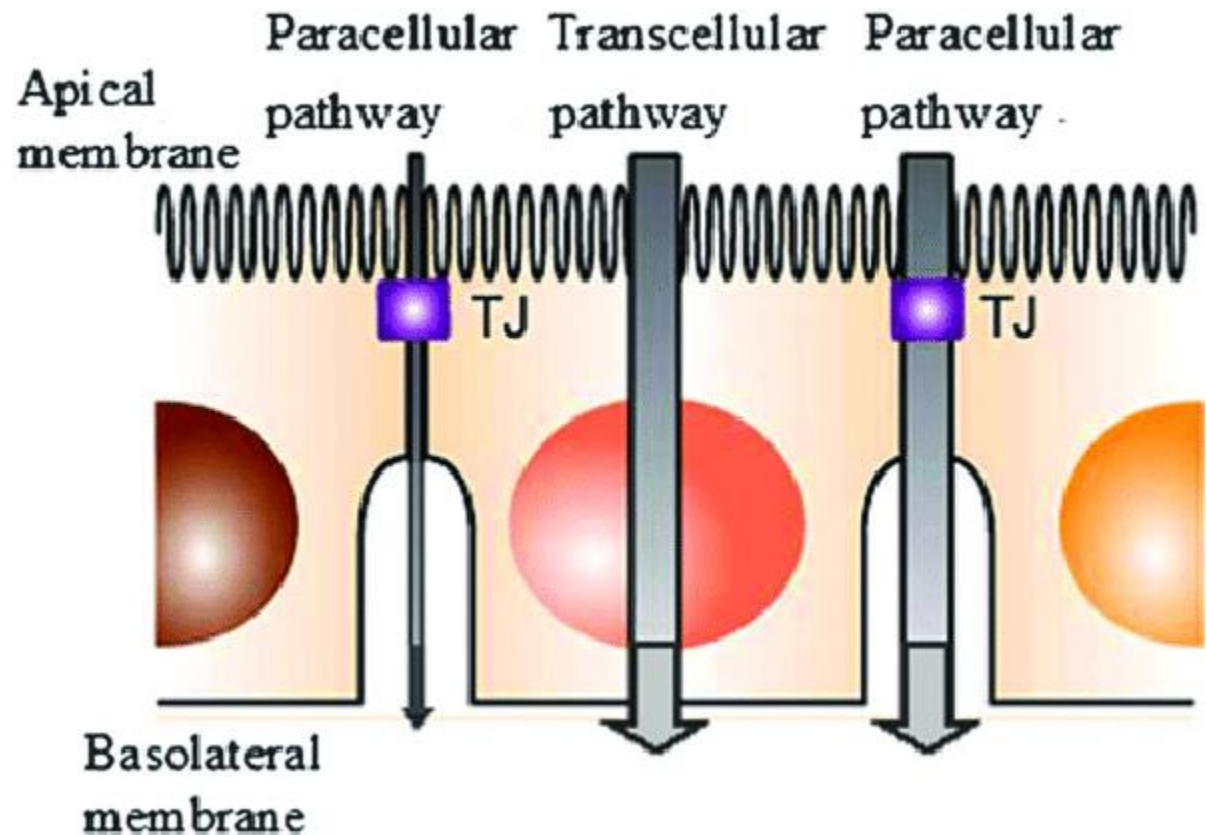
Estímulo da secreção biliar, com a formação de micelas que facilitam a solubilização e dissolução de fármacos lipofílicos



# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições hiperlipídicas

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



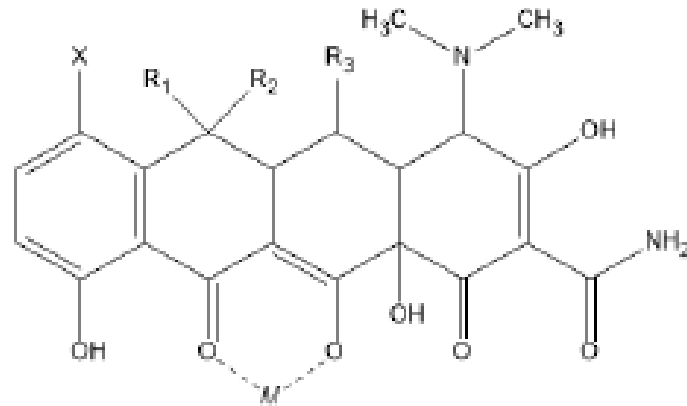
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições com elevada quantidade de minerais

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

Laticínios, hortaliças e carnes

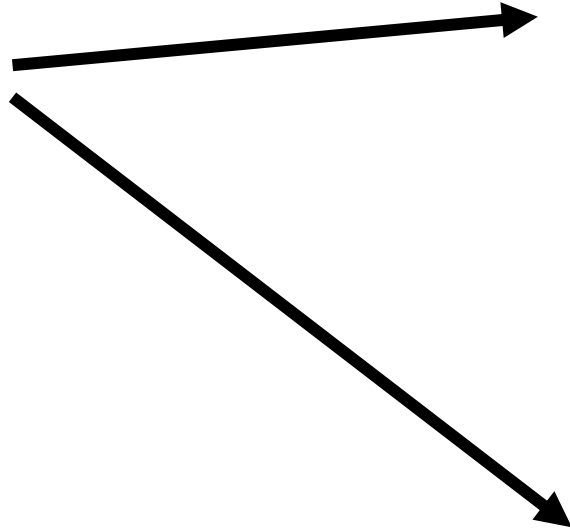
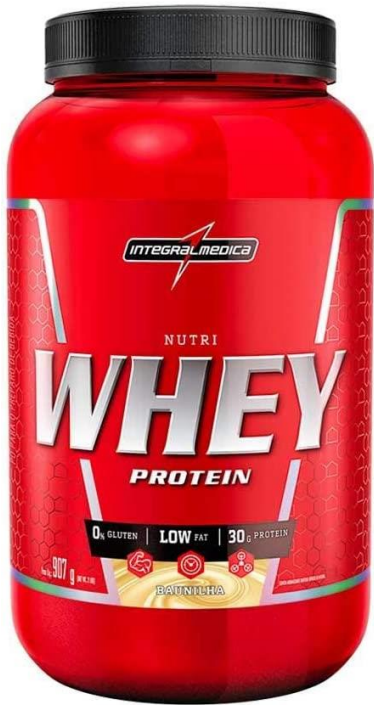
Formação de complexos que podem precipitar o fármaco. Ex tetraciclina



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



# Interações Farmacocinéticas: Absorção



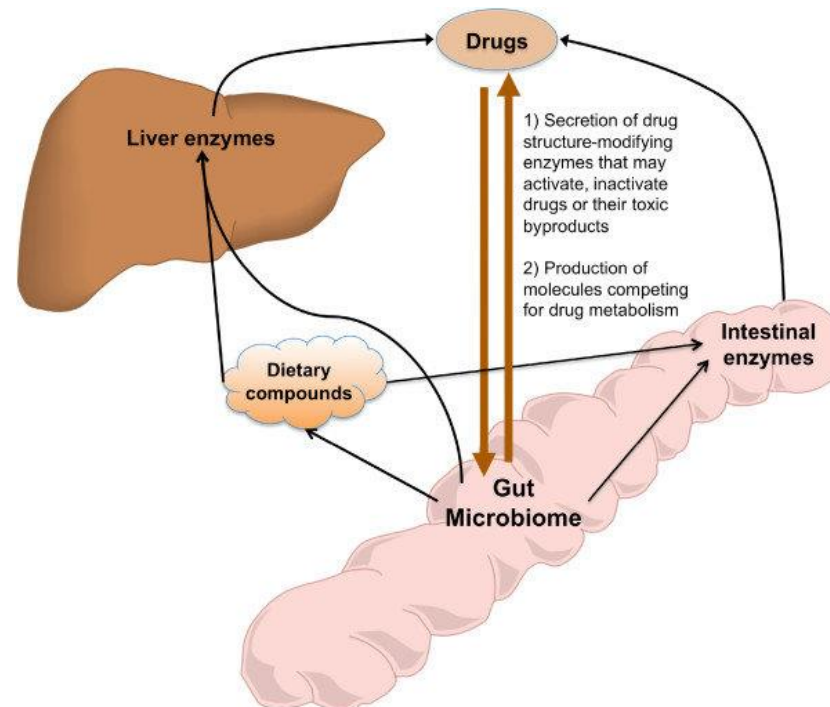
# Interações Farmacocinéticas: Absorção

## Refeições com elevada quantidade de fibras

Adsorção da secreção biliar, redução da absorção de fármacos lipofílicos.

Adsorção de água e fluidos, com o aumento da viscosidade do TGI e dificulta a dissolução de fármacos

Interação com o microbioma: redução da atividade metabolizadora de fármacos

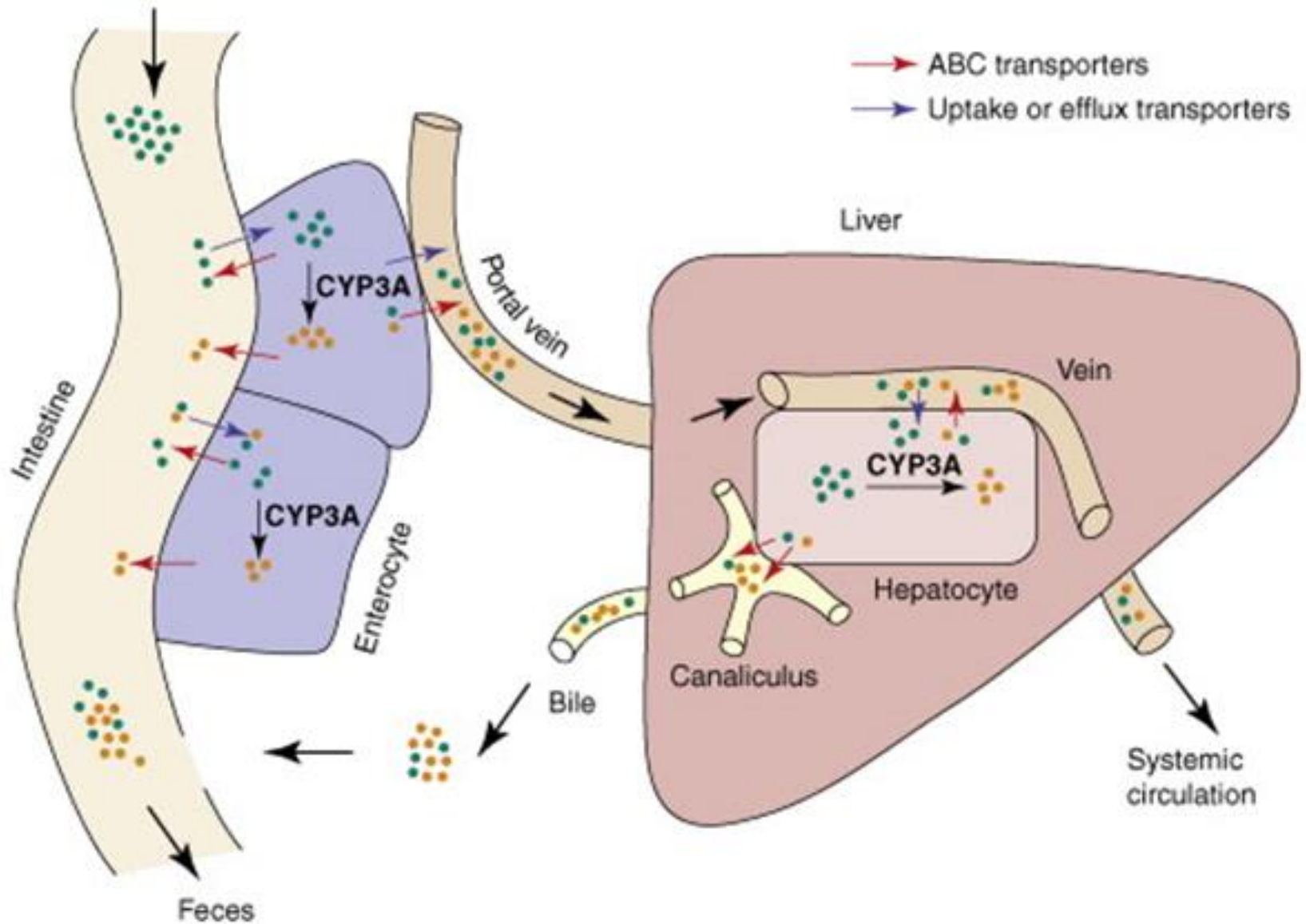




# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores

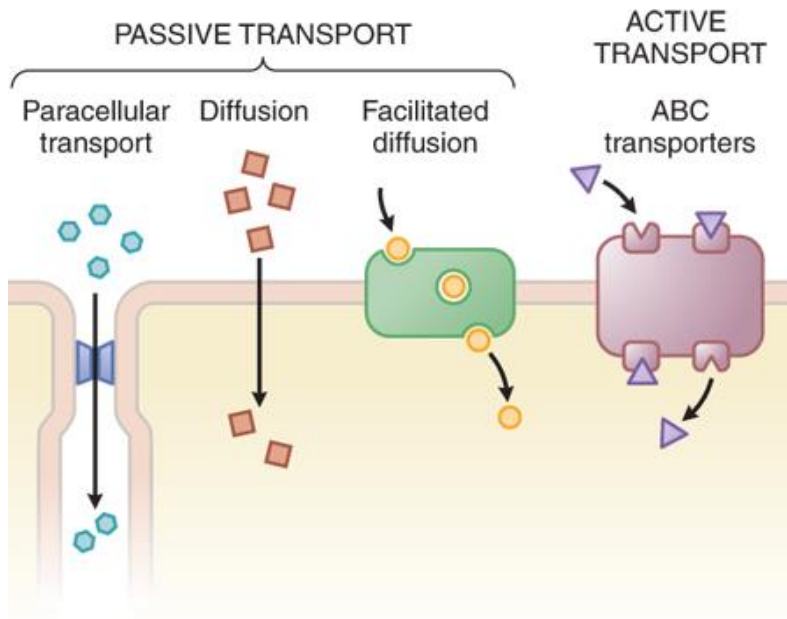
## solute carrier (SLC)

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**)

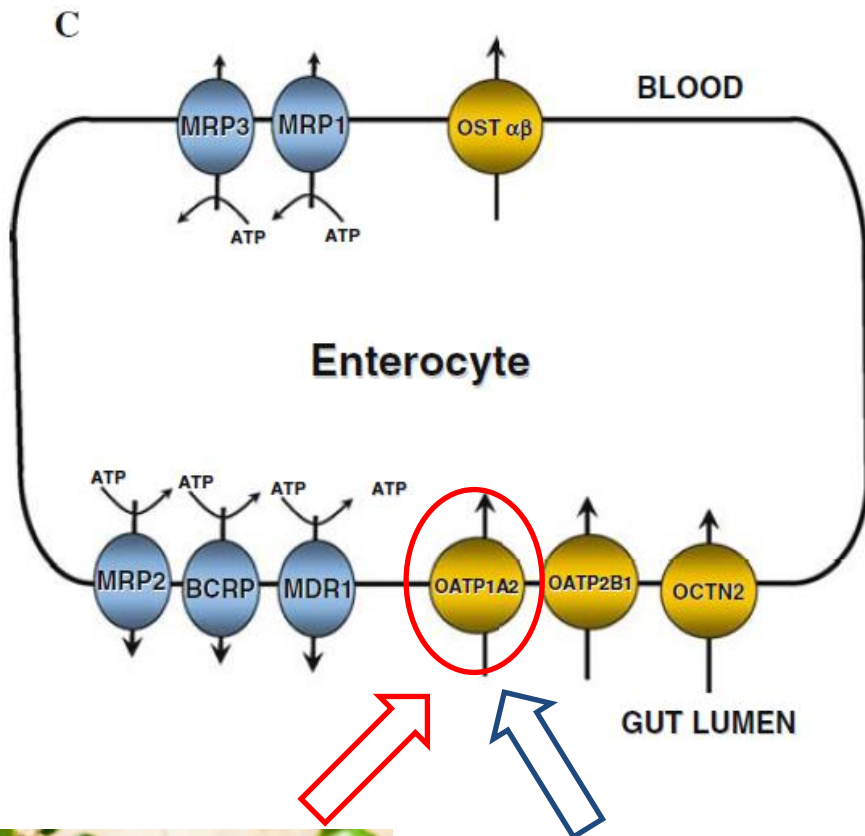
bile salt export pump (**BSEP**)

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

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



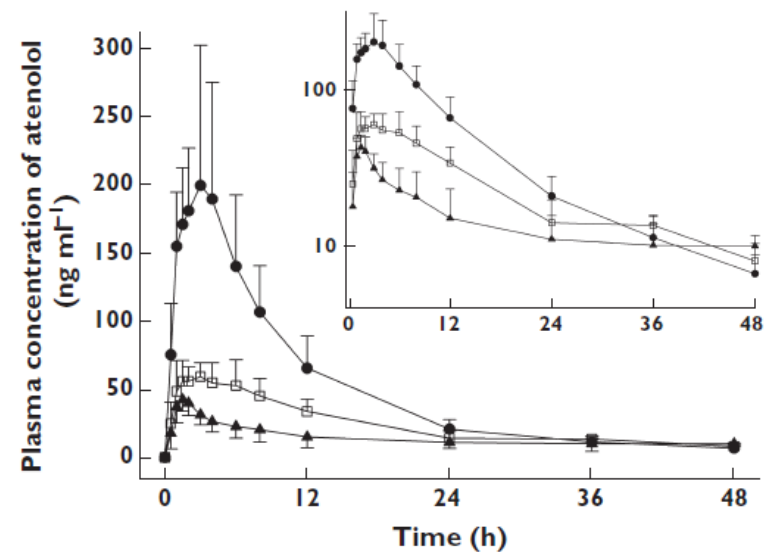
# Interações Farmacocinéticas: Transportadores



Água  
300 mL

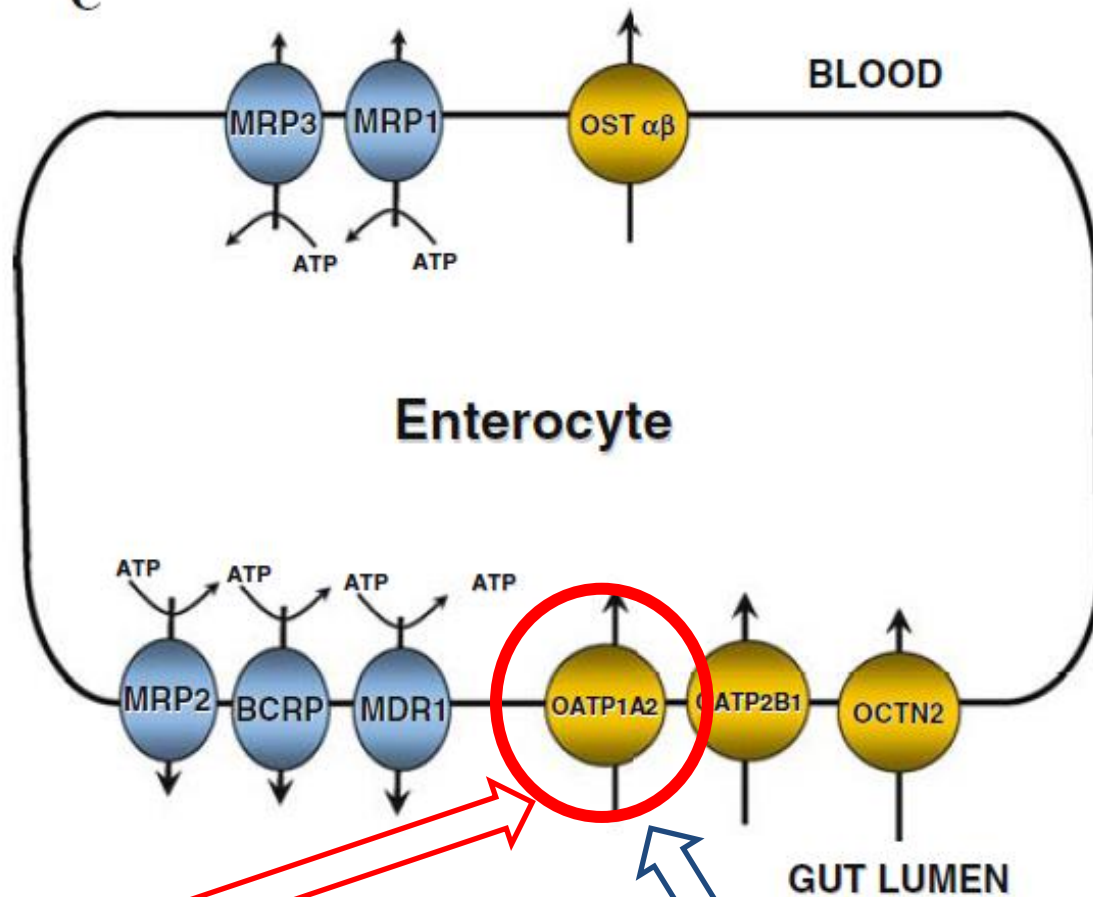
Suco de maçã  
300 mL  
1200 mL (150 mL a cada 30 min)

atenolol



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores

C



Furanocumarinas

Estatinas

Fexofenadina

Midazolam

Levotiroxina

# Interações Farmacocinéticas: Transportadores

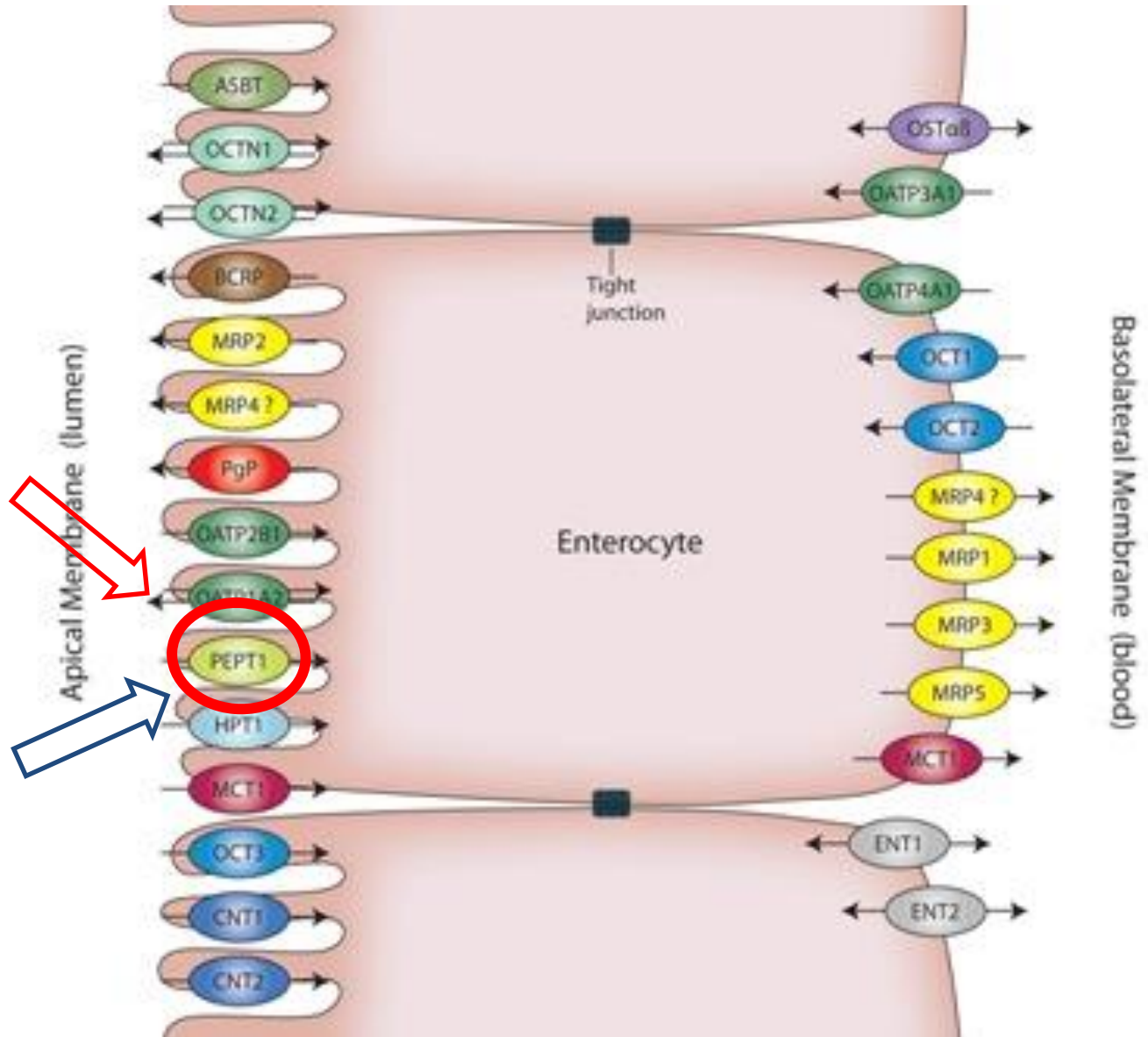
Aminoácidos  
Dipeptídeos  
Tripeptídeos

Beta-lactâmicos

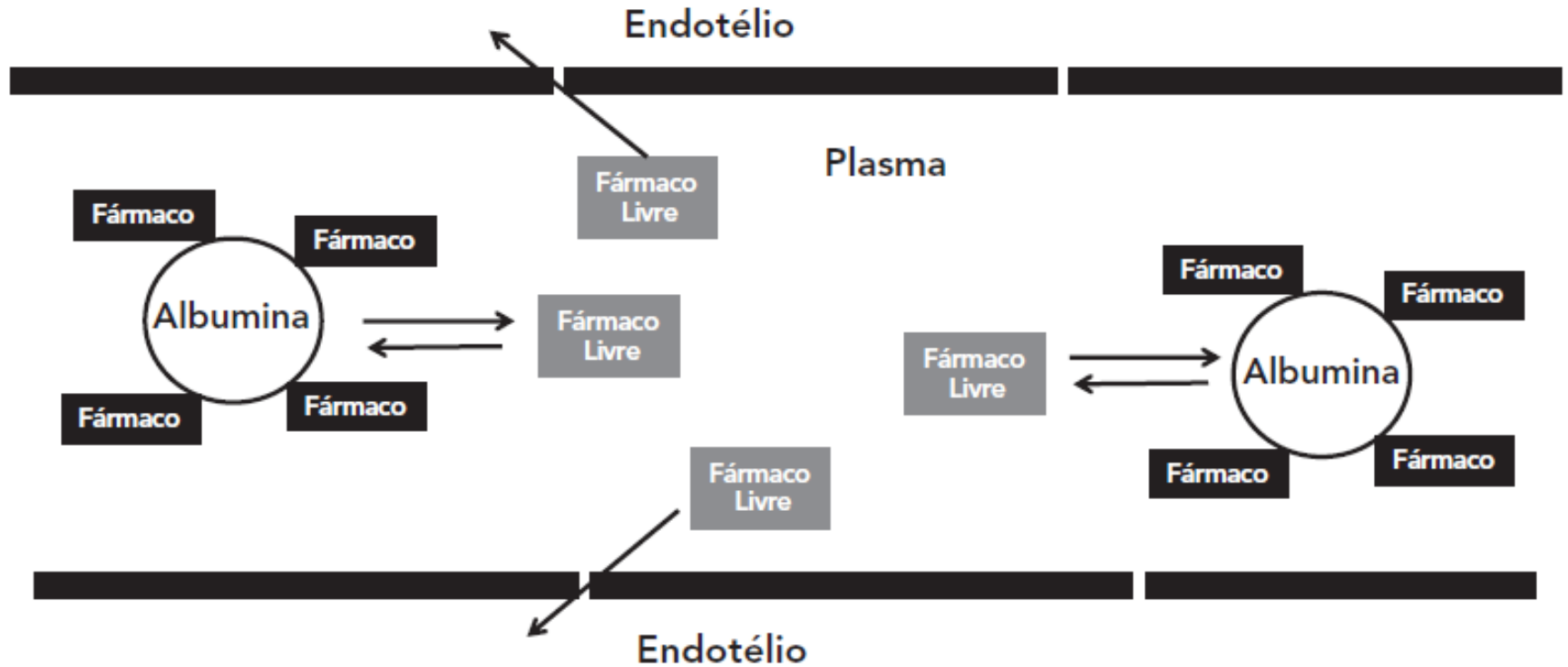
Aciclovir

Levodopa

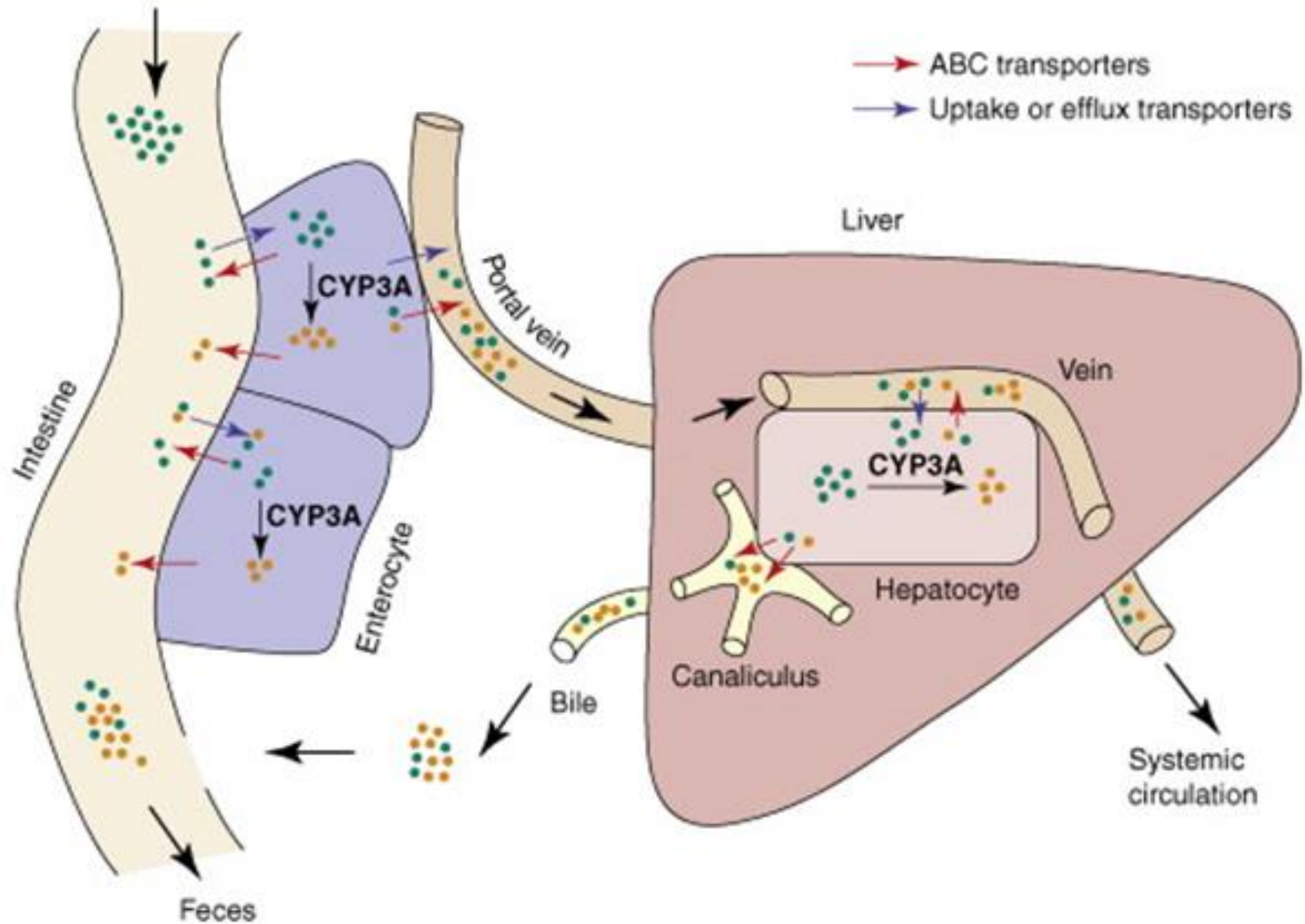
Anti-hipertensivos



# Interações Farmacocinéticas: Transportadores

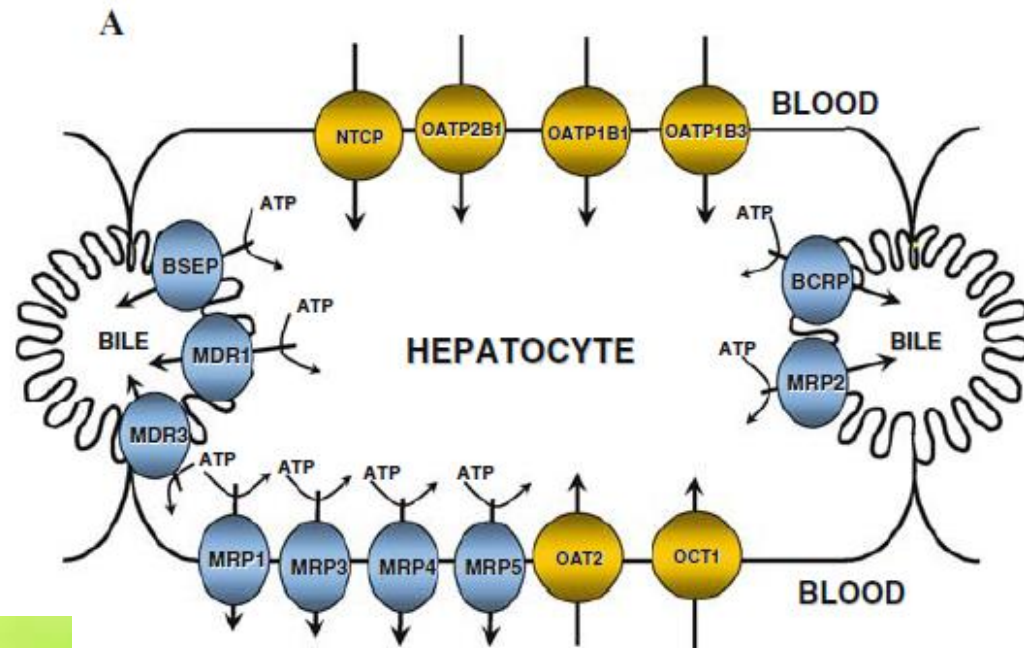


# Interações Farmacocinéticas: Transportadores





# Interações Farmacocinéticas: Transportadores

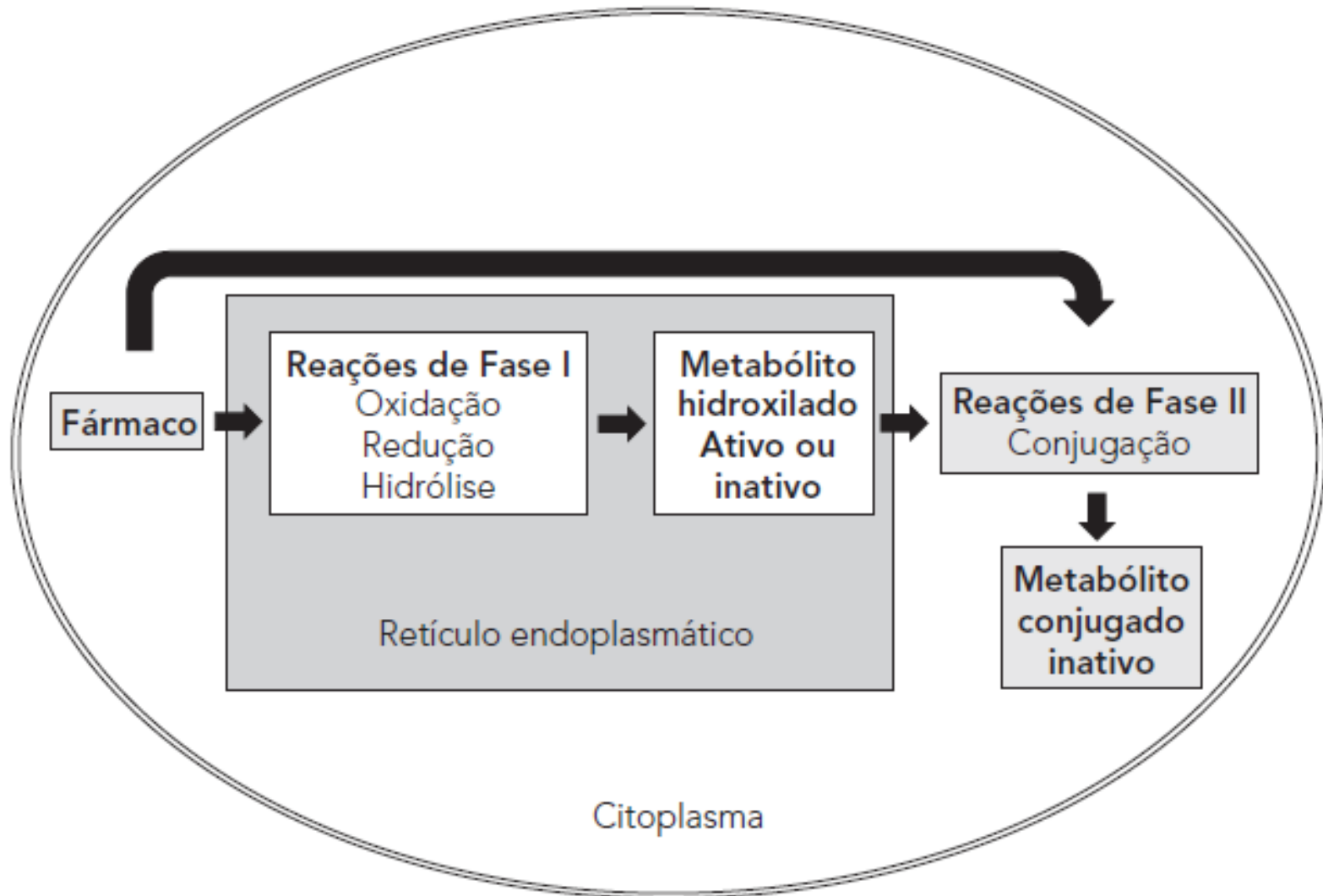


Epigalocatequinas

Metformina



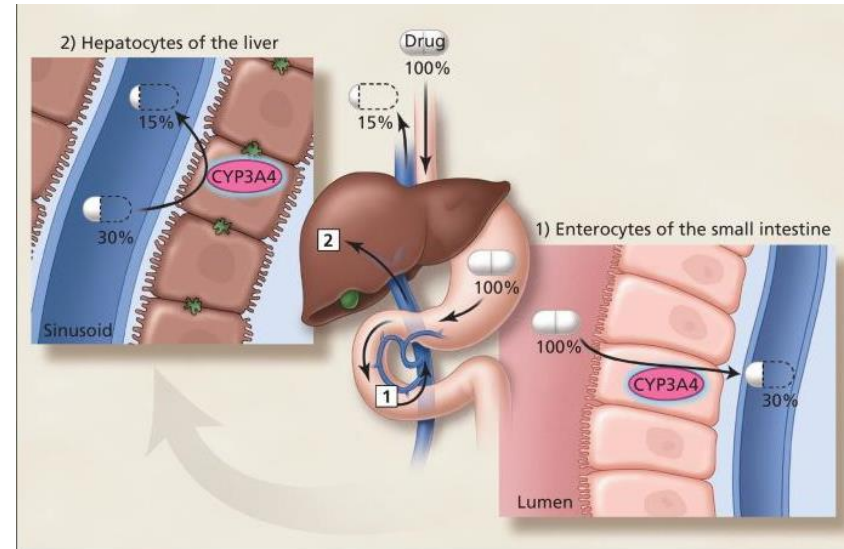
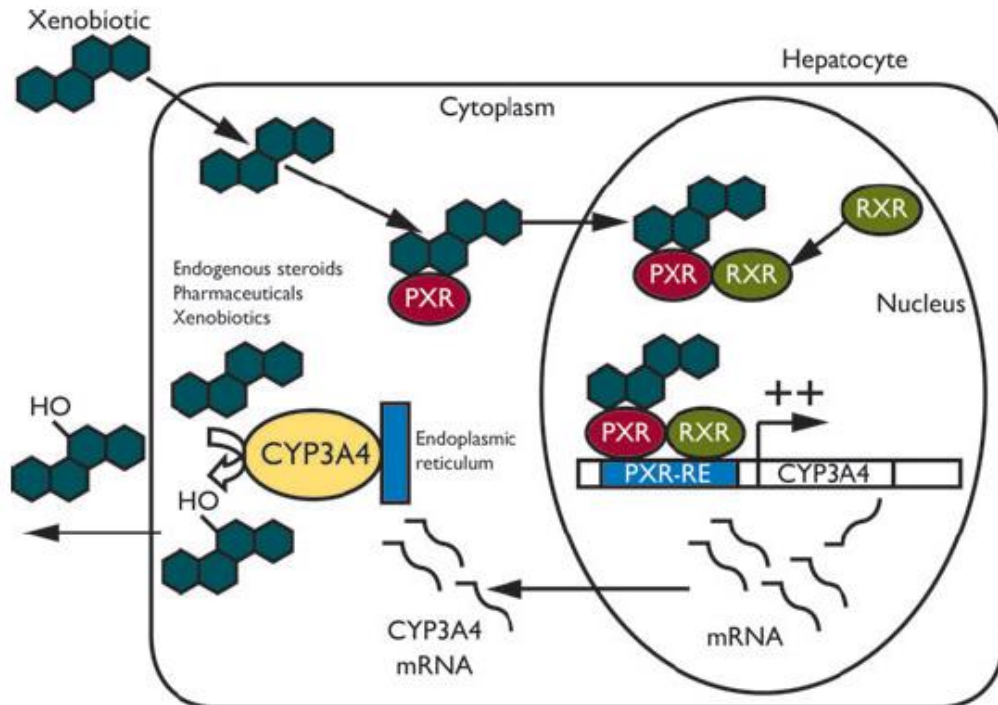
# Interações Farmacocinéticas: Enzimas



# Interações Farmacocinéticas: Enzimas

## Major CYP Enzymes in Human Drug Metabolism

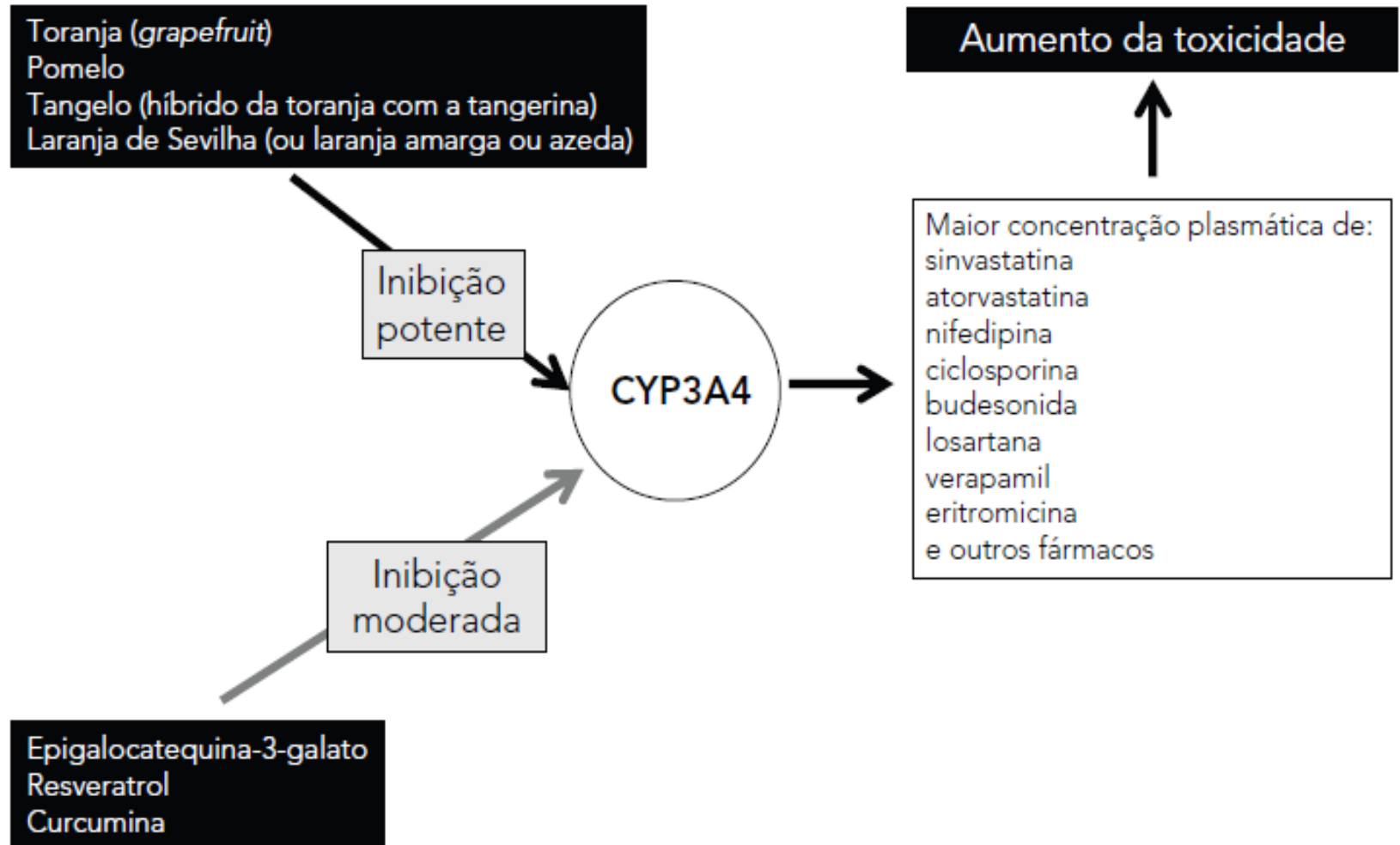
| Enzyme  | Percentage of prescription drugs metabolized <sup>a</sup> |
|---------|---|
| CYP3A4  | 45–50   |
| CYP2D6  | 25–30   |
| CYP2C9  | 10  |
| CYP2C19 | 5   |
| CYP2B6  | 2–4   |
| CYP2E1  | 2–4   |
| CYP1A2  | 2   |



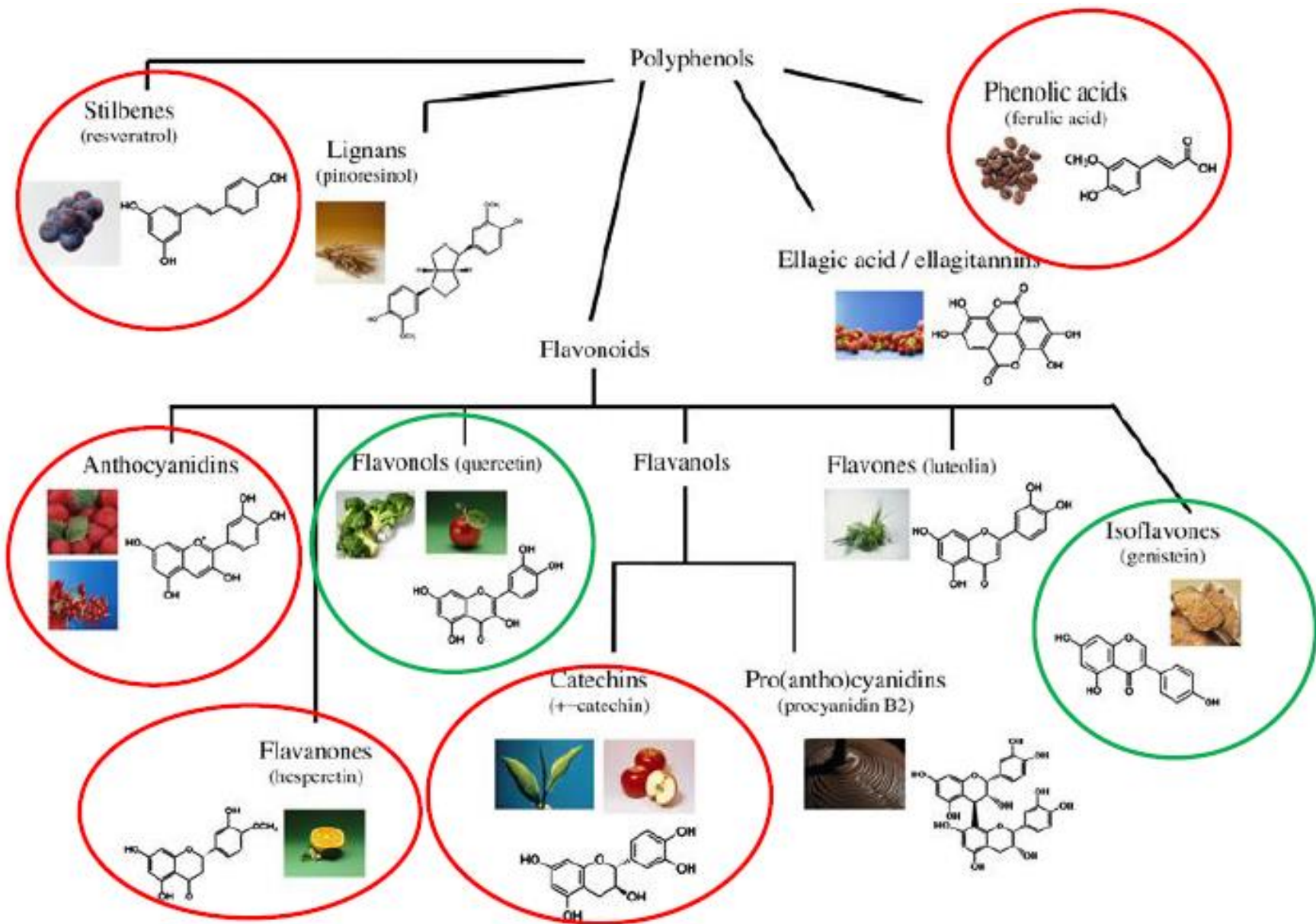
**Indução:** aumento da biotransformação do fármaco.

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

# Interações Farmacocinéticas: Enzimas

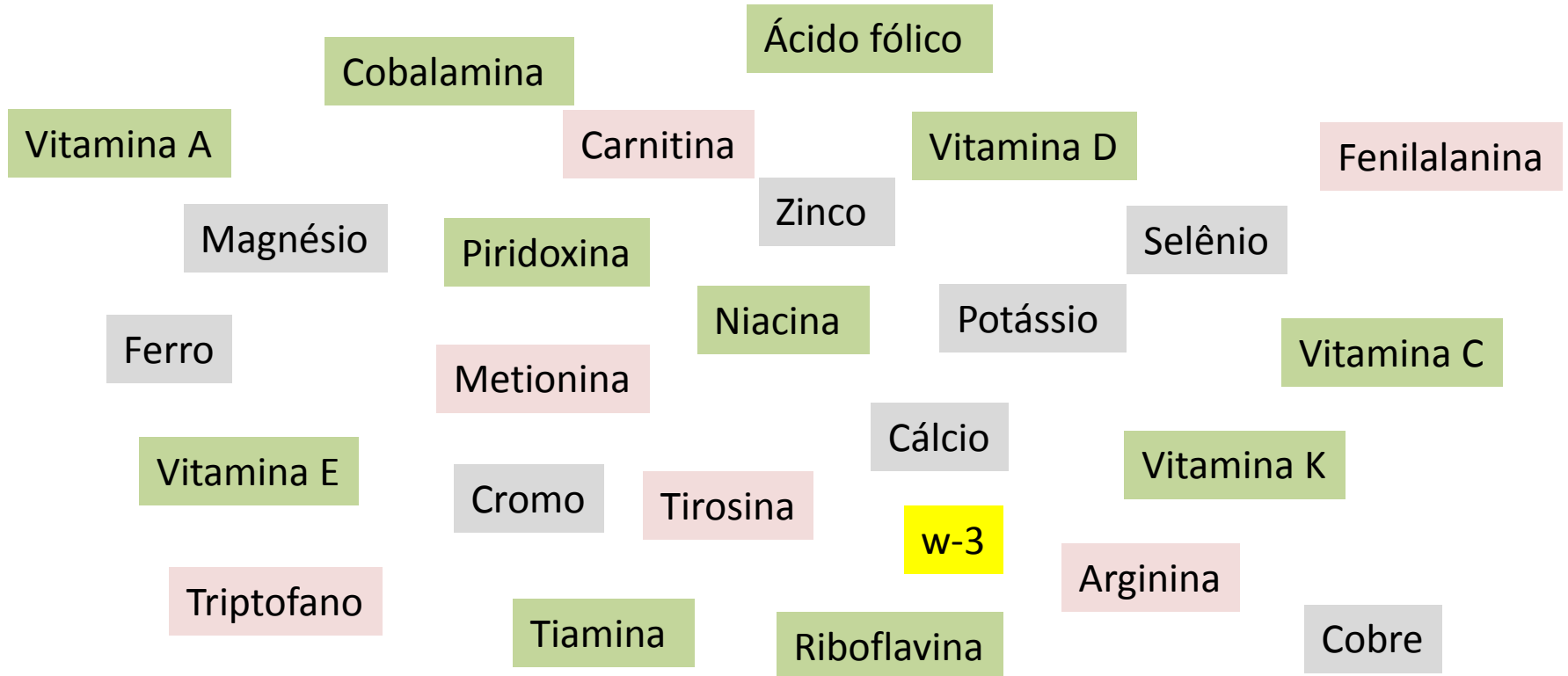


# Interações Farmacocinéticas: Enzimas



# Status nutricional e interações medicamentosas

## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos





# Status nutricional e interações medicamentosas

Redução da atividade do fármaco relacionada ao nutriente

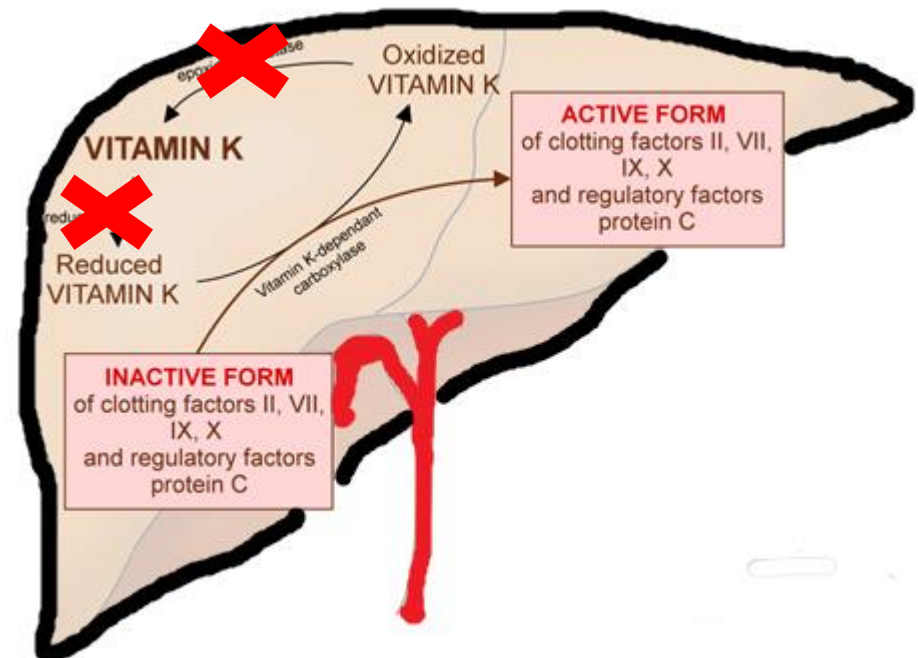
Vitamina K

Redução dos efeitos anticoagulantes da **varfarina**

Vitamina K1: filoquinona

Vitamina K2: menaquinona

**Varfarina**

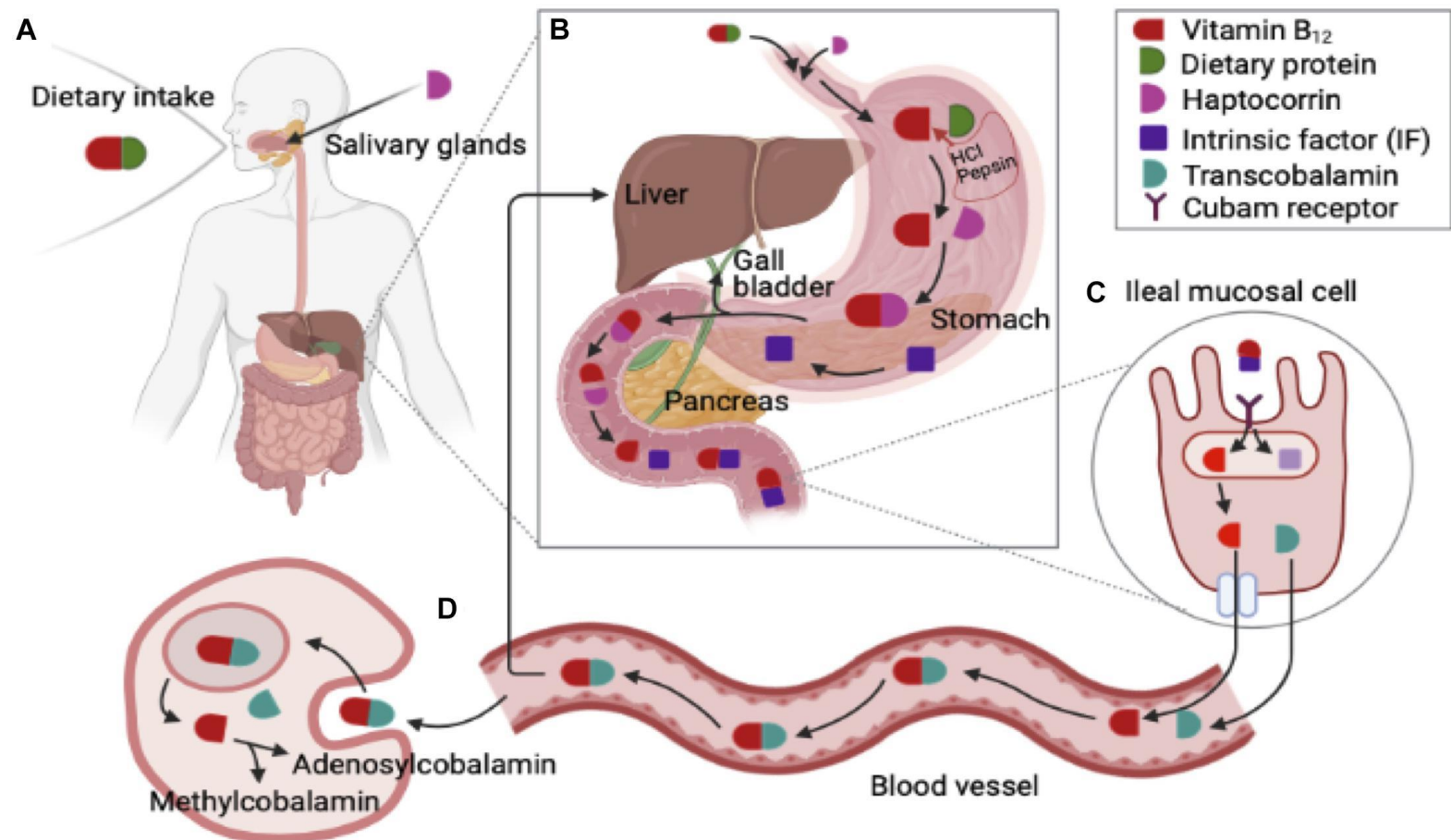


# Status nutricional e interações medicamentosas

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Cobalamina

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

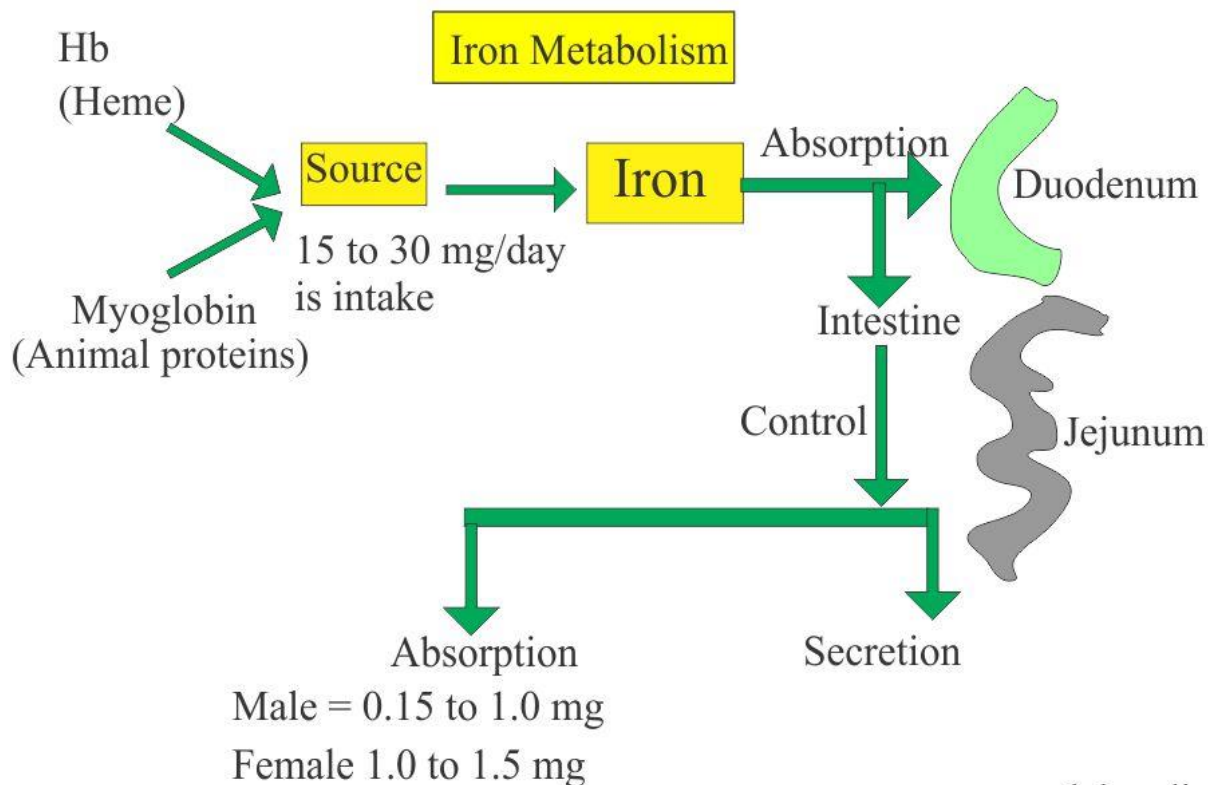


# Status nutricional e interações medicamentosas

## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Ferro

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



O ambiente ácido permite a redução do Fe<sup>3+</sup> em Fe<sup>2+</sup> por redutases férricas, permitindo o transporte do Fe<sup>2+</sup> 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.

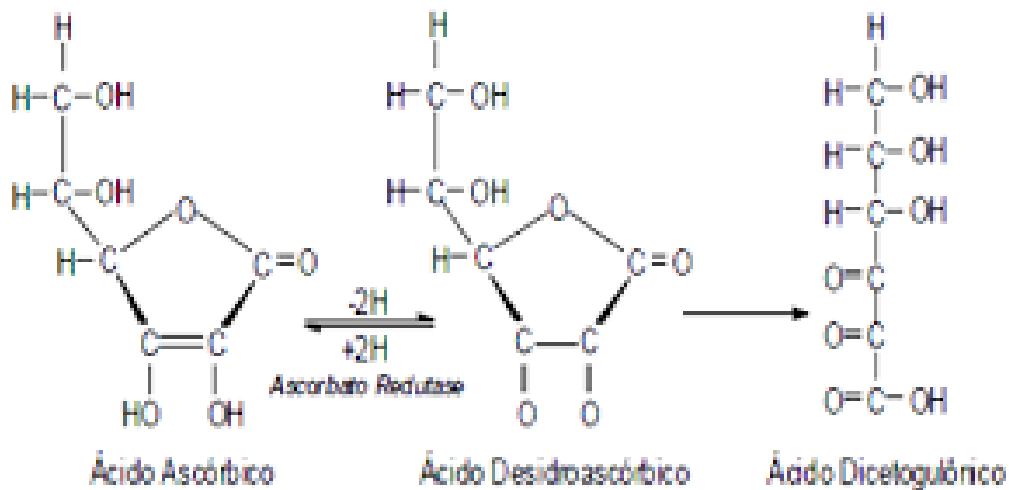
Inibidores da bomba de prótons reduzem a ionização do carbonato e do fosfato de cálcio, reduzindo a absorção desse micronutriente.

# 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.

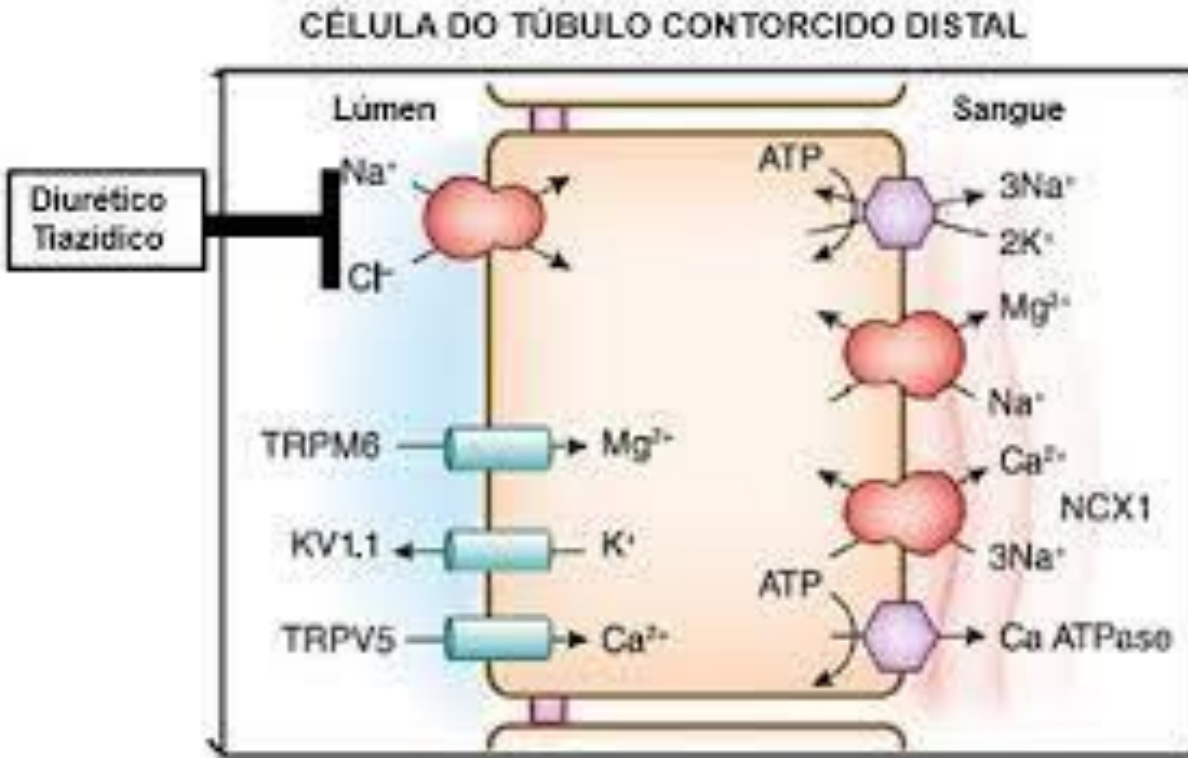
O ácido 2,3-diketogulônico não pode ser convertido novamente em DHAA e é eliminado pela bile,

# Status nutricional e interações medicamentosas

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

Magnésio

Diuréticos tiazídicos (HCT)



Pacientes idosos são mais susceptíveis a hipomagnesemia



# Status nutricional e interações medicamentosas

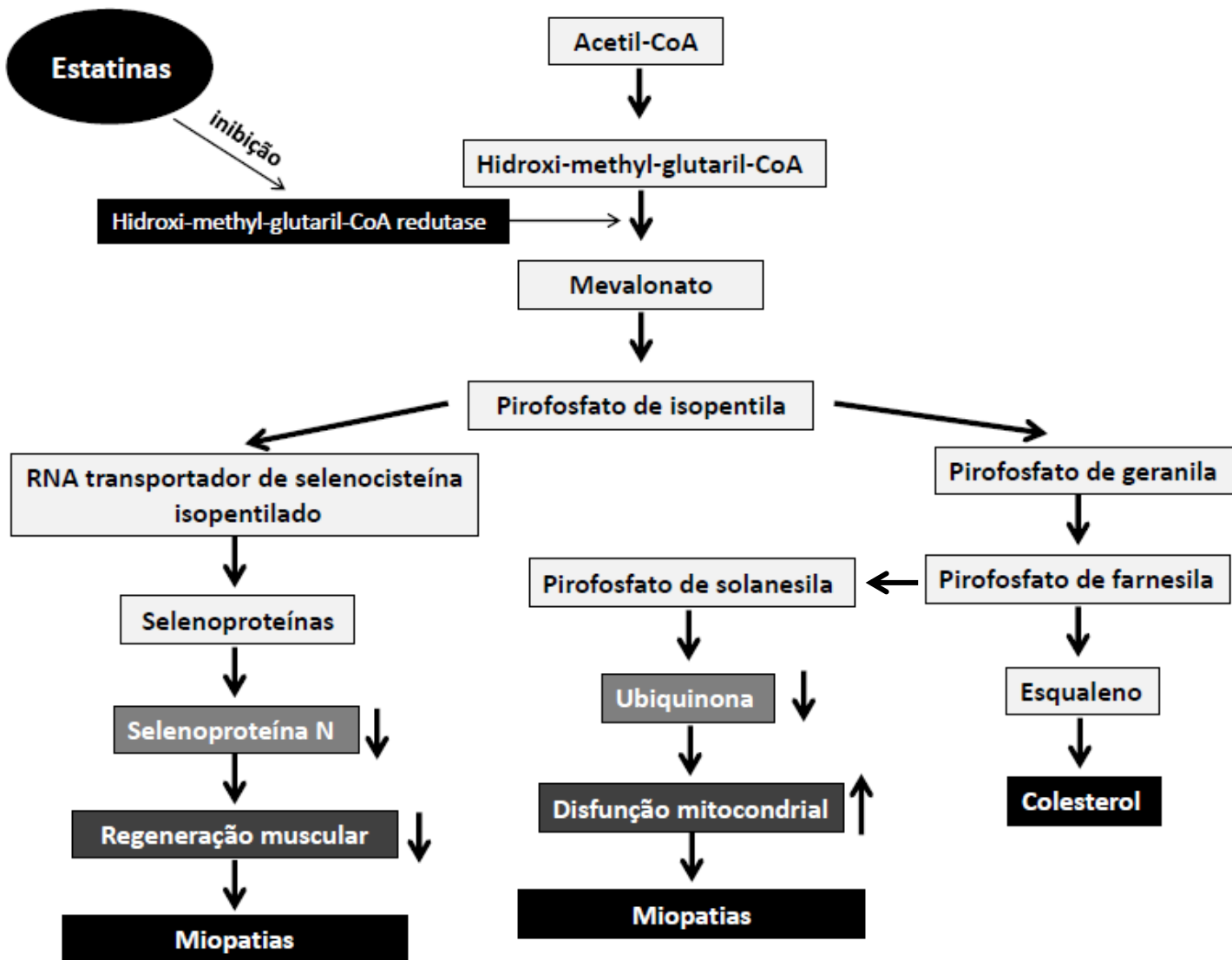
## Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

**Estatinas**

**Selênio**

**Ubiquinona**

**Vitamina D**

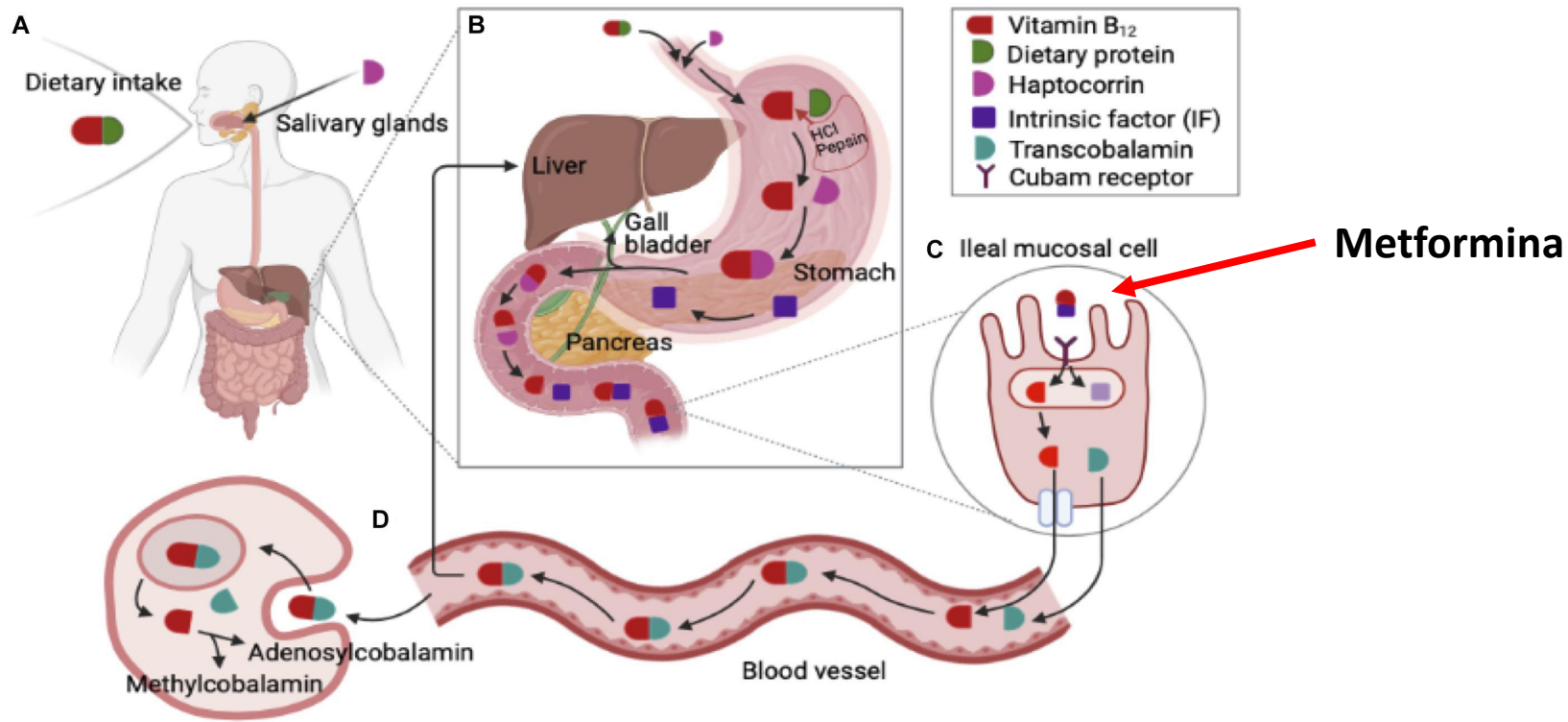


# Status nutricional e interações medicamentosas

**Metformina**

Deficiência de nutrientes relacionada ao uso de fármacos

**Cobalamina**

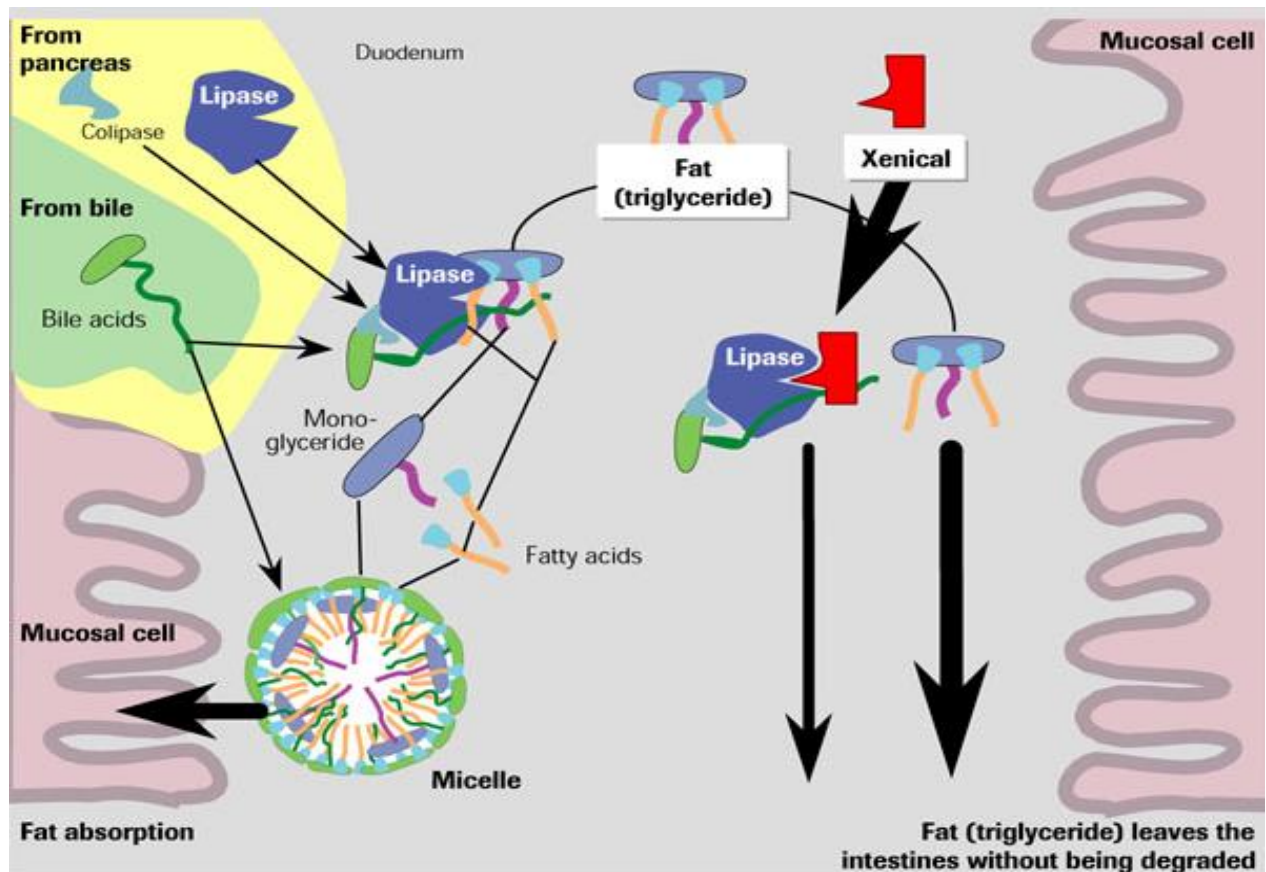


# Status nutricional e interações medicamentosas

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?**