

João Pedro Pereira Amorim

**Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do
Farmacêutico**



Universidade Fernando Pessoa – Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2010

João Pedro Pereira Amorim

**Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do
Farmacêutico**



Universidade Fernando Pessoa – Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2010

**Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do
Farmacêutico**

Autor: João Pedro Pereira Amorim

Ass.: _____

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa,

como parte dos requisitos para a obtenção do grau de

licenciado em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Alterações de ordem funcional e/ou estrutural implicam, muitas vezes, a administração de fármacos, preferencialmente por via oral, cujo objectivo é restabelecer a saúde. As interacções alimento-fármaco (IAF), fármaco-álcool e fármaco-plantas medicinais, embora muitas vezes desprezadas, devem ser objecto de reflexão aquando da avaliação da eficácia do fármaco e do estado nutricional do doente. Apesar das consequências destas interacções serem raramente graves e fatais, surgem frequentemente reacções adversas e respostas farmacológicas diferentes das pretendidas. O crescente envelhecimento da população mundial torna os idosos um alvo especial no estudo destas interacções, exigindo uma revisão das terapêuticas farmacológicas instituídas bem como um melhor aconselhamento pelos diversos profissionais de saúde. Este trabalho de investigação visa a sensibilização dos profissionais de saúde, realçando especialmente o papel do Farmacêutico, para a importância de considerar as interacções citadas anteriormente como factor interveniente no efeito medicamentoso e no estado nutricional. Com vista a tal objectivo, é necessária uma sistematização das intervenções farmacêuticas, bem como o seu registo e divulgação num sistema de informação comum aos vários profissionais de saúde.

Palavras-chave: Interação Alimento-Fármaco (IAF); Alimento; Fármaco; Interação Fármaco-Álcool; Interação Fármaco-Plantas Mediciniais; Estado Nutricional; Farmacocinética; Farmacodinâmica

Abstract

Functional and/or structural changes lead to the use of drugs whose purpose is the restoration of health. The food-drug interaction (FDI), drug-alcohol interaction and food-herbal medicines interaction, although often overlooked, deserves careful reflection to evaluate the effectiveness of a medicinal and nutritional status of the patient. However such interactions rarely cause fatal consequences, the emergence of adverse effects and various pharmacological responses are relatively common. The growing aging of mundial population makes the elderly, special target in the study of these interactions, requiring a revision of established drug therapies as well as better advice by many health professionals. This study attempts to sensitize the health professionals about the importance of considering these interactions as a factor intervening in the drug effect and nutritional status. This requires a classification of pharmaceutical interventions, as well as its registration and disclosure in an information system common to various health professionals.

Keywords: Food-Drug Interaction; Food; Drug-Alcohol Interaction; Food-Herbal Medicines Interaction; Nutritional Status; Pharmacokinetic; Pharmacodynamic

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Carla Martins, por toda a disponibilidade prestada.

Aos meus pais, sem eles não poderia alcançar este feito tão importante.

A todos os meus amigos, em especial ao Fernando Oliveira, Jonathan Silva e Tiago Coelho, pelas experiências partilhadas ao longo desta etapa.

À Vânia, por tudo.

Índice

I. Introdução.....	1
II. Aspectos Gerais da Interação entre Alimentos e Fármacos	5
2.1. Interações entre Alimentos e Fármacos	5
2.2. Classificação das Interações entre Alimentos e Fármacos.....	5
2.2.1. Interações de Natureza Farmacocinética	6
2.2.1.1. Influência dos Alimentos na Absorção de Fármacos	6
2.2.1.2 Influência dos Alimentos nos Diferentes Locais do Tubo Digestivo.....	8
2.2.1.3 Natureza das Interações que Influenciam a Absorção	9
2.2.1.4. Influência dos Alimentos na Distribuição dos Fármacos	13
2.2.1.5. Influência dos Alimentos na Metabolização dos Fármacos	14
2.2.1.6. Influência dos Alimentos na Excreção dos Fármacos	15
2.2.2. Interações de Natureza Farmacodinâmica.....	16
III. Interações entre Alimentos e Fármacos	18
3.1. Fármacos Anti-Infeciosos	18
3.2. Fármacos com Acção no Sistema Nervoso Central (SNC)	20
3.3. Fármacos com Acção no Aparelho Cardiovascular.....	21
3.4. Fármacos com Acção no Sistema Circulatório.....	23
3.5. Fármacos com Acção no Aparelho Respiratório	23
3.5.1. Broncodilatadores e Antiasmáticos – Xantinas – Teofilina.....	23
3.6. Fármacos com Acção no Sistema Gastrointestinal.....	24
3.6.1. Antiácidos.....	24
3.6.2. Modificadores da Secreção Gástrica	24
3.6.2.1. Bloqueadores dos Receptores H ₂ da Histamina – Cimetidina.....	24
3.6.2.2. Protectores da Mucosa Gástrica – Sucralfato	25
3.7. Fármacos com Acção no Aparelho Genitourinário	25

3.7.1. Anti-Infeciosos Urinários – Nitrofurantoína	25
3.8. Hormonas e Fármacos Usados no Tratamento de Doenças Endócrinas.....	25
3.8.1. Fármacos com Acção no Metabolismo do Cálcio – Bifosfanatos	25
3.9. Fármacos com Acção no Sistema Músculo-Esquelético.....	26
3.9.1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides.....	26
3.9.1.1. Derivados do Ácido Acético – Diclofenac	26
3.9.1.2. Derivados do Ácido Propiónico – Ibuprofeno.....	26
3.9.2. Tratamento da Gota – Alopurinol	26
3.10. Fármacos Utilizados no Tratamento de Afecções Cutâneas.....	27
3.10.1 Fármacos para o Tratamento da Acne e Rosácea - Isotretinoína	27
3.11. Imunomoduladores - Ciclosporina.....	27
IV. Interações entre Álcool e Fármacos.....	28
4.1. Considerações Gerais.....	28
4.2. Mecanismo de Interação Álcool - Fármaco	29
4.3. Modificação do Efeito dos Fármacos pelo Álcool.....	30
4.3.1. Interações de Natureza Farmacocinética	30
4.3.2. Interações de Natureza Farmacodinâmica.....	33
4.4. Principais Interações entre o Álcool e Fármacos	34
V. Interações de Plantas Medicinais com Fármacos.....	36
5.1. Considerações Gerais.....	36
5.2. Principais Interações entre Plantas Medicinais e Fármacos.....	37
5.2.1. Hipericão	37
5.2.2. Alho	38
5.2.3. Ginseng.....	38
5.2.4. Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i> L.).....	39
5.2.5. Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i> L.)	40
VI. Farmacovigilância	41

6.1. Intervenção Farmacêutica	41
6.2. Implementação da Intervenção Farmacêutica.....	41
6.3. Detecção e Prevenção de Interações Alimento-Fármaco.....	42
VII. Interações Alimento-Fármaco no Idoso	46
VIII. Conclusão	49
IX. Bibliografia.....	51

Índice de Tabelas

Tabela 1. Interações anti-bacterianos/alimentos.....	18
Tabela 2. Interações anti-fúngicos/alimentos e anti-parasitários/alimentos.....	19
Tabela 3. Interações de fármacos intervenientes no SNC/alimentos.....	20
Tabela 4. Interações de fármacos com acção no aparelho cardiovascular com alimentos.....	21
Tabela 5. Interações de fármacos com acção no sistema circulatório/alimentos...	22
Tabela 6. Interações entre o álcool e fármacos.....	34

Abreviaturas

AAS – Ácido Acetilsalicílico

ADT's – Antidepressivos Tricíclicos

AINE's – Anti-Inflamatórios Não Esteroídes

CYP – Citocromo P-450

FDI – Food Drug Interactions

GI - Gastrintestinal

IAF – Interação Alimento-Fármaco

IECA's – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IMAO's – Inibidores da Monoamino-Oxidase

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INR – Índice Internacional Normalizado

O.M.S. – Organização Mundial de Saúde

RA – Reacções Adversas

REDOX – Oxidação/Redução

SNC – Sistema Nervoso Central

I. Introdução

O alimento é um bem essencial e indispensável à sobrevivência humana, fornecendo ao organismo os nutrientes necessários à sua integridade estrutural e funcional, para além de assegurar funções específicas: (i) plástica (i.e., construção e manutenção das estruturas do organismo e a reparação dos tecidos), (ii) reguladora (i.e., regulação das funções do organismo), e (iii) energética (i.e., funciona como combustível para que se possa exercer as mais diversas actividades). Contudo, por vezes esta integridade pode ser perturbada pela administração concomitante de uma terapêutica medicamentosa por via oral. Por outro lado, os próprios nutrientes interagindo com os fármacos são susceptíveis de modificar o seu mecanismo de acção e a resposta farmacológica pretendida (Ramos *et al.*, 2007).

Desta forma, os alimentos podem alterar os efeitos terapêuticos dos fármacos por interferirem ao nível dos processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. O processo farmacocinético refere-se ao estudo quantitativo da evolução temporal do movimento do fármaco *in vivo*, envolvendo as etapas de absorção, de distribuição, de metabolização e de excreção. A farmacodinâmica estuda o mecanismo de acção do fármaco, avaliando a interacção de um fármaco específico com o seu receptor e a relação entre a concentração do fármaco e o efeito farmacológico (Santos e Ramos, 2005).

A administração de fármacos concomitantemente com as refeições, quando recomendada, faz-se por três razões fundamentais: (i) possibilidade de aumentar a absorção dos fármacos (e.g. fenitoína), (ii) reduzir o efeito irritante de alguns fármacos (anti-inflamatórios não esteróides - AINE's), e (iii) usar como auxiliar no cumprimento da terapêutica, servindo as refeições para administrar fármacos em horário definido (administração controlada) (Moura e Reyes, 2002). No entanto, este procedimento não pode ser generalizado, ocorrendo frequentemente interacções entre alimentos e fármacos (IAF), as quais são susceptíveis de alterar a biodisponibilidade (quantidade de fármaco e/ou nutriente que é absorvido e atinge o local de acção), a acção ou a toxicidade de uma ou de ambas as substâncias.

Desta forma, o conhecimento dos fármacos cuja biodisponibilidade e o mecanismo de acção possam ser afectados pela presença de alimentos revela-se fundamental para obter a eficácia terapêutica pretendida (Moura e Reyes, 2002). A relevância das IAF foi já sublinhada pela Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization ao afirmar que “os doentes serão informados sobre as possíveis interações de alimentos, proporcionando-lhes aconselhamento em nutrição e dietas modificadas” (Ramos *et al.*, 2007).

Embora a IAF possa ocorrer em qualquer doente, a sua magnitude e incidência apresenta uma grande variabilidade inter e intra-pessoal. Em determinadas situações, por exemplo, doentes submetidos a um tratamento medicamentoso múltiplo ou prolongado, doentes com um estado nutricional deficitário, idosos, doentes imunodeprimidos ou necessitando de nutrição artificial (enteral ou parenteral), existe um risco acrescido de desenvolvimento de reacções adversas (RA) decorrentes de IAF (Spinewine *et al.*, 2007).

Neste contexto, os idosos destacam-se como os utentes mais propensos à ocorrência de interações entre fármacos, bem como entre alimentos e fármacos, o que pode modificar a actividade terapêutica esperada. Nesta faixa etária, existem várias funções fisiológicas alteradas decorrentes do próprio processo de envelhecimento, as quais modificam a biodisponibilidade, a distribuição, a metabolização, o tempo de semi-vida e a excreção do fármaco. Para além destes fenómenos, o recurso usual à politerapia, relacionado com as patologias comuns dos idosos (e.g. artrite/reumatismo, patologias cardíacas/psíquicas), fazem deste grupo um alvo especial de intervenções nutricionais e farmacoterapêuticas a longo prazo (Genser, 2008).

Na mesma linha de ideias, é fundamental enunciar o álcool etílico, como sendo a droga mais utilizada e abusada no mundo, a qual influencia o estado nutricional individual e o processo farmacoterapêutico, sendo também responsável por graves consequências (e.g., acidentes de trânsito ou de trabalho, hepatopatias e quadros de dependência grave) (McCabe *et al.*, 2003).

De igual forma, estão documentadas inúmeras interações entre plantas medicinais e fármacos. Embora a importância da maioria destas interações seja incerta e careça de fundamentos clínicos, algumas delas, particularmente as interações com hipericão, podem interferir com a terapêutica farmacológica instituída (Izzo e Ernst, 2001).

A segurança da utilização dos produtos à base de plantas é muitas vezes considerada como inerente à sua origem natural, sendo frequente a despreocupação em relação à utilização destes produtos. Contudo, esta visão é uma simplificação perigosa, visto as plantas medicinais poderem estar associadas a RA, quando administradas concomitantemente com fármacos (Izzo e Ernst, 2001).

À luz das perspectivas referidas anteriormente, para obter uma resposta terapêutica adequada, a administração quantitativa e qualitativa dos fármacos deve ser avaliada segundo os seguintes critérios: (i) os conhecimentos actualizados de interações que possam ocorrer, e (ii) a resposta individual de cada doente, atendendo à função enzimática, bem como ao regime alimentar (Sorensen, 2002).

O risco de ocorrer RA, como consequência das IAF, é reconhecido. No entanto, a prevenção e a monitorização destas IAF, como parte integrante da terapêutica, ainda é deficitária, recebendo somente a atenção devida quando as RA são graves (MacDonald *et al.*, 2009; Dallepiane *et al.*, 2008). Segundo estes autores, apesar das IAF serem frequentes e o seu tratamento inadequado resultar no insucesso terapêutico ou em RA graves, não são devidamente descritas no resumo das características dos fármacos.

Actualmente existe um consenso entre os vários profissionais de saúde (médicos, homeopatas, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas) sobre o papel da prevenção do insucesso terapêutico ou das RA graves resultantes das IAF. Todos os profissionais devem fornecer informações precisas sobre eventuais IAF, de modo a prevenir a sua ocorrência, trabalhando como equipa multidisciplinar e promovendo estratégias educacionais adequadas (San Miguel *et al.*, 2005).

Este estudo visa compilar os diversos aspectos envolvidos nas IAF e sensibilizar os profissionais de saúde para a importância de avaliar estas interações no processo de

seguimento farmacoterapêutico. A principal finalidade desta informação é garantir o sucesso terapêutico, alertando para a necessidade de um conhecimento mais aprofundado das IAF e da sua importância para a educação e aconselhamento dos doentes.

A motivação para seleccionar este tema relaciona-se com o facto de, quer como estagiário em farmácia de oficina quer como utente vulgar dentro da comunidade, e mesmo a nível de casos familiares, constatar diversas situações de dúvidas relacionadas com a melhor hora para a administração de fármacos, associação de fármacos a dietas ou outros fármacos. Despertando deste modo a necessidade de procura de um maior nível de conhecimentos que possam ser divulgados entre os diversos prestadores de cuidados de saúde.

Como metodologia foi utilizada a revisão bibliográfica, tendo como fontes essencialmente livros e artigos de referência na área. Efectuou-se uma pesquisa aprofundada no PubMed, usando como palavras-chave “fármaco”, “alimento”, “interacção”, “álcool” e “plantas”.

O presente trabalho de investigação está estruturalmente dividido em nove capítulos. O primeiro capítulo apresenta um carácter introdutório, consistindo numa abordagem geral à temática em questão, com o objectivo de contextualizar e tornar perceptível o estudo realizado. No segundo capítulo são abordados aspectos gerais da interacção entre alimentos e fármacos, classificando as interacções e enunciando os diversos factores intervenientes nas mesmas. No terceiro capítulo destaca-se as IAF mais conhecidas, distribuídas pelos sistemas/aparelhos fisiológicos. O quarto capítulo refere-se às interacções entre o álcool e fármacos, sendo as interacções entre plantas medicinais e fármacos posteriormente expostas no quinto capítulo. No sexto capítulo apresentam-se breves referências quanto à Farmacovigilância. No sétimo capítulo é realizada uma abordagem a uma faixa etária específica (idosos) como sendo um grupo de risco das IAF. Finalmente, segue-se a conclusão final e as referências bibliográficas do trabalho.

II. Aspectos Gerais da Interação entre Alimentos e Fármacos

2.1. Interações entre Alimentos e Fármacos

A administração de certos fármacos, conjuntamente com a ingestão de determinados alimentos, pode influenciar o sucesso terapêutico por favorecer a ocorrência de IAF, com resultado favorável ou desfavorável para o doente.

Uma IAF define-se como a modificação dos efeitos farmacológicos do fármaco, por ingestão prévia ou concomitante de alimentos (Ramos *et al.*, 2007). Segundo este autor, a definição engloba de igual forma as interações que resultam em alterações na biodisponibilidade dos nutrientes, por administração concomitante de determinados fármacos, ou na modificação da actividade de um fármaco em consequência do estado nutricional do doente.

A modificação do efeito farmacológico, induzida por acção dos alimentos/nutrientes, pode ocorrer por interferência destes em qualquer etapa do trajecto farmacocinético do fármaco ou ao nível da farmacodinâmica. Os efeitos das IFA apresentam grande variabilidade, sendo dependentes de vários factores, designadamente: (i) do regime alimentar, (ii) da terapêutica medicamentosa administrada, e (iii) da integridade estrutural e funcional do indivíduo (Ramos *et al.*, 2007).

2.2. Classificação das Interações entre Alimentos e Fármacos

Segundo Yaheya e Ismail (2009), nem toda a acção dos fármacos é afectada directamente pelos alimentos, mas sim pela administração concomitante com os alimentos. Os mesmos autores enunciam que as IAF dependem de uma variedade de factores intervenientes, tais como: (i) características do fármaco, da dose e da forma farmacêutica (dependem das propriedades físico-químicas, da formulação, da dosagem e da actividade farmacológica do fármaco); (ii) dieta e estado nutricional (depende da alimentação e da distribuição de nutrientes e outros componentes dos alimentos); e (iii) estado fisiopatológico (depende das características individual do doente).

As IAF podem ser classificadas de acordo com diversos critérios, por exemplo: (i) local onde se produz a interacção; (ii) tempo durante o qual se observa os efeitos da interacção (IAF imediata ou retardada); (iii) efeito final benéfico ou prejudicial ao doente.

No âmbito da presente monografia, aborda-se a influência dos alimentos e/ou nutrientes no mecanismo de acção dos fármacos. Neste caso, classificam-se as interacções em IAF de natureza farmacocinética e IAF de natureza farmacodinâmica.

2.2.1. Interações de Natureza Farmacocinética

O fenómeno de interacção de natureza farmacocinética pode ocorrer antes ou durante a absorção gastrintestinal (GI), no decorrer do processo de distribuição e armazenamento nos tecidos, no processo de biotransformação ou mesmo durante a etapa de excreção.

Desta forma, os alimentos são susceptíveis de influenciar os processos de dissolução, de absorção, de distribuição, de metabolização e de excreção do fármaco, podendo alterar a sua concentração no organismo. Na presença de uma IAF, a concentração do fármaco no local de acção está aumentada se a interacção: (i) promover a absorção do fármaco, (ii) reduzir a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, (iii) diminuir os mecanismos de eliminação do fármaco, ou (iv) aumentar a formação dos metabolitos activos do fármaco. Por outro lado, uma diminuição da concentração do fármaco verifica-se se ocorrerem mecanismos contrários. Para além dos efeitos de aumento ou diminuição da concentração do fármaco, a sua biodisponibilidade pode ser simplesmente adiada (Sámano *et al.*, 2004).

2.2.1.1. Influência dos Alimentos na Absorção de Fármacos

As IAF farmacocinéticas mais significativas são causadas por alterações na etapa de absorção do fármaco motivadas por: (i) reacções físico-químicas entre o fármaco e o alimento (e.g., de complexação, de adsorção, alterações no pH GI); ou (ii) uma resposta fisiológica à ingestão de alimentos (e.g., a velocidade de esvaziamento gástrico, a

motilidade intestinal, as secreções digestivas e a metabolização pré-sistémica de fármacos) (Schmidt e Dalhoff, 2002).

A modificação da velocidade de esvaziamento gástrico é o principal factor interveniente na absorção de fármacos, podendo provocar o atraso, a redução, o aumento ou a antecipação desta etapa. Perante este facto, e sendo no intestino delgado onde se processa preferencialmente a absorção da maioria dos fármacos, qualquer factor que atrase o esvaziamento gástrico, provoca um atraso na sua absorção. A retenção do conteúdo gástrico é benéfica no caso de fármacos ácidos ou pouco solúveis, na medida em que possibilita a melhor dissolução deste tipo de fármaco no estômago e posterior absorção. Por outro lado, a retenção do conteúdo gástrico pode reduzir a biodisponibilidade de fármacos lábeis em meio ácido (e.g., algumas penicilinas) (Ramos *et al.*, 2007).

Regra geral, os alimentos originam uma diminuição na absorção do fármaco, quando este apresenta uma baixa permeabilidade e uma elevada solubilidade, devido a um contacto condicionado com a mucosa do tracto GI (e.g., a azitromicina) (Vilaplana, 2002). De modo inverso, os fármacos com baixa solubilidade e elevada permeabilidade são positivamente afectados pela presença simultânea de alimentos no estômago, uma vez que o aumento do tempo de permanência no tracto GI permite que uma maior percentagem do fármaco se solubilize no estômago antes de chegar ao intestino (Ramos *et al.*, 2007).

As tetraciclinas são exemplos de fármacos que sofrem uma redução pronunciada na absorção quando administrados concomitantemente com determinados alimentos. Estes compostos formam complexos não absorvíveis com iões divalentes ou trivalentes (por reacções de complexação/quelação), particularmente abundantes em alimentos ou em bebidas contendo cálcio (e.g., o queijo, o leite, os iogurtes), e em alimentos fortificados com ferro (e.g., alguns cereais) (McCabe *et al.*, 2003).

É frequente assumir que o alimento reduz a absorção dos fármacos. No entanto, os fármacos lipófilos são, em muitos casos, mais eficazmente absorvidos quando administradas juntamente com uma refeição rica em gordura. Este facto justifica-se,

quer pelo atraso no esvaziamento gástrico e diminuição da motilidade intestinal, promovendo um maior tempo de contacto com a superfície absorvente, quer pelo efeito estimulante sobre as secreções GI, facilitando a dissolução de fármacos lipossolúveis (e.g., a griseofulvina e a espironolactona) (McCabe *et al.*, 2003).

2.2.1.2 Influência dos Alimentos nos Diferentes Locais do Tubo Digestivo

Boca

Os fármacos quando administrados após ou durante as refeições apresentam um contacto mais íntimo com a saliva, facilitando a dissolução de fármacos com características básicas (excepto as formas galénicas gastro-resistentes) (Ramos *et al.*, 2007).

Em jejum, o papel da secreção salivar é negligenciável. Atendendo a este facto, os fármacos para mastigar, chupar ou de administração sub-lingual devem ser administrados preferencialmente em jejum (Ramos *et al.*, 2007).

Esófago

Os fármacos irritantes potencialmente responsáveis por erosões na mucosa esofágica devem ser administrados durante as refeições ou com uma grande quantidade de água (e.g., o ácido acetilsalicílico (AAS), as tetraciclinas, a clindamicina, os sais de ferro), evitando um contacto directo entre o fármaco e a mucosa (Ramos *et al.*, 2007).

Estômago

No estômago processa-se a desagregação da forma galénica com consequente libertação do fármaco (excepto no caso das preparações gastro-resistentes), possibilitando a absorção do mesmo. Desta forma, quando o fármaco é administrado em jejum, o reduzido teor de suco gástrico dificulta a dissolução do mesmo. Adicionalmente, se o medicamento é administrado sem água ou com pouca água, a sua elevada viscosidade atrasa o trânsito GI, permanecendo durante mais tempo em contacto com a mucosa do

estômago, podendo ocorrer: (i) a destruição de substâncias lábeis, (ii) o atraso na absorção a nível intestinal, e (iii) a possibilidade de irritação gástrica (Ramos *et al.*, 2007).

Intestino

O intestino delgado reúne as condições mais favoráveis para a absorção de substâncias medicamentosas, tais como: (i) a grande variabilidade de zonas de pH, o que favorece a absorção; (ii) a elevada superfície de absorção; (iii) a elevada vascularização.

2.2.1.3 Natureza das Interações que Influenciam a Absorção

a) Interações resultantes de reacções físico-químicas entre os fármacos e os componentes da dieta

Neste tipo de interacção incluem-se as reacções de complexação, de quelação e de adsorção, as interacções originadas por alterações no pH GI, as interacções devidas ao aumento da solubilidade promovido por componentes específicos da dieta e as interacções baseadas num mecanismo de oxidação/redução (REDOX) (Ramos *et al.*, 2007).

Complexação ou quelação do fármaco com componentes específicos do alimento

A quelação é um factor adicional que influencia o processo de absorção do fármaco. Esta reacção consiste na formação de um complexo insolúvel entre alguns componentes da dieta, especialmente catiões divalentes ou trivalentes (por exemplo, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} e Zn^{2+}) e os fármacos. O complexo formado é menos solúvel e, portanto, a absorção do nutriente e do fármaco está diminuída (por exemplo, os antibióticos da classe das tetraciclina, das quinolonas e algumas cefalosporinas de administração oral) (McCabe *et al.*, 2003).

Adsorção

No fenômeno de adsorção, uma substância sólida fixa outras substâncias à sua superfície, sem a presença de ligações covalentes, dependendo fundamentalmente do conteúdo em fibras e pectina da dieta (Ramos *et al.*, 2007). De acordo com estes autores, os minerais catiónicos multivalentes (e.g., o ferro e o cálcio) têm a capacidade para adsorver alguns fármacos (e.g., a digoxina, a lovastatina e o sucralfato), dificultando no acesso do fármaco à superfície da mucosa GI, com a consequente diminuição da biodisponibilidade.

Interações causadas por modificações do pH gastrintestinal

A presença de alimento no estômago, além de provocar uma mudança no pH do conteúdo gástrico, promove um atraso no esvaziamento gástrico e, portanto, uma extensão na persistência do fármaco no estômago (Sámano *et al.*, 2007).

Atendendo à influência do valor de pH do meio no estado de ionização das moléculas e, conseqüentemente, na dissolução e posterior absorção, qualquer situação que origine alteração do pH ácido do estômago é susceptível de alterar o perfil de absorção de fármacos facilmente ionizáveis.

Perante estas circunstâncias, a presença de alimentos tem um efeito negativo na absorção de fármacos de natureza ácida, uma vez que aumenta o grau de ionização destes compostos por aumento da alcalinidade do meio, tornando-os menos lipossolúveis e, conseqüentemente, diminuindo a sua absorção (e.g. o ácido nalidíxico, os anticoagulantes orais, o AAS e as sulfamidas) (Ramos *et al.*, 2007). Por outro lado, os fármacos de natureza básica fraca, tais como o meprobamato, são melhor absorvidos ao nível do estômago, quando administrados com alimentos, pois um valor de pH mais alcalino no estômago, aumenta a proporção de fármaco na forma não ionizada (Sámano *et al.*, 2007).

Aumento da solubilidade dos fármacos devido à presença de alimentos

Segundo Lasheras (2003), a administração de certos fármacos com os alimentos pode, em alguns casos, ser benéfica para o doente, na medida em que a sua biodisponibilidade está aumentada (e.g., na griseofulvina e na espironolactona). Esta interação físico-química está intimamente relacionada com o efeito estimulante do alimento nas secreções GI, tais como sais biliares, podendo facilitar a dissolução de fármacos lipossolúveis e a sua posterior absorção.

Contudo, o aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos nem sempre se traduz num resultado benéfico. Exemplo disto é a administração de anti-helmínticos de largo espectro (e.g., o albendazol e o mebendazol) com refeições ricas em gordura, podendo surgir fenómenos de toxicidade (Ramos *et al.*, 2007).

Interações baseadas num mecanismo REDOX

Dentro deste grupo de interações destaca-se o efeito que pode exercer, por exemplo, os alimentos ricos em vitamina C na absorção de ferro. Este mineral é absorvido somente se estiver no estado de oxidação II. O ácido ascórbico, devido ao seu carácter redutor, pode facilitar a transformação de Fe^{3+} a Fe^{2+} favorecendo, por conseguinte, a sua absorção (Sámano *et al.*, 2007).

b) Interações resultantes da interferência dos alimentos nos processos fisiológicos

Os processos fisiológicos mais usualmente afectados pela presença de alimentos são: (i) a velocidade de esvaziamento gástrico; (ii) a motilidade intestinal; (iii) as secreções GI e (iv) a metabolização pré-sistémica de fármacos.

Modificação da velocidade de esvaziamento gástrico

A influência dos alimentos no tempo de esvaziamento gástrico é, provavelmente, o factor mais importante para explicar as modificações na absorção de fármacos pois, regra geral, os alimentos promovem um atraso no esvaziamento gástrico e,

consequentemente, um atraso na absorção dos fármacos a nível intestinal (Ramos *et al.*, 2007).

Na maioria das circunstâncias, o atraso do esvaziamento do conteúdo gástrico não é acompanhado de um decréscimo na quantidade total absorvida, pois apenas os fármacos lábeis em meio ácido podem sofrer redução da biodisponibilidade (e.g. algumas penicilinas, a eritromicina e a levodopa) (Ramos *et al.*, 2007). Pelo contrário, de acordo com a mesma referência, uma retenção do conteúdo gástrico pode ser benéfica em algumas situações, como por exemplo, no caso de fármacos básicos (e.g., a nitrofurantoína, a hidralazina, a hidroclorotiazida, as sulfamidas), uma vez que incrementa a sua dissolução.

O efeito exercido pelos alimentos no esvaziamento gástrico, e consequentemente na absorção dos fármacos, não pode ser considerado uniforme para todos os casos, mas depende de um conjunto de características quer do fármaco quer do próprio alimento. Deste modo, as dietas que apresentam uma proporção elevada de macronutrientes, principalmente de aminoácidos e gordura, e com concentrações elevadas de sal ou de açúcar, ou com uma acidez elevada, originam um maior atraso no esvaziamento gástrico do que as dietas ligeiras ou líquidas (Dakovic-Svajcer, 2002). Similarmente, os alimentos quentes são evacuados mais lentamente que os frios

Modificação da motilidade gastrintestinal

Geralmente, a presença de alimentos no tracto GI estimula os movimentos. Uma refeição abundante apresenta um grau de incremento na motilidade GI superior a uma refeição ligeira (Sámano *et al.*, 2007).

No caso de fármacos pouco solúveis no estômago, o aumento da motilidade GI favorece a mistura com as secreções gástricas, aumentando a dissolução e posterior absorção do fármaco. Por outro lado, se os fármacos se dissolvem no estômago, e se são absorvidos no intestino delgado, o tempo de permanência no intestino é um factor decisivo para o seu aproveitamento (Sámano *et al.*, 2007). Deste modo, se o trânsito GI é demasiado rápido, a absorção do fármaco pode ser incompleta

Neste caso, a influência dos alimentos na motilidade GI reflecte-se em termos de magnitude na biodisponibilidade dos fármacos, sendo pouco importante a sua influência na velocidade de absorção dos mesmos (Ramos *et al.*, 2007).

Modificação das secreções gastrintestinais

A presença de alimentos no tracto digestivo, especialmente alimentos ricos em gordura, estimula as secreções GI, de origem pancreática e biliar, essenciais para a digestão dos alimentos e dissolução dos fármacos. Desta forma, os ácidos e os sais biliares, pelas suas propriedades tensioactivas, auxiliam na solubilização favorecendo a absorção de fármacos lipossolúveis (Ramos *et al.*, 2007).

Modificação da metabolização pré-sistémica de fármacos

O fármaco, antes de atingir a circulação sistémica, pode sofrer uma metabolização a nível hepático ou intestinal, podendo esta ser afectada pela ingestão de alimentos. De um modo geral, é possível afirmar que uma refeição aumenta o fluxo sanguíneo hepático, aumentando a velocidade de passagem dos fármacos pelos pontos de biotransformação. Como consequência da redução do efeito de 1ª passagem (metabolismo antes de atingir a circulação sanguínea) dá-se um aumento da biodisponibilidade do fármaco (e.g., do propanolol, da lidocaína e da amitriptilina) (Ramos *et al.*, 2007).

2.2.1.4. Influência dos Alimentos na Distribuição dos Fármacos

Uma vez absorvidos, os fármacos são distribuídos para os locais de acção através da corrente sanguínea, podendo circular na forma livre, ligado a células sanguíneas ou a proteínas plasmáticas. No entanto, apenas o fármaco na forma livre difunde-se através da parede capilar e exerce o seu efeito farmacológico.

De acordo com Ramos e colaboradores, o sistema molecular de transporte do fármaco é saturável e a sua ligação às células e às proteínas plasmáticas ocorre através de ligações reversíveis, dependendo da afinidade. Atendendo a este facto, é possível diferenciar dois

tipos de interações: (i) deslocamento do fármaco por um nutriente na sua ligação às proteínas plasmáticas, ou (ii) déficit de proteínas plasmáticas por uma alimentação inadequada. Independentemente do mecanismo da interação, o resultado traduz-se num aumento da fracção livre do fármaco a nível sanguíneo, podendo ocorrer fenómenos tóxicos.

Os fármacos mais afectados são os que se ligam às proteínas plasmáticas numa proporção elevada (e.g., a fenitoína e a varfarina). Em terapias com a varfarina, se o doente apresentar um estado de hipoproteïnemia, nomeadamente devido a uma dieta pobre em proteínas, o nível de varfarina livre no plasma é maior. Nestas circunstâncias, o efeito anticoagulante da varfarina está aumentado e pode ocorrer um aumento do tempo de protrombina (Ramos *et al.*, 2007).

2.2.1.5. Influência dos Alimentos na Metabolização dos Fármacos

A influência da dieta na metabolização/biotransformação dos fármacos apresenta-se como uma das IAF de maior relevância clínica. Este tipo de interação resulta fundamentalmente da interferência ao nível do sistema enzimático citocromo P-450 (CYP) que, ao sofrer influência dos nutrientes, pode resultar numa inibição ou indução enzimática (Martin, 2001).

As IAF no processo de metabolização dos fármacos devem-se a três razões principais: (i) o alimento fornece o substrato necessário para a síntese e actividade de enzimas responsáveis pelo metabolismo; (ii) a alimentação provoca alterações no fluxo de sangue esplénico-hepático, e (iii) os alimentos provocam a indução ou inibição de alguns sistemas enzimáticos (Anderson e Greenblatt, 2002). Desta forma, a deficiência ou excesso de certos nutrientes em determinadas dietas pode causar uma alteração nos processos enzimáticos da metabolização dos fármacos (Montoro e Salgado, 1999).

No caso de dietas hipocalóricas, pode ocorrer a catabolização das proteínas tecidulares para a obtenção de energia, produzindo-se um decréscimo na concentração das enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos. Como resultado, produz-se uma diminuição do processo de metabolização do fármaco, aumentando a sua

biodisponibilidade e, conseqüentemente, o risco de ocorrência de fenômenos de toxicidade. Por outro lado, se a dieta ingerida é hiperproteica, produz-se um aumento na concentração das enzimas metabolizadoras dos fármacos, o que pode originar uma diminuição da biodisponibilidade dos fármacos (McCabe *et al.*, 2003).

Na administração oral, a circulação entero-hepática exerce um papel fundamental na farmacocinética do fármaco. Alguns fármacos são metabolizados durante a primeira passagem pelos sistemas enzimáticos antes do transporte para a circulação. De forma geral, uma refeição hiperproteica aumenta a velocidade de fluxo de sangue para o fígado e, conseqüentemente, aumenta o metabolismo dos fármacos sujeitos a este processo. Este aumento da metabolização origina alterações na concentração de fármaco disponível, podendo alterar a sua eficácia terapêutica, bem como as reacções adversas associadas (McCabe *et al.*, 2003).

2.2.1.6. Influência dos Alimentos na Excreção dos Fármacos

Os fármacos são excretados maioritariamente pela via renal, sendo que o principal modificador do processo excretor é o pH da urina. O pH urinário é susceptível de influenciar a eliminação dos fármacos e alterar o processo de reabsorção tubular dos ácidos e bases fracas, por alteração do grau de ionização. Deste modo, quando o pH da urina é ácido, verifica-se uma acção mais prolongada dos ácidos fracas, uma vez que o fármaco apresenta-se na sua forma não ionizada, aumentando a sua reabsorção a nível tubular. Fenómeno semelhante ocorre com as bases fracas, se a urina apresentar um pH mais alcalino (Yaheya e Ismail, 2009).

A capacidade que os alimentos apresentam para alterar o pH urinário influencia o processo de excreção dos fármacos, existindo alimentos acidificantes (e.g., a carne de aves, o peixe, as uvas, o pão e o queijo) e alimentos alcalinizantes (e.g., os frutos (excepto as uvas), os legumes (excepto milho e as lentilhas), o leite, as natas e a manteiga) (Santos e Ramos, 2005).

Ao nível da influência da dieta no processo de excreção do fármaco é de referenciar também a interacção entre o sal (NaCl) e os sais de lítio devido ao efeito competitivo na

reabsorção tubular. O consumo de alimentos ricos em sal pode diminuir o efeito farmacológico do fármaco, pois o sódio facilita a excreção urinária dos sais de lítio. Considerando este fenómeno, é importante evitar alterações bruscas no consumo de sal, uma vez estabelecida a dose eficaz dos sais de lítio (Sámano *et al.*, 2007).

2.2.2. Interações de Natureza Farmacodinâmica

As interações farmacodinâmicas ocorrem quando os fármacos e os alimentos partilham o mesmo local de acção ou, actuando em locais diferentes, afectam a mesma actividade fisiológica. No entanto, este tipo de interações são pouco frequentes pela própria natureza de cada interveniente, tendo o fármaco e o alimento finalidades e destinos diferentes no organismo.

As interações IAF de natureza farmacodinâmica produzem mudanças na resposta farmacológica do doente aquando da combinação fármaco-alimento, não alterando a farmacocinética do fármaco nem a biodisponibilidade dos nutrientes. Estas interações podem ocorrer ao nível dos receptores farmacológicos, por sinergias funcionais e por alteração nos sistemas de transporte celular, podendo resultar uma acção agonista ou antagonista (Sámano *et al.*, 2004).

Das diversas interações farmacodinâmicas conhecidas, existem duas que se destacam pelo impacto clínico que exercem ao nível do bem-estar e da saúde do doente. Trata-se da interacção entre os inibidores da monoaminoxidase (IMAO's) e as aminas biogénicas, e da interacção entre os anticoagulantes orais e a vitamina K (Yaheya e Ismail, 2009).

A vitamina K é um nutriente muito abundante em certos alimentos como a aveia, o trigo, o fígado ou os espinafres. Este composto antagoniza o efeito de prolongamento do tempo de protrombina dos anticoagulantes orais. Desta IAF específica pode resultar o insucesso da terapêutica anticoagulante com complicações graves para o doente (Santos e Ramos, 2005).

Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do Farmacêutico

A presença de elevadas quantidades de tiramina em alguns alimentos e bebidas (e.g., nas bebidas alcoólicas fermentadas, nos queijos curados e fermentados, nas carnes fumadas) interfere com o tratamento crónico com os IMAO's. A tiramina é geralmente metabolizada pelas monoaminoxidases intestinais e hepáticas que, ao serem inibidas, aumentam a quantidade de tiramina no sangue. Actuando como simpaticomimético indirecto, pode originar graves crises hipertensivas que, em situações limite, podem culminar em hemorragia cerebral e coma (Santos e Ramos, 2005).

Apesar da sua expressão ser reduzida, é importante referir um outro exemplo deste tipo de interações, o caso do consumo de sal concomitantemente com a administração de fármacos anti-hipertensivos, cuja ingestão conjunta produz um aumento na pressão arterial sistólica e diastólica (Yaheya e Ismail, 2009).

Finalmente, o uso concomitante de álcool e fármacos que actuam no sistema nervoso central (SNC), como as benzodiazepinas, os antidepressivos, os antipsicóticos, é susceptível de provocar alterações graves a nível do SNC (Yaheya e Ismail, 2009).

III. Interações entre Alimentos e Fármacos

3.1. Fármacos Anti-Infeciosos

Dentro da classe dos fármacos anti-infecciosos destacam-se os antibacterianos, usados no tratamento de infecções de origem bacteriana; os antifúngicos, no caso de infecções causadas por fungos; e os antiparasitários, no caso de infecções por parasitas.

Tabela 1. Interações antibacterianos/alimentos (adaptado de Ramos *et al.*, 2007; Leibovitch *et al.*, 2004; Schmidt e Dalhoff, 2002).

	Fármacos	Alimentos	Mecanismos	Efeitos/ Recomendações
Antibacterianos	Amoxicilina (Penicilinas - Aminopenicilinas)	Refeição regular	↑ degradação da molécula (ácido-lábil) pelo atraso no esvaziamento gástrico	↑ risco de falha terapêutica Administrar 30 min antes ou 2 h após refeições
	Cefaclor (Cefalosporina)	Refeição regular	↓ contacto com a mucosa absorvente - ↓ biodisponibilidade	Administrar 30 min antes ou 2 h após refeições
	Tetracilina (Cloranfenicol e Tetraciclina)	Refeição regular	Retarda o esvaziamento gástrico; ↓ dissolução - ↓ absorção	Administrar 30 min antes ou 2 h após refeições
		Leite, alimentos ricos em Fe ²⁺ , Ca ²⁺	↓ absorção (complexo insolúvel entre o fármaco e os catiões divalentes)	Administrar 30 min antes ou 2 h após refeições
	Azitromicina (Macrólidos)	Refeição regular	↑ degradação da molécula (ácido-lábil) pelo atraso no esvaziamento gástrico	Administrar 30 min antes ou 2 h após refeições
	Quinolonas - Ciprofloxacina	Alimentos ricos em Fe ²⁺ Ca ²⁺	↓ absorção (complexo insolúvel entre o fármaco e os catiões divalentes)	Administrar 30 min antes ou 2 h após refeições
	Isoniazida (Antituberculosos)	Refeição Regular	Retarda o esvaziamento gástrico; ↑ pH gástrico; ↓ solubilidade e absorção	Cefaleias, rubor facial, visão desfocada e picadas nos olhos;
	Alimentos ricos em histamina	Inibe a enzima histaminase; ↑ absorção de histamina	Evitar a ingestão de alimentos ricos em histamina	

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

Tabela 2. Interações antifúngicos/alimentos e anti-parasitários/alimentos (adaptado de Ramos *et al.*, 2007; Leibovitch *et al.*, 2004; Schmidt e Dalhoff, 2002).

	Fármacos	Alimentos	Mecanismos	Efeitos/Recomendações
Antifúngicos	Itraconazol	Refeição regular	↓ pH - ↑ a solubilidade da molécula	↑ biodisponibilidade; Administrar com as refeições
	Griseofulvina	Refeição hiperlipídica	↑ secreção biliar - ↑ dissolução e absorção	Administrar com as refeições, de preferências ricas em gordura
Antiparasitários	Albendazol, mebendazol	Refeição hiperlipídica	↑ as secreções gástricas - ↑ solubilidade da molécula;	Administrar com as refeições, de preferências ricas em gordura
Antivíricos	Saquinivir	Refeição regular;	↑ pH - ↑ dissolução e absorção;	↑ Concentrações plasmáticas; Administração durante ou logo após as refeições
		Sumo de toranja;	Inibição da CYP450 - ↓ efeito de primeira passagem; ↑ biodisponibilidade;	Evitar administração com sumo de toranja
		Suplementos de alho;	Não está estabelecido;	Supressão dos suplementos de alho

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

3.2. Fármacos com Acção no Sistema Nervoso Central (SNC)

Dos fármacos que actuam directamente no SNC destacam-se: os antiparkinsoníacos, os antiepilépticos/anticonvulsivantes, os psicofármacos e os analgésicos.

Tabela 3. Interações de fármacos intervenientes no SNC/alimentos (adaptado de Ramos *et al.*, 2007; Leibovitch *et al.*, 2004; Schmidt e Dalhoff, 2002).

	Fármacos	Alimentos	Mecanismos	Efeitos/Recomendações
Antiparkinsoníacos	Levodopa	Refeição hiperprotéica	Competição com aminoácidos (absorção intestinal e penetração na barreira hematoencefálica)	Pode inibir o efeito terapêutico; Administrar com dietas hipoproteicas – evitar a irritação da mucosa gástrica; Evitar dietas hiperprotéicas;
		Piridoxina (Vit. B6)	Descarboxilação da levodopa - ↓ níveis plasmáticos	Evitar suplementos vitamínicos contendo vitamina B6 durante os tratamentos.
Antiepilépticos e Anticonvulsivantes	Carbamazepina	Dieta regular	↑ secreção biliar - ↑ solubilidade	↑ biodisponibilidade do fármaco; Administrar com as refeições;
		Sumo de toranja	Inibe o mecanismo de 1ª passagem - ↑ biodisponibilidade;	Toxicidade; Evitar administração concomitante sumo de toranja;
	Fenitoína	Refeição regular e dieta hiperlipídica	Retarda esvaziamento gástrico; ↑ produção de bñlis - ↑ dissolução e absorção;	Administrar com as refeições ou com leite para aumentar a absorção e prevenir irritação GI;
		Ácido fólico (Vit. B9) e Piridoxina	↑ metabolização	Evitar suplementos vitamínicos contendo vitamina B9 e B6 durante os tratamentos.

Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do Farmacêutico

Psicofármacos	Diazepam (Ansiolítico, Sedativo, Hipnótico)	Refeição regular Sumo de toranja	↑ secreções gástricas; ↑ dissolução e absorção; Inibe o mecanismo de 1ª passagem - ↑ biodisponibilidade;	Sem alterações significativas no efeito terapêutico; Potencia o efeito depressor do fármaco; Evitar administração com sumo de toranja;
	Amitriptilina (Antidepressivo)	Refeição regular	↑ circulação portal - ↓ metabolização pré- sistémica	Manter o mesmo padrão de consumo ao longo do tratamento
Analgésicos	Ácido Acetilsalicílico (AINE)	Refeição regular; leite; vegetais;	Modifica pH gástrico; ↓ solubilidade; ↓ velocidade e a extensão da absorção;	Apesar da diminuição da absorção, administrar com alimentos para ↓ irritação gástrica
	Paracetamol	Dietas hiperlipídicas	↓ libertação e a dissolução; ↓ velocidade e a extensão da absorção	Administrar 30 minutos antes ou 2h após as refeições

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

3.3. Fármacos com Acção no Aparelho Cardiovascular

Como fármacos intervenientes no aparelho cardiovascular destacam-se os cardiotónicos, os antiarrítmicos, os antihipertensores e os antideslipidémicos.

Tabela 4. Interações de fármacos com acção no aparelho cardiovascular /alimentos (adaptado de Ramos *et al.*, 2007; Leibovitch *et al.*, 2004; Schmidt e Dalhoff, 2002).

	Fármacos	Alimentos	Mecanismos	Efeitos/Recomendações
Cardiotónicos	Digoxina (Digitálico)	Refeição rica em fibras	Adsorção entre o fármaco e as fibras - ↓ absorção e biodisponibilidade	Evitar a administração concomitante

Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do Farmacêutico

Antiarrítmicos	Amiodarona	Sumo de toranja	Inibição metabolização pré-sistémica - ↑ absorção;	↑ efeitos tóxicos; Evitar a ingestão de sumo de toranja
Antihipertensores	Hidroclorotiazida (Diuréticos – Tiazidas)	Refeições hiperlipídicas	Atrasa o esvaziamento gástrico; ↑ secreções GI - ↑ solubilidade	↑ absorção; Administrar juntamente com as refeições
	Furosemida (Diuréticos da ansa)	Refeição regular	↓ contacto com a mucosa absorvente; ↓ velocidade e quantidade total absorvida;	Administrar 30 minutos antes ou 2 h depois das refeições.
	Amilorida e Espironolactona (Diuréticos poupadores de K ⁺)	Refeição rica em potássio	Inibe a reabsorção de sódio e consequentemente inibe a perda de potássio.	Risco de hipercaliémia; Evitar a ingestão de alimentos ricos em potássio
	Captopril e Perindopril (IECA's)	Refeição regular	↓ absorção; ↓ efeito terapêutico;	Administrar 30 minutos antes ou 2 h depois das refeições.
	Felodipina e Nifedipina (Bloqueadores da entrada de cálcio)	Sumo de toranja	Inibição da CYP450 - ↓ metabolização pré-sistémica ; ↑ biodisponibilidade	Redução da pressão sanguínea; ↑ pulsação; Deve evitar-se a ingestão de sumo de toranja
	Metoprolol e Propranolol (Bloqueadores β)	Refeição regular	↑ circulação portal; ↓ metabolização pré-sistémica; ↑ biodisponibilidade.	Manter um padrão específico de administração durante todo o tratamento.
	Antidislipídicos	Lovastatina (Estatinas)	Refeição regular;	↑ dissolução - ↑ absorção
Refeições ricas em fibra			Adsorção - ↓ absorção;	↓ efeito terapêutico; Administrar com refeições de baixo teor em fibra.

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

3.4. Fármacos com Acção no Sistema Circulatório

Para o presente estudo, no que concerne aos fármacos intervenientes no sistema circulatório destacam-se os antianémicos e os anticoagulantes orais.

Tabela 5. Interações de fármacos com acção no sistema circulatório/alimentos (adaptado de Ramos *et al.*, 2007).

	Fármacos	Alimentos	Mecanismos	Efeitos/Recomendações
Antianémicos	Compostos de Ferro	Produtos lácteos, ovos, alimentos ricos em fibra, chá ou café.	Complexação - ↓ absorção	Evitar estes alimentos durante o tratamento com compostos de ferro.
Anticoagulantes Orais e Antitrombóticos	Varfarina	Alimentos alcalinizantes ou acidificantes;	Aumento ou diminuição da reabsorção tubular.	Flutuações na acção terapêutica; Manter o equilíbrio da dieta
		Refeição hipoproteica;	↑ varfarina livre no plasma	↑ efeito anticoagulante; Manter o equilíbrio da dieta
	Refeição hiperptoteica;	↓ varfarina livre no plasma	↓ efeito anticoagulante; Manter o equilíbrio da dieta	
	Dicumarol	Refeição regular;	Alcalinização do pH gástrico e ↑ secreção biliar - ↑ dissolução	↑ Absorção; Manter o equilíbrio da dieta

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

3.5. Fármacos com Acção no Aparelho Respiratório

3.5.1. Broncodilatadores e Antiasmáticos – Xantinas – Teofilina

A administração de teofilina, em formulações de libertação controlada, com refeições ricas em gordura, conduz a um aumento na concentração plasmática do fármaco, podendo originar efeitos tóxicos. Atendendo a este fenómeno, recomenda-se evitar a administração de teofilina concomitantemente com refeições hiperlipídicas. Por outro

lado, refeições com características hiperproteicas e hipoglicídicas, conduzem a um aumento do metabolismo hepático da teofilina, por estimulação de algumas isoenzimas da família CYP-450, diminuindo o tempo de semi-vida plasmático do fármaco.. Recomenda-se igualmente manter uma alimentação equilibrada, nomeadamente no que concerne ao seu teor em proteínas e hidratos de carbono (Schmidt e Dalhoff, 2002; Leibovitch *et al.*, 2004).

Durante o tratamento com teofilina, sugere-se também evitar a ingestão excessiva de café, bem como outras bebidas contendo cafeína. Esta recomendação justifica-se uma vez que uma parte da cafeína converte-se em teofilina, aumentando a sua concentração. Neste sentido, o aumento da concentração pode levar à saturação dos sistemas enzimáticos dos processos de metabolização e eliminação do fármaco, resultando em níveis séricos tóxicos (Moura e Reyes, 2002).

3.6. Fármacos com Acção no Sistema Gastrintestinal

Atendendo às IAF, neste grupo de fármacos destacam-se os antiácidos e alguns modificadores da secreção gástrica.

3.6.1. Antiácidos

O consumo prolongado e excessivo de cálcio (abundante no leite e seus derivados) concomitantemente com fármacos antiácidos pode originar concentrações séricas de cálcio elevadas por redução da sua excreção urinária. Desta forma, recomenda-se evitar a associação de antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio, com alimentos ricos em cálcio (Ramos *et al.*, 2007).

3.6.2. Modificadores da Secreção Gástrica

3.6.2.1. Bloqueadores dos Receptores H2 da Histamina – Cimetidina

A presença de alimentos no tracto GI atrasa a absorção do fármaco. Contudo, este atraso não se traduz numa diminuição da biodisponibilidade do fármaco, sendo mesmo

benéfico e recomendado, na medida em que permite a manutenção das concentrações plasmáticas terapêuticas durante todo o intervalo entre as doses (McCabe *et al.*, 2003).

3.6.2.2. Protectores da Mucosa Gástrica – Sucralfato

Os componentes proteicos da dieta têm a capacidade de se ligar ao sucralfato, diminuindo os seus efeitos GI. Desta forma, recomenda-se a administração do fármaco, pelo menos, 30 minutos antes ou 2 horas depois das refeições (Leibovitch *et al.*, 2004).

3.7. Fármacos com Acção no Aparelho Genitourinário

3.7.1. Anti-Infeciosos Urinários – Nitrofurantoína

Os alimentos promovem tanto um atraso no esvaziamento gástrico bem como a estimulação da secreção biliar. Este facto facilita a dissolução de fármacos lipófilos, contribuindo para o aumento da sua biodisponibilidade. Desta forma, recomenda-se que a administração do fármaco seja feita imediatamente após as refeições, ou no decurso das mesmas (Leibovitch *et al.*, 2004).

3.8. Hormonas e Fármacos Usados no Tratamento de Doenças Endócrinas

3.8.1. Fármacos com Acção no Metabolismo do Cálcio – Bifosfanatos

Ácido Alendrónico e Ácido Risedrónico

A absorção dos bifosfanatos é, regra geral, muito baixa (1 a 5% da dose administrada), podendo diminuir mais quando administrado conjuntamente com alimentos, especialmente se estes são ricos em cálcio. A administração destes fármacos deve ser acompanhada da ingestão de um volume de água elevado e com o estômago vazio. É aconselhável que o doente esteja em jejum nas 2 horas anteriores e durante meia hora após a toma do fármaco. O doente deve manter-se de pé, pelo menos, durante 30 minutos e, só depois deste intervalo, ingerir alimentos, para impedir a diminuição da absorção do fármaco (Ramos *et al.*, 2007).

3.9. Fármacos com Acção no Sistema Músculo-Esquelético

3.9.1. Anti-Inflamatórios Não Esteróides

3.9.1.1. Derivados do Ácido Acético – Diclofenac

A administração de diclofenac concomitantemente com os alimentos origina um atraso pouco significativo na sua absorção mas não interfere na extensão da mesma. Este atraso na absorção observa-se com a administração de uma dose única do fármaco, mas não com a administração repetida do mesmo. Desta forma, pode ser administrado antes ou após as refeições (Ramos *et al.*, 2007).

3.9.1.2. Derivados do Ácido Propiónico – Ibuprofeno

A presença de alimentos no tracto GI atrasa a absorção do fármaco, embora não interfira com a quantidade absorvida. Desta forma, recomenda-se a administração do fármaco com alimentos, no sentido de diminuir a elevada irritação gástrica que origina. Como se trata de um fármaco ácido, a elevação do pH gástrico aumenta a solubilidade do fármaco e conseqüentemente a sua absorção. Atendendo a este facto, recomenda-se a administração do ibuprofeno com leite no sentido de melhorar a sua absorção (McCabe *et al.*, 2003).

3.9.2. Tratamento da Gota – Alopurinol

O alopurinol tem como metabolito activo o oxipurinol que é eliminado por via renal. Se a dieta for hipoprotéica, a metabolização a nível tubular do oxipurinol diminui, havendo reabsorção com aumento da biodisponibilidade do fármaco. Deste modo, deve evitar-se uma redução drástica no aporte alimentar de proteínas durante o tratamento com alopurinol (Ramos *et al.*, 2007).

3.10. Fármacos Utilizados no Tratamento de Afecções Cutâneas

3.10.1 Fármacos para o Tratamento da Acne e Rosácea - Isotretinoína

A isotretinoína quando administrada conjuntamente com refeições hiperlipídicas apresenta uma solubilidade acrescida e, conseqüentemente, origina um aumento na sua biodisponibilidade. É recomendado a administração da isotretinoína de forma consistente com refeições equilibradas (Ramos *et al.*, 2007).

3.11. Imunomoduladores - Ciclosporina

A ciclosporina apresenta um aumento na biodisponibilidade quando administrada conjuntamente com os alimentos. Este incremento na biodisponibilidade resulta da estimulação da secreção biliar pelos alimentos, o que promove a sua dissolução e posterior absorção. Desta forma, recomenda-se que seja mantido o padrão de administração da ciclosporina com as refeições (McCabe *et al.*, 2003).

Uma melhoria na absorção do fármaco verifica-se também quando administrado com leite comparativamente à sua administração com sumos de fruta. Recomenda-se que após seleccionar a bebida, esta seja sempre a mesma para a administração da ciclosporina, evitando oscilações na concentração plasmática. O sumo de toranja deve ser evitado por inibir a actividade metabólica da isoenzima CYP3A4, aumentando assim a concentração plasmática da ciclosporina, verificando-se risco de nefrotoxicidade (Schmidt e Dalhoff, 2002).

IV. Interações entre Álcool e Fármacos

4.1. Considerações Gerais

O álcool é uma das substâncias psicoactivas mais consumidas pela sociedade, sendo o seu consumo estimulado em situações como festas e comemorações. Durante muito tempo, o álcool foi considerado um elixir da vida, um remédio para quase todas as doenças, como pode ser percebido pela origem do termo whisky que significa “água da vida”.

O álcool etílico é um dos solventes industriais mais importante, uma vez que tem largo emprego na indústria de adesivos, de produtos farmacêuticos e de cosméticos, de tintas, de resinas e outras, além de ser também largamente empregue como combustível nos motores de combustão interna. Porém, o que realmente preocupa é o seu consumo como componente principal das bebidas alcoólicas.

O consumo de álcool altera tanto a absorção de nutrientes, exercendo um impacto negativo no estado nutricional individual, como a actividade farmacológica de alguns fármacos administrados concomitantemente. Esta interacção baseia-se na influência do álcool nos diversos processos biológicos (McCabe *et al.*, 2003).

Perante o exposto, considera-se pertinente referir separadamente o alcoolismo crónico, consumo prolongado e regular de quantidades leves a moderadas de álcool, e o alcoolismo agudo, consumo pontual de elevada quantidade de álcool.

O alcoolismo agudo diminui o metabolismo de 1ª passagem dos fármacos resultando num aumento da absorção dos fármacos cuja influência da metabolização pré-sistémica é significativa (McCabe *et al.*, 2003). Por outro lado, segundo o mesmo autor, o consumo crónico de álcool causa mudanças bioquímicas e fisiológicas, que alteram a acção dos fármacos e a absorção de nutrientes essenciais, bem como, acelera a biotransformação dos fármacos por indução das enzimas hepáticas.

No que concerne às interações álcool-fármaco ao nível farmacodinâmico, é importante dar ênfase ao uso concomitante de álcool e fármacos que actuam ao nível do SNC, como as benzodiazepinas, os antidepressivos, os opiáceos e os antipsicóticos. Estas interações destacam-se pelo impacto clínico, pois potenciando o efeito sedativo destes fármacos podem ocorrer alterações graves ao nível do SNC, tais como, uma depressão generalizada do SNC ou até mesmo a morte (Pringle *et al.*, 2005).

Outro exemplo a considerar neste tipo de interacção é o uso concomitante de AINE's com álcool, o que também pode originar consequências graves, tais como, hemorragias e inflamações gástricas e problemas hepáticos (Pringle *et al.*, 2005).

As RA ao fármaco relacionadas com o álcool são um importante problema de saúde em indivíduos de todas as idades, mas a preocupação é especialmente relevante para os idosos. Mesmo as pequenas quantidades de álcool consumidas por uma pessoa polimedamentada e em processo de envelhecimento fisiológico são susceptíveis de originar consequências graves (Pringle *et al.*, 2005).

Muitos doentes com problemas de álcool alegam não ter recebido conselhos relativamente a certos fármacos cuja administração concomitantemente com álcool deve ser evitada. Perante este facto, subentende-se que os profissionais de saúde, partindo da negação do utente pela dependência ou uso do álcool no seu dia-a-dia, não praticam o aconselhamento farmacoterapêutico necessário para a prevenção da ocorrência das interações entre o álcool e os fármacos (Brown *et al.*, 2007). Durante as sessões de aconselhamento, os profissionais devem realçar sempre todos os factores farmacoterapêuticos relevantes.

4.2. Mecanismo de Interação Álcool - Fármaco

A área mais comum para a ocorrência de interações entre alimentos, fármacos e álcool envolve as alterações nos parâmetros farmacocinéticos. Grande parte deste tipo de interações processa-se na metabolização, pois esta etapa é fundamental para o processo de excreção dos fármacos e até, em alguns casos, para a sua activação (McCabe *et al.*, 2003).

O mecanismo de acção do álcool é muito similar ao dos fármacos, sendo que ambos são transportados pela corrente sanguínea até ao local de acção, exercendo os seus efeitos ao nível de diversos órgãos e tecidos. Os seus efeitos diminuem progressivamente, à medida que são metabolizados por acção de diversos sistemas enzimáticos, e eliminados no organismo. Desta forma, as interações entre o álcool e os fármacos podem decorrer de uma competição pelos mesmos sistemas de metabolização, ou resultarem de alterações fisiológicas e bioquímicas induzidas pelo etanol em diversos sistemas, órgãos ou tecidos (Ramos *et al.*, 2007).

4.3. Modificação do Efeito dos Fármacos pelo Álcool

As interações entre o álcool e os fármacos podem apresentar efeitos clínicos importantes que resultam de alterações na farmacocinética ou na farmacodinâmica dos fármacos, apresentando uma importância e uma intensidade diversas conforme as substâncias em causa (McCabe *et al.*, 2003).

4.3.1. Interações de Natureza Farmacocinética

Influência do Álcool na Absorção

Tem sido demonstrado que o álcool provoca alterações na absorção de nutrientes ao nível da mucosa intestinal. Apesar de estudos clínicos demonstrarem que estas alterações são mais frequentes em casos de alcoolismo crónico, tanto o alcoolismo agudo como o crónico alteram a absorção dos nutrientes, sendo também natural a sua possível influência na absorção de diversos fármacos (McCabe *et al.*, 2003).

O consumo agudo de álcool pode influenciar a acção dos fármacos de diversos modos: (i) prejudica o metabolismo de primeira passagem, resultando numa maior biodisponibilidade dos fármacos sujeitos a este processo; (ii) estimula a secreção ácida, desnaturando certos fármacos; (iii) retarda o esvaziamento gástrico, facilitando a dissolução de substâncias lipossolúveis; e, ocasionalmente, (iv) promove a absorção de substâncias que, noutras circunstâncias, não seriam absorvidas (McCabe *et al.*, 2003).

Por outro lado, o álcool pela sua capacidade de induzir a vasodilatação da mucosa intestinal e aumentar o fluxo sanguíneo contribui para o aumento excessivo na absorção de alguns fármacos (e.g., anti-helmínticos), podendo originar consequências tóxicas (Ramos *et al.*, 2007).

O álcool provoca também um atraso no esvaziamento gástrico, que normalmente origina um atraso na absorção do fármaco, o que pode resultar na falha terapêutica. Por outro lado, o atraso no tempo de esvaziamento gástrico pode ser favorável à absorção de fármacos ácidos ou pouco solúveis (Ramos *et al.*, 2007).

As bebidas com teor etílico baixo, como a cerveja e o vinho (ambas estimulantes da secreção ácida), podem conduzir à inativação de determinados fármacos ácido-lábeis. Por outro lado, as bebidas de teor etílico elevado alcalinizam o meio gástrico e prejudicam a absorção de fármacos com carácter ácido, devido ao aumento do seu grau de ionização, tornando-os menos lipossolúveis (Ramos *et al.*, 2007).

Influência do Álcool na Distribuição

O álcool pode modificar o mecanismo de distribuição de alguns fármacos por alteração na permeabilidade membranar, podendo levar à passagem de fármacos para o SNC (e.g., o diazepam, o pentobarbital e a levodopa) (Ramos *et al.*, 2007).

Também na distribuição de fármacos ou do álcool é necessário considerar, em que medida, essas substâncias se ligam às proteínas plasmáticas. Desta forma, os fármacos com maior afinidade para as proteínas plasmáticas (e.g. as benzodiazepinas, a fenitoína e a varfarina) são os mais afectados pelo consumo crónico de álcool, pois este provoca danos a nível hepático e, conseqüentemente, uma diminuição da concentração de proteínas plasmáticas (McCabe *et al.*, 2003).

Influência do Álcool na Metabolização

O efeito do álcool no metabolismo dos fármacos depende do padrão de consumo, da duração e da regularidade do mesmo, sendo necessária a distinção entre o alcoolismo agudo e o alcoolismo crónico, como já foi referido anteriormente (Ramos *et al.*, 2007).

O consumo agudo de álcool pode originar uma inibição do sistema enzimático CYP-450, prejudicando o metabolismo de primeira passagem. Tal processo pode resultar numa maior biodisponibilidade dos fármacos sujeitos a este processo, originando efeitos tóxicos associados. Como principais exemplos deste tipo de interacção citam-se a varfarina, a amitriptilina, o diazepam, a tolbutamina, o pentobarbital, a fenitoina e o meprobamato (Ramos *et al.*, 2007).

Por outro lado, o alcoolismo crónico pode promover a indução do metabolismo dos fármacos metabolizados pelo sistema enzimático CYP-450, reduzindo a biodisponibilidade dos mesmos. Como resultado pode ocorrer a diminuição da eficácia terapêutica desejada (e.g. os anti-tuberculosos) e dificuldade no ajustamento da dose terapêutica de fármacos com uma margem de segurança estreita (e.g. a fenitoina e a varfarina) (Ramos *et al.*, 2007).

Influência do Álcool na Excreção

O álcool pode modificar a actividade dos fármacos por influenciar o processo de excreção por via renal. No caso do alcoolismo agudo, a inibição da hormona antidiurética pode aumentar a eliminação de alguns fármacos. Por outro lado, no alcoolismo crónico, a retenção de água, diminui a eliminação renal de alguns fármacos, decorrendo a possibilidade de efeitos tóxicos graves (McCabe *et al.*, 2003).

4.3.2. Interações de Natureza Farmacodinâmica

Efeito Hipoglicemiante

A ingestão de elevadas quantidades de álcool apresenta um efeito hipoglicemiante (baixo nível de glicose no sangue) por interferência com o metabolismo dos hidratos de carbono. O álcool inibe a gluconeogénese, potenciando a resposta dos antidiabéticos orais e/ou da insulina perante um aporte de glicose, com a consequente dificuldade de dosagem e risco para o doente (Lionte *et al.*, 2004).

Efeito Hemorrágico

A ingestão concomitante de álcool com AINE's (e.g., o AAS) é susceptível de apresentar um risco acrescido para o surgimento de lesões GI. Tal facto pode ser justificado devido ao efeito aditivo de ambos na irritabilidade gástrica. Também é possível ocorrer um aumento na acção antiagregante plaquetária do AAS devido ao efeito adicional do seu uso concomitante com álcool (Pringle *et al.*, 2005).

Efeito Sedante

Ao nível farmacodinâmico são de salientar as interações resultantes do uso concomitante de álcool e outros depressores gerais do SNC (e.g., os antidepressivos tricíclicos, os antihistamínicos, os barbitúricos, os ansiolíticos, as tranquilizantes). Estas interações podem ser justificadas pois o álcool apresenta uma actividade depressora sobre o SNC, o que pode originar a potenciação do efeito destes fármacos sobre o centro respiratório, o que pode resultar em consequências fatais (Brown *et al.*, 2007).

4.4. Principais Interações entre o Álcool e Fármacos

Tabela 6. Interações entre o álcool e fármacos (adaptado de Ramos *et al.*, 2007; Weathermon e Crabb, 1999; Ducla-Soares, 2001).

	Fármaco	Consumo de álcool	Mecanismo	Efeitos/Recomendações
Anti-Infeciosos	Ampicilina, clindamicina, tetraciclina, doxicilina	Consumo crónico	Indução enzimática - ↓ tempo de semi-vida; Oxidação etanol - acetaldeído - reage com antibiótico (↓ [] livre no plasma)	↓ eficácia terapêutica; ↑ toxicidade hepática; Evitar o consumo de álcool com fármacos desta classe terapêutica.
Anestésicos Gerais	Propofol; Enflurano e halotano	Consumo crónico; Consumo crónico;	Indução enzimática hepática; ↑ biotransformação a metabolitos hepatotóxicos;	↓ eficácia terapêutica; Evitar o consumo de álcool; ↑ dano hepático; Evitar o consumo de álcool com fármacos desta classe terapêutica.
Antiepilépticos e Anticonvulsivantes	Fenitoína	Consumo agudo; Consumo crónico.	Inibição enzimática; ↑ metabolismo hepático;	↑ efeitos tóxicos; ↓ eficácia terapêutica; Evitar o consumo de álcool com fármacos desta classe terapêutica.
Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos	Diazepam, clobazam, nitrazepam, flurazepam, lorazepam	Consumo em simultâneo	Inibição do metabolismo; ↓ clearance hepática.	Potenciação dos efeitos farmacológicos; Depressão cardíaca e respiratória (lorazepam); Evitar o consumo de álcool.
Psicopressores e Antipsicóticos	Clorpromazina, procloroperazina e a promazina	Consumo crónico	↑ actividade depressora do SNC (efeito aditivo);	Alteração da coordenação motora e do raciocínio; Evitar o seu consumo concomitante.

Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do Farmacêutico

Antidepressivos	Amitriptilina, doxepina e a desipramina	Consumo em simultâneo	Inibição do metabolismo de primeira passagem;	Potenciação do efeito depressor sobre o SNC; Esta associação deve ser totalmente evitada.
Analgésicos, Antipiréticos e Anti-inflamatórios	AAS, AINE's (Ibuprofeno); Acetaminofeno	Consumo em simultâneo Consumo em simultâneo	Danifica a mucosa gástrica (efeito aditivo ou sinérgico); ↑ metabolitos hepatotóxicos ;	↑ risco de hemorragia gastrointestinal; Hepatotoxicidade; Evitar o consumo concomitante de álcool.
Antihipertensores	Clorotiazida; Hidralazina; Prazosina;	Consumo simultâneo ou excessivo	Pode potenciar a hipotensão ortostática;	Quedas bruscas na tensão arterial, com perigo de colapso cardíaco; Evitar ou limitar o consumo de álcool.
Anticoagulantes	Varfarina	Consumo agudo; Consumo crónico.	Inibe o metabolismo; Aumenta o metabolismo;	Aumento dos efeitos anticoagulantes; Redução do efeito anticoagulante.
Insulinas e Antidiabéticos Oraís	Insulina; Sulfonilureias (e.g. glipizida, tolbutamida), biguanidas (e.g. Metformina)	Consumo regular; Consumo regular;	Redução acção da insulina; ↑ libertação de insulina; O metabolismo de interacção não está estabelecido;	↑ efeito hipoglicemiante; Evitar ou limitar o consumo de álcool; Monitorizar os níveis de glicemia quando da sua combinação.

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

V. Interações de Plantas Medicinais com Fármacos

5.1. Considerações Gerais

A prática de fitoterapia (i.e., o estudo das plantas medicinais e o seu uso como terapêutica) tem aumentado consideravelmente ao longo dos últimos anos. A experiência e aconselhamentos populares são valorizados em relação aos ensaios clínicos, que servem como suporte para as informações sobre indicações de segurança, de qualidade e de eficácia das plantas medicinais (Alexandre *et al.*, 2005).

Estão documentadas algumas interações entre plantas medicinais e fármacos convencionais. Contrariamente às interações medicamentosas convencionais, que são geralmente familiares, previsíveis e criteriosamente documentadas, as interações entre fármacos e plantas medicinais são extremamente difíceis de prever, sendo que poucos estudos têm examinado a prevalência destas interações (Samuels *et al.*, 2008; Blalock *et al.*, 2009).

Sem mais informações sobre essas interações, os profissionais de saúde continuam a ter dificuldade na prevenção e aconselhamento dos doentes. Perante este facto, é necessário um diálogo com os doentes referente ao uso actual ou previsto de plantas medicinais, procurando evitar complicações da sua administração concomitante com fármacos com janela terapêutica estreita (e.g. a varfarina, a digixina, a ciclosporina). Para além disto, é necessário realizar estudos aprofundados, procurando um conhecimento mais alargado acerca destas interações (Samuels *et al.*, 2008; Dias e Salgueiro, 2009).

Os profissionais de saúde necessitam aceitar a responsabilidade de reavaliar a administração quantitativa e qualitativa dos fármacos concomitantemente com plantas medicinais, servindo-se para tal, de conhecimentos actualizados e clinicamente comprovados das interações que possam ocorrer. Os estudos devem basear-se na resposta individual de cada doente, segundo a função enzimática, bem como, o regime alimentar, adoptando um sistema mais diferenciado e individualizado de prescrição, para que a resposta seja a esperada (Sorensen, 2002).

5.2. Principais Interações entre Plantas Medicinais e Fármacos

O uso concomitante de fármacos fitoterápicos e a farmacoterapia é muito frequente. Nesta revisão bibliográfica pesquisou-se sobre as possíveis interações entre cinco fitoterápicos populares, o ginkgo, o hipericão, o ginseng, o alho e a valeriana com os fármacos convencionais.

5.2.1. Hipericão (*Hypericum perforatum* L.)

O hipericão é muito usado pelas suas propriedades antidepressivas. Este composto é frequentemente prescrito em diversos estados psicopatológicos que implicam tanto na depressão como na ansiedade. O hipericão, quando usado como agente único, apresenta uma taxa risco/benefício bastante favorável, tornando-o numa das plantas medicinais mais consumidas no mundo (Dias e Salgueiro, 2009).

Diversos estudos sugerem que os extractos de hipericão podem interagir com diversos fármacos incluindo os imunossupressores (e.g., a ciclosporina), os contraceptivos (e.g., o etinilestradiol), os fármacos intervenientes no sistema cardiovascular (e.g., digoxina), os fármacos intervenientes no SNC (e.g., a amitriptilina, o alprazolam e a carbamazepina), os hipoglicemiantes (e.g., a gliclazida), os antimicrobianos (e.g., a eritromicina), pela sua capacidade de aumentar a actividade das isoenzimas CYP (3A4,2E1 e 2C19) e/ou glicoproteína-P intestinal (Izzo e Ernst, 2001).

Das possíveis interações citadas é de realçar a possível influência dos extractos de hipericão no aumento da actividade da CYP3A4, a qual está envolvida no metabolismo de mais de 50% dos fármacos. Desta forma, o uso concomitante do hipericão reduz a actividade destes fármacos, podendo mesmo conduzir à falha terapêutica (e.g., o alprazolam, a ciclosporina, a varfarina, a sinvastatina, os contraceptivos orais) (Sorensen, 2002).

Além da indução da enzima CYP3A4, também foi provado que o hipericão diminui significativamente a concentração plasmática do omeprazol, por indução da enzima

CYP2C19, resultando numa diminuição significativa na concentração plasmática do fármaco (Saxena *et al.*, 2008).

5.2.2. Alho (*Allium sativum* L.)

Faz parte da crença popular que o alho apresenta efeitos benéficos a nível cardiovascular, nomeadamente na redução da pressão arterial, da redução dos lípidos sanguíneos em casos de hipercolesterolemia e da prevenção do risco de arteriosclerose (Izzo e Ernst, 2001; Dias e Salgueiro, 2009).

Nos últimos anos tem vindo a ser estudada o possível benefício do alho na actividade antitrombótica. O mecanismo proposto para este efeito baseia-se na capacidade do alho inibir a síntese de tromboxanos e, conseqüentemente, a agregação plaquetar. Através da realização de diversos estudos, não se verificou a ocorrência de um efeito aditivo resultante da administração concomitante de alho e outros anticoagulantes. No entanto, aconselha-se aos doentes em fase pré-operatória, a interrupção da utilização suplementos à base de alho pelo menos uma semana antes da intervenção cirúrgica (Dias e Salgueiro, 2009; Van den Bout-van den Beukel *et al.*, 2006).

O alho também tem sido associado à diminuição da concentração plasmática de fármacos anti-retrovirais (e.g., o ritonavir e o saquinavir). Uma possível explicação para a redução da biodisponibilidade destes fármacos é a indução da enzima CYP3A4 intestinal. É recomendada precaução quando o alho é administrado concomitantemente com esta classe de fármacos, sendo necessário realizar estudos aprofundados para determinar em que medida o alho pode originar RA (Izzo e Ernst, 2001; Dias e Salgueiro, 2009; Van den Bout-van den Beukel *et al.*, 2006).

5.2.3. Ginseng

O Ginseng é normalmente utilizado com o intuito de estimular o sistema imunitário, aumentar a resistência e capacidade física e melhorar as capacidades cognitivas (Van den Bout-van den Beukel *et al.*, 2006). Esta é uma planta bem tolerada mas foi descrita uma provável interacção entre o Ginseng e a varfarina. Contudo, apesar dos extractos de

Ginseng terem demonstrado uma inibição da agregação plaquetária, foi demonstrada uma diminuição do índice internacional normalizado (INR) (Izzo e Ernst, 2001; Dias e Salgueiro, 2009; Lima, 2008). O INR é uma medida normalizada a nível internacional, usada para monitorizar o uso de anticoagulantes, minimizando as variações dos valores do tempo de protrombina entre laboratórios diferentes. Apesar do mecanismo de acção associado a possível interacção entre o Ginseng e a varfarina ainda não estar bem definido, aconselha-se a interrupção na utilização desta planta medicinal concomitantemente com a varfarina em doentes no período pré-operatório (Dias e Salgueiro, 2009).

Outros estudos realizados revelaram sintomas como a insónia, a dor de cabeça, os tremores e a mania após o uso concomitante de Ginseng com a fenelzina (antidepressivo). Nesta situação, a causalidade dos sintomas é provavelmente devida à interacção entre o Ginseng e a fenelzina, pois a repetição do mesmo ensaio resultou em sintomas similares (Izzo e Ernst, 2001).

Em resumo, as evidências clínicas disponíveis sugerem que o potencial para interacções entre a varfarina e o Ginseng é baixa. No entanto, as interacções com o antidepressivo fenelzina devem ser consideradas (Izzo e Ernst, 2001).

5.2.4. Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)

O Ginkgo é um dos produtos mais populares no que concerne às plantas medicinais, utilizando-se no caso de patologias associadas a défices de memória, zumbidos e doença vascular periférica. Os seus constituintes inibem a união do factor de activação das plaquetas, resultando numa menor agregação plaquetária, pelo que esta planta se usa para melhorar o fluxo sanguíneo (Dias e Salgueiro, 2009; Van den Bout-van den Beukel *et al.*, 2006; Izzo e Ernst, 2001).

Relatórios de alguns casos sugerem que doentes anticoagulados ou antiagregados, por exemplo com a varfarina ou os AINE's, apresentaram hemorragia após a administração de Ginkgo nas doses recomendadas. No entanto, estudos recentes não confirmam esses efeitos (Dias e Salgueiro, 2009; Izzo e Ernst, 2001).

Em suma, a noção de que a combinação de Ginkgo e fármacos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários possa representar um sério risco à saúde baseia-se em vários relatos de casos, mas não é suportado por ensaios clínicos (Dias e Salgueiro, 2009; Izzo e Ernst, 2001).

5.2.5. Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)

A valeriana apresenta como indicação clínica uma actividade ansiolítica e sedativa moderada, sendo utilizada com o intuito de promover o sono e aliviar a tensão nervosa. Embora haja muita especulação relativamente à sua interacção com medicamentos sedativos, o seu mecanismo de acção não se encontra bem estabelecido.

Em estudos *in vitro* observa-se que a valeriana apresenta efeitos moderados ao nível do CYP450 e glicoproteína P. Contudo, não existem documentados estudos em humanos que confirmem esta interacção ou a confirmação da sua ocorrência *in vivo*. Desta forma, sendo a valeriana usada pela sua actividade sedativa ligeira e moderada, deve ser administrada com precaução em indivíduos medicados com benzodiazepinas e outros sedativos (Dias e Salgueiro, 2009).

Muitos consumidores acreditam que as plantas medicinais são completamente seguras em virtude da sua origem natural. Apesar da falta de evidências clínicas relativamente às interacções entre plantas medicinais e fármacos, a investigação científica no âmbito das suas possíveis interacções tem sido intensificada nos últimos anos. Torna-se importante, que os profissionais de saúde procurem uma permanente actualização nesta área, procurando promover um aconselhamento mais fundamentado no que diz respeito à sua utilização e possíveis interacções.

VI. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (O.M.S) como:

O conjunto de actividades de detecção, registo e avaliação das reacções adversas, com o objectivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos, baseadas no estudo sistemático e multidisciplinar dos efeitos dos medicamentos.

6.1. Intervenção Farmacêutica

Ao nível da intervenção farmacêutica pode considerar-se que na sua grande maioria são actos clínicos individuais. Para contrariar esta tendência, o farmacêutico deve adquirir novos conhecimentos e reformular a sua atitude e destreza profissional de forma a possibilitar uma melhor interacção, tanto na equipa de saúde bem como com o doente e comunidade em geral. Desta forma, a sistematização das intervenções farmacêuticas e a troca de informações com outros profissionais de saúde, pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida no que diz respeito à optimização da farmacoterapia e ao uso seguro e racional de medicamento. O Farmacêutico deve actuar de forma mais afectiva na assistência ao doente procurando assegurar a segurança, a qualidade e a eficácia dos medicamentos (Amaral *et al.*, 2008).

6.2. Implementação da Intervenção Farmacêutica

A intervenção farmacêutica ocorre quando os profissionais Farmacêuticos realizam a monitorização farmacêutica. Este é um processo contínuo no qual se procuram identificar os problemas relacionados com o processo farmacoterapêutico. Neste processo são avaliados diversos aspectos (e.g., o regime farmacoterapêutico direccionado ao doente, a via de administração do fármaco, as possíveis sobreposições terapêuticas, a aceitação do doente à terapêutica prescrita e os dados clínicos conhecidos), de forma a comprovar a eficácia da terapêutica instituída e antecipar possíveis efeitos adversos, toxicidade e sinais clínicos relevantes (Amaral *et al.*, 2008).

Para que a avaliação da intervenção farmacêutica ocorra de forma optimizada, o processo de monitorização deve ser dividido em etapas.

Em primeiro lugar deve ser efectuada a triagem dos doentes, avaliando-se as características individuais (faixa etária, patologia associada) e características dos medicamentos utilizados (dose, janela terapêutica, interacções medicamentosas ou alimentares), de modo a seleccionar os grupos de risco que serão alvo deste processo.

A etapa seguinte é essencial para o processo de monitorização farmacêutica e consiste na análise dos dados relativos ao doente (sexo, idade, peso, altura, patologias crónicas e neoplasias no histórico familiar, alergias, dietas alimentares, exames laboratoriais, medicamentos utilizados, hábitos tabágicos e etílicos) (Amaral *et al.*, 2008).

Após a análise dos dados, efectua-se a detecção dos possíveis problemas na terapêutica prescrita, sendo esta a terceira etapa de todo o processo. Nesta etapa é discutida uma proposta de intervenção para o problema em questão, havendo a necessidade de a comunicar à equipa de profissionais de saúde responsáveis pelo doente (carta ou comunicação telefónica). Por último, as intervenções farmacêuticas propostas devem ser documentadas de forma a garantir uma boa reprodutibilidade do processo e avaliar os seus resultados (Amaral *et al.*, 2008).

Um dos objectivos da classe farmacêutica é modificar os procedimentos gerais do processo farmacoterapêutico, incorporando na sua prática profissional a responsabilidade no que diz respeito à monitorização farmacoterapêutica. Para tal, é fundamental uma relação contínua entre o doente e o farmacêutico, procurando debelar todas as barreiras que possam surgir e levar ao insucesso terapêutico, assegurando assim a sua eficácia. Deste modo, cabe aos profissionais farmacêuticos assumir a sua actividade profissional junto da equipa de saúde, garantindo a implementação da intervenção farmacêutica e procurando identificar e servir as necessidades reais da população (Amaral *et al.*, 2008).

6.3. Detecção e Prevenção de Interações Alimento-Fármaco

A administração concomitante de fármacos e alimentos pode levar a interacções que modificam a intensidade dos efeitos farmacológicos, podendo colocar em risco a eficácia terapêutica ou originar diversas RA (Chan, 2002). Estes aspectos evidenciam a

importância de familiarizar e sensibilizar os profissionais de saúde para as IAF, visando otimizar a eficácia terapêutica e minimizar a toxicidade do fármaco (Maka e Murphy, 2000).

O profissional de saúde deve traçar um perfil cuidadoso do doente, incluindo todos os seus aspectos fisiológicos, nutricionais e farmacológicos, considerando a necessidade da avaliação individual com o intuito de prever e prevenir as eventuais RA resultantes de uma possível IAF (Rogers *et al.*, 2001; Sandstrom, 2001).

Foram realizados diversos estudos sobre os métodos de prevenção das IAF. Destes estudos, concluiu-se que o programa mais eficaz combina a transmissão da informação acerca das IAF ao doente com o apoio de um sistema de rotulagem (Couris *et al.*, 2000; Gauthier e Malone, 1998). Este procedimento permite auxiliar os profissionais de saúde a seleccionar os tempos de administração mais adequados e aumentar a sua atenção sobre as possíveis interações.

As RA decorrentes de IAF podem ser evitadas, requerendo para tal um exercício de responsabilidade conjunta por parte de toda a equipa de profissionais de saúde, procurando estabelecer para as 24 horas, os horários mais convenientes para a ingestão dos alimentos e dos fármacos. Desta forma, é da responsabilidade do médico conhecer os riscos e prever as RA dos fármacos aquando da sua combinação com o alimento, bem como, avaliar o estado nutricional do doente e monitorizar o uso de fármacos. Por outro lado, o enfermeiro deve conhecer quando se deve administrar os fármacos em relação à ingestão dos alimentos. O papel do farmacêutico consiste em educar o doente, aconselhar o médico e desenvolver formas de administrar fármacos em conjunto com o regime alimentar. Por sua vez, o nutricionista tem uma responsabilidade específica para fornecer, ao resto da equipa de saúde, as orientações dietéticas recomendadas.

De um modo geral, para evitar a interferência dos alimentos na absorção de fármacos, tem sido recomendado a administração oral dos fármacos com o estômago vazio 1 hora antes ou 2 horas após a ingestão de alimentos. No caso dos fármacos que causam desconforto gástrico com o estômago sem alimento deve ingerir-se uma pequena

quantidade de hidratos de carbono, com baixa densidade de nutrientes (Sámano *et al.*, 2004).

Para a diferenciação e diagnóstico de uma IAF, utilizam-se critérios semelhantes aos de identificação de RA a fármacos (Jiménez *et al.*, 1999).

O Sistema de Farmacovigilância baseia-se na recolha sistemática de informação junto dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica sobre acontecimentos adversos supostamente relacionados com a utilização de fármacos.

Através de fichas de notificação, os médicos, os farmacêuticos e os outros profissionais de saúde podem registar as RA e comunicá-las ao INFARMED, onde a informação é tratada por peritos na área. A informação recolhida, depois de analisada e avaliada, através de contactos com os notificadores, é organizada em bases de dados. O Centro de Farmacovigilância da O.M.S e o Sistema Europeu têm contactos regulares e, quando necessário, são emitidos alertas sobre efeitos adversos detectados.

Os objectivos do registo da RA dos fármacos é acumular e disseminar a informação, alertar os produtores, as autoridades adequadas e os outros profissionais de saúde, permitir um maior controlo do processo de produção e utilização dos fármacos, identificar problemas de qualidade dos fármacos, aumentar a segurança do doente e a eficácia do fármaco.

Sempre que um doente refere um efeito adverso na utilização de um fármaco, o farmacêutico é responsável pela sua notificação, devendo recolher todos os dados pessoais (e.g. nome, sexo, data de nascimento, peso e altura), anotar a respectiva RA e o nome do fármaco suspeito de provocar esse efeito adverso, indicando o lote do fármaco, a data de início e de suspensão da medicação, a via de administração, a dose diária e indicação terapêutica.

É também importante referir o estado de saúde do indivíduo, bem como toda a medicação utilizada pelo mesmo nos últimos três meses e a possibilidade da ocorrência de alguma interacção entre eles.

Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do Farmacêutico

A notificação da RA pode ser feita através do Impresso RSF, na Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P. ou na Unidade Regional de Farmacovigilância da respectiva área de residência. A notificação das RA pode ainda ser feita informaticamente em:

www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reacções_adversas/fichas_notificação/index.html.

Considerando o exposto, a detecção e comunicação precoces de suspeitas de RA ao fármaco, pelos profissionais de saúde, são de extrema importância na sua prevenção e no esclarecimento do verdadeiro perfil de segurança do fármaco comercializado. Desta forma, é importante que todos os profissionais de saúde se inscrevam na Unidade de Farmacovigilância da sua área de residência, de modo a tornar mais prática a notificação das diversas RA que lhe possam surgir.

VII. Interações Alimento-Fármaco no Idoso

O envelhecimento é um processo associado a mudanças na composição estrutural do ser humano, salientando-se: diminuições nos fluidos intracelulares e massa corporal magra e um aumento na quantidade e mudança na distribuição dos depósitos de gordura. As consequências destas mudanças correlacionam-se com alterações nas respostas fisiológicas, tais como: (i) modificações na actividade enzimática e secreções gástricas; (ii) redução da capacidade celular para armazenar água; (iii) diminuição da força, equilíbrio e massa muscular; (iv) redução do fluxo sanguíneo renal e velocidade de filtração glomerular (Brownie, 2006).

Os idosos representam um grupo vulnerável aos problemas nutricionais e às RA aos fármacos, não só pelas alterações na integridade estrutural e funcional do organismo, próprias do processo de envelhecimento, mas também por diversos factores, tais como (Moura e Reyes, 2002):

- (i) a multiplicidade e cronicidade das doenças, as quais estão associadas a uma politerapia por um longo período de tempo, havendo a possibilidade da ocorrência de interações entre os fármacos;
- (ii) a administração mal orientada do fármaco devido à falta de informação, aconselhamento por terceiros, confusão mental, problemas económicos ou diminuição da independência;
- (iii) a ingestão do fármaco concomitantemente com álcool;
- (iv) a incompatibilidade entre os alimentos e fármacos, podendo resultar uma IAF e consequentemente a falha terapêutica.

Além do exposto anteriormente, o idoso apresenta-se como grupo de risco de IAF pela prática comum de automedicação, recorrendo ao uso inapropriado de diversos fármacos para o alívio dos sintomas relacionados a um problema de saúde. Os fármacos não sujeitos a prescrição obrigatória mais consumidos por esta faixa etária são os laxantes, os anti-histamínicos, as vitaminas, os minerais, os analgésicos e os antiácidos. Estes quando administrados de forma abusiva, causam efeitos adversos sobre o apetite e o estado nutricional, bem como podem alterar a actividade terapêutica esperada para determinado fármaco (Moura e Reyes, 2002).

Como exemplo destas interações é de realçar a administração do bisacodil (laxante). Este composto promove a estimulação da motilidade intestinal, diminuindo o tempo de permanência dos nutrientes no tracto GI e, conseqüentemente, diminui a sua absorção ao nível do cólon, originando a perda dos lípidos, do sódio, do potássio e do cálcio. Outro exemplo é o da administração de antiácidos, os quais aumentam o pH da mucosa GI, modificando a solubilidade dos nutrientes pela formação de complexos insolúveis com o fármaco, diminuindo a absorção dos lípidos, do potássio, do cálcio e do fósforo (Moura e Reyes, 2002).

Por outro lado, as alterações estruturais e fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento também influenciam a própria actividade dos fármacos. Como exemplo destaca-se a possibilidade de ocorrer fenómenos de toxicidade com a administração da digoxina, decorrentes da diminuição da função renal, visto que 70% da digoxina é eliminada por esta via. A administração de sedativos (e.g., a diazepam e o flurazepam) é outro exemplo deste tipo de interações. Os sedativos possuem tempos de semi-vida maiores nos idosos, pois as alterações fisiológicas, tais como o aumento da gordura corporal, modificam o metabolismo do medicamento, tornando-os mais potentes e/ou tóxicos por permanecerem mais tempo no organismo. Desta forma, a prescrição de benzodiazepinas no idoso deve ser na menor dosagem possível e pelo menor período de tempo, visto esta faixa etária estar associada a uma maior sedação durante o dia e aumento do risco de quedas e fracturas ósseas (Mendonça e Carvalho, 2005).

7.1. Papel do Farmacêutico

O processo de envelhecimento é um fenómeno generalizado a nível mundial, no qual as alterações morfológicas e fisiológicas inerentes a este fazem dos idosos um grupo de risco na ocorrência de IAF. Desta forma, o envelhecimento implica um conjunto de desafios para os profissionais de saúde e sociedade em geral, no que concerne à garantia de saúde e de qualidade de vida da população idosa (Faria *et al.*, 2010).

Esta classe etária merece em destaque especial neste estudo, uma vez que os idosos apresentam diversos problemas (e.g., dificuldades visuais, de memória e força muscular) que obrigam a uma revisão das terapêuticas farmacológicas instituídas (dosagem, forma farmacêutica, posologia), bem como um melhor acompanhamento dos

profissionais de saúde no cumprimento e avaliação da farmacoterapia prescrita (Lieber *et al.*, 2002).

Os profissionais de saúde têm assim a função de identificar entre os doentes, os obstáculos que podem levá-los ao incumprimento do tratamento prescrito e facultar a informação para que estes compreendam a racionalidade terapêutica da prescrição apresentada (Leite *et al.*, 2008; Faria *et al.*, 2010).

Os programas de educação para a saúde instituídos pelo farmacêutico podem mostrar-se efectivos na garantia da independência e utilização adequada do medicamento, reduzindo erros de prescrição ou de dosagem, prevenindo o uso incorrecto dos mesmos e a ocorrência de RA (Lieber *et al.*, 2002).

VIII. Conclusão

As IAF podem influenciar o sucesso do processo terapêutico. Alguns alimentos tem um efeito marcado na terapêutica medicamentosa, podendo originar RA graves, fenómenos de toxicidade e, até mesmo, a falha terapêutica. Por outro lado, em alguns casos, esta interacção pode ser benéfica, aumentando a eficácia do fármaco ou diminuindo as potenciais RA.

A possibilidade de ocorrência de interacções entre alimentos e fármacos é real, contudo, a prevenção e monitorização destas interacções, permitindo uma maior predição das respostas clínicas, não é uma abordagem sistemática para os diversos profissionais de saúde ao longo do processo de seguimento farmacoterapêutico.

Embora a IAF possa ocorrer em qualquer indivíduo, todas as mudanças estruturais, fisiológicas e nutricionais, inerentes ao processo de envelhecimento, juntamente com o recurso frequente à polimedicação, fazem dos idosos um grupo de risco para a ocorrência das IAF, requerendo assim especial atenção por parte dos profissionais de saúde.

Os profissionais de saúde terão de analisar cada doente como um ser unipessoal, avaliando a administração de fármacos concomitantemente com alimentos, álcool e plantas medicinais, de acordo com conhecimentos actualizados e clinicamente comprovados, adoptando uma terapêutica individualizada, com o intuito de prevenir possíveis interacções.

Sendo o farmacêutico o profissional de saúde que contacta com o doente imediatamente antes do início do processo farmacoterapêutico, cabe-lhe promover o uso racional e correcto dos fármacos, monitorizando as potenciais IAF e alertando da possibilidade da sua ocorrência, sublinhando a importância de compatibilizar a dieta com a terapêutica instituída, no caso das IAF clinicamente relevantes. Porém, é impraticável restringir a alimentação durante o tratamento farmacológico, mesmo tratando-se apenas de certos alimentos ou nutrientes, não só pela necessidade básica do alimentar-se mas também por factores socio-culturais.

Interações de Alimentos/Álcool/Plantas Medicinais com Fármacos – O Papel do Farmacêutico

Em conclusão, não só o farmacêutico tem um papel preponderante, mas toda a equipa de profissionais de saúde (os médicos, os enfermeiros, os nutricionistas) deve adquirir conhecimentos sólidos e fundamentados como exposto ao longo do presente estudo, para possibilitar uma divulgação geral e sólida sobre as IAF, álcool e plantas medicinais. Tendo por base estes princípios, futuramente será possível realizar trabalhos a nível da Educação para a Saúde, promovendo o sucesso terapêutico, a saúde e melhor qualidade de vida.

IX. Bibliografia

Alexandre, R. F., Garcia, F. N., Simões, C. M. (2005). Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 1. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 24 (2), pp. 300-9

Amaral, M., Amaral, R., Provin, M. (2008). Intervenção farmacêutica no processo de cuidado farmacêutico: uma revisão. *Revista Electrónica de Farmácia*, 1, pp. 60-66.

Anderson, K. E., Greenblatt, D. J. (2002). Assessing and managing drug-nutrient interactions. *Journal of the American Pharmacist Association*, 42 (1), pp. 28-9.

Blalock, S. J., Gregory, P. J., Patel, R. A., Norton L. L., Callahan, L. F., Jordan, J. M. (2009). Factors associated with potential medication-herb/natural product interactions in a rural community. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 15 (5), pp. 26-34

Brown, R. L., Dimond, A. R., Hulisz, D., Saunders, L.A., Bobula, J.A. (2007). Pharmacoepidemiology of potential alcohol prescription drug interactions among primary care patients with alcohol-use disorders. *Journal of the American Pharmacist Association*, 47 (2), pp. 135-9.

Brownie, S. (2006). Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency?. *International Journal of Nursing Practice*, 12, pp. 110-8.

Chan, L. N. (2002). Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5, pp. 327-32.

Couris, R. R., Tataronis, G. R., Dallal, G. E., Blumberg, J. B. Y., Dwyer, J. T. (2000) Assessment of healthcare professionals knowledge about warfarin-vitamin K drug nutrient interactions. *Journal of the American College of Nutrition*, 19, pp. 439-45.

Dakovic-Svajcer, K. (2002) Food and drugs. *Medicinski Pregled*, 55, pp. 5-12.

Dallepianne, L. B., Pletsch, M. U., Schweigert, I. D. (2008). Interação medicamento-nutriente na prática clínica. *Revista Brasileira Nutrição Clínica*, 23 (1), pp. 72-7.

Dias, M., Salgueiro, L. (2009). Interações entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos. *Revista de Fitoterapia*, 9 (1), pp. 5-22.

Ducla-Soares, J. (2001). Hipotensão ortostática: o estado da arte. *Medicina Interna*, 8 (2), pp. 80-88

Faria, M., Franceschini, S., Ribeiro, A. (2010). Estado nutricional e uso de medicamentos por idosos. *Latin American Journal of Pharmacy*, 29 (1), pp. 127-31.

Gauthier, I., Malone, M. (1998). Drug-food interactions in hospitalised patients Methods of prevention. *Drug Safety*, 18, pp. 383-93.

Genser, D. (2008). Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Annals Nutrition Metabolism*, 52 (1), pp. 29-32.

Izzo, A. A., Ernst, E. (2001). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*, 61 (15), pp. 2163-75.

Jiménez, N. V., Merino, M., Ordovás, J.P., Casabó, V. (1999). *Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas*. Madrid, Ed. Nutricia.

Lasheras, B. (2003). Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes. In: Anchia, I., Aldaz, B., Plana, A., Hernández, J. (Eds) *Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria*. Madrid, Ed. Díaz de Santos, pp. 421-36.

Leibovitch, E. R., Deamer, R. L., Sanderson, L. A. (2004). Food-drug interactions: Care drug selection and patient counseling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics*, 59 (3), pp. 19-33.

Leite, S., Vieira, M., Veber, A. (2008). Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência e Saúde Colectiva*, 13, pp. 793-802.

Lieber, N., Teixeira, J., Farhat, F., Ribeiro, E., Crozatti, M., Oliveira, G. (2002). Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. *Caderno de Saúde Pública*, 18 (6), pp. 1499-1507.

Lima, N. (2008). Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 24, pp. 475-82.

Lionte, C., Sorodoc, L., Laba, V. (2004). Toxic-induced hypoglycemia in clinical practice. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 42 (2), pp. 447-55.

MacDonald, L., Foster, B. C., Akhtar, H. (2009). Food and therapeutic product interactions - a therapeutic perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 12 (3), pp. 367-77.

Maka, D. A., Murphy, L. K. (2000). Drug-nutrient interactions: a review. *American Association of Critical Care Nurses Clinical Issues*, 11, pp. 580-9.

Martin, J. (2001). Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant?. *Australian Prescriber*, 24, pp. 10-2.

McCabe, B. J., Frankel, E. H., Wolfe, J. J. (2003). *Handbook of Food-Drug Interactions*. Washington, D.C, CRC Press.

Mendonça, R., Carvalho, A. (2005). O consumo de benzodiazepínicos por mulheres idosas. *SMAD, Revista. Eletrônica de Saúde Mental, Álcool e Drogas*, 1 (2).

Montoro, J. B., Salgado, A. (1999). *Interacciones fármacos-alimentos*. Barcelona, Rubes Editorial.

Moura, M. R. L., Reyes, F. G. R. (2002). Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Revista Nutrição Campinas*, 15 (2), pp. 223-38.

Pringle, K. E., Ahern, F. M., Heller, D. A., Gold, C. H., Brown, T. V. (2005). Potential for alcohol and prescription drug interactions in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53 (11), pp. 1930-6.

Ramos, F., Santos, L.M., Castilho, M. C., Silveira, M.I. (2007). *Manual de Interações Alimentos-Medicamentos*. Lisboa, AJE.

Rogers, E. A., Gough, J. E., Brewer, K. L. (2001). Are emergency department patients at risk for herb-drug interactions?. *Academic Emergency Medicine*, 8, pp. 932-4.

Sámano, M. T., Castrillón, E. V., Hernández, A. F. (2004). Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 70, pp. 147-79.

Samuels, N., Finkelstein, Y., Singer, S. R., Oberbaum, M. (2008). Herbal medicine and epilepsy: proconvulsive effects and interactions with antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 49(3), pp. 373-80.

San Miguel, M. T., Martinez, J. A., Vargas, E. (2005). Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 61 (2), pp. 77-83.

Sandstrom, B. (2001) Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *British Journal of Nutrition*, 85, pp. 181-5.

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

Saxena, A., Roy, S., Khan, F., Sharma, A. (2008). Pharmacovigilance: Effects of herbal components on human drugs interactions involving Cytochrome P450. *Bioinformation*, 3 (5), pp. 198-204.

Schmidt, L., Dalhoff, K. (2002). Food-drug interactions. *Drugs*, 62 (10), pp. 1481-502.

Sorensen, J. M. (2002). Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8 (3), pp. 293-308.

Spinewine, A., Schmader, K.E., Barber, N., Hughes, C., Lapene, K.L., Swine, C., Hanlon, J.T. (2007). Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet*, 370 (9582), pp. 173-84.

Van den Bout-van den Beukel, C., Koopmans, P., Van der Ven, A., De Smet, P., Burger, D. (2006). Possible drug-metabolism interactions of medicinal herbs with antiretroviral agents. *Drug Metabolism Reviews*, 38, pp. 477-514.

Vilaplana, M. (2002). Interacciones alimentos-medicamentos. Consejos desde la Farmacia Comunitaria. *Offarm*, 21 (2), pp. 84-88.

Weathermon, R., Crabb, D. (1999). Alcohol and medication interactions. *Alcohol Research & Health*, 23 (1), pp. 40-54.

Yaheya, M., Ismail, M. (2009). Drug-Food interactions and the role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2 (4).