

Cíntia Dalila Covêlo Sequeira Tavares

Interações frutas/vegetais-fármaco com importância clínica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2014

Cíntia Dalila Covêlo Sequeira Tavares

Interações frutas/vegetais-fármaco com importância clínica

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2014

Cíntia Dalila Covêlo Sequeira Tavares

Interações frutas/vegetais-fármaco com importância clínica

(Cíntia Dalila Covêlo Sequeira Tavares)

Trabalho Complementar apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de licenciado em Ciências da Nutrição

Orientadora: Prof. Doutora Adriana Pimenta

Interações frutas/vegetais-fármaco com importância clínica

Cíntia Tavares¹; Adriana Pimenta²

¹ Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa

² Orientadora do Trabalho Complementar. Docente da Universidade Fernando Pessoa

Autor para correspondência:

Cíntia Dalila Tavares

Universidade Fernando Pessoa,

Faculdade Ciências da Saúde (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 – 4200-150 Porto

Telf. + 351 225074630; Email: 23538@ufp.du.pt

Título Resumido: Interações Frutos e Vegetais com fármacos

Contagem de Palavras: 8870

Número de figuras: 5

Número de tabelas: 2

Conflito de interesses: Nada a declarar.

Índice de tabelas

Tabela 1. Fitoquímicos presentes nas frutas e vegetais

Tabela 2. Interações clínicas significativas com sumo de toranja

Índice de figuras

Figura 1. Modo de atuação da P-gp, CYP3A e OATPs

Figura 2. Estruturas químicas dos fitoquímicos presentes nas frutas e vegetais

Figura 3. a) Estruturas das formas biologicamente ativas da vitamina K; b) Estrutura química da varfarina

Figura 4. Ciclo da vitamina K e modo de interação da varfarina

Figura 5. Estruturas químicas da hesperedina e hesperetina

Índice de Abreviaturas

OMS – Organização Mundial de Saúde

FV – Frutas e vegetais

CYP P450 – Citocromo P450, do inglês *Cytochrome P450*

MDR1 – do inglês, *Multidrug Resistance Protein 1*

P-gp – do inglês, *Glycoprotein P*

MRP - do inglês, *Multidrug Resistance Associated-Protein*

BCRP - do inglês, *Breast Cancer Resistance Protein*

BSEP - do inglês, *Bile Salt Export Pump*

OATP - do inglês, *Organic Anion Transporting Polypeptides*

ABC – transportadores de Cassetes de Ligação de Adenosina-trifosfato, do inglês *ATP Binding cassette*

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção

SULT - sulfotransferases

UGT - UDP- glucuronosiltransferases

GST - glutathione S-transferases

NST – N - acetiltransferases

NQO - NAD(P)H: quinona oxireductase

ROS - espécies reativas de oxigénio e nitrogénio

K1 – filoquinona

AUC – do inglês, *Area Under Curve*

TJ/ST – Toranja/Sumo de toranja

M, SM, SU – Manga, Sumo de mirtilo, Sumo de uva

HIV - do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*

DHB - 6', 7' dihidroxibergamotina

Resumo

Introdução: A ação profilática das frutas e vegetais em inúmeras doenças crônicas, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e cancerígenas, tem sido demonstrada principalmente pela ação antioxidante dos compostos bioativos que os compõem. As propriedades ativas diferem entre si na estrutura química, no entanto, partilham todos a capacidade de influenciarem os processos fisiológicos do corpo humano. Por outro lado, a riqueza destes alimentos, em vitaminas, minerais, água e fibra, fá-los pobres em calorias, sendo por isso, valorizados numa alimentação saudável. Os fármacos são utilizados cada vez mais, principalmente pela população idosa, e podem interagir com este grupo de alimentos, podendo ser afetada a sua farmacocinética e/ou farmacodinâmica.

Objetivo: A revisão da literatura serve para dispor as possíveis interações de importância clínica entre frutas/vegetais e fármacos.

Métodos: O presente trabalho contemplou a revisão da literatura científica, efetuado num período compreendido entre Julho e Setembro de 2014, através das fontes de pesquisa científicas PubMed e B-ON.

Resultados: A vitamina K interage antagonicamente com a varfarina, inibindo o seu efeito terapêutico, advindo uma recomendação de ingestão segura de 1µg/Kg/dia, a fim de assegurar um balanço adequado no organismo e já contabilizando as possíveis interações da vitamina K com o fármaco em questão. A toranja é o fruto que apresenta mais interações, em que as furanocumarinas inibem a CYP3A4 e a P-gp, e a naringina inibe o OATP, originando a interação farmacológica. O sumo de laranja contém a hesperidina e hesperetina que inibem o OATPA1 e o OATP2B1, reduzindo a concentração dos fármacos fexofenadina e celiprolol. O alho é recomendado a portadores com HIV e interage com os antirretrovirais saquinavir e duranavir. Outras interações entre frutas/vegetais-fármaco encontram-se descritas na literatura sendo no entanto necessário mais estudos que provem a sua importância clínica.

Conclusão: Após o balanço das interações, denota-se uma relação entre os compostos bioativos e os fármacos, em que o efeito terapêutico pode ser comprometido. Assim, o profissional de saúde tem um papel fundamental na informação ao paciente, advertindo-o acerca da importância da ingestão de frutas/legumes para a manutenção de uma

alimentação saudável, pela proteção que confere ao organismo e também informando-o acerca das possíveis interações frutas/vegetais-fármaco.

Palavras-chave: Interações farmacológicas, interação fármaco-frutas/vegetais, compostos bioativos, sistemas enzimáticos e de transporte.

Abstract

Introduction: The prophylactic action of fruits and vegetables in many chronic diseases such as diabetes and obesity, and cancer, has been demonstrated by the antioxidant action of bioactive compounds that compose them. They have different chemical structures from each other, but all share the ability to influence physiological processes in the human body. On the other hand, the richness of foods, in vitamins, minerals, fiber and water, make them low in calories and with value in a healthy diet. Drugs are used more, particularly for the elderly population, and may interact with this group of food, affecting pharmacokinetics and /or pharmacodynamics.

Objective: The literature review provides the possible clinical relevant interactions between fruits/vegetables and drugs.

Methodology: This work included the review of scientific literature, conducted in the period between July and September 2014, through the sources of scientific research PubMed and B-ON.

Results: Vitamin K interacts antagonistically with warfarin by inhibiting its therapeutic effect, coming a recommendation for safe intake of 1µg/kg/day in order to ensure a proper balance in the body and already counting the possible interactions of vitamin K with the drug issue. The grapefruit is a fruit that shows more interactions, where the furocoumarins inhibit CYP3A4 and P-gp, naringin inhibits OATP, yielding pharmacological interaction. The orange juice contains the hesperetin and hesperedin that inhibit OATP2B1 and OATPA1, reducing the concentration of celiprolol drug and fexofenadine. Garlic has been recommended for patients with HIV and interacts with antiretrovirals saquinavir and darunavir. Other interactions between fruit/vegetable-drug are described in the literature, but it is necessary more studies in order to prove its clinical importance.

Conclusion: After the balance of interactions, it's denoted a relation between bioactive compounds and drugs, whose therapeutic effect may be compromised. Thus, the professionals have a key role in informing the patient, warning him about the importance of inclusion of fruits/vegetables healthy diet, by the protection it confers to the organism, and also informing him about possible interactions fruits/vegetables-drug.

Key-words: Drug interactions, drug-fruit/vegetable interactions, bioactive compounds, enzymatic and transport systems.

Introdução

Portugal é um país conhecido por seguir uma dieta tipicamente Mediterrânica, fazendo parte desta os produtos hortofrutícolas. No período de avaliação do consumo deste grupo, compreendido entre 2008-2012, denotou-se um decréscimo dos frutos de -10,6% e um aumento dos hortícolas de +5,8%, comparativamente aos registos anteriores, estando os valores de consumo encontrados abaixo das necessidades requeridas pela Nova Roda dos Alimentos¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece os benefícios da inclusão das frutas e vegetais (FV) na alimentação diária, que se traduzem por prevenir e diminuir o risco associado a doenças crónicas, como a obesidade a diabetes, patologias cardiovasculares, e ainda cancerígenas². Assim sendo, as recomendações têm sugerido a ingestão, de pelo menos 400g de produtos hortofrutícolas por dia, o correspondente a 5 porções por dia³. Tanto as frutas, como os vegetais são elementos integrantes da Nova Roda dos Alimentos e visam combater as deficiências vitamínicas, para além das outras vantagens apresentadas anteriormente³. Os seus efeitos devem-se às peculiaridades da sua bioquímica, em que possuem uma baixa densidade energética, e uma composição rica em vitaminas, minerais, fibra e compostos bioativos, como os fitoquímicos^{2,4}. Além disso, são-lhes intrínsecas as variações na constituição, nomeadamente na quantidade de compostos, diferindo entre si pelas condições edafoclimáticas, de armazenamento e manipulação a que estão sujeitos⁵.

Os fármacos são utilizados como terapêutica de diversas patologias, estando por isso, a população que os toma, sujeita a inúmeras interações farmacológicas, que consistem na

alteração da atividade de um fármaco provocada pela administração anterior ou concomitante de outra substância e que se traduz numa resposta farmacológica diferente da prevista quando o fármaco é administrado isoladamente. Estas interações podem ser classificadas tendo em conta o mecanismo de ação envolvido (farmacocinéticas ou farmacodinâmicas) e as substâncias intervenientes (fármacos, alimentos ou produtos naturais)⁶.

Neste trabalho irão ser abordadas as interações entre os fármacos o grupo dos FV. A interação farmacodinâmica afeta a ação farmacológica do medicamento, enquanto a interação farmacocinética contempla as alterações na sua absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção (ADME).

Quando se considera a via de administração oral, uma formulação farmacêutica pode interagir com nutrientes e pode não originar a mesma proporção de absorção de princípio ativo daquela formulação que é administrada na ausência de nutrientes⁶. Isto significa que, a concentração do fármaco disponível na corrente sanguínea, pode derivar de vários fatores, como o pH gástrico e a motilidade intestinal. Por conseguinte seguindo-se a distribuição, o fármaco desloca-se para os tecidos-alvo, onde pode ser metabolizado e, finalmente, excretado sob forma original ou de metabolito. No processo de biotransformação, que acontece maioritariamente no fígado, o sistema enzimático integrado mais conhecido é o citocromo P450 (CYP P450, do inglês *cytochrome P450*), participando na metabolização de 60 a 65% dos fármacos, e subdividido em famílias, CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, etc⁴.

Nos sistemas de transporte destaca-se a P-gp também denominada MDR1 (do inglês, *Multidrug Resistance Protein 1*) e pertence à família de transportadores de Cassetes de Ligação de Adenosina-trifosfato (ABC), localizada no epitélio do intestino delgado, nos tubos renais proximais, e na barreira cerebral, com a função de expulsar do citoplasma os xenobióticos hidrofóbicos, e influenciando a sua absorção, distribuição e eliminação⁷⁻⁸. O grupo das P-gp engloba as MRP (do inglês, *Multidrug Resistance Associated-Protein*), as BCRP (do inglês, *Breast Cancer Resistance Protein*) BSEP (do inglês, *Bile Salt Export Pump*) e as MDR1 (do inglês, *Multidrug Resistance Protein 1*), e há substâncias que podem inibir ou induzir estas proteínas^{4,9}. As P-gp localizadas nos enterócitos promovem a expulsão do fármaco para o lúmen intestinal e as localizadas nos hepatócitos promovem o transporte para a biliar. Também é possível encontrar

outros transportadores, como são exemplo os OATP (do inglês, *Organic Anion Transporting Polypeptides*), sendo estes de captação, e que também desempenham um papel importante no ciclo ADME (Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção) dos fármacos^{7,9}. Estes localizam-se nas membranas de células polarizadas, nomeadamente, nos enterócitos onde promovem a absorção dos fármacos, atuando de forma oposta aos transportadores de efluxo como as P-gp, e no fígado, onde atuam favorecendo a captação dos fármacos pelos hepatócitos. Aqui, desempenham a função de conduzir a substância química, da veia porta para os hepatócitos, para a sua detoxificação atuando em parceria com os transportadores de efluxo P-gp, facilitando a eliminação dos xenobióticos⁴⁶. Os polimorfismos genéticos correspondem a um dos fatores que interferem na atividade destes transportadores, podendo influenciar a disponibilidade e a atividade destes, repercutindo-se na farmacocinética, e posteriormente, na intensidade das interações⁴⁶ (Figura 1).

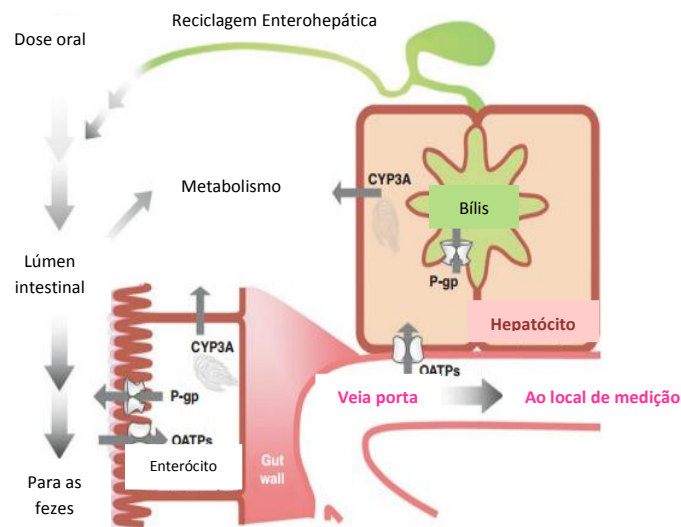


Figura 1. Modo de atuação da P-gp, CYP3A e OATPs (traduzido de Dolton e Roufogalis)⁴⁸

A metabolização do fármaco também compreende outras enzimas, as de fase II, igualmente designadas por ‘enzimas de conjugação’ cujo objetivo é transformar o metabolito ou o princípio ativo no seu estado original, numa substância mais hidrofílica, para ser mais facilmente eliminada⁴. Elas são: as sulfotransferases (SULT), as UDP-glucuronosiltransferases (UGT), as glutatona S-transferases (GST), N-acetiltransferases (NST), NAD(P)H: quinona oxireductase (NQO) e NAD(P)H:

menadiona redutase⁷. A atividade destas enzimas pode ser alterada por xenobióticos ou substâncias, o que pode influenciar a ação farmacológica⁷.

Entre os vários tipos de interações, as do tipo fármaco-nutriente caracterizam-se por incluírem alterações específicas na farmacocinética do medicamento, provocadas por um ou mais nutrientes ou vice-versa⁶. Por sua vez existem vários fatores que podem influenciar e produzir alterações nesse mecanismo, devendo ser considerados principalmente aquando da prescrição de fármacos com margem de segurança reduzida, em doentes idosos e crianças e ainda outros fatores de risco como algumas patologias. As crianças e idosos são grupos mais suscetíveis aos efeitos resultantes das interações, e a população envelhecida caracteriza-se por ter um metabolismo comprometido, por alguns órgãos funcionarem de forma deficitária, promovendo alterações no mecanismo de ação do fármaco¹⁰. As disfunções, como por exemplo gastrointestinais, malnutrição, debilidade do sistema imunitário entre outras, comprometam a cinética do xenobiótico, tornando mais prováveis as interações farmacológicas⁷.

Posto isto, as interações podem ter consequências não desejadas, como a redução ou aumento do efeito terapêutico, podendo conduzir à diminuição da eficácia ou à falha do mesmo,⁶ ou ainda potenciar os efeitos adversos inerentes ao fármaco.

Metodologia

O trabalho complementar contempla uma revisão da literatura, efectuada num período compreendido entre os meses de julho e setembro de 2014, através das fontes de pesquisa científicas PubMed e B-ON. A utilização das mesmas deve-se ao facto de conterem artigos relacionados com a área da saúde, importando estes para o tema que apraz desenvolver. Inicialmente foi introduzida a palavra-chave, em língua inglesa, “fruit AND vegetables AND drug interactions”. Entretanto, seguiu-se com a procura de artigos que fundamentassem a interligação de ‘interações farmacológicas’ com ‘compostos químicos das frutas e vegetais’, capazes de interferir a nível farmacocinético e farmacodinâmico. As próximas palavras-chave utilizadas surgiram após análise de artigos-base, aprofundando a pesquisa de evidências outrora pouco desenvolvidas, e acrescentando informações mais recentes e detalhadas, presentes nas fontes de pesquisa referidas anteriormente.

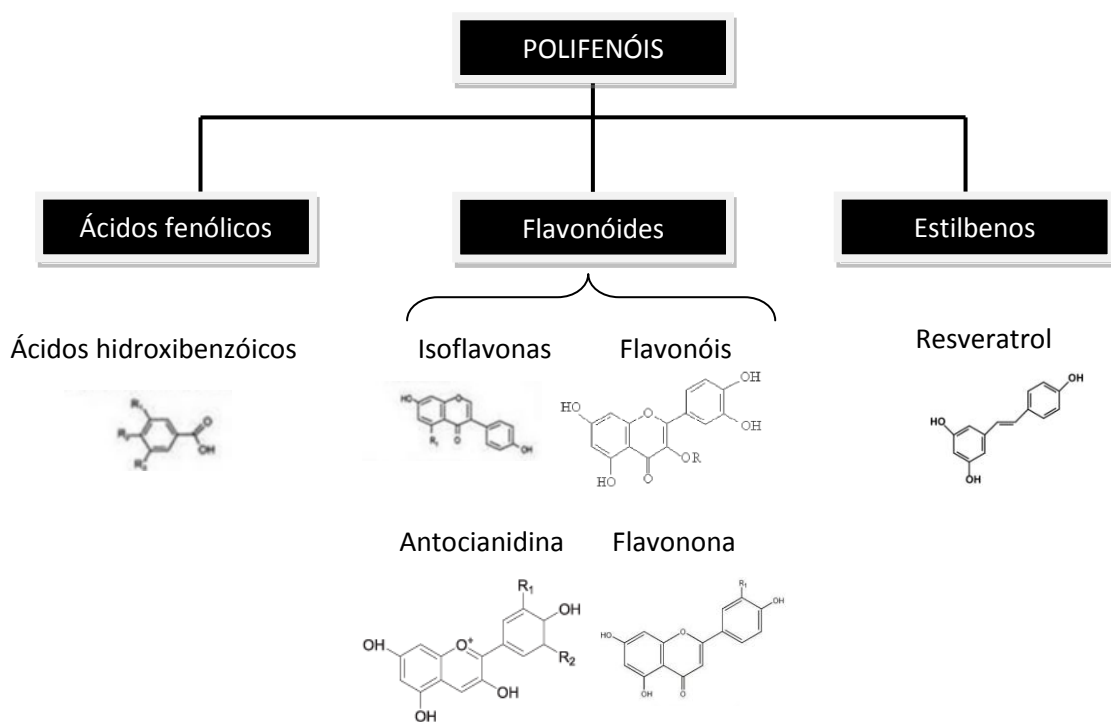
1. Propriedades Físico-Químicas dos Produtos Hortofrutícolas e seus Benefícios

Ao longo dos anos, tem sido provado o papel das frutas e vegetais na prevenção de doenças crónicas¹¹. Este papel é atribuído aos compostos bioativos, como os antioxidantes, que intervêm na eliminação de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio (ROS).

Nas diferentes frutas e vegetais encontram-se diversos fitoquímicos (Tabela 1 e Figura 2). As vitaminas A, C e E, carotenoides e flavonoides também integram a composição dos produtos hortofrutícolas, sendo perdidos em parte, nas etapas de colheita e armazenamento¹². Entre os fitoquímicos, salientam-se os compostos fenólicos que se definem como metabolitos secundários de espécies vegetais, com atividade antioxidante, que permitem às plantas protegerem-se contra os raios ultravioleta e agentes patogénicos. Quimicamente, apresentam como estrutura básica um anel aromático e um ou mais grupos hidroxilo¹³. Na Natureza estão disponibilizados sob a classificação: flavonóides e derivados, ácidos fenólicos (ácido benzóico, cinâmico, elágico, gálico) e cumarinas, e ainda, os taninos e ligninas como polímeros¹³. Várias técnicas de extração destes compostos têm sido estudadas, sendo cada vez mais valorizadas, uma vez que estão reportados múltiplos efeitos benéficos para saúde, desde a redução do risco de cancro, doenças autoimunes, crónicas (obesidade e hipertensão) e outros¹³. Todavia, a confirmação científica da ocorrência de interações da toranja com o sistema enzimático CYP450, tem conduzido ao desenvolvimento de estudos com o objetivo de conhecer possíveis estratégias sustentáveis de remoção desses componentes do fruto referido¹⁴⁻¹⁵. Da composição de vários FV fazem parte as furanocumarinas, que estão em grande quantidade, presentes na toranja. Estes compostos possuem uma estrutura básica caracterizada por um anel furano ligado a uma cumarina, pertencendo esta última ao grupo dos fenilpropanóides. Não só, mas também, o efeito protetor que lhes é atribuído advém do facto de terem ação antioxidante, em que a bergamotina e o bergaptol representam duas subclasses bem conhecidas deste grupo¹⁴.

Tabela 1. Fitoquímicos presentes nas frutas e vegetais (adaptado de Fragoso e Esparza).

Frutas	Fitoquímicos
Vegetais	
<u>Toranja</u>	Bergamotina e outras furanocumarinas, flavonóides (nobiletina, tangeretina, quercetina (flavona), diosmina, naringenina e naringina (flavanonas), kaempferol)
<u>Laranja</u>	Flavonóides (tangeretina, nobiletina, diosmina e hesperetina)
<u>Mirtilo</u>	Flavonóides (antocianidinas, quercetina, e carotenoides)
<u>Romã</u>	Ácidos fenólicos (taninos), antocianinas, e pectinas
<u>Maçã</u>	Ácidos fenólicos (taninos), xantonas glicosinoladas, quercetina e saponina
<u>Manga</u>	Taninos, antocianinas, fenóis, saponinas, triterpenos
<u>Brócolos</u>	Isotiocianato sulfurano, glucosinolatos, ácidos fenólicos, indóis.
<u>Espinafres</u>	Flavonóides e ácido p-cumárico, ácido α -lipóico, polifenóis, luteína, zeaxantina, betaína.



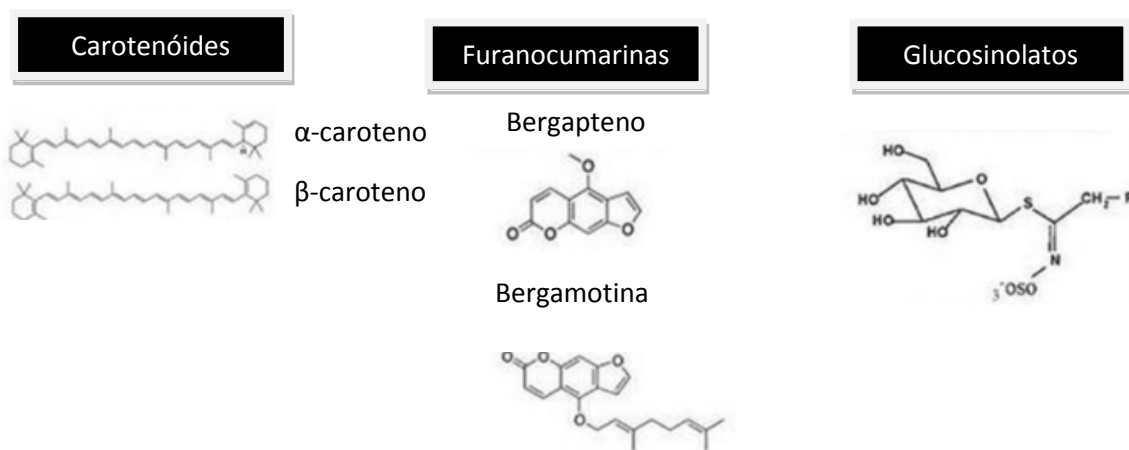


Figura 2. Estruturas químicas dos fitoquímicos presentes nas frutas e vegetais (traduzido Fragoso e Esparza)⁴.

Relativamente às vitaminas, características das FV, a vitamina K é aquela que predomina nos vegetais de folha verde e nalgumas frutas. Os espinafres, os brócolos, as couves, os repolhos, os kiwis, os abacates, as ameixas secas, os figos, as amoras silvestres e as uvas são exemplos demonstrativos, onde esse micronutriente pode ser encontrado em larga escala. As hortaliças, nomeadamente as de folha verde, fornecem cerca de 400 µg/100g de K1, enquanto as frutas 15,6 µg/100g a 59,5 µg/ 100g de K1¹⁶. Outras particularidades a ter em conta são o facto de a polpa ter um teor de vitamina K menor do que a casca, e do teor de vitamina K dos produtos hortofrutícolas congelados e secos não diferir dos mesmos produtos frescos¹⁶.

Além daquilo que foi mencionado, os vegetais contêm os fitosteróis, conhecidos por desempenharem funções na redução de colesterol sérico e na prevenção de doenças cardiovasculares¹⁷. As frutas executam o mesmo papel, possuindo também fibra e fitoquímicos importantes nos processos de eliminação de radicais livres, resultantes de reações de oxidação¹⁷. E ainda, publicado num estudo, a possibilidade de controlo hormonal que as isoflavonas e flavonas, substâncias das FV, conseguiam exercer, contribuindo para a minimização de sintomas característicos na fase da menopausa, devido à sua transformação em estrogénios¹⁷.

Importa, então, conhecer as interações que constituem relevância clínica, a fim de ponderar a ingestão de certos FV, com o conhecimento prévio dos seus compostos bioativos e nutrientes, que possam interferir na cinética do fármaco ao longo do seu percurso no organismo, ou ainda com a sua ação farmacológica. Da revisão da literatura seguem-se algumas das interações, que devem ser bem compreendidas, tendo escolhido algumas das mais relevantes na clínica.

2. Interação fármaco-produtos hortofrutícolas ricos em vitamina K

2.1. Anticoagulantes orais do tipo anti-vitamina K e vitamina K

A vitamina K pertence à categoria de vitaminas lipossolúveis, atuando como co-fator de coagulação sanguínea¹⁸. Dos vários tipos, adquire principal destaque a filoquinona (K1), uma vez que é a forma representativa mais abundante em vegetais¹⁸. (Figura 3).

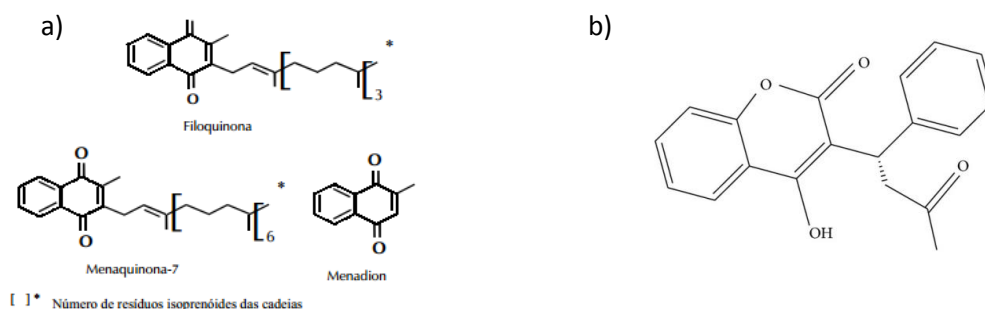


Figura 3. a) Estruturas das formas biologicamente ativas da vitamina K¹⁸; b) Estrutura química da varfarina (retirado de Hung e Kuo)¹⁹.

Para que ocorra a produção de vitamina K1, é necessária a existência de vitamina K2 (hidroquinona) disponível, que depois é submetida a uma conversão química, integrando uma reação de oxidação, designada carboxilação¹⁸ (Figura 4).

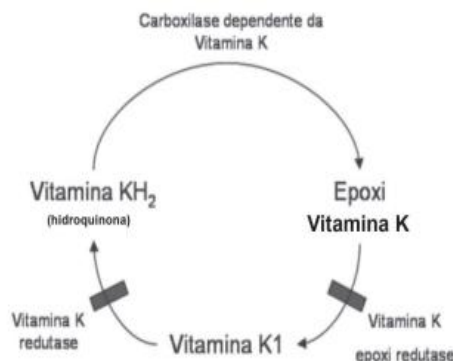


Figura 4. Ciclo da vitamina K e modo de interação da varfarina (retirada de Dôres, Paiva e Campana)¹⁸.

São conhecidas várias interações, que interferem no ciclo da vitamina K e que podem influenciar, os valores de índice internacional normalizado (INR, do inglês *International Normalized Ratio*), indicadores da eficácia terapêutica e probabilidade de riscos hemorrágicos. A varfarina, que pertence ao grupo das cumarinas (Figura 3), é um anticoagulante oral anti-vitamina K prescrito para o tratamento e prevenção de fenômenos tromboembólicos, e que tem sido alvo de vários estudos por ser tão prescrita e por apresentar numerosas interações farmacológicas²⁰. Assim, o seu mecanismo de ação passa por inibir as enzimas hepáticas epóxi-redutases intervenientes no ciclo da vitamina K, (Figura 4) em que há menor produção de filoquinona (K1), e conseqüente, redução dos fatores de coagulação fatores de coagulação II, VII, IX e X e proteínas C e S^{18,20}. Com a inclusão de vegetais de folha verde e de frutos ricos em vitamina K, na alimentação diária, está-se perante uma probabilidade de ocorrência do efeito contrário àquele que se pretende com a varfarina, ou seja, de coagulação sanguínea²¹. Assim sendo, a interação classifica-se como farmacodinâmica, em que o fármaco exerce um efeito antagônico relativamente à vitamina em menção^{18,20-21}. Todavia, a vitamina K deve fazer parte das refeições diárias de forma equilibrada, e não deficitária, devido à associação com hemorragias e osteoporose, mais incidentes em idosos¹⁸. Estudos revelam um risco superior de complicações, de 1,75 vezes mais, neste grupo²¹. Este tipo de conseqüências está mais subjacente a esta faixa populacional, por terem uma metabolização hepática diminuída, resultando na redução dos valores de albumina, que por sua vez induzem um aumento da biodisponibilidade do fármaco²². Portanto, o grau de interação varfarina-vitamina K pode ser estimado a partir do tempo de protrombina

do paciente, sucedendo uma comparação com o tempo de protrombina *standard*, através do cálculo do INR, que é utilizado como instrumento de monitorização de eficácia terapêutica^{18,21}. Na presença de valores de INR superiores a 4,0, está-se perante uma probabilidade grande de ocorrência de hemorragia²¹. Acresce a importância da consideração de outros fatores, que possam condicionar os efeitos deste fármaco com margem estreita de segurança, sendo eles intrínsecos (fatores genéticos, capacidade de absorção da vitamina K) e extrínsecos (comorbilidades associadas)^{18,21}. A imprescindibilidade dos mesmos prende-se pela sua ligação com a função farmacológica desejada, fazendo variar a avaliação da dose adequada a atribuir, por possíveis alterações do estado de equilíbrio do indivíduo^{18,21}. Também, é conhecido que as gorduras potenciam a absorção das filoquinonas, pelo que devem ser evitadas nesta situação terapêutica, e essencialmente, quando a alimentação já é rica em vitamina K^{18,21}.

Os estudos inerentes aos efeitos da varfarina são os de potenciação de ação farmacológica, não justificando a interação descrita, mas demonstrativos dos fatores mencionados anteriormente. Assim sendo uma evidência revelou dados de frequência de hemorragias induzidas pela varfarina de 15% a 20% por ano, tendo sido fatais 1 a 3% por ano²¹. Nos E.U.A as bases de dados com 3 anos (2007 a 2010), assinalaram o registo de ocorrência de hemorragia intracraniana em 63 pacientes a tomar a cumarina²³.

Concluindo, determinou-se que os pacientes tratados com este tipo de anticoagulantes orais devem seguir uma dieta que inclua a ingestão de vitamina K, mas de acordo com um padrão constante e seguro (de 1µg/Kg/dia), assegurando desta forma o efeito medicamentoso requerido, e já contabilizando as possíveis interações da vitamina K com o fármaco em questão. Uma ingestão abaixo do valor indicado não é recomendada, devido à associação existente com o aumento do risco de osteoporose¹⁸.

3. Interações fármaco-toranja/sumo de toranja (TJ/ST)

A toranja (TJ) é um fruto integrante das recomendações da *American Heart Association's "Health Heart Campaign"*, por ser um citrino com teor considerável de vitamina C, com fibra e poucas calorias²⁴. Os seus benefícios já conhecidos, pelo teor de fitoquímicos que carrega no seu interior, resumem-se à sua ação antioxidante e

anticarcinogénica, estando esta última atribuída aos limonóides²⁵. Tem uma composição rica em compostos bioativos, em que os flavonóides (p.ex. naringina) representam a maior fatia, seguindo-se as furanocumarinas e derivados (p.ex. bergamotina e 6', 7' dihidroxibergamotina), cumarinas (marmina, 7 – geraniloxicoumarina) e acetais cíclicos^{26,27}. As furanocumarinas entendem-se como tendo um poder inibitório irreversível da CYP3A4, superior ao das cumarinas, interferindo na absorção e metabolização de vários fármacos, no entanto, é necessário ter em consideração as variações das interações, derivadas do teor destes compostos^{15,28}.

Além do papel do ST na modulação da superfamília enzimática CYP450, também é conhecida sua ação inibitória perante a P-gp, sendo o composto 6', 7' – dihidroxibergamotina o responsável por produzir esses efeitos⁷. Já a naringina é uma substância, também presente na TJ, que inibe um transportador de captação, o OATP¹⁵.

Depois de descoberta a natureza fitoquímica da TJ, aprez entender como se desenrolam as principais interações desencadeadas. O processo de metabolismo dos xenobióticos é o que mais sofre alterações, resultando na maioria das vezes na potenciação dos efeitos adversos²⁴. Enquanto em 2002 ainda não estavam bem definidos os constituintes da toranja que contribuía para interações farmacológicas, influenciando a disponibilidade dos fármacos²⁶, em 2009 já estes eram conhecidos²⁷, verificando-se uma inibição da CYP 3A4. Um estudo salientou esse facto, apresentando um decréscimo da atividade da isoforma enzimática, cerca de 47% 4 horas após ingestão do ST²⁴. O efeito da inibição dos CYP no organismo persistiu por 72 horas²⁴.

A toranja interage com várias classes farmacológicas, destacando-se: as estatinas, agentes antiarrítmicos, imunossuppressores e canais bloqueadores de cálcio^{7,24} (Tabela 2). Após a demonstração das propriedades ativas contidas no fruto, a revisão de estudos confirmam as interações existentes, e alguns incluem os grupos de transportadores e enzimas alterados nesse processo.

Apesar da maioria das interações do sumo de toranja resultarem num aumento da biodisponibilidade dos fármacos, os efeitos na fexofenadina resumem-se à redução da sua biodisponibilidade oral. Num estudo em que foram administrados 1200 ml de ST houve diminuição da curva dose resposta e da concentração máxima farmacológica cerca de 36% e 33%, devido inibição da OATP1A2⁷. A naringina consegue ser o componente que mais interfere na inibição seletiva da OATP1A2 entérica, tendo sido

descrito num estudo, em que 1200 μM deste composto originaram a redução da AUC (do inglês, *Area Under Curve*) para 55% e 75%. Essa razão pode dever-se ao facto de ser um dos fitoquímicos mais abundantes no ST, compreendendo concentrações de 750 a 33 100 $\mu\text{M/L}$. Os efeitos inibitórios foram superiores neste transportador, quando comparados com o MDR1⁷. Este composto, na dose de 3000 μM produziu 50% de redução de MDR1. Para a redução da OATP1A2 foi necessária uma concentração 100 vezes menor àquela para produzir efeitos na MDR1, ou seja, 3,6 μM que provocaram o decréscimo do transportador de captação 50% a 90%⁷.

Por inibição irreversível da CYP 3A4, são múltiplas as evidências que relatam que o ST, mesmo ingerido horas antes da toma do xenobiótico, possui capacidade de interagir com mais de 60 medicamentos⁷.

A interação do ST com a felodipina (bloqueador dos canais de cálcio) foi descoberta por investigadores, que ao realizarem um estudo usaram este sumo para mascarar o sabor do álcool. Este fármaco pertence aos canais bloqueadores de cálcio e as suas concentrações plasmáticas eram duas a três vezes superiores ao normal, quando tomado com ST²⁴.

A biodisponibilidade de um fármaco pode ser fortemente condicionada pela expressão e atividade enzimática, nomeadamente da superfamília CYP450, mais abundante nas reações de oxidação de fase I, da metabolização. Assim sendo, com a inibição da CYP3A4, é expectável que houvesse um aumento da concentração do xenobiótico, refletindo aumento dos efeitos adversos ou ser mesmo letal⁷.

A sinvastatina é um fármaco prescrito para indivíduos com hipercolesterolemia e atua limitando a biossíntese de colesterol por inibição da HMG-CoA redutase²⁶. A bergamotina é, portanto, um dos compostos que tem um papel inibitório no metabolismo das estatinas²⁶. Caso haja ingestão concomitante da bebida ST com o fármaco em questão, pode acontecer uma interação farmacocinética, por inibição da atividade da P-gp, traduzindo-se num aumento da biodisponibilidade do fármaco, cujos efeitos podem resultar em toxicidade muscular²⁶ – miopatias e rabdomiólise²⁹. Uma outra via metabólica utilizada é a da CYP450, em que a inibição da isoforma CYP3A4, está associada à falência renal, por uso simultâneo da estatina com ST²⁹. Desta forma, pode-se verificar um aumento das curvas dose-resposta AUC, mais de dez vezes, não só com sinvastatina, como também com lovastatina²⁹. As interações do ST com o dito grupo farmacológico estão mais do que descritas e a prova disso são os ensaios clínicos que já foram realizados²⁹. Num deles foi revelada a participação de indivíduos do sexo

masculino que ingeriram 200 ml de ST com 40 mg de fármaco, durante um período de tempo²⁹. Como resultados, obtiveram-se um aumento da AUC (0-24h) média 3,6 vezes da sinvastatina (desvio de 1,8 a 6,0) e uma concentração máxima acrescida em média 3,9 vezes (desvio de 2,3 a 9,3), pela ingestão de ST. Desta forma, concluiu-se a existência de uma interação, que por si só refletia um aumento da concentração do xenobiótico no organismo, pelo que se devia evitar a toma concomitante dos produtos²⁹.

A nível da farmacocinética da pravastatina não foram encontradas alterações significativas provocadas pelo sumo de toranja (250 ml), num ensaio clínico, pois é o único fármaco que não é metabolizado pelas enzimas CYP450^{30,47}. Já com a atorvastatina verificou-se um aumento da AUC por 1,56 e 1,29 vezes³⁰

O ST sendo administrado juntamente substratos farmacológicos da CYP 3A4, por via endovenosa, não origina quaisquer interações²⁴.

Em suma, os fármacos que são metabolizados pela CYP 3A4 intestinal, com biodisponibilidade oral reduzida e janela terapêutica estreita podem apresentar um grande risco, quando administrados juntamente com sumo de toranja. Desta forma, as interações podem ser significativas, aumentando a concentração plasmática, e resultando em efeitos adversos drásticos²⁴. Após estas constatações não é aconselhável a separação de tempo entre a toma do xenobiótico e o consumo do fruto, uma vez que existem polimorfismos genéticos, condicionando por sua vez a quantidade da enzima disponível no organismo, não sendo possível prever a extensão da interação, em cada paciente²⁴. Sendo assim, devido a interações significativas, têm surgido hesitações por parte dos profissionais prescritores, relativamente a certos fármacos²⁴. O paciente pode optar por não ingerir sumo de toranja, ou então, se não quiser excluir o mesmo da sua dieta, têm que ter em conta as potenciais interações²⁴. Os fabricantes de alguns fármacos descritos anteriormente, confirmam a importância destas interações, tendo-as introduzido na bula dos medicamentos, como um alerta. São exemplo: ciclosporina e sinvastatina²⁴.

Tabela 2. Interações clínicas significativas com sumo de toranja (adaptado de Stump, Mayo e Blum)²⁴.

Fármacos	Efeitos
Anti-arrítmicos (amiodarona, disopirâmida, quinidina)	Aumento da concentração plasmática, podendo provocar desordens da tiróide, toxicidade pulmonar, bradicardia, outros.
Bloqueadores dos canais de cálcio (felodipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina)	Aumento das concentrações plasmáticas, podendo originar taquicardia, <i>flushing</i> , edemas periféricos, cefaleias, outros.
Estatinas (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina)	Aumento da concentração plasmática, podendo causar inflamação hepática, miopatias – rabdomiólise, cefaleias.
Imunossupressores (ciclosporina)	Podendo causar toxicidade hepática e renal, e aumento da imunossupressão
Inibidores da protease (saquinavir)	Aumento da concentração plasmática, potencia os efeitos adversos, com cefaleias, cansaço, insónias e ansiedade).

4. Interação fármaco-laranja

Dos fitoquímicos do sumo de laranja fazem parte a hesperetina e a agiconona (hesperetina), da classe dos flavonoides, que estando presente em maior quantidade, é responsável pelo decorrer de interações farmacológicas descritas em literatura científica (Figura 5)³¹.

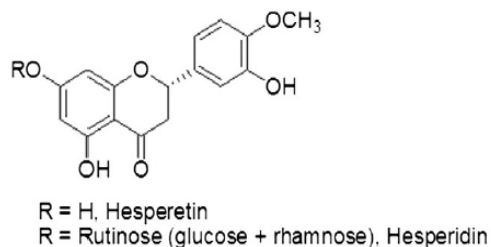


Figura 5. Estruturas químicas da hesperedina e hesperetina (retirado de Roohbakhsh, Parhiz, Soltani)³¹.

Além das funções que desempenha na regulação do sistema imunitário, na prevenção de doenças cancerígenas, pelo seu efeito antioxidante³¹, e do seu efeito anticolesterolémico³², também tem demonstrado benefícios em relação ao sistema nervoso³¹. Este último facto constata-se pela razão deste composto ter facilidade em atravessar a barreira cerebral, exercendo o seu efeito protetor³¹. Na ação contra o colesterol, participa em mecanismos de modulação da expressão do recetor LDL (do inglês, Low Density Lipoprotein)³².

Sob o ponto de vista de interações com significado clínico destacaram-se as laranja-fexofenadina e laranja-celiprolol. A atividade da fexofenadina, um anti histamínico, foi afetada pelo composto bioativo predominante na composição da laranja, e em que um estudo *in vitro* apresentou como resultado a inibição da OATP1A2, com a concentração da 2,7 µM, da substância⁹. Bailey *et al.* (2007) provaram também a diminuição da absorção do fármaco, resultante da inibição da bomba de captação OATP2B1⁹. O mesmo grupo de investigadores desenvolveu um outro estudo com o β-bloqueador – celiprolol, cujo transportador OATP2B1 tinha reproduzido os mesmos efeitos, dos observáveis com a fexofenadina, aquando da presença de hesperidina e hesperetina³¹. Um estudo randomizado cruzado aplicado a 10 voluntários saudáveis, consistiu na verificação da existência de interação sumo de laranja-celiprolol. Os participantes ingeriram 200 ml do sumo ou água (controlo), e no 3º dia fizeram-no juntamente com a toma do β-adrenérgico, numa dosagem de 100 mg. Posteriormente repetiram o procedimento inicial, e a avaliação de resultados consistiu na análise da concentração plasmática do fármaco, eliminação via urinária e medição da pressão sistólica. Como resposta, obteve-se redução da concentração plasmática do celiprolol, numa média de 89%, sem alterações a nível hemodinâmico³³.

5. Interação fármaco-manga, fármaco-mirtilo, fármaco-uva (M, SM, SU)

Tal como as outras frutas, estão reportadas as propriedades da manga com ação antioxidante. Numa alimentação saudável esta pode ser integrada pelos benefícios que traz para a saúde, tais como, efeitos anti-inflamatórios³⁴, antimicrobianos e anticancerígenos³⁵. O resorcinol é um dos compostos bioativos, nela presente, e que lhes confere estas características³⁵. Outros componentes deste fruto também contribuem para as principais vantagens assinaladas, sendo exemplos a quercetina (flavonóide), mangiferina (xantona glicosinolada)⁴ – a mais ativa, e as catequinas³⁶.

Aparentemente a manga inibe a catabolização enzimática da CYP3A4, cerca de 50%, com uma concentração de 36,7 µg/ml. Por outro lado, tem sido descrita a inibição da ação das enzimas CYP 1A1/2, cuja substância ‘mangiferina’, nela presente em grande quantidade, não justifica esses efeitos. Então, as catequinas, também conhecidas por integrarem a composição desta fruta, confirmaram esta ação nas CYP1A1/2 e CYP3A4³⁶. A interação varfarina-manga é descrita num estudo em que se verifica aumento da resposta farmacológica, por ação inibitória da vitamina A na CYP 2C19^{49,50}.

Com grande valor comercial e utilizada para fins vinícolas³⁶, a uva é uma fruta que faz parte dos alimentos com fitoquímicos de interesse para o estudo de interações. Por um lado, pela sua função antioxidante, e por outro, por conter um composto com a capaz de prevenir o desenvolvimento de aterosclerose³⁶. Entre os vários componentes bioativos, revelou importância o resveratrol, do grupo dos estilbenos, como inibidor irreversível da CYP 3A4 e reversível da CYP 2E1³⁶. A sua presença denotava-se como sendo essencial na prevenção da proliferação fúngica no tecido vegetal, evitando infeções. Estudos apontam efeitos profiláticos contra o surgimento de patologias cardiovasculares e carcinogénicas^{38,39}. Por sua vez, assume uma ação indutora de apoptose celular aquando da existência de mutações a nível do ciclo celular, sendo desta forma demonstrado um exemplo justificativo do seu papel na prevenção de neoplasias⁵¹.

Estruturalmente este composto bioativo é constituído por dois anéis benzénicos aromáticos ligados por uma ponte de etileno³⁸. A sua atividade biológica define-se, também, pelo aumento da expressão génica da enzima COX-2, e intervém nos processos de regulação da proteína p53, com função de supressão tumoral⁵². O composto, além das propriedades antioxidantes, está presente maioritariamente no vinho (53 a 1077 µg/100ml), fazendo igualmente parte da composição das uvas pretas, no entanto, em menor quantidade (0,5 µg/100ml)⁵³. As furanocumarinas que o sumo de uva possui, também participam nas interações, inibindo a CYP 2C9³⁷.

O sumo de mirtilo é conhecido pela peculiar capacidade antiagregante plaquetária, devida à ação do composto ‘ácido salicílico’. Além disso o ácido salicílico estabelece uma forte ligação com as proteínas plasmáticas, prevendo-se um aumento da fração livre de fármacos como a varfarina³⁷. Quando ingerido, para evitar infeções urinárias, juntamente com a varfarina, contribuiu para alterações do INR³⁷. Um outro caso foi

reportado, em que tinham ocorrido hemorragias, explicadas pela presença de flavonoides que inibiam a enzima CYP 3A4, aumentando a biodisponibilidade do fármaco³⁷. Um estudo realizado em 2010 refere que não têm sido identificadas interações relevantes, farmacodinâmicas nem farmacocinéticas, talvez porque a dose mínima de sumo de mirtilo atribuída a participantes na investigação, tenha sido no máximo 240 ml por dia. Assim sendo os autores optaram por aplicar esta dose duas vezes por dia. Os resultados não refletiram a existência de alterações na cinética do fármaco nem no seu efeito terapêutico, quando tomado com SM⁴⁰. Perante estes e muitos outros casos, os investigadores Jennifer Zikria *et. al* (2010), alertam para que sejam revistas certas advertências relativas à ingestão de SM, mencionando que um consumo moderado não representa quaisquer consequências, em relação ao tratamento farmacológico⁴¹.

6. Interação fármaco-alho

As espécies de alho como (*Allium sativum L.*) e cebolas (*Allium cepa L.*) são fontes de fitoquímicos que contêm enxofre, sendo muitos deles voláteis e conferindo características de sabor e aroma. O alho é conhecido por contribuir para efeitos de proteção cardiovascular, contra o cancro e infeções microbianas⁴². Assim sendo, este vegetal tem feito parte das recomendações a indivíduos com HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), também devido às suas propriedades anti-inflamatórias⁴³. Nele também é possível encontrar um composto designado aliina, que depois de clivado pela enzima aliinase, dá origem a alicina, conferindo-lhe um cheiro característico. O calor vai ajudar na degradação de compostos organosulfurados⁴². Os compostos bioativos do bolbo têm sido nomeados, já por investigações realizadas *in vitro* e *in vivo*, como responsáveis pela inibição da CYP 3A4 e modulação da ação da P-gp⁴³, contribuindo para a existência de interações farmacocinéticas em que o metabolismo e distribuição dos substratos terapêuticos são influenciados⁴⁴.

Pelos benefícios já reportados anteriormente, em pacientes com HIV, é de interesse aprofundar as possíveis interações entre o vegetal e os fármacos antirretrovirais atribuídos neste tipo de doença – ritonavir, saquinavir e darunavir. Em adição, é fundamental a descoberta da implicação que os componentes presentes no alimento em

análise, tais como os flavonoides e os compostos organossulfurados, podem ter na farmacocinética dos xenobióticos mencionados⁴⁴.

Sinteticamente, o processo de interação pode caracterizar-se pela ligação dos fitoquímicos ao mesmo local que os transportadores de efluxo, evidenciando-se assim uma retenção hepática do composto farmacológico. A tangeretina tem sido associada à inibição da CYP3A4, enquanto todos os outros (rutina e nobiletina) se relacionam com a inibição da P-gp ou MRP, em que, segundo revisões da literatura, seria suficiente a concentração de 10 µM das duas últimas para o efeito. Assim sendo, a indústria farmacêutica tem utilizado várias técnicas a fim de aproveitar os compostos fenólicos do alho, por estes inibirem as bombas de efluxo, contribuindo para uma maior absorção do fármaco saquinavir⁴⁴. No entanto, um estudo apresentou valores plasmáticos reduzidos do xenobiótico, tendo colocado a hipótese de que poderia ser devido a uma indução da CYP450, não tendo sido conclusivo naquela altura⁴⁵.

Desta forma, a tangeretina, estando em maior quantidade no alho, favorece o decréscimo da concentração de substrato com ação terapêutica, pela razão da inibição da CYP 3A4 ser superior à da P-gp. No caso contrário, em que a inibição da P-gp seja mais forte, do que a da CYP 3A4, promovida pela nobiletina, há um aumento da concentração do substrato⁴⁴.

Contrariamente à ação conhecida dos compostos fenólicos na atividade da P-gp, os compostos organossulfurados comprovam o aumento do transportador⁴⁴. Constitui um bom exemplo, a distribuição do antirretroviral darunavir, que é afetada por aumento da P-gp, resultando num decréscimo da concentração do fármaco⁴⁴.

Por fim, num ensaio clínico o ritonavir não demonstrou a existência de interações significativas com o alho⁴³.

7. Outras interações

Além das interações aprofundadas anteriormente, existem outras que foram relatadas, embora seja pouco possível a determinação de uma significância clínica pela escassez de estudos apresentados. Todavia, acresce a imprescindibilidade de apresentar fontes e

Interações frutas/vegetais-fármaco com importância clínica

tipos de interações prováveis, mediante uma dieta que contemple produtos hortofrutícolas (Tabela 3).

Tabela 3. Outras interações frutas/vegetais-fármaco.

Frutas/ vegetais (*)	Fitoquímicos	Propriedades ativas/farmacológica s	Alvo molecular	Interação
Tomate ^{4,54}	Carotenóides (licopeno, β-caroteno), compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, taninos)	Antioxidantes, regulação dos mecanismos inflamatórios (inibição do IL-6 e IL-8, produção de IL-10), anti-cancerígenas, anti-bacterianas, proteção cardiovascular	Inibe: CYP1A1, CYP1B1, UGP Aumenta: UGT e CYP2E1	<i>In vitro</i> : dietilnitrosamina e 1,2-dimetilhidrazina
Cenoura ^{4,55,56,57}	α-caroteno, β-caroteno, zeaxantina, quercetina, mirecetina	Antioxidante, Redução de risco de doença macular degenerativa associada com a idade, anticancerígena (tratamento da leucemia-indução de apoptose)	Inibe: CYP2E1 Induz: fenolsulfotransferases	Caso reportado de hipersensibilidade aquando da toma de ácido acetilsalicílico. Ensaios clínicos e <i>in vitro</i> não reportados.
Pimentão vermelho ^{4,58}	Capsaicina, licopeno, antocianinas	Ação na dispepsia, utilizado para a manutenção de peso (termogénico)	Inibe: CYP1A2, 2A2, 3A1, 2C1, 2B1, 2B2 e 2C6	<i>In vitro e in vivo</i>
Brócolo ^{4,59,60}	Glucosinolatos, flavonoides e ácidos hidroxicinâmicos	Antioxidante, anticancerígeno, proteção cardiovascular, anti-inflamatório,	Inibe: CYP1A1, CYP 2B1/2, CYP3A4, CYP2E1,	Não reportados estudos com fármacos

Interações frutas/vegetais-fármaco com importância clínica

		estimulador de enzimas de destoxificação	MRP, BCRP, UDP, sulfotransferases	Induz: UGT's, sulfotransferases e quinona redutases
Maçã ^{4,61-63}	Ácidos fenólicos (taninos), flavonoides (quercetina), xantonas glicosiladas (mangiferina) e saponinas	Diurética, antioxidante, antimicrobiana, anticancerígena, proteção gastrointestinal	Inibe: CYP 1A1, OATP-1, OATP-3	<i>In vitro</i> : fexofenadina Ensaio clínico: atenolol (redução da exposição sistêmica do fármaco)
Laranja de Sevilha ^{4,64}	diosmina, hesperetina, nobiletina	Combate à artrite, antioxidante	Inibe: CYP3A4, P-gp, OATP-A/B	<i>In vitro</i> : fexofenadina, gibenclamida Ensaio clínico: atenolol, ciprofloxacina, ciclosporina, celiprolol, levofloxacina, pravastatina, colchicina (diminuiu a absorção e aumentou a T _{máx.})
Romã ^{4,65-68}	Ácidos fenólicos (punicalagina, taninos)	Antioxidante, antiolesterolémico	Inibe: CYP3A4, CYP2C9 e atividade das sulfotransferases	Ensaio clínico são contraditórios relativamente a estudos realizados <i>in vitro</i> – Não há interações em fármacos cujo substrato seja CYP2C9.
Abacate ^{4,69}	Pepsina, carotenoides (zeaxantina, α e β -caroteno), luteína,	Proteção cardiovascular, ação em estados inflamatórios e	Desconhecido	Varfarina

^(*) Referências**Conclusões**

A maior parte dos estudos que abordam as interações descritas na literatura foram realizados *in vitro*. No entanto, uma vez que os resultados de muitos foram de encontro ao que se visualizava em ensaios clínicos, no caso de ‘fármaco-sumo de toranja’, e pela influência que os fitoquímicos presentes no fruto tiveram, decidiu-se valorizar os compostos dominantes noutros frutos, com probabilidade de interagir com determinados xenobióticos. Assim sendo, muitos outros FV que contenham estes constituintes em larga escala, também são preditivos de potenciais fontes de interação, que se traduz, muitas vezes, na ligação dos fitoquímicos ao transportador que corresponderia ao substrato terapêutico.

Como interações mais prevalentes entre FV e fármacos, destacaram-se as do tipo farmacocinético, na etapa de metabolização, principalmente devido ao facto da atividade das enzimas CYP450 ter sido alterada, observando-se o seu decréscimo e aumento em diversas situações. No grupo das frutas houve mais interações, sendo a toranja é o principal alimento, em que as evidências mais apontam como potenciador de efeitos tóxicos, provocados pela sua ingestão concomitante com vários medicamentos. A 6', 7' dihidroxibergamotina (DHB) e a bergamotina, do grupo das furanocumarinas compõem numa quantidade considerável, este fruto, e embora tenham efeito antioxidante, não são vistas como propriedades vantajosas, na terapêutica farmacológica. No grupo dos vegetais, o alho tem sido recomendado a indivíduos portadores de HIV, e por essa razão decidiu-se levar a cabo estudos que analisassem a interação dos seus compostos bioativos com antirretrovirais. Os compostos organossulfurados adquiriam um papel imprescindível no aumento da atividade do transportador de efluxo P-gp, diminuindo a concentração plasmática do darunavir. Outras alterações respeitantes à farmacocinética foram derivadas dos compostos fenólicos, tendo também influenciado os mecanismos de ação farmacológica do ritonavir e saquinavir. Ainda, a interação farmacodinâmica evidenciada nesta revisão, refere-se à ação da varfarina na vitamina K, por inibição das epóxiredutases, traduzindo-se numa menor produção de filoquinonas.

Nem sempre foi possível introduzir os fármacos que comprovassem a existência de interações relevantes, porque muitos frutos e vegetais necessitam de mais estudos clínicos para o efeito. No entanto, estando bem descritos os mecanismos dos compostos bioativos e a sua interferência nos transportadores e sistemas enzimáticos, dessa forma pôde-se fundamentar essa possibilidade.

Tal como considerado anteriormente, o facto de os FV serem ricos em compostos bioativos, faz acrescer os cuidados na sua ingestão, não sendo aconselhado ultrapassar as recomendações diárias, e sempre que possível, esclarecendo com o profissional prescriptor, acerca dos efeitos que podem advir de interações relevantes com fármacos.

Bibliografia

1. Instituto Nacional de Estatística. (2014, 2 de Abril). Balança Alimentar Portuguesa 2008-2012. <http://www.ine.pt> Retirado a 16 de Agosto de 2014 de http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=209480091&DESTAQUESmodo=2
2. World Health Organization. Increasing fruit and vegetable consumption to reduce the risk of noncommunicable diseases. <http://www.who.int/en/> Retirado a 16 de Agosto de 2014 de http://www.who.int/elena/titles/fruit_vegetables_ncds/en/
3. World Health Organization. Fruit and Vegetable Promotion Initiative – a meeting report. Geneva; 2003.
4. Fragoso, LR. e Esparza, JR. Fruit/Vegetable-Drug Interactions: Effects on Drug Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. Retirado a 29 de Agosto de 2014 de <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/41523.pdf>
5. Won, CS., Oberlies, NH e Paine, MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacology & Therapeutics*, 2012; 136 (2): 186:201.
6. Kathleen, L. e Escott-Stump, S. Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia – 12^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier; 2010.

7. Bushra, R., Aslam, N. e Khan, AY. Food-Drug Interactions. *Oman Medical Journal*, 2011; 26 (2): 77-83.
8. Srivalli, K. e Lakshmi, PK. Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; 48 (3): 353-367.
9. Bailey, DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010; 70 (5): 645-655.
10. Neuvonen, PJ. Towards Safer and More Predictable Drug Treatment – Reflections from Studies of the First BCPT Prize Awardee. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2012; 110: 207-218.
11. Boeing, H., Bechthold, A., Bub, A. et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *European Journal of Nutrition*, 2012; 51: 637-663.
12. Oliveira, AC., Valentim, IB., Goulart, MO. et al. Fontes Vegetais Naturais de Antioxidantes. *Quimica Nova*, 2009; 32 (3): 689-702.
13. Vrhovsek, U., Masuero, D., Gasperotti, M. et al. A versatile Targeted Metabolomics Method for the Rapid Quantification of Multiple Classes of Phenolics in Fruits and Beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012; 60 (36): 8831-8840.
14. Chen, C., Cancalon, P., Haun, C. et al. Characterization of Furanocoumarin Profile and Inheritance Toward Selection of Low Furanocoumarin Seedless Grapefruit Cultivars. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 2011; 136 (5): 358-363.
15. Myung, K., Narciso, JA e Manthey, JA. Removal of Furanocoumarins in Grapefruit Juice by Edible Fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008; 56: 12064-12068.
16. Klack, K. e Carvalho, JF. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2006; 46 (6): 398-406.
17. Ortega, RM. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. *Public Health Nutrition*, 2006; 9 (8A): 1136-1140.

18. Dôres, SM., Paiva, SA. E Campana, AO., Vitamina K: Metabolismo e Nutrição. *Revista de Nutrição*, 2001; 14 (3): 207-218.
19. Hung, T., Kuo, C. e Chen, C. *In silico* Investigation of Cytochrome P450 2C9 in relation to Aging Using Traditional Chinese Medicine. Hindawi Publishing Corporation – Evidence – Based Complementary and Alternative Medicine, 2014; 2014.
20. Teles, JS., Fukuda, EY e Feder, D. Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. *Einstein*, 2012; 10 (1): 110-5.
21. Solari, D. e Cavallo, LM. Intracranial Hemorrhage: How to Return from the Warfarin Effect. *World Neurosurgery*, 2014; 81 (1): 40-2.
22. Copês, FS., Bartholomay, E., Kalil, C. et al. Avaliação da Estabilidade da Anticoagulação entre a Varfarina e a Femprocumona. *Revista Brasileira de Cardiologia*, 2013; 26 (4): 241-247.
23. Woo, CH., Patel, N., Conell, C. et al. Rapid Warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: a comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurgery*, 2014; 81 (1): 110-5.
24. Stump, AL., Mayo, T. e Blum, A. Management of grapefruit-drug interactions. *American Family Physician*, 2006; 74 (4): 605-8.
25. Chebrolu, K., Jayaprakasha, GK., Jifon, J. et al. Production System and Storage Temperature Influence Grapefruit Vitamin C, Limonoids, and Carotenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012; 60 (29): 7096-7103.
26. Le Goff-Klein, N., Koffel, JC., Jung, L. et al. In vitro inhibition of simvastatin metabolism, a HMG-CoA reductase inhibitor in human and rat liver by bergamottin, a component of grapefruit juice. *European Journal Pharmaceutical Sciences*, 2003; 18 (1): 31-5.
27. César, TV., Manthey, JA. E Myung, K. Minor furanocoumarins and coumarins in grapefruit peel oil as inhibitors of human cytochrome P450 3A4. *Journal of Natural Products*, 2009; 72 (9): 1702-4.
28. Castro, WV., Mertens-Talcott, S., Rubner, A. et al. Variation of Flavonoids and Furanocoumarins in Grapefruit Juices: A Potencial Source of Variability in Grapefruit

Juice – Drug Interaction Studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006; 54: 249-255.

29. Lilja, JJ., Neuvonen, M. e Neuvonen, PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004; 58 (1): 56-60.

30. Fukazawa, I., Uchida, N. Uchida, E. et al. Effects of grapefruit on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004; 57 (4): 448-455.

31. Roohbakhsh, A., Parhiz, H., Soltani, F. et al. Neuropharmacological properties and pharmacokinetics of the citrus flavonoids herperidin and hesperetin – A mini review. *Life Sciences*, 2014; 113: 1-6.

32. Morin, B., Nichols, LA. Zalasky, KM. et al. The citrus flavonoids herperetin and nobiletin differentially regulate low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 liver cells. *Journal of Nutrition*, 2008; 138 (7):1274-81.

33. Lilja, JJ., Juntti-Patinen, L. e Neuvonen, PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the β – adrenergic – blocking agent. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2004; 75: 184-190.

34. Nishimura, F., Almeida, AC., Silva, SO. et al. Antioxidant Effects of Quercetin and Naringenin Are Associated with Impaired Neutrophil Microbicidal Activity. *Hindawi Publishing Corporation – Evidence – Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013; 2013.

35. Knödler, M., Conrad, J. Wenzig, EM. et al. Anti-inflammatory 5-(11'Z-heptadecenyl)- and 5-(8'Z, 11'Z-heptadecadienyl)- resorcinols from mango (*Mangifera indica* L.) peels. *Phytochemistry*, 2008; 69 (4): 988-93.

36. Rodeiro, I., Donato, MT., Jimenez, N. et al. Inhibition of human P450 enzymes by natural extracts used in traditional medicine. *Phytotherapy Research*, 2008; 23 (2): 279-82.

37. Ferreira, S. A importância das interações Medicamento-Alimento no Controlo da Terapêutica com a Varfarina – dissertação mestrado em Ciências Farmacêuticas, 2012. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias – Lisboa.
38. Piver, B., Berthou, F. Dreano, Y. et al. Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components. *Toxicology Letters*, 2001; 125 (1-3): 83-91.
39. Lewandowska, U., Gorlach, S., Owczarek, K. et al. Synergistic Interactions Between Anticancer Chemotherapeutics and Phenolic Compounds and Anticancer Synergy Between Polyphenols. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2014; 68: 528-540.
40. Mellen, CK., Ford, M. e Rindone, JP. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2010; 70 (1): 139-42.
41. Zikria, J., Goldman, R. e Ansell, J. Cranberry juice and warfarin: when bad publicity trumps science. *American Journal of Medicine*, 2010; 123 (5): 384-92.
42. Gurley, BJ., Fifer, EK. E Gardner, Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Medica*, 2012; 78 (13): 1490-514.
43. Gallicano, K., Foster, B. e Choudhri, S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single – dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2003; 55: 199-202.
44. Berginc, K., Milisav, I. e Kristl, A. Garlic flavonoids and organosulfur compounds: impact on the hepatic pharmacokinetics of saquinavir and darinavir. *Drug Metabolism Pharmacokinetics*, 2010; 25 (6): 521-30.
45. Piscitelli, S., Burstein, A., Welden, N. et al. The Effect of Garlic Supplements on the Pharmacokinetics of Saquinavir. *Oxford Journals*, 2002; 34: 234-38.
46. Kalliokoski, A., Niemi, M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *British Journal of Pharmacology*, 2009; 158: 693-705.

47. Bottorff M, Hansen P. Long-term safety of hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism—monograph for physicians. *Arch Internal Medicine*, 2000;160: 2273-80.
48. Dolton, MJ., Roufogalis, BD., e McLachlan, AJ. Fruit Juices as Perpetrators of Drug Interactions: The Role of Organic Anion-Transporting Polypeptides. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012; 92 (5): 622-30.
49. Norwood, DA., Parke, CK. e Rappa LR. A Comprehensive Review of Potencial Warfarin-Fruit Interations. *Journal of Pharmcya Practice*, 2014.
50. Izzo AA., Di Carlo G, Borrelli, F. et al. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Internacional Journal of Cardiology*, 2005; 98(1): 1-14.
51. Joe AK., Liu H., Suzui, M. et al. Resveratrol Induces Growth Inhibition, S-phase Arrest, Apoptosis, and Changes in Biomarker Expression in Several Human Cancer Cell Lines. *Clinical Cancer Research*, 2002; 8:893-903.
52. Yang SH., Kim JS., Oh TJ., et al. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using a cDNA microarray. *International Journal of Oncology*, 2003; 22(4): 741-50.
53. Udenigwe, CC., Ramprasath VR., Aluko RE. et al. Potential of reveratrol on anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutrition Reviews*, 2008; 66(8): 445-454.
54. Raiola A., Rigano MM., Clafiore R. et al. Enhancing the Health-Promoting Effects of Tomato Fruit for Biofortified Food. *Hindawi Publishing Corporation*, 2014; 2014: 1-16.
55. Abdel-Aal el-SM., Akhtar H., Zaheer K. et al. Dietary sources of lutein and zeaxantin carotenoids and their role in eyehealth. *Nutrientes*, 2013; 5(4):1169-85.
56. Zaini R., Clench MR. e Le Maitre CL. Bioactive chemicals from carrot (*Daucus carota*) juice extracts for the treatment of leukemia. *Journal of Medicinal Food*, 2011; 14(11):1303-12.

57. Pfeffer I., Fischer J., Biedermann T. Acetylsalicylic acid dependent anaphylaxis to carrots in a patient with mastocytosis. *Journal der Deutschen Dermatologischen*, 2011; 9(3):230-1.
58. Ludy MJ., Mattes RD. The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite. *Physiology & Behavior Journal*, 2011;102(3-4):2518.
59. Kapusta-Duch J., Kopeć A., Piatkowska E. et al. The beneficial effects of Brassica vegetables on human health. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2012;63(4):389-95.
60. Ferguson LR., Schlothauer RC. The potential role of nutritional genomics tools in validating high health foods for cancer control: broccoli as example. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2012; 56 (1):126-46.
61. Jeon H., Jang IJ., Lee S et al. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2013; 75(1):172-9.
62. Kalinowska M., Bielawska A., Lewandowska-Siwkiewicz H. et al. Apples: Content of phenolic compounds vs. variety, part of apple and cultivation model, extraction of phenolic compounds, biological properties. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2014; 84C:169-188.
63. Hyson DA. A comprehensive review of apples and apple components and their relationship to human health. *Advances in Nutrition*, 2011; 2(5):408-20.
64. Wason S., DiGiacinto JL., Davis MW. Effects of grapefruit and Seville orange on the pharmacokinetic properties of colchicines in healthy subjects. *Clinical Therapeutics*, 2012; 34(10):2161-73.
65. Andrade C. Potentially significant versus clinically significant drug interactions: pomegranate juice as a case in point. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014; 75(4): 292-3.
66. Hanley MJ., Masse G., Harmatz JS. et al. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from *in vitro* results. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012;92(5)65-7.
67. Hamoud S., Hayek T., Volkova N. et al. Pomegranate extract (POMx) decreases the atherogenicity of serum and of human monocyte-derived macrophages (HMDM) in

simvastatin-treated hypercholesterolemic patients: a double-blinded, placebo-controlled, randomized, prospective pilot study. *Atherosclerosis*, 2014; 232(1):204-10.

68. Rosenblat M., Volkova N. e Aviram M. Pomegranate phytosterol (β -sitosterol) and polyphenolic antioxidant (punicalagin) addition to statin, significantly protected against macrophage foam cells formation. *Atherosclerosis*, 2013; 226(1):110-7.

69. Dabas D., Shegog RM., Ziegler GR et al. Avocado (*Persea Americana*) seed as a source of bioactive phytochemicals. *Current Pharmaceutical Design*, 2013;19(34): 6133-40.