

Rui Salvador Pais Pereira

Toranja: benefícios e riscos para a saúde

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017



Rui Salvador Pais Pereira

Toranja: benefícios e riscos para a saúde

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

Rui Salvador Pais Pereira

Toranja: benefícios e riscos para a saúde

---

(Rui Salvador Pais Pereira)

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

Toranja: benefícios e riscos para a saúde

Rui Pereira<sup>1</sup>; Adriana Pimenta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa

<sup>2</sup> Orientadora do Trabalho Complementar. Docente da Universidade Fernando Pessoa

Autor para correspondência:

Rui Salvador Pais Pereira

Universidade Fernando Pessoa,

Faculdade Ciências da Saúde (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 – 4200-150 Porto

Telf: +351 225071300 Email: [29167@ufp.edu.pt](mailto:29167@ufp.edu.pt)

Título Resumido: Toranja: benefícios e interações

Contagem de Palavras: 8153

Número de figuras: 6

Número de tabelas: 1

Conflito de interesses: Nada a declarar.

## Índice de tabelas

Tabela 1- Fármacos selecionados, interação e implicações da interação com a toranja.....18

## Índice de figuras

Figura 1- Estrutura molecular da Naringina. Adaptado de Edwards, D.J. e Bernier, S.M. (1996). (22).....	5
Figura 2- Estrutura molecular da Naringenina. Adaptado de Edwards, D.J. e Bernier, S.M. (1996). (22).....	5
Figura 3- Estrutura molecular da Bergamotina. Adaptado de Girenavar et al. (2007). (21)5	
Figura 4- Estrutura molecular da 6'-7'-Dihidroxibergamotina. Adaptado de Girenavar et al. (2007). (21).....	6
Figura 5- Estrutura molecular do Bergaptol. Adaptado de Girenavar et al. (2007). (21)...	6
Figura 6- Distribuição das CYP3A4, gp-P e PTAO e o sentido do transporte. Adaptado de Dolton, M.J. (2012). (29).....	11

## Índice de abreviaturas

**FH-** Frutas e hortícolas

**OMS-** Organização Mundial de Saúde

**ST-** sumo de toranja

**DDR-** dose diária recomendada

**CYP-** citocromo P-450

**AMPK-** do inglês, *5'adenosine monophosphate-activated protein kinase*

**5-M-7-GC-** 5- metoxi- 7 geroxicumarina

**DHB-** 6',7'- dihidroxigenamotina

**HDL-** lipoproteína de alta densidade, do inglês, *high density lipoprotein*

**LDL-**, lipoproteína de baixa densidade, do inglês, *low density lipoprotein*

**Gp-P-** glicoproteína-P

**PTAO-** polipéptidos transportadores de aniões orgânicos

**mRNA-** ácido ribonucleico mensageiro

**ARAs-** antagonista dos recetores de angiotensina II

**N-DEA-** N- desetilamiodarona

**HMG-CoA redutase** – hidroxi-metil-glutaril-coenzima A redutase

**5-HT**- 5-hidroxitriptamina

**VIH**- vírus da imunodeficiência humana

## **Resumo**

Interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pelo uso concomitante ou anterior à administração de outro fármaco, alimento ou bebida.

A toranja tem vindo a ser estudada pelo potencial da sua utilização no combate de doenças crónicas devido à sua atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, bem como anti aterosclerótica.

No entanto, a toranja é um dos alimentos mais estudados pelo seu potencial de interações medicamentosas.

Avaliar a importância terapêutica das interações entre os alimentos e os medicamentos é particularmente difícil, sendo estas interações principalmente de natureza farmacocinética e muito complexa. Deste modo, a ingestão de alimentos pode influenciar parâmetros como a absorção, distribuição, metabolização e eliminação de determinados fármacos, ou, por outro lado, não influenciar estes parâmetros.

A toranja é um exemplo conhecido deste tipo de interações, uma vez que pode interferir com alguns fármacos e causar toxicidade severa.

A naringina, a naringenina e as furanocumarinas são componentes presentes na toranja e que são responsáveis pela inibição do CYP3A4 originando assim as interações com os fármacos.

Sabe-se que inúmeros fármacos interagem com o sumo da toranja. Muitos destes fármacos são prescritos para o tratamento de doenças comuns e são metabolizados pelo citocromo P450 3A4.

A glicoproteína-P e os polipéptidos transporte de aniões orgânicos estão também envolvidos nas interações com os fármacos, uma vez que sofrem interações com os compostos polifenólicos presentes na toranja.

Com o desenvolvimento deste trabalho, pretende-se estudar as características e as propriedades da toranja, assim como as interações que existem entre este fruto e os fármacos e em particular o modo como o perfil farmacocinético dos fármacos é afetado.

**Palavras-chave:** toranja, interação fármaco-toranja, inibição do CYP3A4, furanocumarinas.

## **Abstract**

Drug interaction is a clinical event in which the effects of a drug are altered by the concomitant, or prior, use of another drug, food or drink.

Grapefruit has been used in the fight against chronic diseases due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, anticancer, as well as anti-atherosclerotic activity.

However, grapefruit is also one of the foods most studied for its potential drug interactions. Assessing the therapeutic importance of interactions between food and drugs is particularly difficult, and these interactions are mainly pharmacokinetics and very complex. Thus, food intake can influence parameters such as the absorption, distribution, metabolization and elimination of certain drugs, or, on the other hand, do not influence these parameters.

Grapefruit is a known example of such interactions as it may interfere with some drugs and cause severe toxicity.

Naringin, naringenin and furanocoumarins are components present in the grapefruit that are responsible for the inhibition of CYP3A4, thus leading to drug interactions.

It is known that innumerable drugs interact with grapefruit juice. Many of these drugs are prescribed for the treatment of common diseases and are metabolized by cytochrome P450 3A4.

P-gp and OATP are also involved in drug interactions as they undergo interactions with the polyphenolic compounds present in the grapefruit.

This work intends to study the characteristics and properties of grapefruit, as well as the interactions between this fruit and drugs, and particularly to understand how the pharmacokinetic profile of the drugs is affected.

**Keywords:** grapefruit, drug-grapefruit interaction, inhibition of CYP3A4, furanocoumarins.

## Índice

1.	Introdução.....	1
	Objetivos .....	2
	Metodologia.....	2
2.	Toranja.....	3
2.1.	Compostos Bioativos.....	4
2.2.	Benefícios da ingestão da toranja.....	6
3.	Interações entre Fármacos e a Toranja.....	10
3.1.	Antihipertensivos.....	12
3.1.1.	Bloqueadores da entrada de cálcio .....	12
3.1.2.	Antagonista do recetor da angiotensina II - Losartan .....	13
3.1.3.	Inibidor da renina - Aliscireno .....	13
3.2.	Antiarrítmicos .....	13
3.3.	Digitálicos .....	14
3.4.	Antidislipídemicos.....	14
3.5.	Sedativos / Ansiolíticos / Hipnóticos .....	15
3.6.	Antineoplásicos e imunomoduladores - Ciclosporina .....	16
3.7.	Antidepressivos .....	16
3.7.1.	Tricíclicos.....	16
3.7.2.	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina.....	16
3.8.	Antirretrovirais - Inibidores da protease.....	17
3.9.	Antipsicóticos.....	17
3.10.	Antibacterianos - Macrólidos.....	18
4.	Conclusão .....	21
5.	Bibliografia.....	22

## 1. Introdução

A alimentação é um fator essencial e indispensável à sobrevivência humana, fornecendo ao organismo os nutrientes básicos à sua integridade estrutural e funcional. A associação entre o consumo de frutas e hortícolas (FH) e a prevenção de diversas doenças crónicas tem sido descrita em vários estudos, estando atribuída à riqueza nutricional de FH em água, fibra, vitaminas, minerais e fitoquímicos (como os antioxidantes). (1)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece os benefícios da inclusão das FV na alimentação diária, que se traduzem por prevenir e diminuir o risco associado à obesidade, à diabetes, a patologias cardiovasculares e neoplasias. (2)

A toranja é um fruto cítrico, descoberto no século XVIII pertencente à família das *Rutaceae*. De acordo com a concentração de licopeno a tonalidade da toranja pode variar entre branca a vermelha, sendo a *Pink*, *Ruby Red*, *Star Ruby*, *Thompson* e *White Marsh* as principais variedades. A China e os Estados Unidos da América são os maiores produtores deste fruto. A toranja possui na sua constituição inúmeros fitoquímicos bioativos, que apresentam diversos benefícios para a saúde, no entanto, algumas dessas substâncias têm demonstrado a capacidade de interagir com diversos fármacos. (3)

A administração concomitante de uma terapêutica farmacológica com alimentos, onde os nutrientes podem interagir com os fármacos, pode modificar a resposta terapêutica desejada. (4) O mesmo pode acontecer com a toma de suplementos alimentares, que contenham, por exemplo, hipericão ou toranja, vitaminas e minerais. Atualmente, informações sobre a saúde, fármacos e produtos naturais são de fácil acesso, contudo, nem sempre a informação disponibilizada é a mais correta ou completa. (5)

Os fármacos são utilizados para fins terapêuticos 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 que se verifica quando o fármaco é administrado isoladamente. Estas interações podem ser classificadas tendo em conta o mecanismo de interação envolvido (farmacocinéticas ou farmacodinâmicas) e as substâncias intervenientes (fármacos, alimentos ou produtos naturais). (6)

As interações fármaco-nutriente podem estar associadas a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos fármacos, podendo ter implicações clínicas. (7) O alimento

pode interferir com o fármaco em diferentes fases da farmacocinética: antes e durante a absorção gastrointestinal, durante a distribuição, metabolismo ou excreção. Sabe-se que é nas fases de absorção e metabolização onde os alimentos interferem mais. (7, 8)

A administração de fármacos concomitantemente com a toranja pode estar na origem de interação medicamentosa. Deste modo, é importante que haja uma consciencialização da prescrição, por forma a informar o utente das interações que possam ocorrer.

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, ou ainda potenciar os efeitos adversos inerentes ao fármaco. (6)

## **Objetivos**

Esta revisão sistemática de literatura pretende clarificar as propriedades da toranja pela sua utilização crescente, na perda de peso e também pelas suas propriedades antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias, bem como as potenciais interações do sumo de toranja com fármacos frequentemente usados pela população. Pretende-se ainda estudar a interferência da toranja na ação dos fármacos, incluindo as complicações que possam surgir quando um fármaco é administrado concomitantemente com a toranja.

## **Metodologia**

A pesquisa bibliográfica contempla uma revisão da literatura, efetuada num período compreendido entre os meses de fevereiro a novembro de 2017, com base em documentos publicados nos principais motores de busca: *Pubmed*, *Science Direct*, *SciELO*, *B-On*, *Google Scholar* e ainda no repositório da Universidade Fernando Pessoa. A utilização destes meios prende-se pelo facto de conterem artigos relacionados com a área da saúde, significativos para o tema que apraz desenvolver. Numa primeira pesquisa com a palavra “grapefruit”, foram encontrados 1926 artigos, que com a utilização de filtros, últimos 10 anos, texto completo, ensaio clínico, revisão, a pesquisa diminuiu para 134 artigos, tendo sido utilizados 50. As palavras-chave utilizadas foram: “Grapefruit”, “Drug”, “Interaction”, “CYP3A4”, “Drug-Food interactions”, “Furanocoumarins”, tendo sido privilegiados artigos que descreviam ensaios clínicos que comprovavam os benefícios e as interações da toranja. Nas publicações identificadas com esta pesquisa, foi tido em conta as

referências dos mesmos para identificar mais estudos relevantes. Foram ainda consultados livros alusivos ao tema.

## 2. Toranja

A toranja é um fruto cítrico tal como a laranja, o limão e a lima. Originária das Ilhas Caribenhas dos Barbados, foi inicialmente descrita, no ano de 1837, pelo botânico James Macfadyen que a denominou *Citrus paradisi Macf* (Citrino paradisíaco Macf).

Foram desenvolvidos e documentados diversos estudos sobre este fruto, tendo sido sugerida a teoria de que o mesmo deriva da hibridação de dois outros frutos: o pomelo (*Citrus maxima*) e a laranja doce (*Citrus sinensis*). (3) A toranja é um fruto de polpa esbranquiçada e contém sementes. (9) Devido a mutações, surgiram no início do século XX, novas espécies de toranja, nos quais se verificava uma variação de cor entre a tonalidade rosa e vermelha. (10, 11)

O sumo de toranja (ST) e o próprio fruto não são consumidos apenas pelo sabor agradável e pelo seu valor nutricional, mas também pelas propriedades benéficas para a saúde. (9, 10) Algumas descobertas sugerem que o sumo de toranja reduz a formação de placas ateroscleróticas e inibe a formação e a proliferação de células cancerígenas mamárias. De acordo com vários estudos o sumo de toranja possui atividade antioxidante, antisséptica, cardiotónica, destoxicante, hipocolesterolémica e sedativa. (10)

Relativamente à composição nutricional da toranja, esta é constituída por 90,9 g de água, 0,9 g de proteína, 0,1 g de gordura total, 6,0 g de hidratos de carbono totais e 1,6 g de fibra. Cada um destes valores foi calculado para uma quantidade de 100 g correspondentes à parte edível. A toranja é um fruto muito rico em vitaminas, nomeadamente vitamina A, caroteno, vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, triptofano, vitamina B6, vitamina B9 e vitamina C. No que diz respeito aos minerais, é constituída por sódio, potássio, cálcio, fosforo, magnésio e ferro. (12)

O ST destaca-se por conter na sua constituição cerca de 69% da dose diária recomendada (DDR) para a ingestão de vitamina C. (10)

O ST contém ainda inúmeros fitoquímicos na sua constituição, maioritariamente flavonoides e derivados de furanocumarinas, no entanto as suas concentrações podem variar de acordo com o modo de preparação do sumo, a marca comercializada e o lote. (13)

## 2.1. Compostos Bioativos

De um modo geral, a toranja contém diversos compostos bioativos, destacando-se os flavonoides e as furanocumarinas.

Os flavonoides existentes no sumo de toranja são apresentados sob a forma de glicosídeos, sendo os mais abundantes a naringina (Figura 1), a hesperidina, a narirutina, a didimina, quercetina, kaempferol e a poncirina. (3,10 e 14) Após a ingestão, estes são convertidos em agliconas e monossacáridos pela ação da flora intestinal. Por serem polifenólicos, estes compostos podem, teoricamente, inibir as enzimas do citocromo P-450 (CYP), no entanto, em estudos *in vivo* não se conseguiu identificar qualquer efeito, levando à hipótese de que estes não são, provavelmente, os principais compostos do sumo de toranja responsáveis pela inibição dos sistemas enzimáticos CYP. Alguns estudos não conseguiram demonstrar qualquer tipo de atividade da naringina, por outro lado o seu metabolito ativo, a naringenina (Figura 2), já parece demonstrar atividade em estudos realizados *in vitro*. (10) A naringenina é também utilizada na área da tecnologia farmacêutica, bem como na área da cosmética e da perfumaria. (15) Devido às suas elevadas quantidades no sumo de toranja e ao facto da naringina não estar presente com tanta quantidade noutros sumos cítricos, os flavonoides continuam a ser objeto de pesquisa. (10) Outro dos constituintes característicos da toranja é a nootktona, muito associado à prevenção da obesidade, na medida em que estimula o metabolismo energético através da ativação da proteína quinase dependente de adenosina monofosfato (AMPK). (16)

Além dos componentes da toranja referidos anteriormente, esta também contém furanocumarinas. Estas são caracterizadas como metabolitos secundários que se encontram em determinados produtos de origem vegetal. Entre estes encontram-se a bergamotina (Figura 3), 5-metoxi-7 gernoxicumarina (5-M-7-GC), a 6',7'-dihidroxigenamotina (DHB) (Figura 4), paradisina C, bergapteno, bergaptol (Figura 5), 6',7'-epoxigenamotina e isoimperitorina. (14,17,18)

De acordo com Chen *et al.*, 2011, as concentrações de furanocumarinas podem variar de acordo com determinados fatores, como o tipo de armazenamento, forma de cultivo, estado de maturação e tipo de tecido. As furanocumarinas estão relacionadas com o aumento da biodisponibilidade de determinados fármacos. (17)

Entre os compostos fenólicos, incluem-se também os ácidos fenólicos. Este grupo de compostos encontra-se presente no sumo de frutos cítricos, especificamente no sumo de

toranja. O mais importante é o ácido p-hidroxicinâmico, e também o ferúlico, p-cumárico, sinápico, cafeico e clorogénico. (19)

Os limonoides e os carotenoides integram duas categorias de constituintes bioativos que se encontram presentes na toranja. A limonina e a nomilina inserem-se na primeira categoria, estando relacionados com o sabor amargo da toranja. O licopeno e o  $\beta$ -caroteno pertencem à segunda categoria, sendo antioxidantes que influenciam a cor da polpa da toranja. (20)

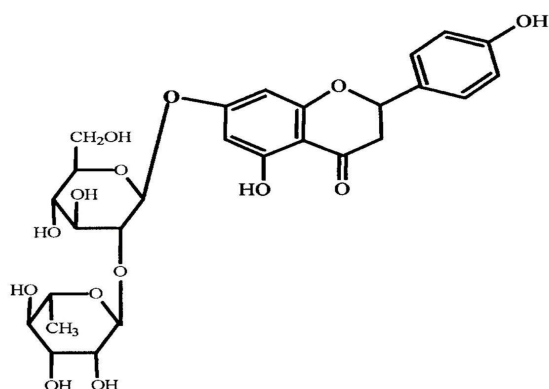


Figura 1- Estrutura molecular da Naringina. (22)

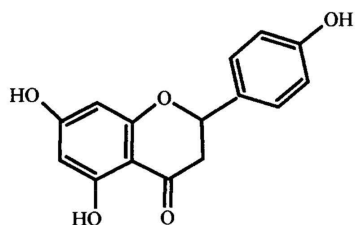


Figura 2- Estrutura molecular da Naringenina. (22)

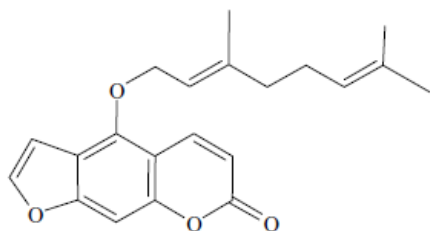


Figura 3- Estrutura molecular da Bergamotina. (21)

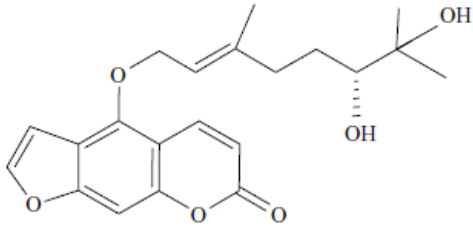


Figura 4- Estrutura molecular da 6'-7'-Diidroxibergamotina. (21)

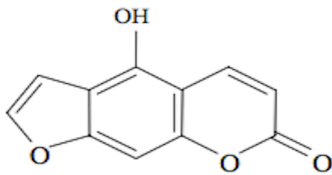


Figura 5- Estrutura molecular do Bergaptol. (21)

## 2.2. Benefícios da ingestão da toranja

A toranja é um dos frutos cítricos mais consumidos em todo o mundo. Para além de ser uma fonte rica em vitamina C, é também rica em nutrientes como fibra, minerais e hidratos de carbono e ainda metabolitos secundários com propriedades bioativas. Estes compostos estão associados a vários benefícios para a saúde. (3)

De acordo com um estudo realizado em ratos (n=24), foram administrados 4 tipos diferentes de dietas, em que as concentrações de naringenina variaram entre 0, 0,003, 0,006 e 0,012% da dieta. Este estudo demonstrou que concentrações equivalentes a 1-4 copos de sumo de toranja reduziu o peso do tecido adiposo, tendo a dieta com 0,012% de naringenina atingido uma diferença significativa em relação ao grupo controlo.

Os níveis de triglicédeos presentes no tecido adiposo, bem como os séricos apresentaram uma diminuição significativa nos grupos da naringenina, quando comparado com o grupo controlo. A concentração de triglicédeos depende diretamente da dose de naringenina administrada e deste modo a diminuição da concentração destes. Apesar disso, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os diferentes grupos suplementados com naringenina.

No grupo de ratos suplementados com naringenina, também se verificou uma diminuição do valor de triglicerídeos hepáticos, no entanto apenas nos que foram suplementados com uma concentração de 0,012% de naringenina se verificou uma diminuição significativa. Relativamente às concentrações de colesterol total plasmático, de colesterol livre e de colesterol hepático, verificou-se que nos grupos de ratos suplementados com naringenina houve uma diminuição.

Apesar disso, apenas o grupo suplementado com uma concentração de 0,006% de naringenina demonstrou uma diferença significativa. Embora tenha havido uma diminuição do colesterol total plasmático, a concentração de ácidos gordos livres permaneceu inalterada entre grupos. (23)

Num outro estudo foram distribuídos de igual forma ratos por 4 grupos distintos (n=36). Deste modo, dois grupos foram alimentados com ração de milho (grupo 1), e um deles foi suplementado com naringina (grupo 2). Os dois restantes grupos foram alimentados com uma dieta rica em gorduras saturadas e hidratos de carbono simples (grupo 3), em que um deles também foi suplementado com naringina (grupo 4). Assim, nos dois últimos grupos, foi induzida síndrome metabólica nos ratos que constituíram o estudo.

Verificou-se então, maior consumo de ração no grupo 1 em comparação com o grupo 3, no entanto a ingestão energética foi superior no grupo 3, demonstrando um aumento do peso corporal final, aumento do perímetro abdominal e da deposição de gordura abdominal quando comparado com o grupo 1.

A naringina, não interferiu com a ingestão alimentar, energética e peso corporal dos ratos do grupo 2 e 4 que não demonstraram uma diferença quando comparados com os grupos 1 e 3 respetivamente.

A glicemia, o colesterol total plasmático, os triglicerídeos e os ácidos gordos não essenciais demonstraram um aumento das suas concentrações nos ratos do grupo 3 quando comparados com os ratos do grupo 1. A suplementação de naringina, nos ratos do grupo 4 no final do estudo demonstrou estar associada a uma redução da concentração plasmática lipídica, bem como a uma melhoria da tolerância oral à glucose. As concentrações de insulina aumentaram nos ratos do grupo 3 comparados com os do grupo 1 e verificou-se uma normalização destes valores no grupo 4. A pressão sistólica sanguínea aumentou nos ratos do grupo 3 quando comparados com os do grupo 1. Assim, a utilização de naringina, diminuiu ainda a pressão sistólica sanguínea nos ratos do grupo 4. No mesmo estudo,

verificou-se que este composto parece estar relacionado com a melhoria do stress oxidativo e com a diminuição da inflamação celular. (24)

Num estudo em humanos (n=68) foi inicialmente definido que todos os participantes iriam adotar uma dieta restritiva a nível calórico por um período de duas semanas. Findo esse período, os participantes continuaram com o mesmo tipo de dieta, no entanto, foram divididos em três grupos aleatoriamente, onde consumiram, respetivamente, meia toranja, sumo de toranja ou água, vinte minutos antes de cada refeição, numa frequência de três vezes por dia. Assim, este último grupo constitui o controlo neste estudo.

De acordo com os resultados deste estudo, verificou-se uma diminuição do perímetro da cintura dos participantes, no entanto, não se verificou uma perda significativa entre os grupos nem diferenças na proporção de massa gorda e de massa magra. Enquanto que no grupo controlo, se verificou uma redução dos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade), nos restantes grupos, verificou-se um aumento de 8,2% no segundo grupo, isto é, no grupo que ingeriu o sumo de toranja e um aumento de 6,2% no grupo que ingeria meia toranja três vezes ao dia, podem evidenciar assim um potencial anti aterosclerótico associado ao consumo de toranja e do sumo da mesma. Deste modo a toranja e o sumo deste fruto, podem conferir benefícios cardiometabólicos evidenciados pelo aumento significativo no HDL sérico. (25)

De acordo com um estudo em que o objetivo era avaliar o efeito da toranja no peso e a sua relação com a síndrome metabólica, constituído por 91 participantes divididos em quatro grupos distintos, onde cada grupo foi tratado com um dos seguintes elementos: toranja, sumo de toranja, uma cápsula contendo 500 mg de toranja inteira, previamente liofilizada e comprimida, incluindo a casca e uma cápsula com placebo. No primeiro grupo verificou-se a perda de 1,6 Kg, no segundo 1,5 Kg, no terceiro 1,1 Kg e o quarto uma perda de 0,3 Kg tendo apenas o grupo que consumiu a toranja apresentado uma perda estatisticamente significativa. Em relação à percentagem de gordura, ao colesterol, às enzimas que medem a lesão hepática e insulina em jejum não houve diferenças significativas entre grupos. Verifica-se que em cada um dos grupos tratados respetivamente com toranja, sumo de toranja e a cápsula com toranja, quando analisados os dados dos participantes com síndrome metabólica, demonstraram estatisticamente mais peso perdido, comparativamente ao grupo tratado com o placebo, e ainda o grupo tratado com toranja

apresentou uma redução significativa no teste de tolerância à glicose após 2 horas podendo estar associado a uma melhoria a resistência à insulina. (26)

Um outro estudo avaliou os efeitos do consumo diário de toranja, tendo os 74 participantes feito uma dieta pobre em frutas e vegetais ricos em compostos bioativos, tais como polifenóis e carotenoides, nas primeiras três semanas. Na semana seguinte foram divididos em dois grupos de forma aleatória. O primeiro grupo manteve a dieta restritiva nestes compostos e o segundo praticou a mesma dieta do grupo anterior, mas tinha de consumir meia toranja três vezes por dia (ao pequeno almoço, almoço e jantar). No primeiro grupo, ao longo de todo o estudo, não se obteve nenhuma alteração antropométrica. No segundo, apesar de ter havido perda de peso, esta não atingiu uma diferença estatística significativa. Quanto ao perímetro da cintura e à razão cintura-quadril, obteve-se uma diminuição significativa, bem como da pressão arterial sistólica média, ao longo de todo o estudo. Os valores de pressão arterial bem como de perfil lipídico, não sofreram alterações significativas ao longo do estudo. Relativamente à média de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), apesar de o grupo tratado com toranja ter obtido uma redução maior do que o grupo controlo, não atingiu uma diferença significativa comparativamente com os valores iniciais. (27)

Vários compostos da toranja têm vindo a ser estudados, tendo demonstrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, propriedades anticancerígenas. Um estudo com a duração de sete semanas onde o sumo de toranja foi consumido, reportou uma diminuição da formação da cripta aberrante do cólon, marcador detetável no desenvolvimento do cancro colo-retal, atribuído à atividade antioxidante da toranja.

Os compostos fitoquímicos como os flavonoides e limonoides apresentam atividade anticancerígena. A naringina e a hesperidina são dois flavonoides da toranja, reconhecidos como sendo os compostos que apresentam maior propriedade anticancerígena.

Nos últimos anos, diversos estudos *in vitro* e *in vivo*, têm tentado perceber também o papel das furanocumarinas no tratamento de diversos cancros, tendo vários apresentado o poder anticancerígeno contra cancros como o da mama, de pele e leucemia.

A furanocumarina bergamotina e os seus precursores, bergaptol e bergapteno, têm sido reportados como exibindo potencial de supressão da proliferação de cancro da mama através de diversos mecanismos moleculares. A bergamotina tem vindo a ser estudada também em casos de leucemia, pela sua capacidade de inibir o crescimento de células do

mieloma múltiplo, bem como potencial candidata para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*.

No que diz respeito a saúde óssea, o bergapteno, parece demonstrar atividade anti-osteoporótica, tanto em estudos *in vitro* como *in vivo*.

No entanto, verifica-se ainda a necessidade de desenvolvimento de um maior número de estudos, por forma a perceber melhor os benefícios da utilização da toranja, e os seus mecanismos de ação. (3)

### **3. Interações entre Fármacos e a Toranja**

Há uma interação com fármacos quando uma substância altera a atividade de um fármaco, aumentando ou diminuindo os seus efeitos previstos, ou podendo mesmo resultar em um novo efeito. As alterações medicamentosas clinicamente significativas podem resultar de alterações nas propriedades farmacêuticas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. (28)

A toranja é uma fruta bastante conhecida por conter substâncias capazes de interferir com os fármacos através da inibição do citocromo P450, principalmente a CYP3A4, uma das enzimas mais importantes no metabolismo dos fármacos. A inibição caracteriza-se por ser irreversível, resultando numa diminuição dos níveis de proteína do CYP3A4 nos enterócitos, sem que haja redução dos níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do CYP3A4. Isto faz com que o efeito da toranja nos substratos desta proteína seja mais prolongado, diminuindo passados alguns dias após o consumo de toranja. (29)

Na generalidade as furanocumarinas presentes no ST são fortes inibidores das enzimas CYP nomeadamente, a 3A4, 3A5, 2B6, 2C9 e 2D6, provocando um aumento da biodisponibilidade oral dos fármacos que são substrato destas enzimas. (28, 30)

Estudos que utilizaram fármacos distintos referem que o ST também parece inibir a glicoproteína-P (gp-P). Este transportador membranar é responsável por executar o efluxo de uma grande variedade de substratos, do enterócito de volta ao lúmen intestinal, restringindo a sua absorção. (14, 28)

Outros transportadores que também são afetados pelo ST são os transportadores polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (PTAO). Os PTAO são transportadores membranares que trabalham no sentido contrário da gp-P, facilitando a absorção dos seus substratos através da parede gastrointestinal (Figura 6). Ao contrário do que acontece com

a CYP, no caso da PTAO, existe uma inibição reversível do transportador na absorção, sem diminuição na expressão da proteína, uma vez que os níveis de mRNA não foram significativamente diferentes quando era ingerido ST em comparação com a água. Isto traduz-se numa inibição mais curta comparativamente com a inibição das CYP. (14, 29)

Os constituintes que parecem estar envolvidos nestas interações são os flavonoides, naringina, naringenina, quercetina, kaempferol e as furanocumarinas, bergamotina, DHB, bergapteno, bergaptol e o 6',7'-epoxigenamotina. (14)

Um estudo *in vitro* que avaliou o resultado da naringina e hesperidina na PTAO verificou que estes inibiam significativamente a atividade do transportador mesmo com concentrações inferiores as que existem no sumo de toranja, (3,6  $\mu\text{mol/L}$  e 2,7  $\mu\text{mol/L}$ , respetivamente). (29)

No caso da gp-P, apesar dos flavonoides conseguirem interferir, a concentração necessária é muito superior comparativamente com a necessária para a inibição do PTAO (3000  $\mu\text{mol/L}$ ), o que pode significar que o sumo de toranja é um inibidor muito mais potente das PTAO do que da gp-P. (29)

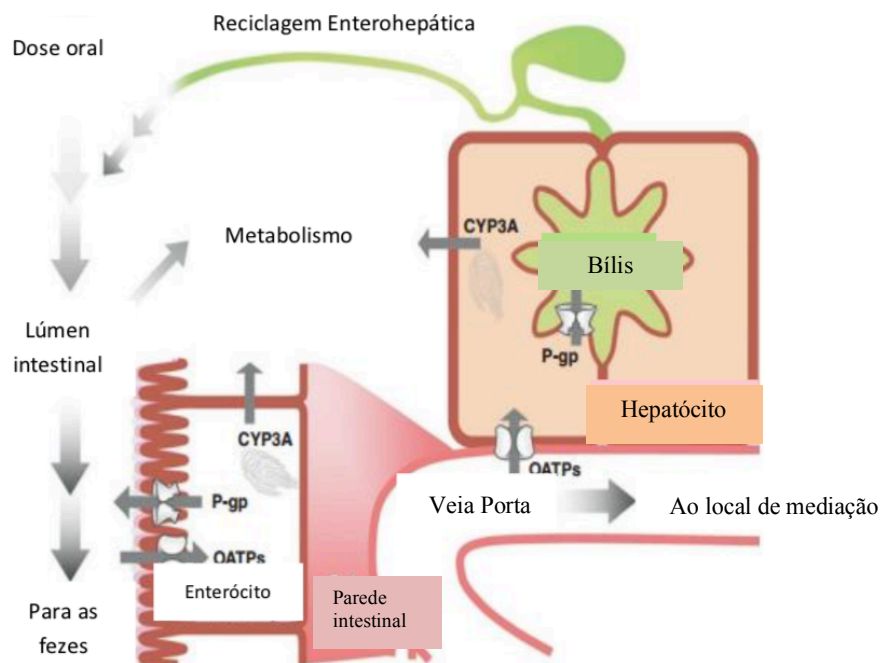


Figura 6- Distribuição das CYP3A4, gp-P e PTAO e o sentido do transporte. Adaptado de Dolton, M.J. (2012). (29)

Posto isto, vários são os fármacos que veem as suas propriedades farmacêuticas alteradas, devido a ingestão de toranja, anterior ou concomitante à sua ingestão. De seguida descrevem-se alguns dos fármacos que podem sofrer interações com este fruto, encontrando-se sumariado na Tabela 1.

### **3.1. Antihipertensivos**

#### **3.1.1. Bloqueadores da entrada de cálcio**

Os bloqueadores da entrada de cálcio são atualmente fármacos de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial devido à sua eficácia e melhor tolerância pelos pacientes em comparação com outros agentes antihipertensivos, sendo uma alternativa no tratamento de pacientes idosos. O verapamil (protótipo das fenilalquilaminas), a nifedipina (protótipo das di-hidropiridinas) e o diltiazem (o protótipo das benzotiazepinas) são alguns dos fármacos deste grupo. (31) O grupo das di-hidropiridinas inclui, para além da felodipina que é o fármaco mais estudado, a nisoldipina, a nimodipina, nicardipina, a nitrendipina, a nifedipina e a amlodipina, que possuem metabolismos semelhantes e diferem na biodisponibilidade, uma vez que depende do efeito de primeira passagem sobre o fármaco. (32) As di-hidropiridinas são fármacos lipossolúveis e metabolizados pelo CYP3A4 usados para o tratamento da hipertensão e angina de peito.

A interação da toranja com a felodipina foi descoberta acidentalmente num estudo em que usaram este sumo para mascarar o sabor do álcool. As suas concentrações plasmáticas eram duas a três vezes superiores ao normal, quando tomado com o sumo de toranja. (33) A interação entre o sumo de toranja e a felodipina aumenta consoante o aumento da frequência e quantidade de sumo de toranja ingerido. Deste modo, só é possível evitar esta interação com um intervalo de tempo entre a administração de felodipina e o sumo de toranja, de cerca de 2 a 3 dias. (10) Com a inibição da CYP3A4, é expectável um aumento da concentração do fármaco, refletindo-se no aumento dos efeitos adversos, podendo mesmo ser fatal. (34)

O verapamil sofre uma extensa biotransformação hepática, com predominância da via CYP3A4, e é também um substrato da gp-P. (35) Quando coadministrado com a toranja verificam-se alterações significativas na pressão arterial. (9)

No caso da nifedipina, as concentrações plasmáticas também se encontram aumentadas, quando se verifica ingestão de toranja.

Deste modo, a ingestão de sumo de toranja e a administração de nifedipina, felodipina e verapamil não é recomendada e deve ser monitorizada, de modo a intervir caso surjam sinais de toxicidade como cefaleias, hipotensão, edema periférico e taquicardia. (36, 37, 38)

O diltiazem possui uma biodisponibilidade relativamente baixa devido ao extenso efeito de primeira passagem via CYP3A4. Quando administrado em conjunto com a toranja, há aumento da biodisponibilidade, o que pode estar relacionado com a inibição do metabolismo intestinal e/ou do transporte de efluxo pela gp-P. (9, 10)

### **3.1.2. Antagonista do recetor da angiotensina II - Losartan**

O losartan é um fármaco da classe dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs) indicado para o tratamento da hipertensão arterial. Este fármaco é metabolizado, *in vitro*, pelo CYP3A4 e pelo CYP2C9 dando origem a um metabolito ativo intermediário. Nos humanos, há evidências de que a metabolização é maioritariamente via CYP2C9, pelo que a inibição do CYP3A4 não tem efeito significativo. (9, 39) A ingestão de sumo de toranja pode diminuir a eficácia devido a diminuição da concentração do metabolito ativo, no entanto mais estudos são necessários para determinar a significância. (38)

### **3.1.3. Inibidor da renina - Aliscireno**

O aliscireno é usado isoladamente ou em conjunto com outros medicamentos para tratar a pressão arterial elevada (hipertensão). O aliscireno é um substrato para o transportador de influxo OATP2B1 e para a gp-P. Um estudo clínico em voluntários saudáveis mostrou haver uma redução significativa da biodisponibilidade do aliscireno, quando tomado com uma única dose de ST. A biodisponibilidade relativamente baixa poderá ter origem na inibição da absorção do aliscireno no intestino delgado, mediado pelo OATP2B1. (9)

## **3.2. Antiarrítmicos**

A amiodarona é um antiarrítmico metabolizado pelo CYP3A4, que dá origem a um metabolito mais potente, a N-desetilamiodarona (N-DEA). Quando administrada concomitantemente com toranja a sua concentração plasmática está aumentada uma vez que a metabolização pré-sistémica está inibida. (10, 35) A concentração do fármaco pode

aumentar em 150 a 300%, devendo monitorizar-se para efeitos tóxicos tais como, arritmia, taquicardia do tipo *Torsade de Pointe*, sangramento gastrointestinal e hipercalcemia. (37, 38, 40)

### **3.3. Digitálicos**

A digoxina é um fármaco pertencente ao grupo dos digitálicos e é predominantemente excretada na sua forma inalterada por via renal. Embora haja pouca possibilidade de interação com o sumo de toranja mediada pelo CYP3A4, a digoxina é transportada pela gp-P e uma vez que apresenta uma margem terapêutica muito estreita, pequenas variações na sua biodisponibilidade podem causar efeitos tóxicos. Sendo assim, os inibidores da gp-P podem aumentar as concentrações de digoxina, aumentando a sua absorção. (9, 31)

No entanto, vários estudos referem que apesar de se verificarem alterações farmacocinéticas, esta interação não parece ser relevante. (41, 42)

### **3.4. Antidislipídicos**

As estatinas são uma classe de fármacos muito prescrita para o tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção das doenças cardiovasculares associadas a aterosclerose. (43) À exceção da pravastatina e da rosuvastatina, que são hidrofílicas, as restantes são lipofílicas. As estatinas são rapidamente absorvidas após administração oral, sofrendo (com exceção da pravastatina) uma extensa biotransformação na primeira passagem pelo fígado. (31)

A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são predominantemente metabolizadas pelo CYP3A4, e vários estudos clínicos têm demonstrado aumentos significativos nas concentrações destes fármacos quando administrados conjuntamente com o sumo de toranja. (9, 44)

As estatinas bloqueiam a enzima hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase). Esta enzima desempenha um papel fundamental na síntese de colesterol e se for inibida, a produção do LDL-colesterol é diminuída, o que leva consequentemente a um aumento do HDL-colesterol.

Todas as substâncias que aumentam a concentração de estatinas aumentam também a frequência de efeitos adversos como a mialgia, miosites e miopatias que incluem rhabdomiólise. Os fabricantes de sinvastatina e lovastatina recomendam evitar a ingestão de ST durante o tratamento.

Relativamente à atorvastatina, não é recomendado tomar mais do que um ou dois copos de sumo de toranja, pois pode haver um grande aumento na sua concentração. (9)

Para estes três fármacos, sinvastatina, lovastatina e atorvastatina, a interação é clinicamente significativa, devendo ser tida em conta. (37, 38, 45)

A pitavastatina é preferencialmente metabolizada pelo CYP2C9. Um estudo demonstrou haver uma ligeira capacidade de o sumo de toranja aumentar a concentração da pitavastatina, não havendo efeitos clínicos relevantes.

A pravastatina não é principalmente metabolizada pelos CYPs, e não é substrato da gp-P, logo a ingestão de sumo de toranja não afeta a sua farmacocinética. (9, 43) A nível da farmacocinética da pravastatina não foram encontradas alterações significativas provocadas pelo sumo de toranja (250 ml), num ensaio clínico, pois é única estatina que não é metabolizado pelas enzimas CYP450. (46, 47)

### **3.5.Sedativos / Ansiolíticos / Hipnóticos**

As benzodiazepinas são a classe de fármacos mais utilizados da família dos Sedativos/Hipnóticos/Tranquilizantes e atuam nos recetores inibitórios do sistema nervoso central (SNC). Algumas destas são substratos do CYP3A4 e uma possível interação entre estas e o sumo de toranja pode levar a um desvio da dose padrão, produzindo um aumento dos efeitos depressivos no SNC preocupante. (9, 44)

O sumo de toranja provoca aumento da concentração de diazepam devido ao mecanismo de inibição da isoenzima CYP3A4 intestinal, que é responsável pela sua metabolização, o que pode levar a um aumento da sedação. Deste modo, o uso concomitante não é recomendado. (35, 38)

O midazolam é metabolizado quase exclusivamente pelo CYP3A4. Assim, quando é administrado com sumo de toranja concomitantemente observa-se um aumento moderado da sua biodisponibilidade através da inibição do CYP3A4 intestinal, não havendo qualquer efeito quando administrado por via intravenosa. A concentração de midazolam é aumentada em 150%, podendo causar aumento da sedação. (38, 40) Esta interação é de grande importância clínica para pacientes com outras causas de aumento da biodisponibilidade do midazolam como por exemplo idade avançada, cirrose hepática e administração de outros inibidores do CYP3A4. (35)

Relativamente ao alprazolam, não foram demonstrados efeitos significativos na sua farmacocinética, quando coadministrado com o ST, mesmo com administrações repetidas. Isto pode ser justificado com a elevada biodisponibilidade do fármaco. (9, 44)

### **3.6. Antineoplásicos e imunomoduladores - Ciclosporina**

A ciclosporina é fármaco imunossupressor usado no transplante de órgãos. (35) O sumo de toranja deve ser evitado uma vez que vai ocorrer a inibição da atividade metabólica da isoenzima CYP3A4 aumentando a concentração plasmática da ciclosporina em 150 a 1000%. (10, 40, 43) A ciclosporina tem uma margem terapêutica muito estreita e um pequeno desvio nessa margem pode levar a efeitos adversos graves como nefrotoxicidade, hipertensão, hepatotoxicidade e neurotoxicidade. Assim, é necessária a advertência no sentido de evitar o consumo de ST durante a terapêutica com ciclosporina. (10, 35, 38, 40, 44, 48, 49)

### **3.7. Antidepressivos**

#### **3.7.1. Tricíclicos**

A clomipramina para dar origem ao seu metabolito ativo, desmetilclomipramina, sofre uma desmetilação através do CYP3A4. A clomipramina tem efeitos serotoninérgicos enquanto que a desmetilclomipramina poderá ter efeitos adrenérgicos. Num estudo verificou-se que as concentrações mínimas de clomipramina aumentaram após o consumo de ST durante 3 dias. (9) A inibição da CYP é significativa, devendo monitorizar-se os possíveis efeitos secundários que poderão surgir. (38)

#### **3.7.2. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina**

A sertralina difere dos outros inibidores da captação neuronal da 5-hidroxitriptamina (5-HT), na medida em que a sua absorção é mais lenta e é extensamente biotransformada na primeira passagem pelo fígado. (31) Assim, a sertralina é metabolizada predominantemente pelo CYP3A4, dando origem à desmetilsertralina. (9) Estudos clínicos têm demonstrado a capacidade de o ST aumentar a biodisponibilidade da sertralina, no entanto, esta inibição não tem impacto no aumento da incidência de reações adversas. Como a incidência de efeitos adversos pode tornar-se maior para doses de sertralina acima

dos 100 mg, os autores sugerem que esta interação pode ser clinicamente significativa em doentes que recebam doses superiores. (9, 10)

### **3.8. Antirretrovirais - Inibidores da protease**

Os inibidores da protease são uma classe de antirretrovirais, usados no tratamento da infecção provocada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). O amprenavir, o indinavir e o saquinavir são exemplos desses fármacos. Para além da biodisponibilidade oral muito baixa, caracterizam-se pela suscetibilidade de sofrer interações medicamentosas. Isto acontece devido à inibição do CYP3A4, isoenzima que metaboliza os inibidores da protease. (31)

Está comprovada uma ligeira diminuição na concentração máxima do amprenavir quando administrado com a toranja. (9)

O indinavir é substrato do CYP3A4 e da gp-P. Estudos clínicos referem que a ingestão concomitante com o sumo de toranja não tem efeito nos parâmetros farmacocinéticos do indinavir. Apenas um estudo apontou um aumento no pH gástrico e um ligeiro atraso na absorção do indinavir. (9)

O saquinavir apresenta uma baixa biodisponibilidade devido a metabolização pelo CYP3A4. Um estudo em indivíduos HIV negativos, permitiu verificar que um só copo de sumo de toranja é o suficiente para aumentar cerca de 150% a biodisponibilidade do saquinavir, em comparação com um copo de água. (9) A interação não é clinicamente relevante, e a dose do fármaco não necessita de ser ajustada mesmo com o consumo de sumo de toranja, no entanto deve haver uma monitorização para o possível aumento dos efeitos secundários. (38, 45)

### **3.9. Antipsicóticos**

A clozapina é um exemplo deste tipo de fármacos e é metabolizada pelo CYP1A2 existindo também um potencial envolvimento do CYP3A4. Contudo, a inibição do CYP3A4 não afeta a concentração plasmática da clozapina. (9, 31)

O haloperidol corresponde à butirofenona mais utilizada na supressão da sintomatologia psicótica e é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. Quando o metabolismo do haloperidol é inibido, os efeitos descritos anteriormente são aumentados. Apesar disto, um estudo com ingestão de toranja e haloperidol em doses habituais nos

pacientes não identificou nenhuma mudança significativa na farmacocinética do haloperidol. (9, 31)

### 3.10. Antibacterianos - Macrólidos

A eritromicina é um dos antibióticos de primeira escolha para tratamento da pneumonia por *Mycoplasma pneumoniae*, e é substrato do CYP3A4 e da gp-P. A biodisponibilidade da eritromicina aumenta após uma dose única, coadministrada com o sumo de toranja. Contudo, há estudos que defendem que o aumento da concentração plasmática da eritromicina não produz efeitos tóxicos, pelo que a interação não é de grande impacto clínico, no entanto outro estudo refere que o aumento da concentração plasmática é superior a 250% podendo resultar num aumento da toxicidade, causando taquicardia do tipo *Torsade de Pointe* e supressão da medula óssea. (9, 31, 37, 38, 40)

Quanto à claritromicina, apesar de ser um derivado metilado da eritromicina, o seu espectro de ação é sobreponível ao da eritromicina. É também metabolizada pelo CYP3A4 dando origem a um metabolito ativo, 14 – hidroxclaritromicina, e a outros metabolitos inativos. (9) Num estudo de dose-única foi analisado que a administração de toranja provoca um aumento no tempo para que seja atingida a concentração máxima de ambos (claritromicina e 14-hidroxclaritromicina). No entanto, o tempo de semi-vida da claritromicina e da 14-hidroxclaritromicina são suficientes para manter as concentrações terapêuticas, obtidas com duas tomas diárias. (50)

*Tabela 1- Fármacos selecionados, interação e implicações da interação com a toranja.*

<b>Tipo de fármaco</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Interação</b>	<b>Implicações da interação</b>	<b>Referências</b>
<b>Antihipertensivos</b>	Felodipina, Nifedipina, Verapamil	Aumento da concentração plasmática	Cefaleia, hipotensão, edema periférico, taquicardia, podendo ser fatal	9,10 ,31,32 33, 34, 35, 36, 37, 38

	Losartan	Diminuição da concentração do metabolito ativo	Não é relevante	9, 38, 39
	Aliscireno	Diminuição significativa da biodisponibilidade	Falha terapêutica	9
<b>Antiarrítmicos</b>	Amiodarona	Aumento da concentração plasmática	Taquicardia do tipo <i>Torsade de pointes</i> , sangramento gastrointestinal, arritmia, hipercalemia	10, 35, 37, 38, 40
<b>Digitálico</b>	Digoxina	Não é relevante		9, 31, 41, 42
<b>Antidislipídicos</b>	Lovastatina, Sinvastatina, Atorvastatina	Aumento da concentração plasmática	Mialgia, miosite, rabdomiólise	9, 31, 37, 38, 43, 44, 45, 46, 47
	Pitavastatina	Aumento ligeiro da concentração plasmática	Não é relevante	
	Pravastatina	Não há alteração		
<b>Sedativos/Ansiolítico/Hipnótico</b>	Midazolam, Diazepam	Aumento da concentração plasmática	Aumento da sedação	9, 35, 38, 40, 44

	Alprazolam	Não é relevante		
<b>Antineoplásico e imunomoduladores</b>	Ciclosporina	Aumento da concentração plasmática	Hipertensão, nefrotóxico, hepatotóxico, neurotóxico	10, 35, 38, 40, 43, 44, 48, 49
<b>Antidepressivo</b>	Clomipramina	Aumento da concentração plasmática	Monitorizar possível aumento dos efeitos secundários	9, 38
	Sertralina	Aumento da concentração plasmática	Sem relevância clínica em doses <100 mg do fármaco.	9, 10, 31
<b>Antirretrovirais</b>	Saquinavir	Aumento da concentração plasmática	Monitorizar possível aumento dos efeitos secundários	9, 31, 38, 45
	Indinavir	Não é relevante		
<b>Antipsicótico</b>	Clozapina	Não é relevante		9, 31
	Haloperidol	Aumento da concentração plasmática	Não é relevante	
<b>Antibacteriano</b>	Eritromicina	Aumento da concentração plasmática	Taquicardia do tipo <i>Torsade de pointes</i> , supressão da medula óssea	9, 31, 37, 38, 40, 50
	Claritromicina	Diminuição	Não é relevante	

		do metabolito ativo		
--	--	------------------------	--	--

#### **4. Conclusão**

A toranja é um fruto que pertence a família dos citrinos. Pelo facto de interagir com o fármaco felodipina, num estudo em que foi utilizado sumo de toranja para mascarar o sabor, ganhou notoriedade para a indústria farmacêutica. A partir desse momento vários estudos têm sido realizados sobre a toranja e os seus derivados, pelo poder de interação que exerce sobre vários fármacos. Isto porque para além das inúmeras vitaminas e minerais que a constituem, é uma fruta rica em compostos bioativos, fitoquímicos, principalmente flavonoides e furanocumarinas, capazes de interagir com uma enorme variedade de fármacos.

Recentemente apesar dos riscos da sua utilização concomitante com alguns fármacos, vários estudos têm sido feitos para tentar perceber os seus efeitos na saúde humana, demonstrando que a toranja apresenta atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, anti osteoporótica e anti aterosclerótica.

Apesar destes dados, são ainda necessários mais estudos para clarificar o seu potencial benéfico bem como os seus mecanismos de ação.

## 5. Bibliografia

1. Collese, T. S. et al. (2017). Role of fruits and vegetables in adolescent cardiovascular health: a systematic review. *Nutrition reviews*, 75(5), pp. 339-49.
2. World Health Organization. Increasing fruit and vegetable consumption to reduce the risk of noncommunicable diseases. Retirado a 5 de julho de 2017 de [http://www.who.int/elena/titles/fruit\\_vegetables\\_ncds/en](http://www.who.int/elena/titles/fruit_vegetables_ncds/en)
3. Hung, W.L., Suh, J.H. e Wang, Y. (2017). Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *Journal of food and drug analysis*, 25(1), pp. 71-83.
4. Moura, Mirian R., e Félix, G. Reyes. (2002). Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Revista de nutrição* 15.2, pp. 223-238.
5. Thakor, V., et al. (2011). The quality of informations on websites selling St. John's wort. *Complementary Therapies in Medicine*, 19, 155-160.
6. Kathleen, L. e Escott-Stump, S. (2010). Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia – 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Elsevier.
7. Singh, B. N. (1999). Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 37, p. 213-255.
8. Ordem dos Farmacêuticos. (2005). Boletim do CIM. Lisboa
9. Seden, K. et al. (2010) Grapefruit-drug interactions. *Drugs*, 70, p. 2373-2407.
10. Kiani, J. e Imam, S. Z. (2007). Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutrition Journal*, 6, pp. 1-9.
11. Uesawa, Y., Abe, M. e Mohri, K. (2008). White and colored grapefruit juice produce similar pharmacokinetic interactions. *Pharmazie*, 63, pp. 598-600.

12. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. (2007). Tabela da Composição de Alimentos- 1ª ed. Lisboa.
13. Le Goff-Klein, N. et al. (2003). 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*, 18 (1), pp. 31-5.
14. Castro, WV. et al. (2006). 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*, 54, pp. 249-255.
15. Zygmunt, K. et al. (2010). Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochemical and biophysical research communications*, 398(2), pp.178-83.
16. Murase, T. et al. (2010). Nootkatone, a characteristic constituent of grapefruit, stimulates energy metabolism and prevents diet-induced obesity by activating AMPK. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, 299(2), pp. 266-75.
17. Chen, C. (2011). Characterization of Furanocoumarin Profile and Inheritance Toward Selection of Low Furanocoumarin Seedless Grapefruit Cultivars. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 136 (5), pp.358-363.
18. Uckoo, R.M. et al. (2012). Grapefruit (*Citrus paradisi* Macfad) phytochemicals composition is modulated by household processing techniques. *Journal of food science*, 77(9), pp. 921-6.
19. Kelebek, H. (2010). Sugars, organic acids, phenolic compositions and antioxidant activity of Grapefruit (*Citrus paradisi*) cultivars grown in Turkey. *Industrial Crops and Products*, 32(3), pp. 269-74.
20. Chebrolu, K.K. et al. (2012). Production system and storage temperature influence grapefruit vitamin C, limonoids, and carotenoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(29), pp. 7096-103.

21. Girenavar, B., Jayaprakasha, G. K. e Patil, B. S. (2007). Potent Inhibition of Human Cytochrome P450 3A4, 2D6 and 2C9 Isoenzymes by Grapefruit Juice and Its Furocoumarins. *Journal of Food Science*, 72(8), pp. 417-421.
22. Edwards, D. J. e Bernier, S. M. (1996). Naringin and Naringenin are not the primary CYP 3A inhibitors in grapefruit juice. *Life Sciences*, 59(13), pp. 1025-1030.
23. Cho, K.W. et al. (2011). Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor alpha protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. *European journal of nutrition*, 50(2), pp. 81-8.
24. Alam, M.A., Kauter, K. e Brown, L. (2013). Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. *Nutrients*, 5(3), pp. 637-50.
25. Silver, H.J., Dietrich M.S. e Niswender, K.D. (2011). Effects of grapefruit, grapefruit juice and water preloads on energy balance, weight loss, body composition, and cardiometabolic risk in free-living obese adults. *Nutrition and Metabolism*, 8:8.
26. Fujioka K. et al. (2006). The Effects of Grapefruit on Weight and Insulin Resistance: Relationship to the Metabolic Syndrome. *Journal of Medicinal Food*, 9(1), pp. 49-54.
27. Dow, C.A. et al. (2012). The effects of daily consumption of grapefruit on body weight, lipids, and blood pressure in healthy, overweight adults. *Metabolism: clinical and experimental*, 61(7), pp. 1026-35.
28. Bushra, R., Aslam, N. e Khan, A.Y. (2011). Food-Drug Interactions. *Oman Medical Journal*, 26(2), pp. 77-83.
29. Dolton, M.J., Roufogalis, B.D. e Mclachlan, A.J. (2012). Fruit Juices as Perpetrators of Drug Interactions: The Role of Organic Anion- Transporting Polypeptides. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(5), pp. 622-630.
30. Myung, K., Narciso, J.A. e Manthey, J.A. (2008). Removal of Furanocoumarins in

Grapefruit Juice by Edible Fungi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, pp. 12064-12068.

31. Guimarães, S., Moura, D. e Silva, P. S. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*, 5ª ed, Porto Editora, Porto.

32. Bailey, D. G. et al. (1998). Grapefruit juice – drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46, pp. 101-110.

33. Stump, AL., Mayo, T. e Blum, A. (2006). Management of grapefruit-drug interactions. *American Family Physician*, 74 (4), pp. 605-8.

34. Bushra, R., Aslam, N. e Khan, AY. (2011). Food-Drug Interactions. *Oman Medical Journal*, 2011; 26 (2): 77-83.

35. Naia, A. S., Baltazar, M. T. P. e Marques, M. M. (2008) Verapamil. Disponível em <[http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g57\\_verapamil/farmacocinetica.htm](http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g57_verapamil/farmacocinetica.htm)>.

36. Ramos, Fernando, et al. *Manual de interações alimentos-medicamentos*. Lisboa: AJE, 2007.

37. Bailey, D. G., Dresser, G. e Arnold, J. M. O. (2013). Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. *Canadian Medical Association or its licensors*, 185(4), pp. 309-316.

38. Muntingh, G. (2011). An overview of interactions between grapefruit juice and drugs. *South African Pharmaceutical Journal*, 78(8), pp. 40-45.

39. Paine, M. F. et al. (2006). A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice–felodipine interaction. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, pp. 1097-1105.

40. Mouly, S. et al. (2017). Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?. *Pharmacological Research*, 118, pp. 82-92.
41. Parker, R. B. et al. (2003). Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacotherapy*, 23(8), pp. 979-987.
42. Becquemont, L. et al. (2001). Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 70(4), pp. 311-316.
43. Reddy, P. et al. (2011). Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72, pp. 434-441.
44. Dahan, A. e Altman. H. (2004). Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability - mechanism, extent and relevance. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58, p. 1-9.
45. Forte, J. S. (2001). Interactions of grapefruit juice with drugs. *Summer*, 5, pp. 7-11.
46. Fukazawa, I. et al. (2004). Effects of grapefruit on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57 (4), pp.448-455.
47. Bottorff, M. e Hansen, P. (2000) Long-term safety of hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism—monograph for physicians. *Arch Internal Medicine*, 160, pp. 2273-80.
48. *Drugs and Therapy Perspective* (2005). Avoid even normal consumption of grapefruit juice if potential interactions with oral cardiovascular drugs. *Drugs and Therapy Perspective*, 21(9), pp. 21-24.
49. Evans, A. M. (2000). Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 22, pp. 131-136.

50. Cheng, K. L. et al. (1998). Effect of Grapefruit Juice on Clarithromycin Pharmacokinetics. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 42, pp. 927-929.