

Artur Eládio Sampaio Rodrigues

# Importância do Conhecimento das Interações Fármaco-Nutrientes

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2009





Artur Eládio Sampaio Rodrigues

# Importância do Conhecimento das Interações Fármaco-Nutrientes

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2009





Autor: **Artur Eládio Sampaio Rodrigues**

Título do Trabalho: **Importância do Conhecimento  
das Interações Fármaco-Nutrientes**

---

(Artur Eládio Sampaio Rodrigues)

Monografia apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de licenciado em Ciências Farmacêuticas.



## **Sumário**

É com bastante frequência que os Farmacêuticos, Médicos e Enfermeiros se perguntam sobre a hora e as condições ideais para tomar/administrar um determinado medicamento. Estas questões tornam-se pertinentes há medida que aumenta o conhecimento de que existem alimentos/nutrientes e condições que modificam a farmacocinética e a acção farmacológica de alguns medicamentos.

No sentido de tentar esclarecer o problema apontado, esta monografia aborda factores e condições alimentares (nutricionais) que influenciam a acção medicamentosa.



À Maria, Teresa e Sandra!



## **Agradecimentos**

O meu primeiro agradecimento é dirigido à Professora Cláudia Silva, pela disponibilidade que demonstrou em orientar esta monografia e durante a elaboração do trabalho, pela sua orientação e experiência e pelo apoio que sempre me concedeu.

Não posso deixar de dirigir uma palavra de reconhecimento à Universidade Fernando Pessoa e a todos os professores com quem contactei ao longo do meu período de formação, pela excelente qualidade da formação que ministram e pela disponibilidade de todos para o apoio aos alunos. É um orgulho ser finalista desta Instituição.

Obrigado aos meus pais, aos meus avós, à minha irmã e à minha esposa! A eles dedico este trabalho. Um beijinho de carinho às minhas filhas Maria e Teresa. Este trabalho também é para elas.



# Índice

|   |    |
|---|----|
| Sumário.....  | 9  |
| Agradecimentos.....   | 13 |
| Introdução.....   | 21 |
| Motivação e Contexto.....   | 22 |
| Metodologia.....  | 23 |
| Objectivos e Hipótese.....  | 23 |
| Estrutura da Monografia.....  | 23 |
| Capítulo I.....   | 25 |
| Absorção e Metabolismo dos Fármacos e dos Nutrientes.....                       | 25 |
| 1.1 Absorção dos Nutrientes e dos Fármacos no Aparelho Digestivo.....           | 25 |
| 1.1.1 Absorção dos Fármacos no Aparelho Digestivo.....                          | 25 |
| 1.2 Trajecto dos Fármacos no Organismo.....                                     | 27 |
| 1.2.1 Fase Biofarmacêutica.....   | 27 |
| 1.2.2 Fase Farmacocinética.....   | 28 |
| 1.2.3 Fase Farmacodinâmica.....   | 31 |
| Capítulo II.....  | 33 |
| Interacção Fármaco-Nutriente.....   | 33 |
| 2.1 Tipos de Interação Fármaco-Nutriente.....                                   | 33 |
| 2.1.1 Interações Físico-Químicas.....   | 33 |
| 2.1.2 Interações que Afectam a Absorção do Fármaco.....                         | 34 |
| 2.1.3 Interações que Afectam a Bio-Disponibilidade Após a Absorção.....         | 35 |
| 2.1.4 Interações que Afectam a Disponibilidade Sistémica ou Fisiológica.....    | 35 |
| 2.1.5 Interações que Afectam a Eliminação dos Fármacos.....                     | 36 |
| Capítulo III.....   | 37 |
| Relação entre o Estado Nutricional e a Absorção dos Fármacos.....               | 37 |
| 3.1 Interferência do Estado Nutricional na Biodisponibilidade dos Fármacos..... | 37 |
| 3.2 Interferência do Fármaco no Estado Nutricional.....                         | 37 |
| Capítulo IV.....  | 39 |
| Principais Interações Identificadas com o Álcool.....                           | 39 |
| 4.1 Interações entre Álcool e Fármacos.....                                     | 39 |
| 4.1.1 Interações de natureza farmacocinética.....                               | 39 |
| 4.1.2 Interações de natureza farmacodinâmica.....                               | 41 |
| Capítulo V.....   | 43 |
| Interações entre Alimentos e Medicamentos.....                                  | 43 |
| 5.1 Medicamentos Anti-Infeciosos.....   | 43 |

|  |    |
|--|----|
| 5.2 Antituberculosos.....  | 46 |
| 5.3 Medicamentos Antifungicos.....   | 47 |
| 5.4 Medicamentos Antiparasitários .....  | 47 |
| 5.5 Medicamentos Antiepilépticos e Anticonvulsivantes.....                               | 47 |
| 5.6 Antidepressivos .....  | 49 |
| 5.7 Sedativos, Ansiolíticos e Hipnóticos .....   | 50 |
| 5.8 Analgésicos.....   | 51 |
| 5.9 Fármacos para o aparelho cardiovascular.....   | 51 |
| 5.9.1 Cardiotónicos.....   | 51 |
| 5.10 Fármacos Antidislipídemicos .....   | 54 |
| 5.11 Fármacos Antianémicos .....   | 54 |
| 5.12 Fármacos Anticoagulantes orais.....   | 54 |
| 5.13 Fármacos do Aparelho Respiratório .....   | 55 |
| 5.14 Fármacos do Sistema Gastrointestinal.....   | 56 |
| 5.15 Outros Fármacos.....  | 56 |
| Capítulo VI.....   | 59 |
| Influência das bebidas sobre a farmacocinética, actividade e toxicidade dos medicamentos |    |
| .....  | 59 |
| 6.1 Água .....   | 59 |
| 6.2 Sumo de fruta .....  | 60 |
| 6.3 Bebidas gasosas .....  | 60 |
| 6.4 Café, Chá e Cacau .....  | 60 |
| Conclusão .....  | 61 |
| Bibliografia.....  | 63 |

## Índice de Tabelas

|   |    |
|---|----|
| TABELA 1-VALORES DO PH AO LONGO DO TUBO DIGESTIVO .....                 | 26 |
| TABELA 2 - ALIMENTOS CAPAZES DE ACIDIFICAR OU ALCALINIZAR A URINA ..... | 45 |
| TABELA 3 – ALIMENTOS RICOS EM HISTAMINA .....                           | 46 |
| TABELA 4 – ALIMENTOS RICOS EM TIRAMINA.....                             | 49 |
| TABELA 5 – ALIMENTOS RICOS EM POTÁSSIO.....                             | 52 |
| TABELA 6 – ALIMENTOS RICOS EM CÁLCIO.....                               | 56 |
| TABELA 7 – MEDICAMENTOS QUE DEVEM.....                                  | 59 |
| TABELA 8 – MEDICAMENTOS QUE NÃO DEVEM .....                             | 60 |



## Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| FIGURA 1 – DIVERSAS FASES DO METABOLISMO (MOURA, REYES, 2002).....                  | 28 |
| FIGURA 2 - NOMENCLATURA DO SISTEMA CITOCROMO P450.....                              | 29 |
| FIGURA 3 – ETAPAS DO PROCESSO DE UTILIZAÇÃO DE NUTRIENTES (MOURA, REYES, 2002) .... | 30 |



## Introdução

As interações entre fármacos e alimentos são um fenómeno que, embora frequentemente esquecido, merece uma atenta reflexão na avaliação da eficácia da terapêutica medicamentosa, bem como na avaliação do estado nutricional do doente. Sendo certo que interações desta natureza raramente ocasionam consequências fatais, é relativamente frequente o aparecimento de efeitos adversos, mais ou menos importantes e que são, *à priori*, imprevisíveis, ou que originam respostas farmacológicas diversas em intensidade das esperadas para uma determinada dosagem.

A alimentação, independentemente da cultura do indivíduo ou da época do ano em que vive, é um factor essencial e indispensável para a manutenção de um estado saudável. Tem importância porque é a partir dela que o organismo retira os nutrientes necessários para a sustentação do corpo humano. Para que haja um equilíbrio harmonioso, é necessária a ingestão de forma equilibrada (quantidade e qualidade) dos nutrientes. Só desta forma é que é possível manter as funções energética, reguladora e plástica num estado equilibrado e saudável. Esta integridade estrutural e funcional pode ser alterada com a falta de um ou mais nutrientes com a consequente deficiência do estado nutricional levando o indivíduo a recorrer a suplementos alimentares. É do conhecimento geral que os nutrientes são capazes de interagir com os fármacos sendo um problema de elevada importância na prática clínica (Moura, Reyes, 2002). Isto deve-se às alterações na relação risco/benefício do uso de determinado medicamento. Estas interações estão bastante facilitadas uma vez que os medicamentos são na sua grande maioria administrados por via oral. É no tracto gastrointestinal o local onde há maior número de interações. Por vezes a absorção de nutrientes e de fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e mesmo de modo competitivo.

Assim, sendo este tipo de interações de elevada importância clínica, constata-se que os profissionais dão pouca importância ao tema e têm pouco conhecimento sobre o assunto. Talvez por falta de divulgação, pela falta de um local onde seja fácil procurar determinada interação. Na verdade, verifica-se uma ineficácia terapêutica quando um alimento retarda ou diminui a absorção do fármaco, ou acelera ou bloqueia o seu metabolismo. Existem também reacções a longo prazo que podem provocar mudanças no apetite, digestão deficiente, deficiente absorção ou depleção de minerais e vitaminas pela urina ou até mesmo por um aumento do metabolismo de determinado nutriente.

Chega-se à conclusão de que se produzem situações de interacção fármaco-nutriente nos seguintes casos:

- Fármacos administrados em conjunto com alimentos;
- Fármacos administrados em conjunto com suplementos alimentares;
- Fármacos administrados com bebidas alcoólicas;
- Utilização de fármacos para prevenir interacções entre outros fármacos;
- Administração de vários fármacos ao mesmo tempo em conjunto com alimentos;
- Administração de fármacos que causam a depleção de nutrientes durante muito tempo.

Nos Estados Unidos, foi criada no século XX (década de 80) uma comissão denominada “The Joint Commission On Accreditation of Healthcare Organizations”, com o objectivo de incentivar os profissionais de saúde e participar na vigilância e prevenção de possíveis interacções.

Este trabalho pretende compilar informação que facilite o dia-a-dia dos profissionais de saúde, principalmente aqueles que realizam o seu trabalho numa Farmácia de Oficina.

### ***Motivação e Contexto***

Qualquer profissional, que realize o seu trabalho na Farmácia de oficina, depara-se com frequência e em diversas situações, nas quais os próprios doentes questionam acerca da melhor hora para a administração dos medicamentos, ou mesmo se é possível a associação de determinada medicação a uma dieta específica. Este problema também foi sentido, várias vezes, pelo autor, no seu trabalho diário. Esta é, portanto a principal motivação do tema desta monografia. Nela se compila informação relevante ao tema, usando como base de trabalho os fármacos mais prescritos no nosso País.

## ***Metodologia***

Revisão bibliográfica, realizada nos meses de Junho e Julho de 2007 em torno de livros e artigos de referência na área estudada. Pesquisa no motor PubMed através das palavras-chave “medicamento, alimentos, interação”. Consulta e selecção de artigos na base de dados do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos.

## ***Objectivos e Hipótese***

O principal objectivo desta monografia é proporcionar ao leitor uma fonte de informação compilada sobre as principais interações entre os principais fármacos e nutrientes que se encontram em comercialização no nosso País. Foi realizada uma pesquisa exaustiva das interações fármaco-nutriente e uma territorialização da informação à realidade nacional, quer no domínio dos fármacos disponíveis, quer dos alimentos mais vulgares na alimentação portuguesa.

## ***Estrutura da Monografia***

O restante desta monografia está estruturada do seguinte modo: o Capítulo I explica o processo de absorção dos alimentos no tubo digestivo e os diversos tipos de interações. É um capítulo introdutório e tem como principal objectivo contextualizar e tornar perceptível todo o trabalho realizado. O segundo capítulo introduz a problemática da interacção fármaco-nutriente. De seguida aborda-se a relação entre o estado nutricional e a absorção dos fármacos. No Capítulo III mostra a relação entre o estado nutricional e a absorção dos fármacos. O Capítulo IV enumera e explica as principais interações identificadas. E, por fim, são relatadas as principais interações fármaco-nutriente, e é realizada uma breve descrição acerca da problemática das diversas bebidas utilizadas para a administração dos comprimidos.

O trabalho termina com a reflexão final e com a descrição completa das referências bibliográficas de suporte.



# Capítulo I

## Absorção e Metabolismo dos Fármacos e dos Nutrientes

Antes de se iniciar a abordagem sobre as interacções entre os nutrientes e os fármacos e, para uma melhor percepção, relembrem-se brevemente os processos de absorção no tubo digestivo.

### 1.1 *Absorção dos Nutrientes e dos Fármacos no Aparelho Digestivo*

#### 1.1.1 **Absorção dos Fármacos no Aparelho Digestivo**

A absorção de medicamentos realiza-se maioritariamente na membrana lipídica da mucosa do aparelho digestivo e pode resultar de um ou mais dos processos seguintes:

- Difusão directa;
- Difusão passiva;
- Transporte activo.

De seguida descrevem-se sumariamente os processos referidos.

#### **Difusão directa**

Resulta da passagem do fármaco através dos poros das membranas celulares. Só as moléculas esféricas de peso molecular inferior a 150 ou lineares de peso molecular inferior a 400 são capazes de sofrer este tipo de difusão directa, sendo poucos os medicamentos que estão nestas condições (Ramos et al, 2007).

#### **Difusão passiva**

É a mais frequente para os medicamentos com características pouco ou nada polares. Este tipo de difusão depende de vários factores como:

Lipossolubilidade do fármaco – quanto mais elevado for o coeficiente de partilha óleo/água maior a percentagem de fármaco absorvido pelo processo de difusão passiva. No entanto, o fármaco para ser absorvido necessita de ter algumas propriedades hidrofílicas uma vez que as substâncias que são exclusivamente lipossolúveis, não são absorvidas.

Estado de ionização – é bastante importante, uma vez que, só a fracção não ionizada é absorvida por difusão passiva. Esta absorção é tanto maior quanto menos ionizado estiver o fármaco.

Os fármacos que são sais de ácidos e bases fracas estão pouco ionizados e, a lipossolubilidade de fracção não ionizada, a maior parte de fármaco, afecta a passagem através da mucosa gastrointestinal, pelo que a velocidade e a percentagem de absorção dependem da concentração da fracção na ionizada (Ramos et al, 2007). O grau de ionização de uma substância depende do seu pKa que corresponde ao logaritmo do inverso da constante de ionização. O pKa corresponde ao pH dos sistemas tampão, no qual a forma ionizada e a não ionizada têm concentrações equimolares. Assim, um ácido fraco com pKa de 7,5 estará pouco ionizado em todos os valores de pH, sendo rapidamente absorvido. Por sua vez, um ácido forte com um pKa de, aproximadamente 1, está fortemente ionizado em todos os valores de pH, sendo absorvido muito lentamente. Os ácidos com pKa entre 3 e 7,5 têm um grau de ionização dependente do meio. O comportamento das bases é o inverso do dos ácidos tendo a sua zona crítica situada entre valores de pKa de 5 a 11.

**Tabela 1-Valores do pH ao longo do tubo digestivo**

| Local          | Valores de pH                      |
|----------------|------------------------------------|
| Boca e Esófago | 6,5 – 7                            |
| Estômago       | 1 – 2 (jejum)<br>3 (após refeição) |
| Duodeno        | 4                                  |
| Jejuno         | 6 – 7                              |
| Íleo           | 7 – 8                              |
| Cólon e Recto  | 7 – 8                              |

Como se pode verificar, o pH do meio é um factor bastante importante e determinante da absorção, sendo fundamental não esquecer que ao longo do aparelho digestivo há variações dos valores de pH. Na Tabela 1 estão indicados os valores de pH ao longo do aparelho digestivo.

Para além disso, existem factores externos que podem influenciar a difusão passiva,

como é referido por Ramos et al (2007), tais como algumas doenças – destacam-se a doença celíaca e doença de Crohn; iatrogenia como a modificação do pH digestivo por acção de medicamentos; ou a acloridria, que consiste na falta de ácido clorídrico no estômago.

Existem ainda factores a nível fisiológico que podem influenciar a absorção de fármacos. Uma refeição provoca o aumento do pH gástrico, o que de um modo geral pode alterar a absorção de ácidos fracos ou melhora a absorção das bases fracas. A natureza dos alimentos pode influenciar também a absorção dos medicamentos, por exemplo os alimentos ácidos ou lipídicos podem favorecer a absorção de alguns fármacos. As bebidas ácidas como sumos de frutos, cerveja ou vinho, podem favorecer ou reduzir a absorção de medicamentos.

### **Transporte Activo**

É um processo de absorção especializado, feito contra o gradiente de concentração, necessitando de um transportador específico que assegure a absorção de moléculas como aminoácidos, iões ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\Gamma$ ) ou certos ácidos e bases fortes. Este tipo de transporte consome energia e além disso é um processo que pode saturar (Ramos et al, 2007). São poucos os medicamentos que são absorvidos pelo processo de absorção activo, sendo os cardiotónicos, ferro, riboflavina (vitamina B2) e ácido ascórbico os mais conhecidos.

A natureza das refeições também pode influenciar de modo significativo a absorção dos medicamentos por transporte activo uma vez que os nutrientes são absorvidos preferencialmente por este mecanismo de transporte (Moura, Reyes , 2002).

## **1.2 *Trajecto dos Fármacos no Organismo***

O percurso dos fármacos no nosso organismo pode ser representado por três fases: Fase Biofarmacêutica, fase Farmacocinética e fase Farmacodinâmica. O conceito de biodisponibilidade é o termo utilizado para definir e descrever a fracção de dose administrada de um medicamento que é capaz de alcançar a circulação sistémica e exercer acção terapêutica. Este parâmetro indica a extensão e a velocidade das fases biofarmacêutica e farmacocinética.

### **1.2.1 Fase Biofarmacêutica**

Estão englobados todos os processos que ocorrem com o medicamento desde a sua administração, incluindo as etapas de libertação e dissolução deixando o fármaco disponível para absorção. No entanto, a sua natureza química, o estado físico, o tamanho, a superfície da

partícula, a quantidade e tipo de excipientes utilizados, o processo farmacêutico utilizado e o tipo de formulação são factores que podem influenciar a biodisponibilidade do princípio activo, fazendo variar o tempo de absorção e a quantidade absorvida (Moura, Reyes, 2002).

### 1.2.2 Fase Farmacocinética

É na fase farmacocinética que o organismo interfere sobre o fármaco. A farmacocinética estuda os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. É o tipo de interações mais frequentes (Santos, Ramos, 2005). Sendo que os medicamentos são administrados na sua maioria por via oral, é ao nível da absorção que se verificam as interações clinicamente mais significativas.

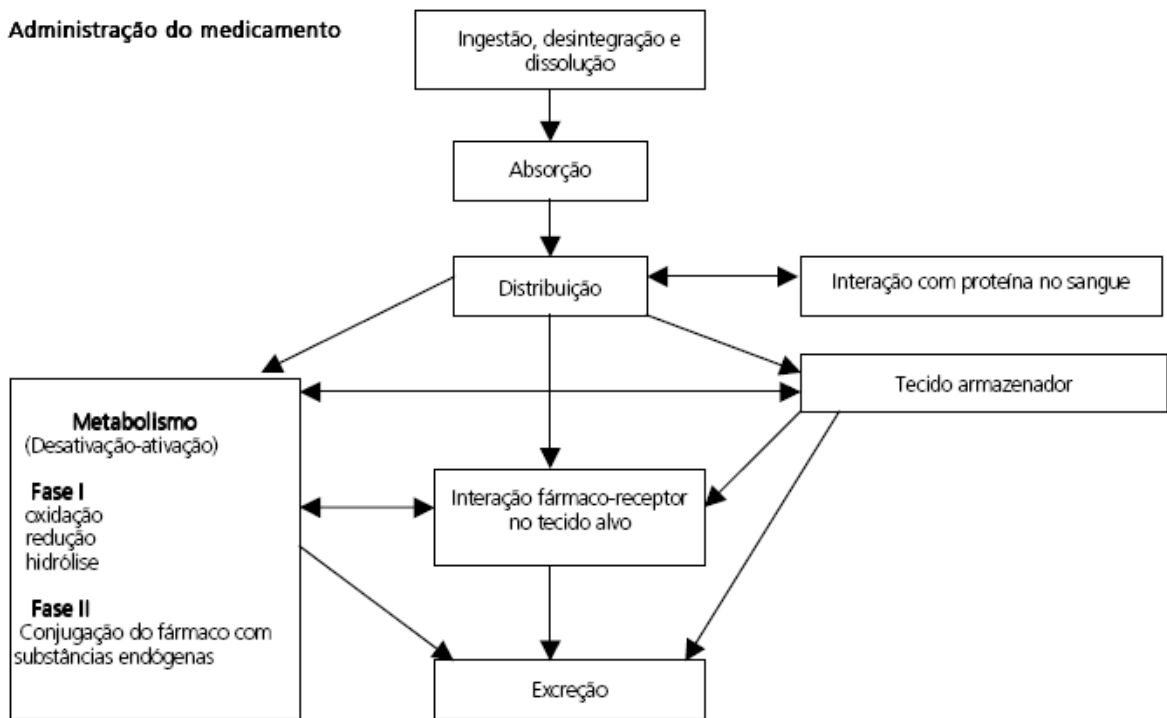


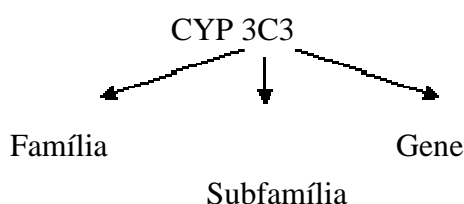
Figura 1 – Diversas fases do metabolismo (Moura, Reyes, 2002)

O processo de absorção dos fármacos pode ser condicionado pelos alimentos, ou por algum dos seus componentes, quer ao nível da velocidade ou ao nível da quantidade de fármaco absorvida (Santos, Ramos, 2005). Esta influência poderá ser de natureza fisiológica, originando um aumento da motilidade intestinal ou mesmo uma modificação do esvaziamento gástrico, ou de natureza físico-química onde podem surgir fenómenos de quelatação ou adsorção.

O metabolismo vai o correr em dois tipos de reacções básicas designadas de reacções de fase I e de fase II (Figura 1). A fase I inclui as reacções bioquímicas, como a oxidação, redução e hidrólise, as quais conduzem a modificações nas moléculas do princípio activo (Delzenne, Varbeeck,2001).

A Figura 1 mostra os diversos percursos do medicamento desde a sua ingestão até à excreção. A segunda corresponde às reacções que conjugam os grupos funcionais dos fármacos com as moléculas endógenas. Estas reacções são catalizadas por enzimas ou sistemas enzimáticos, sendo o fígado o principal local de metabolismo de compostos activos. No entanto outros órgãos e tecidos como os pulmões, rins, mucosa intestinal, pele e plasma sanguíneo também participam neste processo (Moura, Reyes, 2002).

Um dos principais sistemas enzimáticos do organismo, que actua sobre xenobióticos, é o citocromo P450. Localiza-se no retículo endoplasmático liso, mitocôndrias e outras membranas. Está intimamente ligado a outro componente vital do sistema: NADPH citocromo P450 redutase. O citocromo P450 é constituído por 40 isoenzimas cuja expressão genética está em 27 famílias de genes. A nomenclatura destas isoenzimas inclui a família, subfamília e o gene (Figura 2).



**Figura 2 - Nomenclatura do sistema Citocromo P450**

A indução ou inibição destas enzimas, também chamadas microsossomais, pode originar fenómenos de toxicidade aumentada ou actividade diminuída. A alteração dos níveis de citocromo 450 é influenciada por: medicamentos, alimentação, hábitos sociais e estado de saúde.

A indução do citocromo P450 é menos importante que a inibição pois esta última origina um aumento rápido dos níveis sanguíneos do fármaco, exacerbando os seus efeitos tóxicos. De uma forma geral, altera a biodisponibilidade de outros fármacos também metabolizados por esta via. Em contraste, a indução do citocromo P450 diminui os níveis sanguíneos, o que compromete a eficácia terapêutica. O CYP2C19 metaboliza o Omeprazol,

mas o CYP2C9 não tem tal capacidade. Em termos de quantidade de função poder-se-à dizer que a ordem decrescente será 3A4, 2D6, 2C9, 2C10, 2C18, 2C19, 1A2 e 2E1, estes com igual importância. O 2D6 representa cerca de 2% do total das isoenzimas e, no entanto, é de grande responsabilidade neste processo metabólico em função do grande número de princípios activos que metaboliza. Factor importante para a actividade enzimática é a quantidade e/ou a qualidade da cópia DNA, assim podendo haver indivíduos fracos metabolizadores quando há falta de isoenzima (em qualidade ou quantidade) e nestes indivíduos os níveis de medicamento tendem a ser mais elevados com hipótese de toxicidade, havendo no extremo oposto aqueles que tendo várias cópias de do gene são os ultrametabolizadores ou supermetabolizadores, indivíduos nos quais é menor o efeito terapêutico.

Existem semelhanças na absorção dos fármacos e dos nutrientes, mas as distribuições metabólicas são diferentes (Figura 3). Os nutrientes entram no processo metabólico normal da célula também na forma de substrato para reacções bioenergéticas, produzindo energia para contrabalançar a entropia ou na forma de co-factor para as reacções anabólicas e catabólicas. Os fármacos por sua vez, participam em reacções que resultam na modificação química, na actividade farmacológica e na sua excreção.

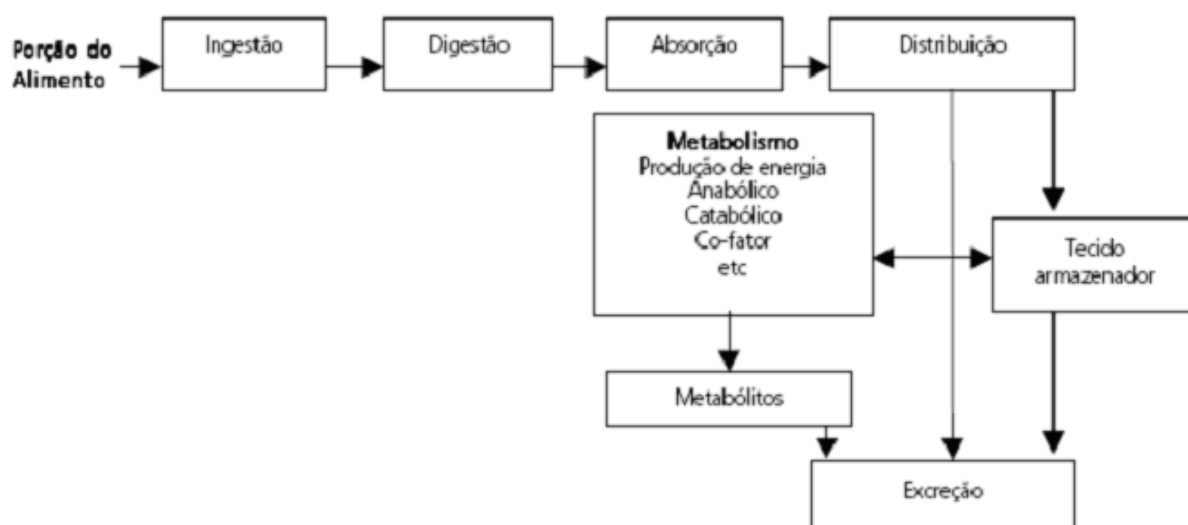


Figura 3 – Etapas do processo de utilização de nutrientes (Moura, Reyes, 2002)

### **1.2.3 Fase Farmacodinâmica**

É esta a fase onde se dá a interacção do fármaco com o receptor. O resultado desta interacção produz o efeito terapêutico, no qual a resposta depende de vários factores sendo, por isso, variável (Moura, Reyes, 2002). As interacções farmacodinâmicas são menos frequentes ocorrendo quando o efeito do fármaco no seu local de acção é modificado pela presença de alimentos (Santos, Ramos, 2005), mais concretamente por algum dos seus constituintes. Estas interacções podem ser do tipo aditivo em que há um aumento da acção terapêutica como por exemplo o uso de hipnóticos e anti-histaminicos com o álcool (que apresenta um efeito depressor). Por outro lado as interacções podem ser do tipo antagónico como por exemplo o recurso aos anticoagulantes para prolongar o tempo de protrombina e a administração concomitante de alimentos ricos em vitamina K (aveia, trigo ou espinafres) que apresenta um efeito contrário (Santos, Ramos, 2005).



## Capítulo II

### Interacção Fármaco-Nutriente

Existem diversos mecanismos pelos quais podem ocorrer interacções entre fármacos e nutrientes (Drugs and Therapy Perspective, 1997):

- Criação de uma barreira mecânica provocando a não absorção do fármaco
- Formação de quelatos entre fármaco e nutriente
- Alteração da velocidade de dissolução do fármaco
- Alteração da velocidade de esvaziamento gástrico
- Aumento da motilidade intestinal
- Aumento do fluxo de sangue para o fígado
- Aumento da secreção de bÍlis, ácidos e de enzimas de metabolização
- Inibição do metabolismo do fármaco
- Competição com os mesmos sistemas de transporte

Alguns destes factores serão descritos com algum pormenor no capítulo seguinte.

As interacções entre nutrientes e fármacos podem alterar a biodisponibilidade, a acção ou a toxicidade de um ou mesmo dos ambos. Podem ser interacções de vários tipos que irão ser descritas seguidamente.

#### *2.1 Tipos de Interacção Fármaco-Nutriente*

##### **2.1.1 Interacções Físico-Químicas**

São interacções cujo mecanismo implica exclusivamente fenómenos físico-químicos. Esta interacção é bastante importante pois existem situações em que há a formação de quelatos entre fármacos e alimentos. Quando se trata de fármacos estáveis a um pH inferior a 3,5 ou superior a 10, e se administra uma dieta enteral, corre-se o risco de estes se precipitarem obstruindo a sonda. Fármacos que podem provocar este tipo de interacções são a Fluoxetina solução, Haloperidol gotas, Cefixima suspensão e N-Acetilcisteína. Todos estes

fármacos devem ser administrados uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos (Hospital Santa Creu i Pau, 1998).

Para além das reacções de complexação, observam-se também reacções de hidrólise, oxidação e neutralização que podem ocorrer na nutrição parentérica ou mesmo aquando do contacto do alimento com o fármaco no intestino (Santiago, 2006). Este tipo de interações também pode ocorrer com os próprios excipientes de uma formulação como por exemplo o álcool ou xaropes que podem precipitar sais inorgânicos inibindo a absorção de nutrientes e de medicamentos, bem como pela acidificação ou alcalinização provocada por alimentos (Santiago, 2006). Em algumas situações pode ocorrer emese ou aceleração do trânsito gastrointestinal por alimentos ou medicamentos como a ipeca e os citostáticos ou por irritantes da mucosa como o ácido cítrico (Santiago, 2006).

As Tetraciclina, Amoxicilina e Ampicilina (antibióticos bastante prescritos pelos médicos) devem ser administradas sem comida ou leite para evitar a sua quelatação e de modo a que sejam mais e melhor absorvidas (Santiago, 2006). No entanto, estas interações não têm elevada importância no dia-a-dia, pelo facto de as doses administradas desencadarem concentrações sanguíneas bem acima das concentrações inibitórias mínimas (Santiago, 2006). O Captopril e o Imidapril têm a sua absorção reduzida quando tomados em conjunto com alimentos e os diuréticos poupadores de potássio (Espironolactona, Amiloride e Triamtereno) têm a sua absorção e biodisponibilidade aumentadas quando tomados com os alimentos (Santiago, 2006). Ainda segundo este autor, quase todos os antagonistas dos receptores de tipo 1 da angiotensina 2 têm a sua absorção diminuída quando tomados conjuntamente com alimentos, mas, no entanto, não parece haver indicação de alguma redução significativa relativamente à sua biodisponibilidade.

Para alguns princípios activos a formulação galénica é de elevada importância para a sua absorção. A Nifedipina, quando associada ao sistema GITS (gel de libertação lenta a partir de um recipiente duro), tem a sua absorção maximizada quando é simultaneamente administrada com gorduras alimentares (Santiago, 2006).

### **2.1.2 Interações que Afectam a Absorção do Fármaco**

Este tipo de interações causa o aumento ou redução da biodisponibilidade. O agente causador (medicamento ou nutriente) pode modificar a função de enzimas ou um mecanismo de transporte activo responsável pela biotransformação ou ainda a absorção activa de um fármaco ou nutriente. Pode ocorrer por alteração do pH gástrico, por alteração da motilidade

gastrointestinal, dissolução de medicamentos em formas sólidas, complexação intra-luminal (como foi descrito anteriormente) ou por alteração de trânsito biliar. Este tipo de interações pode ser devido à composição enantiomórfica do medicamento ou, simultaneamente, à dose e ao tempo entre a toma do medicamento e da refeição. A título de exemplo, a biodisponibilidade do Captopril pode estar reduzida em 50% caso se verifique toma simultânea do medicamento com uma refeição. A absorção de medicamentos, iões e nutrientes a partir do intestino é um processo complexo, e, tal como já foi descrito no Capítulo 1, envolve vários processos como a dissolução, a difusão passiva, a difusão activa e o metabolismo pré-sistémico. Os medicamentos e os nutrientes podem interagir pela competição para os mesmos mecanismos de transporte (Santiago, 2006).

Existem enzimas metabolizadoras de medicamentos, da cadeia dos citocromos, particularmente o 3A4 nas células do epitélio intestinal. Segundo alguns autores, existe a possibilidade de interações entre medicamentos e nutrientes para a função da glicoproteína P, que representa uma das mais adequadas formas de efluxo de compostos químicos para o exterior da célula (Santiago, 2006). A glicoproteína P é uma proteína transmembranar, que funciona como uma bomba, dependente de ATP, e que transporta activamente compostos de diferentes naturezas para fora das células, impedindo assim, uma possível acção citotóxica. Um exemplo deste tipo de interações, no caso de indivíduos alimentados por sondas nasogástricas, a ligação entre a fórmula entérica e a Varfarina, associada à riqueza da fórmula entérica em vitamina K (Santiago, 2006). Também se verifica uma redução da biodisponibilidade da Fenitoína em indivíduos alimentados por sonda, devido à formação de quelatos entre os catiões divalentes do alimento e a substância activa (Santiago, 2006).

### **2.1.3 Interações que Afectam a Biodisponibilidade Após a Absorção**

O mecanismo envolve alterações na distribuição celular ou tecidual, transporte sistémico e metabolismo, na penetração em tecidos e células da parede intestinal ou do fígado. São exemplos disso o chá de hipericão, couves de bruxelas, as carnes muito grelhadas e o sumo de toranja. A questão da metabolização hepática de medicamentos merece especial atenção tendo sido descrita no Capítulo 1.3.2.

### **2.1.4 Interações que Afectam a Disponibilidade Sistémica ou Fisiológica**

Este tipo de interações pode ocorrer quando existe competição entre o medicamento e os nutrientes. Como exemplo deste tipo de interações surge a diminuição da acção

terapêutica da Varfarina quando se ingerem alimentos com excesso de vitamina K como os bróculos, espinafres, couves de Bruxelas e outros vegetais verdes, bem como alimentos gordos de origem animal (Santiago, 2006).

### **2.1.5 Interações que Afectam a Eliminação dos Fármacos**

Estas interações podem envolver antagonismo ou alteração da função entero-hepática ou da alteração eliminatória da função renal.

Alimentos que são passíveis de alterar o pH da urina no sentido da alcalinização, como o leite, vegetais e os citrinos, ou no sentido da acidificação como a carne, peixe, queijos e ovos, são susceptíveis de aumentar o tempo de eliminação de fármacos que se comportam como ácidos ou como compostos alcalinos (Santiago, 2006). O sódio e o lítio competem para a reabsorção tubular sendo que muito sódio na dieta diária vai conduzir a uma menor litiémia, o que resulta em menores efeitos terapêuticos (Santiago, 2006).

## Capítulo III

### Relação entre o Estado Nutricional e a Absorção dos Fármacos

#### *3.1 Interferência do Estado Nutricional na Biodisponibilidade dos Fármacos*

As deficiências nutricionais são resultantes de uma inadequada alimentação o que acarreta uma precariedade do estado nutricional. O estado nutricional pode afectar a acção do fármaco, por alterar a absorção, distribuição, biotransformação e a excreção, processos esses que vão influenciar a resposta terapêutica (Moura, Reyes, 2002). Segundo alguns autores, o factor mais importante do regime alimentar no metabolismo de compostos activos é a quantidade de proteínas ingeridas. Assim, um regime alimentar com elevada ingestão de proteínas e reduzido consumo de hidratos de carbono aumenta a velocidade do metabolismo do fármaco, enquanto que, uma dieta com baixo teor de proteínas e elevado consumo de hidratos de carbono diminui o metabolismo. Com efeito, as proteínas e outros nutrientes podem influenciar a actividade enzimática do citocromo P450. Assim, o tempo de semi-vida de determinados fármacos pode ser alterada em função dos nutrientes fornecidos pela dieta, aumentando ou reduzindo a actividade enzimática deste sistema enzimático (Citocromo P450) (Moura, Reyes, 2002). Existem “micronutrientes” como o zinco, magnésio, ácido ascórbico e riboflavina que apresentam uma elevada notoriedade na metabolização hepática dos fármacos. O caso do zinco é bastante divulgado pois este mineral é essencial para as enzimas específicas associadas às fases I e II no processo de biotransformação (Moura, Reyes, 2002).

#### *3.2 Interferência do Fármaco no Estado Nutricional*

Este é um dos aspectos a ter em conta quando se fala em interacções uma vez que existem fármacos que afectam o estado nutricional do doente. Com frequência são reportados casos de anemia, diarreia e perda de peso que são associados à doença quando, na verdade, podem estar relacionados com alguma interacção. A deficiente absorção de nutrientes pode chegar a ser sintomática e causar deficiências nutricionais originadas pelo uso crónico ou pelo abuso de medicamentos. Um exemplo é o uso prolongado de laxantes, como o Bisacodil, ao induzir um aumento da motilidade intestinal, reduz a absorção de glicose, proteínas, sódio,

potássio e algumas vitaminas. No tratamento de doenças crónicas, o uso prolongado de medicamentos pode provocar a perda de nutrientes. Nestes casos, é necessária suplementação dietética para restabelecer as condições nutricionais do doente. A alteração causada pelas substâncias na absorção de nutrientes pode ser classificada em primária e secundária (Moura, Reyes, 2002):

A má absorção primária é uma consequência dos efeitos directos dos fármacos sobre a mucosa intestinal ou sobre o processo intraluminal.

A má absorção secundária é causada pelo deficiente estado fisiológico ou pela interferência do fármaco sobre o metabolismo de um nutriente que, por sua deficiência poderá ocasionar a má absorção de outros.

O metabolismo da vitamina D, cálcio e de fosfatos, está bastante relacionado. Com efeito, a deficiência de alguma destas substâncias poderá conduzir a anomalias metabólicas o que levará a uma má absorção secundária (Moura, Reyes, 2002).

Por sua vez, o aumento na excreção de minerais ocorre com a utilização prolongada ou com a ingestão de alimentos diuréticos. A Furosemida quando administrada frequentemente pode levar à perda de potássio, magnésio, zinco e cálcio (Moura, Reyes, 2002).

## Capítulo IV

### Principais Interações Identificadas com o Álcool

#### *4.1 Interações entre Álcool e Fármacos*

O consumo de bebidas alcoólicas remonta às mais antigas civilizações construídas pelo Homem. Ao longo dos anos foi sempre considerado como um hábito de natureza sócio-cultural. No século XIX a alcoolização geral adquiriu dimensões preocupantes tendo vindo a aumentar até aos nossos dias em que o alcoolismo é, reconhecidamente, um dos mais graves problemas de Saúde Pública em Portugal, sendo um dos países com maior consumo de bebidas alcoólicas.

O consumo de álcool por parte das mulheres tem vindo a equiparar-se ao dos homens facto que tem sido mais um motivo de preocupação. Isto deve-se ao facto de que, devido à sua diferença inter-género, os níveis de toxicidade originados pelo etanol nas mulheres são bastante superiores à toxicidade provocada nos homens (Ramos et al, 2007).

Embora o álcool seja uma fonte de energia, não fornece mais nada ao organismo. É frequente a sua ingestão às refeições, o que, aliado à problemática do consumo excessivo, deve ser tomado em atenção como uma possível interação com medicamentos.

Para além dos efeitos directos do etanol no sistema nervoso, a sua presença no tracto gastrointestinal pode originar um conjunto de alterações que modificam os processos de absorção e de biotransformação dos fármacos administrados conjuntamente. As consequências são variáveis, dependendo dos efeitos farmacológicos dos compostos, da dose e do modo de administração dos mesmos, bem como da quantidade de álcool ingerida (Ramos et al, 2007).

#### **4.1.1 Interações de natureza farmacocinética**

##### **1-Absorção**

O álcool é um bom dissolvente e produz vasodilatação da mucosa intestinal, aumentando também o fluxo sanguíneo. Estas características podem contribuir para o aumento da absorção, facilitando a absorção indesejada de fármacos, como o caso de alguns

anti-helmínticos o que pode provocar consequências tóxicas. Por outro lado, o álcool provoca o tempo do esvaziamento gástrico o que pode favorecer a absorção de alguns medicamentos. As bebidas de baixo teor alcoólico, como a cerveja e o vinho, estimulam a secreção ácida o que poderá inactivar medicamentos sensíveis à acidez elevada. No entanto, bebidas de elevado teor alcoólico provocam uma diminuição da acidez, o que leva à alcalinização do meio gástrico, prejudicando a absorção de alguns fármacos (Ramos et al, 2007).

## **2- Distribuição**

O álcool pode induzir uma alteração na permeabilidade membranar o que pode levar à passagem de fármacos para o SNC como o Diazepam, Pentobarbital e a Levodopa.

## **3- Metabolismo**

O álcool é metabolizado pela enzima Álcool Desidrogenase (ADH) e pela Acetaldeído Desidrogenase, sendo convertida em acetato. A ingestão de doses relativamente elevadas de álcool (alcoolismo agudo), mesmo que por poucos dias, pode dar origem a uma inibição do citocromo P450, conduzindo a um aumento das concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados por esta via. São exemplos disso a Varfarina, Amitriptilina, Diazepam, Tolbutamida, Pentobarbital, Fenitoína e o Meprobamato, o que pode levar a um prolongamento dos seus efeitos farmacológicos e a uma potenciação dos efeitos tóxicos associados. Por outro lado, a consumo regular de longa duração (alcoolismo crónico) de doses elevadas de álcool, pode dar origem a um efeito contrário, isto é, a uma indução do metabolismo de fármacos como o caso da Varfarina e a Fenitoína, o que causa bastante dificuldade no ajustamento da dose terapêutica devido à estreita margem de segurança da janela terapêutica.

O caso mais conhecido de interações do álcool, é o Paracetamol. Esta interação pode resultar em fenómenos de toxicidade hepática grave. A metabolização do Paracetamol dá origem ao seu derivado glucorónico e a derivados sulfatados inactivos. Somente uma pequena fracção é que é oxidada e imina N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI), que é um composto altamente reactivo que pode, posteriormente, sofrer destoxificação por conjugação com a glutathiona. A ingestão concomitante de álcool pode influenciar o metabolismo do Paracetamol e modificar a susceptibilidade do indivíduo ao efeito hepatotóxico do analgésico. Mesmo em doses relativamente baixas de Paracetamol. Pode haver toxicidade em indivíduos com consumo regular de doses elevadas de álcool. Também o consumo de agriões diminui a produção do metabolito reactivo a NAPQI (Ramos et al, 2007).

#### **4 - Excreção**

A maioria dos fármacos é excretada a nível renal, processo que pode ser afectado pelo álcool. Se houver alcoolismo agudo, há inibição da hormona antidiurética o que leva ao aumento da eliminação renal. Por outro lado, se houver alcoolismo crónico, ocorre retenção de água, pelo que o efeito será o oposto ou seja, há a diminuição da eliminação renal.

##### **4.1.2 Interações de natureza farmacodinâmica**

###### **1-Efeito hipoglicemiante**

O álcool apresenta um efeito hipoglicemiante pois interfere com o metabolismo dos hidratos de carbono. Aqui poderá surgir uma interacção com os antidiabéticos orais ou mesmo com a insulina, potenciando-se os seus efeitos, com a consequente dificuldade de dosagem e risco para o doente. Nos doentes diabéticos, o consumo de grandes quantidades de álcool pode conduzir a quadros graves de hipoglicemia (Ramos et al, 2007).

###### **2- Efeito hemorrágico**

O álcool produz, uma elevada irritação da mucosa digestiva, o mesmo sucedendo com vários medicamentos que apresentam como efeito secundário hemorragias gastrointestinais. A título de exemplo, a ingestão concomitante de AINE's (Anti-Inflamatório Não Esteróide) com o álcool aumenta o risco para o aparecimento de lesões gastrointestinais. Por outro lado, a utilização de Ibuprofeno e de Ácido Acetilsalicílico conjuntamente com o álcool aumenta a acção antiagregante plaquetária (Ramos et al, 2007).

###### **3 - Efeito sedante e ansiolítico**

A ingestão de álcool e de antidepressivos tricíclicos, sedativos hipnóticos podem provocar sinergismo ou potenciação dos seus efeitos sobre o centro respiratório que pode ter consequências fatais. Este problema está a adquirir dimensões cada vez mais elevadas pois o número de indivíduos a tomar este tipo de medicamentos é cada vez maior e os seus hábitos de consumo de álcool parecem ser inalterados (Ramos et al, 2007).

Está comprovado que o consumo de álcool em baixas doses apresenta um efeito ansiolítico comparável ao produzido por 1mg de Lorazepam. No entanto, verifica-se uma interacção entre o álcool e o Lorazepam que resulta num efeito ansiogénico por um mecanismo ainda desconhecido (Ramos et al, 2007).



## Capítulo V

### Interações entre Alimentos e Medicamentos

Neste capítulo procura-se dar uma abordagem aos fármacos mais utilizados e com maior significado clínico e possíveis interações com alimentos.

#### *5.1 Medicamentos Anti-Infeciosos*

##### **Amoxicilina – Aminopenicilina**

Como se trata de uma molécula sensível à acidez do estômago, corre o risco de se degradar com elevada rapidez quando administrada com alimentos de uma refeição devido ao atraso no esvaziamento gástrico. Com isto, corre-se o risco de uma falha terapêutica e da possibilidade de aparecerem resistências ao antibiótico. Para que tal não aconteça, deve-se administrar a Amoxicilina pelo menos 30 minutos antes de uma refeição ou 2 horas depois (Ramos et al, 2007).

##### **Cefaclor – Cefalosporina de 2ª geração**

Os alimentos vão impedir o correcto contacto com a mucosa intestinal interferindo no processo de absorção resultando numa diminuição da concentração plasmática e da sua biodisponibilidade. Para que tal não aconteça, deve-se administrar o Cefaclor pelo menos 30 minutos antes de uma refeição ou 2 horas depois (Ramos et al, 2007).

##### **Cefuroxima – Cefalosporina de 2ª geração**

A absorção da Cefuroxima aumenta na presença de alimentos. É uma interação exclusiva desta molécula no grupo das cefalosporinas de 2ª geração. Assim, recomenda-se a sua administração conjuntamente com uma refeição (Ramos et al, 2007).

##### **Tetraciclina – Cefalosporina de 3ª geração**

A presença de alimentos vai atrasar o esvaziamento gástrico o que vai provocar um atraso na dissolução e libertação do fármaco reduzindo assim a absorção deste. Deve-se administrar a Tetraciclina pelo menos 30 minutos antes de uma refeição ou 2 horas depois (Ramos et al, 2007).

A Tetraciclina na presença de leite ou produtos lácteos, forma um complexo insolúvel entre o fármaco e o cálcio que não é absorvido. Esta interação vai comprometer a actividade terapêutica do fármaco. Assim, é recomendável a interrupção da ingestão de produtos lácteos durante o tratamento com a Tetraciclina e, na eventualidade de tal não ser possível, recomenda-se a sua administração pelo menos 30 minutos antes ou 2 horas depois da ingestão deste tipo de produtos (Ramos et al, 2007).

#### **Azitromicina – Macrólido**

Este antibiótico é bastante sensível quando em meio ácido pelo que os alimentos ao atrasarem o esvaziamento gástrico vão provocar a degradação do fármaco diminuindo assim a quantidade absorvida e consequentemente a sua biodisponibilidade.

A sua administração deve ser feita 30 minutos antes ou 2 horas depois da refeição (Ramos et al, 2007).

#### **Eritromicina – Macrólido**

A presença conjunta de alimentos e este fármaco no estômago prejudica a sua acção por dois motivos distintos. Por um lado há uma certa dificuldade no contacto do fármaco com a superfície intestinal dificultando a sua absorção e, por outro, o aumento do pH dificulta a libertação do fármaco resultando numa diminuição da sua concentração plasmática e consequentemente, da sua biodisponibilidade (Ramos et al, 2007).

## Sulfonamidas

As Sulfonamidas são utilizadas para o tratamento de infecções urinárias. Como tal, e tratando-se de ácidos fracos, observa-se que, quando a urina é ácida, a acção das Sulfonamidas torna-se mais prolongada devido à sua reabsorção ao nível tubular. Observa-se efeito contrário quando a urina é alcalina. Para que não hajam oscilações, é recomendável que haja um equilíbrio dietético nomeadamente na ingestão de alimentos capazes de acidificar ou alcalinizar demasiado a urina o que poderia provocar alterações inesperadas na acção do fármaco (Tabela 2).

**Tabela 2 - Alimentos capazes de acidificar ou alcalinizar a urina**

| Alimentos de carácter Ácido   | Alimentos de carácter Básico                            |
|-------------------------------|---|
| Carne, peixe e marisco        | Leite, natas e manteiga                                 |
| Ovos                          | Vegetais (todos excepto milho e lentilhas)              |
| Queijo                        | Frutos secos e oleaginosos (amêndoas, coco e castanhas) |
| Pão e massas alimentares      | Frutos (todos excepto as uvas)                          |
| Vegetais (milho e lentilhas)  |   |
| Frutos secos (nozes e avelãs) |   |
| Frutos (Uvas)                 |   |

## Ciprofloxacina – Quinolona

A ingestão de leite e seus derivados conjuntamente com a Ciprofloxacina pode levar à formação de um complexo insolúvel entre o fármaco e o cálcio que não é absorvível. É então recomendado que se evite a ingestão de produtos lácteos enquanto se efectua o tratamento com a Ciprofloxacina ou quando tal não for possível, deve-se tomar o medicamento 30 minutos antes da refeição ou 2 horas depois (Ramos et al, 2007).

## Lomefloxacina – Quinolona

Tal como a Ciprofloxacina, esta molécula pode complexar com o cálcio proveniente dos produtos lácteos. As recomendações são idênticas à Ciprofloxacina (Ramos et al, 2007).

## Norfloxacina – Quinolona

Mais uma vez e como a Ciprofloxacina, esta molécula pode complexar com o cálcio proveniente dos produtos lácteos. As recomendações são idênticas à Ciprofloxacina (Ramos et al, 2007).

### **Fosfomicina**

A sua absorção é bastante diminuída quando a Fosfomicina é administrada conjuntamente com alimentos. É recomendado a sua ingestão pelo menos 30 minutos antes, ou 2 horas depois das refeições (Ramos et al, 2007).

### **Nitrofurantoína**

Os alimentos promovem um atraso no esvaziamento gástrico aumentando assim o tempo de permanência do fármaco no estômago e permitindo uma melhor dissolução. Sendo a Nitrofurantoína uma substância lipofílica, a sua dissolução é melhorada com a secreção biliar o que só acontece na presença de alimentos. Assim, recomenda-se a sua ingestão logo após as refeições ou mesmo durante as mesmas (Ramos et al, 2007).

## **5.2 Antituberculosos**

### **Isoniazida**

Esta molécula é bastante sensível ao meio ácido do estômago pelo que é recomendada a sua administração 30 minutos antes ou 2 horas depois da refeição. Por outro lado, a Isoniazida é um potente inibidor da enzima histaminase, que é necessária no decurso da digestão para a degradação da histamina presente em alguns alimentos (Tabela 3).

**Tabela 3 – Alimentos ricos em Histamina**

| <b>Alimentos ricos em Histamina</b> |
|-------------------------------------|
| Queijo “Gruyere”                    |
| Marisco                             |
| Alguns peixes e molhos exóticos     |
| Atum e Sardinha                     |
| Cavala e Arenque                    |
| Anchovas                            |

Não é aconselhada a ingestão de alimentos ricos em histamina durante o tratamento com a Isoniazida.

Os doentes quando tratados com Isoniazida, apresentam com frequência deficiências em Vitamina B6. Isto resulta do facto da Isoniazida apresentar uma estrutura hidrazínica, o que faz com que haja a formação de hidrazonas (bases de Schiff) não funcionais, com a

piridoxina e o piridoxal-fosfato, que são eliminados por via renal. Doentes que sejam tratados com a Isoniazida devem tomar suplementos de vitamina B6 para diminuir a incidência de efeitos secundários do medicamento.

### **Rifampicina**

A presença de alimentos condiciona o contacto da Rifampicina com a mucosa intestinal impedindo com eficácia a sua absorção resultando num decréscimo das suas concentrações máxima e da biodisponibilidade. A sua administração deveria ser feita fora das refeições embora alguns autores recomendem a sua administração com a alimentação pois este fármaco provoca elevada intolerância gástrica (Ramos et al, 2007).

## ***5.3 Medicamentos Antifungicos***

### **Itraconazol**

Quando o Itraconazol é administrado na forma de cápsulas às refeições, verifica-se uma melhoria da resposta terapêutica uma vez que a solubilidade da molécula é aumentada quando o pH diminui, devido à presença de ácido gástrico cuja a sua produção é estimulada na presença de alimentos. Por outro lado, quando o Itraconazol quando administrado sob a forma de solução oral a sua biodisponibilidade é aumentada quando administrada em jejum (Ramos et al, 2007).

## ***5.4 Medicamentos Antiparasitários***

### **Albendazol**

O Albendazol quando administrado com alimentos ricos em gordura, dissolve-se com maior facilidade e conseqüentemente, melhora a sua biodisponibilidade.

### **Mebendazol**

A gordura dos alimentos facilita a sua dissolução observando-se uma melhoria significativa da sua biodisponibilidade (Ramos et al, 2007).

## ***5.5 Medicamentos Antiepilépticos e Anticonvulsivantes***

### **Carbamazepina**

A Carbamazepina é um fármaco bastante lipofílico pelo que a sua dissolução é aumentada quando a secreção biliar é estimulada. É recomendada a administração da

### Carbamazepina com os alimentos.

A metabolização da Carbamazepina é diminuída quando há ingestão de sumo de toranja. Na verdade, constata-se a inibição da isoenzima CYP3A4 intestinal do complexo enzimático citocromo P450. Verifica-se assim uma maior concentração plasmática da Carbamazepina e uma maior biodisponibilidade. Como o intervalo entre as tomas é pequeno corre-se o risco de toxicidade por elevada concentração plasmática pelo que se recomenda a não ingestão do sumo de toranja quando ocorre o tratamento com a Carbamazepina (Ramos et al, 2007).

Observou-se também que a toma continuada de Carbamazepina pode provocar um desequilíbrio no teor em sódio do organismo porque pode provocar retenção de líquidos no organismo (Brown, 1999). Recomenda-se uma verificação regular dos níveis de sódio enquanto se efectua o tratamento com a Carbamazepina.

### **Fenitoína**

Tal como a Carbamazepina, a Fenitoína é um fármaco lipofílico estando a sua dissolução aumentada na presença da bÍlis. Assim, é recomendada a sua administração com alimentos para melhorar a sua absorção e para prevenir alguma irritação gastrointestinal que possa surgir.

Está provado que existe interacção entre a Fenitoína e o Ácido Fólico e a Piridoxina (Vitamina B6). O excesso de Ácido Fólico pode originar uma diminuição da concentração de Fenitoína podendo mesmo descer abaixo da sua janela terapêutica. Isto acontece porque o Ácido Fólico provoca uma aceleração do metabolismo do fármaco. É recomendado que os doentes que façam tratamento com Fenitoína não ingiram suplementos vitamínicos com Ácido Fólico, uma vez que a alimentação regular não “transporta” quantidades de Ácido Fólico capazes de provocar qualquer interacção. A Piridoxina também pode provocar uma diminuição da concentração de Fenitoína no organismo. Com efeito, a Piridoxina faz parte do sistema enzimático responsável pela biotransformação da Fenitoína. Havendo Piridoxina em elevadas quantidades a biotransformação da Fenitoína é aumentada levando à diminuição da sua concentração plasmática e conseqüente diminuição do efeito terapêutico (Ramos et al, 2007).

## **Fenobarbital**

Existe interação do Fenobarbital com a ingestão de alimentos acidificantes ou alcalinizantes da urina. O Fenobarbital é um ácido fraco e observa-se que existe uma acção mais prolongada deste quando a urina é ácida devido a um aumento da sua reabsorção ao nível tubular. Por outro lado, a alcalinização da urina vai diminuir a acção do Fenobarbital porque favorece a sua excreção renal. Quando é administrado o Fenobarbital é recomendada uma ingestão equilibrada de alimentos no que respeita a alimentos alcalinizantes ou acidificantes (Tabela 2) (Ramos et al, 2007).

## **5.6 Antidepressivos**

### **Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina, Trimipramina e Doxepina)**

Os doentes que fazem tratamento com este grupo de fármacos têm regularmente secura na boca (xerostomia) o que pode originar uma deficiente clivagem enzimática dos alimentos pela saliva e uma consequente dificuldade na deglutição dos alimentos. É recomendada a mastigação de rebuçados ou pastilhas sem açúcar para induzir a produção de saliva.

### **Antidepressivos Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAOs)**

São uma classe de antidepressivos que não se encontram à venda em Portugal.

Quando administrados concomitantemente com alimentos ricos em Tiramina (Tabela 4) fazem com que esta, que normalmente é rapidamente metabolizada pela MAO, passe aos tecidos potenciando a libertação de noradrenalina, levando a um aumento da pressão arterial. Esta interação pode levar a uma crise de hipertensão grave podendo mesmo levar a uma hemorragias graves.

**Tabela 4 – Alimentos ricos em Tiramina**

| <b>Alimentos ricos em Tiramina</b>              |
|---|
| Queijos e produtos lácteos                      |
| Salsichas, caviar                               |
| Frutos (Bananas, Abacate, Figos, Uvas e Ananás) |
| Bebidas (Vinho tinto, cerveja, café, chocolate) |
| Produtos à base de sementes de soja             |

A ingestão de favas, ou de outros alimentos ricos em DOPA (3,4 – dihidroxifenilalanina), pode também, levar a crises hipertensivas. A DOPA transforma-se em dopamina que nas situações de inibição da MAO, não é metabolizada, levando a graves problemas circulatórios. Recomenda-se a não ingestão de alimentos ricos em DOPA. A ingestão de bebidas com cafeína conjuntamente com IMAOs pode provocar dores de cabeça e crises hipertensivas (Farinha et al, 1999).

Recentemente foram introduzidos fármacos que são mais selectivos designados de IMAO reversíveis e selectivos. Estes fármacos já não apresentam os efeitos secundários dos IMAOs comuns.

### ***5.7 Sedativos, Ansiolíticos e Hipnóticos***

#### **Diazepam**

Embora a ingestão de alimentos provocar um aumento da absorção do Diazepam, não foram observados efeitos significativos a nível terapêutico.

O sumo de toranja provoca um aumento da concentração de Diazepam devido a um mecanismo de inibição da isoenzima CYP3A4 intestinal que é responsável pela sua metabolização. Durante o tratamento com Diazepam é recomendado a não ingestão de sumo de toranja (Ramos et al, 2007).

#### **Midazolam**

Tal como o Diazepam, a ingestão de sumo de toranja provoca a inibição da isoenzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo a nível intestinal do Midazolam podendo levar a um aumento da concentração plasmática do fármaco. Recomenda-se a não ingestão de sumo de toranja concomitantemente com a administração de Midazolam (Ramos et al, 2007) bem como de todas as bebidas contendo flavonoides (Evans, 2000; Kane, Lipsky, 2000; Shader, Greenblatt, 1997).

## **5.8 Analgésicos**

### **Ácido Acetilsalicílico, Propefenazona e Metamizol**

Tratando-se de ácidos fracos, observa-se um aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos quando administrados conjuntamente com alimentos ácidos, devido a um aumento da sua reabsorção a nível tubular. Observa-se um efeito contrário no caso da alcalinização da urina (Ramos et al, 2007).

### **Paracetamol**

A sua administração juntamente com alimentos diminui a taxa de absorção devido à alteração da motilidade e do tempo de trânsito gastrointestinal. As dietas hiperlipídicas diminuem a velocidade de libertação e de dissolução do fármaco levando a uma consequente diminuição da velocidade e da extensão da absorção. É recomendado que, para um alívio rápido da dor, a administração de Paracetamol seja feita, pelo menos, 30 minutos antes ou 2 horas depois das refeições (Ramos et al, 2007).

## **5.9 Fármacos para o aparelho cardiovascular**

### **5.9.1 Cardiotónicos**

#### **Digoxina**

A Digoxina é um fármaco que pertence ao grupo dos digitálicos. Existe uma interação entre a Digoxina e os alimentos ricos em fibras. Com efeito, há a ocorrência de fenómenos de adsorção às fibras levando a uma diminuição da sua absorção e consequente biodisponibilidade pois o fármaco tem dificuldade em chegar perto da superfície da mucosa gastrointestinal. Recomenda-se um controlo rigoroso no que diz respeito à ingestão de fibras (Ramos et al, 2007).

#### **Amiodarona - Antiarrítmico**

A Amiodarona quando administrada concomitantemente com o sumo de toranja vai ver a sua concentração plasmática aumentada uma vez que a metabolização pré-sistémica está inibida. Recomenda-se a não ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com Amiodarona (Ramos et al, 2007).

### **Diltiazem – Antiarrítmico**

A ingestão de alimentos conjuntamente com o fármaco provoca um aumento da sua absorção e da sua biodisponibilidade. Para evitar concentrações plasmáticas elevadas, recomenda-se que a sua administração seja feita fora das refeições, ou seja, 30 minutos antes ou 2 horas depois (Ramos et al, 2007).

### **Hidroclorotiazida – Antihipertensor – Diurético**

A Hidroclorotiazida, sendo uma substância lipofílica, vê aumentada a sua solubilidade quando administrada conjuntamente com dietas hiperlipídicas. Recomenda-se a sua administração juntamente com as refeições (Ramos et al, 2007).

### **Furosemida – Antihipertensor - Diurético da Ansa**

A presença de alimentos no tracto gastrointestinal condicionam o contacto do fármaco com a mucosa originando uma reduzida velocidade de absorção e conseqüente redução da sua biodisponibilidade. Recomenda-se a sua administração fora das refeições (Ramos et al, 2007).

### **Amilorida e Espironolactona– Antihipertensor – Diurético Pougador de Potássio**

Não é aconselhada a administração destes fármacos em pessoas que utilizam uma dieta rica em potássio podendo conduzir a um estado de hipercaliémia, especialmente em doentes com problemas renais. Recomenda-se a não ingestão de alimentos ricos em potássio (Tabela 5), bem como de substitutos do sal e do açúcar que contenham potássio.

**Tabela 5 – Alimentos Ricos em Potássio**

| Alimentos ricos em Potássio                    |
|--|
| Substitutos do açúcar                          |
| Cacau em pó                                    |
| Soja, feijão branco, Favas, Pistacio, Ervilhas |
| Figo seco, Amêndoa                             |
| Chocolate                                      |

### **Captopril – Antihipertensor – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina**

A administração deste fármaco com alimentos reduz a sua absorção levando a uma diminuição do seu efeito terapêutico. É recomendada a sua administração fora das refeições (Ramos et al, 2007).

O tratamentos da hipertensão com fármacos pertencentes ao grupo dos IECAs como o

Captopril, Enalapril, Cilazapril, Lisinopril, Fosinopril, Imidapril, Perindopril, Quinapril e Ramipril) tendem a maximizar os níveis séricos de potássio o que não oferece qualquer problema a não ser em situações em que se administrem suplementos de potássio que podem levar a situações de hipercaliémia. É recomendada a não ingestão de suplementos ricos em potássio bem como de alimentos ricos em potássio (Tabela 5).

#### **Diltiazem – Antihipertensor – Bloqueador da entrada de Cálcio**

A sua administração conjuntamente com alimentos provoca um aumento da sua absorção bem como da sua biodisponibilidade. Recomenda-se a sua administração fora das refeições (Ramos et al, 2007).

#### **Nifedipina - Antihipertensor – Bloqueador da entrada de Cálcio**

A ingestão de sumo de toranja provoca um aumento da sua absorção podendo levar a casos de hipotensão. Recomenda-se a não ingestão de sumo de toranja durante o tratamento (Ramos et al, 2007).

Por outro lado, as dietas hiperlipídicas conduzem a um aumento da velocidade da absorção do fármaco podendo levar a efeitos colaterais como cefaleias ou tonturas, etc. Recomenda-se a administração da Nifedipina fora das refeições (Ramos et al, 2007).

#### **Verapamilo – Antihipertensor – Bloqueador da entrada de Cálcio**

A administração deste fármaco em conjunto com suplementos dietéticos que contenham cálcio e vitamina D podem diminuir os efeitos deste. Recomenda-se a não ingestão destes suplementos quando se faz um tratamento com Verapamilo (Ramos et al, 2007).

#### **Metoprolol e Propanolol – Bloqueador Beta**

A ingestão de alimentos dá origem a um aumento da circulação da veia porta o que leva a um aumento na velocidade de passagem dos fármacos pelos pontos de biotransformação. Em consequência disso, observa-se uma diminuição do processo de metabolização pré-sistémica do fármaco e um aumento da sua biodisponibilidade. Recomenda-se que, uma vez que existe discrepância na biodisponibilidade do fármaco se este for administrado às refeições ou fora delas, seja mantido sempre o mesmo padrão de administração durante todo o tratamento (Ramos et al, 2007).

## ***5.10 Fármacos Antidislipídemicos***

### **Lovastatina – Estatina**

A administração de Lovastatina em conjunto com alimentos, facilita a dissolução na gordura e melhora a sua absorção e acção terapêutica. As fibras, pelo contrário, provocam uma diminuição da absorção da Lovastatina pois existem fenómenos de adsorção desta com as fibras. Recomenda-se a ingestão do fármaco junto às refeições sendo estas refeições com baixo teor em fibra. Recomenda-se também a não ingestão de sumo de toranja uma vez que este inibe o metabolismo do fármaco (Evans, 2000; Kane, Lipsky, 2000).

### **Pravastatina – Estatina**

Constata-se que o sumo de laranja aumenta significativamente a biodisponibilidade da Pravastatina. Recomenda-se a não ingestão de sumo de laranja e de toranja durante os tratamentos com Pravastatina (Kane, Lipsky, 2000).

## ***5.11 Fármacos Antianémicos***

### **Ferro**

A absorção dos sais de Ferro ocorre quando a sua administração é feita com o estômago vazio. Quando administrado com alimentos a sua absorção é diminuída havendo uma redução considerável quando existem produtos lácteos e ovos (Ramos et al, 2007). Não se recomenda a ingestão destes produtos durante os tratamentos com Ferro.

## ***5.12 Fármacos Anticoagulantes orais***

### **Varfarina**

Sendo a Varfarina uma base fraca, observa-se uma acção mais prolongada quando a urina é alcalina devido a um aumento da reabsorção tubular. Recomenda-se a ingestão de uma alimentação equilibrada no que concerne ao carácter ácido ou alcalino dos alimentos (Tabela 2). A Varfarina liga-se às proteínas plasmáticas. Quando existem situações de hipoproteinémia e conseqüentemente de hipoalbuminémia, a Varfarina vai apresentar maior concentração no sangue superior ao normal. Esta circunstância aumenta o efeito anticoagulante. É recomendada uma dieta com conteúdo regular de proteínas (Ramos et al, 2007).

Por um mecanismo ainda desconhecido, verificou-se que a ingestão de elevadas quantidades de gelado de uma só vez (superior a 1 litro) podem antagonizar os efeitos da Varfarina. Recomenda-se a não ingestão de grandes quantidades de gelado (Ramos et al, 2007).

Verificou-se também que a ingestão de elevadas quantidades de sumo de morango (utilizado na redução de recorrências de infecções urinárias) pode provocar um aumento das concentrações de Varfarina no organismo (Huang, 2004).

### ***5.13 Fármacos do Aparelho Respiratório***

#### **Teofilina – Broncodilatador e Antiasmático – Xantina**

Verificou-se que quando os doentes ingerem refeições ricas em gordura, a concentração de Teofilina aumenta, quando estamos perante formulações de libertação controlada. Tal pode dever-se a uma maior quantidade e velocidade de absorção do fármaco. Esta situação pode levar a efeitos tóxicos para o doente (Ramos et al, 2007). Recomenda-se a não ingestão de formulações de libertação controlada com refeições hiperlipídicas.

Em situações de dietas hiperproteicas e hipoglicídicas, observou-se um aumento do metabolismo hepático da Teofilina, por estimulação de algumas isoenzimas da família do Citocromo P450 (Ramos et al, 2007). Isto leva a uma diminuição do efeito terapêutico devido a uma diminuição do seu tempo de semi-vida. Recomenda-se a ingestão de uma alimentação equilibrada.

Os alimentos confeccionados na brasa formam na sua superfície hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, consequência de uma combustão incompleta. Estas substâncias são indutoras das isoenzimas CYP1A1 e CYP1A2 aumentando assim a velocidade de metabolização de alguns fármacos como é o caso da Teofilina com a consequente diminuição do seu tempo de semi-vida. Recomenda-se a não ingestão de grelhados durante o tratamento com Teofilina (Ramos et al, 2007).

A ingestão de cafeína é convertida parcialmente em Teofilina. Pode-se correr o risco de elevada concentração plasmática de Teofilina podendo levar a casos de toxicidade acentuando-se o risco de insónias e de arritmias cardíacas. Devem ser evitadas as bebidas contendo cafeína durante o tratamento com Teofilina.

## 5.14 Fármacos do Sistema Gastrointestinal

### Antiácidos

O consumo elevado de cálcio proveniente do leite e seus derivados em conjunto com fármacos antiácidos leva a elevadas concentrações de cálcio no sangue podendo levar a situações de alcalose e urémia ou azotémia associada a alcalose e calcinose. Recomenda-se a não ingestão de alimentos contendo elevado teor em cálcio (Tabela 6) quando se fazem tratamentos com antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio (Ramos et al, 2007).

**Tabela 6 – Alimentos ricos em Cálcio**

| Alimentos ricos em Cálcio      |
|--------------------------------|
| Queijos                        |
| Sardinha em conserva em azeite |
| Amêndoas e Avelã               |
| Soja em grão                   |
| Leite e Iogurte                |

Verificou-se que a administração de antiácidos contendo hidróxido de alumínio associados a dietas ricas em proteínas, resultava numa redução do efeito terapêutico. Isto deve-se provavelmente ao facto de se formar fosfato de alumínio que é insolúvel com os iões fosfato da proteína. Recomenda-se a não ingestão de dietas hiperproteicas durante o tratamento com antiácidos contendo alumínio.

### Sucralfato – Protector da mucosa Gastrointestinal

Verifica-se que as proteínas provenientes dos alimentos se ligam ao fármaco diminuindo assim os seus efeitos pretendidos. Recomenda-se assim a sua administração 30 minutos antes ou 2 horas depois da refeição (Ramos et al, 2007).

## 5.15 Outros Fármacos

### Ácido Alendrónico – Metabolismo do cálcio

A absorção deste fármaco é bastante baixa (1 a 5% da dose administrada) podendo diminuir ainda mais se for administrada em conjunto com alimentos e especialmente alimentos ricos em cálcio. Nestes casos o fármaco liga-se a nível intestinal ao cálcio podendo levar à total não absorção do fármaco e consequente falha terapêutica. Recomenda-se a sua

administração em jejum (estômago completamente vazio) de pelo menos 2 horas e 30 minutos antes da refeição. O comprimido deve ser ingerido com bastante água, o doente deve estar de pé pelo menos durante 30 minutos e só depois se podem ingerir alimentos (Ramos et al, 2007).

#### **Etinilestradiol – Anticoncepcional**

Verifica-se que a ingestão de dietas ricas em vitamina C podem dar origem a elevadas concentrações plasmáticas do fármaco. Deve-se evitar a administração de suplementos ricos em vitamina C durante a toma de anticoncepcionais contendo Etinilestradiol uma vez que a dieta normal dificilmente dá origem a esta interação (Ramos et al, 2007).

#### **Diclofenac – Anti-inflamatório não esteroide (AINE)**

A presença de alimentos no trato gastrointestinal pode atrasar a absorção do fármaco embora não interfira com a quantidade absorvida. Este atraso embora se faça sentir numa única toma não prejudica se se verificar um tratamento continuado (vários dias) (Ramos et al, 2007).

#### **Ibuprofeno – Anti-inflamatório não esteroide (AINE)**

Tal como o Diclofenac, verifica-se um atraso na absorção do Ibuprofeno na presença de alimentos mas não interferem com a quantidade absorvida. Como se trata de um fármaco ácido, verifica-se uma melhoria significativa da sua taxa de absorção quando este é ingerido com leite. Tal é explicado porque o leite faz aumentar o pH gástrico para 7-8 aumentando assim a solubilidade do fármaco (Ramos et al, 2007).

#### **Alopurinol – Tratamento da Gota (Ácido Úrico)**

O Alopurinol tem como metabolito activo o oxipurinol que é eliminado a nível renal. Verifica-se que se o doente diminuir drasticamente a sua dieta proteica, a metabolização a nível tubular do oxipurinol vai diminuir havendo reabsorção deste aumentando assim a biodisponibilidade do fármaco (Ramos et al, 2007). Recomenda-se que os doentes não reduzam acentuadamente a quantidade de proteínas da sua dieta.

#### **Isotretinoína – Tratamento do acne**

Observa-se uma maior solubilidade quando o fármaco é administrado com os alimentos especialmente na fracção lipídica aumentando assim a sua biodisponibilidade. Recomenda-se a sua administração junto às refeições (Ramos et al, 2007).

### **Ciclosporina – Imunomodulador**

Sendo um fármaco lipofílico, verifica-se uma melhor dissolução quando há secreção biliar aumentando assim a sua biodisponibilidade. Recomenda-se a sua administração no final das refeições para se manter sempre o mesmo padrão de biodisponibilidade (Ramos et al, 2007).

Verifica-se que a absorção é melhorada quando o fármaco é administrado com leite quando comparado com sumos de fruta. Recomenda-se que depois de escolhida a bebida, seja sempre essa para a administração do fármaco para evitar oscilações na concentração plasmática. O sumo de toranja deve ser evitado uma vez que vai inibir a actividade metabólica da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 aumentando assim a concentração plasmática da ciclosporina podendo levar ao risco de nefrotoxicidade (Ramos et al, 2007; Evans, 2000; Kane, Lipsky, 2000; Shader, Greenblatt, 1997; Drugs and Therapy Perspective, 2005).

## Capítulo VI

### *Influência das bebidas sobre a farmacocinética, actividade e toxicidade dos medicamentos*

Tal como os alimentos, as bebidas também podem influenciar a actividade terapêutica dos fármacos.

#### **6.1 Água**

Segundo o folheto informativo da maior parte dos medicamentos orais, estes, devem ser administrados sempre com a ingestão de, pelo menos, 150ml de água para que a absorção seja melhorada. A ingestão de água permite, também, diminuir o tempo de contacto com as paredes do esófago evitando assim qualquer agressão. Por sua vez, a água reduz a acidez e a viscosidade do suco gástrico originando uma melhor dissolução, menor tempo de esvaziamento gástrico e conseqüentemente, um efeito farmacológico mais rápido, por aceleração da absorção (Tabela 7) (Farinha et tal, 1999; Martinez, Amidon, 2002).

Verifica-se que as substâncias com baixa solubilidade aquosa apresentam vantagens na administração com um grande volume de água pois permitem uma maior e melhor dissolução e conseqüente melhoria da absorção.

**Tabela 7 – Medicamentos que devem**

**ser ingeridos com grandes volumes de água (200ml)**

**Medicamentos que devem ser ingeridos com grandes quantidades de água**

Ácido acetilsalicílico

Ácido alendrónico

Amoxicilina, Clindamicina, Macrólidos,

Tetraciclina, Teofilina

Sais de Ferro

---

## 6.2 Sumo de fruta

Os sumos de fruta apresentam como principal característica a sua acidez. Quando tomados em quantidades superiores a 250ml, podem ser responsáveis pela alteração de fármacos instáveis em meio ácido (Tabela 8) (Farinha et al, 1999).

**Tabela 8 – Medicamentos que não devem ser associados a bebidas ácidas**

Medicamentos que não devem ser associados a bebidas ácidas

Ampicilina

Macrólidos (Eritromicina, Azitromicina, Claritromicina)

Metotrexato

Bismuto

Penicilinas

---

## 6.3 Bebidas gasosas

As bebidas gasosas podem influenciar os medicamentos de diversas formas. O teor em sódio é elevado, aceleram o esvaziamento gástrico, e mesmo podem alterar certas formas medicamentosas ou o seu princípio activo (Farinha et al, 1999).

## 6.4 Café, Chá e Cacau

O chá e o cacau apresentam propriedades muito semelhantes às do café porque apresentam um elevado teor em cafeína. A cafeína proporciona uma alteração da vigília do nosso organismo podendo prejudicar a resposta terapêutica de fármacos que actuam sobre a vigília como os sedativos e hipnóticos. Para além disso, o café apresenta um elevado poder diurético, aumenta a acidez gástrica podendo modificar a absorção de certos fármacos. Está também documentado que os IMAOs administrados com bebidas com cafeína podem provocar dores de cabeça e elevação da tensão arterial (Farinha et al, 1999).

## Conclusão

A importância do conhecimento da causa e efeito da interacção provocada pela presença de alimentos assume cada vez mais importância na obtenção da eficácia terapêutica desejada.

Para além das interacções resultantes da ingestão de alimentos, existe outro tipo de influência que se deve ao tipo de hábitos alimentares (que podem causar sub ou sobre-nutrição), os quais se repercutem, a longo prazo, na capacidade de absorção de determinados fármacos. Exemplo disso é o doente ingerir uma dieta hiperproteica que é responsável por um aumento da metabolização hepática com diminuição da biodisponibilidade de fármacos com eliminação por esta via. O inverso resulta numa diminuição da quantidade de proteínas circulantes que provocam um aumento da biodisponibilidade ou seja, um aumento da actividade.

Pode-se afirmar que cada caso é um caso, ou seja, cada doente deve ser visto como um caso isolado de estudo no que diz respeito à sua dieta e à quantidade de fármaco a administrar. No entanto existem alguns factores que são comuns a todos os doentes e que devem ser explicados quando se fornece o medicamento ao doente.

O objectivo inicial e principal deste trabalho – o de compilar informação existente sobre a temática interacção fármaco-nutriente foi alcançado com êxito. Adicionalmente foi seleccionado e trabalhado material que se adequam à realidade nacional, quer em relação aos fármacos comercializados, quer no que diz respeito à dieta portuguesa.

Um possível trabalho futuro nesta área e de complemento a esta monografia poderá ser a abordagem às formulações de libertação prolongada. Esta sugestão deve-se ao facto de que são elas as mais afectadas no que respeita ao efeito terapêutico devido a diversas alterações no perfil de absorção.



## Bibliografia

Brown, R. D. (1999). Drug-nutrient Interactions. *American Journal of Managed Care*, 5 (3), pp. 345-352. (Brown, 1999)

Delzenne, N., Varbeeck, R. (2001). Interactions entre Alimentation et Metabolism des Medicaments. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 56 (2), 33-37. (Delzenne, Varbeeck, 2001)

Drugs and Therapy Perspective (1997). A Knowledge of Potential Drug-Food Interactions is Important. *Drugs and Therapy Perspective*. 9 (2), pp. 12-15. (Drugs and Therapy Perspective, 1997)

Drugs and Therapy Perspective (2005). Avoid Even Normal Consumption of Grapefruit Juice if Potential Interaction with Oral Cardiovascular Drugs. *Drugs and Therapy Perspective*, 21 (9): pp. 21-24. (Drugs and Therapy Perspective, 2005)

Evans, A. M. (2000). Influence os Dietary Components on the Gastrointetisnal Metabolism and Transport of Drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 22, pp. 131-136. (Evans, 2000)

Farinha, A. *et al.* (1999). Influência dos Alimentos na Biodisponibilidade dos Fármacos. *Boletim do LEF*, 21, pp. 3-10. (Farinha *et tal*, 1999)

Hospital Santa Creu i Sant Pau (1998). Interacciones Medicamentos-alimentos. *Boletin Informativo del Servicio de Farmácia*. Hospital Santa Creu i Sant Pau, XXIV (1-3), pp. 1-3. (Hospital Santa Creu i Pau, 1998)

Huang, S. M. (2004). Drug-drug, Drug-dietary Supplement, and Drug-citrus Fruit and Other Food Interactions. What Have We Learned? *Journal of Clinical Pharmacology*, 44, pp. 559-569. (Huang, 2004)

Kane, G., Lipsky, J. (2000). Drug-grapefruit Juice Interactions. *Mayo Clinical Proceedings*, 75, pp. 933-942. (Kane, Lipsky, 2000)

Martinez, M., Amidon, G. (2002). A Mechanistic Aproach to Understanding The Factors Affecting May Absorption: a Review of Fundamentals. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42, pp. 620-643. (Martinez, Amidon, 2002)

Moura, M. R., Reyes, F. G. (2002). Interacção Fármaco-nutriente: Uma Revisão. *Revista de Nutrição*, 15 (2), pp. 223-228. Em <http://www.scielo.br/> (Consultado a 15-11-

2006). (Moura, Reyes, 2002)

Ramos, Fernando Jorge *et al* (2007). Manual de Interações Alimentos-Medicamentos. AJE (Ramos *et al*, 2007)

Santiago, L. M. (2006). Interação entre Medicamentos e Alimentos. *Postgraduate Medicine (Ed. Portuguesa)*, 26 (1), pp. 69-80. (Santiago, 2006)

Santos, L., Ramos, F. (2005). Interações Alimento-Medicamento. *Boletim do CIM – Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 65, pp. 1-2. (Santos, Ramos, 2005)

Shader, R., Greenblatt, D. (1997). Fruit Juices and Pharmacology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17 (4), pp. 246-246. (Shader, Greenblatt, 1997)