



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

INTERAÇÕES ENTRE A ALIMENTAÇÃO E OS FÁRMACOS MEDIADAS PELO CYP3A4

Joviana João Soares Gonçalves

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação orientada pela Professora Doutora Vera Marques Ribeiro

2013



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

INTERAÇÕES ENTRE A ALIMENTAÇÃO E OS FÁRMACOS MEDIADAS PELO CYP3A4

Joviana João Soares Gonçalves

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação orientada pela Professora Doutora Vera Marques Ribeiro

2013

“Interações entre a alimentação e os fármacos mediadas pelo CYP3A4.”

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright © 2013 Joviana João Soares Gonçalves

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese representa mais uma meta cumprida a nível profissional e educacional, que resulta do meu empenho pessoal e de todos os intervenientes ao longo desta formação, os quais merecem o meu reconhecimento e gratidão.

Deixo aqui o meu agradecimento à Professora Doutora Vera Marques Ribeiro, pelo apoio prestado na elaboração deste trabalho.

À Dra. Maria Isabel Cartó e Sr. João Cartó, por me terem sempre apoiado e terem estado sempre disponíveis para ajudar, sem eles não teria chegado aqui.

A todos os docentes do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, pelos conhecimentos transmitidos.

À Lina, que teve uma ajuda fundamental na finalização desta tese.

À minha família, sem eles nada seria possível, o meu agradecimento profundo pela compreensão em dias menos bons, mas que se ultrapassaram.

É a todos eles que dedico este trabalho.

RESUMO

A avaliação da importância terapêutica das interações entre os alimentos e os medicamentos é particularmente difícil, sendo que o conhecimento da influência da alimentação sobre o efeito dos medicamentos é algo confuso (Simposium Terapêutico – Interações, 2008).

As interações entre os medicamentos e os alimentos são, com algumas exceções, de natureza cinética e muito complexa. Assim, a ingestão simultânea de alimentos pode influenciar parâmetros como a absorção, distribuição, metabolização e eliminação de determinados fármacos, ou, por outro lado, não possuir qualquer influência nestes parâmetros (Simposium Terapêutico – Interações, 2008).

O sumo da toranja é um exemplo deste tipo de interações, em que um simples elemento da dieta normal pode interferir com alguns fármacos e causar toxicidade severa (Halliwell *et al.*, 2004). Sabe-se que mais de 85 fármacos interagem com o sumo da toranja. Muitos dos fármacos que interagem com o sumo da toranja são altamente prescritos para o tratamento de doenças comuns e são metabolizados pelo citocromo P450 3A4 (Bailey *et al.*, 2012).

A naringina, a naringenina e as furanocoumarinas, são componentes presentes na toranja responsáveis pela capacidade de inibir o CYP3A originando assim as interações com os fármacos (Uesawa, 2011; Uesawa e Mohri, 2012).

Por outro lado, temos a planta *Hypericum perforatum*, mais conhecida por hipericão ou erva de S. João, que é uma planta muito usada no tratamento de estados depressivos (Rahimi e Abdollahi, 2012). A hipericina, componente principal da erva de S. João, é a responsável pela indução do CYP3A (Harkness e Bratman, 2003). Assim, ao desenvolver esta monografia, pretende-se estudar as interações que existem entre a alimentação e os fármacos mediadas pelo CYP3A4, e o modo como o perfil farmacocinético dos fármacos é afetado.

Palavras-chave: CYP3A4, hipericão, indução, inibição, interações, sumo de toranja.

ABSTRACT

The evaluation of the therapeutic importance of the interactions between food and medicines is particularly difficult, being the knowledge of the influence of food on the effect of the pharmaceuticals somewhat confusing.

The interactions between the medications and the foods are, with some exceptions, kinetic and very complex in nature. The simultaneous ingestion of food can influence parameters such as the absorption, distribution, metabolizing and elimination of certain pharmaceuticals, or, on the other hand, may not have any influence on these parameters.

Grapefruit juice is an example of this type of interactions, in which a simple element of the normal diet can interfere with some pharmaceuticals and cause severe toxicity. It is known that more than 85 pharmaceuticals interact with the juice of the grapefruit. Lots of the pharmaceuticals that interact with grapefruit juice are highly prescribed for the treatment of common diseases and are metabolized by cytochrome P450 3A4.

Naringine, naringenine and furanocoumarines, present in the grapefruit are responsible for the ability to inhibit the CYP3A causing interactions with pharmaceuticals.

On the other side, we have the plant *Hypericum perforatum*, known as *hipericão* or St. John's wort, which is a plant commonly used for the treatment of depressive states. Hypericin, the main component of St. John's wort, is responsible for the induction of CYP3A. Thus, when developing this monograph, we intend to study the interactions that exist between food and drugs mediated by CYP3A4, and how the pharmacokinetic profile of pharmaceuticals is affected.

Keywords: CYP3A4, *Hypericum*, induction, inhibition, interactions, grapefruit juice.

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	6
ÍNDICE DE FIGURAS	10
ÍNDICE DE QUADROS.....	11
ABREVIATURAS	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. ALIMENTAÇÃO E FARMACOCINÉTICA	17
2.1. Efeito da ingestão de alimentos na absorção	17
2.1.1. Atraso na absorção	21
2.1.2. Diminuição da absorção	22
2.1.3. Aumento ou aceleração da absorção	23
2.1.4. Absorção não alterada	25
2.2. Efeito dos alimentos na biodisponibilidade dos fármacos.....	26
2.3. Efeito dos alimentos no metabolismo dos fármacos	27
3. FAMÍLIA CYP.....	30
3.1. Fatores que influenciam a expressão e a função dos CYP	31
3.1.1. Polimorfismos genéticos	31
3.1.2. Influência epigenética no metabolismo dos fármacos.....	32
3.1.3. Fatores não genéticos	33
3.2. CYP3A4.....	34
3.2.1. Interações	35
3.2.2. INIBIÇÃO - Sumo de toranja	36
3.2.3. Mecanismo de interação.....	39
3.2.4. Interações entre sumo de toranja e fármacos	43
3.2.4.1. Anti-hipertensivo - Bloqueadores da entrada cálcio.....	45
3.2.4.2. Antagonista do recetor da angiotensina II - Losartan	47
3.2.4.3. Inibidor da renina - Aliscireno.....	48
3.2.4.4. Antiarrítmicos	48
3.2.4.5. Inibidores da redutase do hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) .	48
3.2.4.6. Ansiolíticos / Hipnóticos - Benzodiazepinas (BZD)	50
3.2.4.7. Antineoplásicos e imunomoduladores - Ciclosporina	51
3.2.4.8. Antidepressivos.....	51

3.2.4.8.1. Tricíclicos	51
3.2.4.8.2. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS ou SSRI).....	52
3.2.4.9. Antirretrovirais - Inibidores da protease	52
3.2.4.10. Antipsicóticos	53
3.2.4.11. Antibacterianos - Macrólidos.....	54
3.2.5. Efeitos adversos derivados das interações com o CYP3A4.....	55
3.2.5.1. Torsade de pointes	55
3.2.5.2. Rabdomiólise	56
3.2.5.3. Hipotensão sintomática	58
3.2.5.4. Sedação excessiva.....	59
3.2.5.5. Ataxia.....	60
3.2.5.6. Ergotismo	61
3.2.6. Consequências benéficas das interações CYP3A4.....	62
3.2.6.1. Redução de custos.....	62
3.2.6.2. Melhoria da eficácia.....	62
3.2.7. INDUÇÃO - Hipericão	63
3.2.8. Interações entre HP e fármacos	70
3.2.8.1. Antidepressivo - Amitriptilina	70
3.2.8.2. Antiepilético - Carbamazepina	70
3.2.8.3. Agentes Citotóxicos	71
3.2.8.3.1. Irinotecano	71
3.2.8.3.2. Docetaxel	71
3.2.8.3.3. Imatinib	71
3.2.8.4. Fármacos Cardiovasculares	72
3.2.8.4.1. Ivabradina	72
3.2.8.4.2. Verapamil.....	72
3.2.8.5. Corticosteróides	72
3.2.8.6. Hormonas Esteroides Androgénicas	72
3.2.8.7. Anticoagulantes.....	73
3.2.8.7.1. Clopidogrel	73
3.2.8.7.2. Varfarina	73
3.2.8.8. Fármacos hipolipidémicos	73
3.2.8.8.1. Atorvastatina	73
3.2.8.8.2. Pravastatina	74

3.2.8.8.3. Sinvastatina	74
3.2.8.9. Antipsicóticos - Clozapina	74
3.2.8.10. Antiandrogénicos - Finasterida	75
3.2.8.11. Antirretrovirais - Indinavir	75
3.2.8.12. Inibidores da bomba de protões - Omeprazol	75
3.2.8.13. Imunossupressores	75
3.2.8.13.1. Ciclosporina	75
3.2.8.13.2. Tacrolimus	76
3.2.8.14. Contracetivos Orais	76
3.2.8.15. Hipnóticos	78
3.2.8.15.1. Midazolam	78
3.2.8.15.2. Quazepam	78
3.2.8.15.3. Zolpidem	78
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÃO	79
BIBLIOGRAFIA.....	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução temporal da concentração de um fármaco e respetivo metabolito após a administração de uma dose hipotética.....	15
Figura 2 - Estimativa da C_{max} e T_{max} a partir dos dados observados.....	17
Figura 3 - Gráfico Concentração observada (%) vs tempo (h).....	18
Figura 4 - A área sob a curva (AUC).	19
Figura 5 - Fração de fármacos usados clinicamente, metabolizados pelas isoformas do citocromo P450 e fatores que influenciam a variabilidade.	30
Figura 6 - Estrutura molecular das furanocoumarinas (Diidroxibergamotina e Bergamotina).	37
Figura 7 - Ilustração da eliminação de primeira passagem de um fármaco.	40
Figura 8 - Principais metabolitos resultantes do metabolismo do Verapamil.....	47
Figura 9 - Concentrações séricas da lovastatina e da lovastatina na forma ácida após uma dose única de 80mg, após a ingestão de uma grande quantidade de sumo de toranja ou água.	49
Figura 10 - Curva das concentrações plasmáticas da Carbamazepina epóxido na ausência (Δ) e na presença (O) de eritromicina	60
Figura 11 - Concentração plasmática versus tempo para o etinilestradiol (A) e para o 3-cetodesogestrel (B) após a administração apenas de contraceptivo oral de baixa dosagem (\circ) ou em combinação duas vezes por dia (\bullet) ou três vezes por dia (\blacksquare) de 300mg de HP.	77

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Efeitos dos alimentos na absorção de fármacos administradas numa formulação convencional.....	19
Quadro 2 - Resumo dos valores farmacocinéticos médios para os voluntários saudáveis tratados com uma dose única de 120 mg de tenidap sódico por dia, após as refeições ou com antiácido ou jejum.	27
Quadro 3 - Efeito do sumo de toranja na absorção de alguns fármacos	28
Quadro 4 - Biodisponibilidade oral de alguns fármacos e respetivas AUC e C_{max} com sumo de toranja em comparação com o controlo (%).	43
Quadro 5 - Resumo das interações entre fármacos e o sumo de toranja.....	44
Quadro 6 - Resumo das interações entre os bloqueadores da entrada de cálcio e o sumo de toranja.....	46
Quadro 7 - Parâmetros farmacocinéticos da claritromicina e da 14-hidroxiclaritromicina, quando administrada com água ou sumo de toranja ^a	54
Quadro 8 - Inibidores do CYP3A4 com maior importância clínica.	55
Quadro 9 - Interações farmacocinéticas entre os inibidores do CYP3A4 e os inibidores da redutase HMG-CoA.	57
Quadro 10 - Interações farmacocinéticas entre os inibidores do CYP3A4 e as dihidropiridinas.	58
Quadro 11 - Interações do hipericão	67

ABREVIATURAS

5-HTTP 5-hidroxitriptamina

A.A. Aminoácidos

AhR Recetor de Hidrocarbonetos Aromáticos

ADME Absorção, Distribuição, Metabolização e Eliminação

AINEs Anti-Inflamatórios Não Esteroides

ARAs Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

AUC *Area Under Curve*

BZD Benzodiazepina

CAR Recetor Constitutivo de Androstanos

CK Creatina cinase (*Creatine Kinase*)

Cmax Concentração plasmática máxima

CMC Concentração Micelar Crítica ou *Critical Micellar Concentration*

CNV *Copy Number Variants*

CYP / CYP450 Citocromo P450

DHB 6,7 – dihidroxibergamotina

EM *Extensive Metabolizer*

FSH Hormona Foliculo Estimulante

GI Gastrointestinal

HAP Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

HMG-CoA Hidroximetilglutaril-Coenzima A

IAF Interações Alimento-Fármaco

IM *Intermediate Metabolizer*

ISRS ou **SSRI** Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

IV Intravenosa

LDL *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

LH Hormona Luteinizante

MDR *Multiple Drug Resistance*

miRNAs microRNAs

N-DEA N-desetilamiodarona

OATPs *Organic Anion-Transporting Polypeptides*

Pgp P glicoproteína

PM *Poor Metabolizer*

PXR	Recetor X de Pregnanos
RNAm	RNA mensageiro
RXR	Recetor Retinoide X
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single Nucleotide Polimorphisms</i>
ST	Sumo de Toranja
T_{1/2}	Tempo de semi-vida
T_{max}	Tempo até atingir a C _{max}
UM	<i>Ultrarapid Metabolizer</i>
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

1. INTRODUÇÃO

Quando se ouve falar em interações, associa-se sempre a interações farmacológicas, ou seja, interações fármaco-fármaco. No entanto, esqueçemo-nos que os alimentos são uma fonte potencial de causar interações quando administrados conjuntamente com os fármacos.

O alimento é essencial e indispensável à sobrevivência humana, fornecendo ao organismo os nutrientes básicos à sua integridade estrutural e funcional, para além de assegurar funções específicas, como: plástica (construção e manutenção das estruturas do organismo e a reparação de tecidos), reguladora (regulação das funções do organismo), e energética (funciona como combustível para que se possa exercer as mais diversas atividades). Contudo, esta integridade pode ser perturbada pela administração concomitante de uma terapêutica farmacológica, onde os próprios nutrientes interagem com os fármacos podendo modificar a resposta terapêutica desejada (Amorim e Lopes, 2010).

As interações alimento-fármaco (IAF) podem ser associadas a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos fármacos, resultando em certas implicações clínicas (Singh, 1999). As diferentes fases nas quais o alimento pode interagir, quando coadministrado com um fármaco são: (i) antes e durante a absorção gastrointestinal, (ii) durante a distribuição, (iii) durante o metabolismo, e (iv) durante a eliminação, sendo a absorção e o metabolismo as fases onde os alimentos interferem mais (Singh, 1999).

A administração de fármacos concomitantemente com as refeições, quando recomendada, deve-se fundamentalmente a três razões: possibilidade de aumentar a absorção dos fármacos, reduzir o efeito irritante de alguns fármacos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), e utilizar como adjuvante no cumprimento da terapêutica, em que o horário das refeições pode servir para a administração de fármacos com horário definido, que acontece por exemplo quando a administração é feita de doze em doze horas podendo ser aconselhada a toma ao pequeno-almoço e ao jantar (Amorim e Lopes, 2010). No entanto, este procedimento não deve ser generalizado, pois podem surgir interações entre alimentos e fármacos, devendo haver uma consciencialização da prescrição, devendo a administração quantitativa e qualitativa dos fármacos ser avaliada segundo conhecimentos atualizados de interações que possam ocorrer, e de acordo com a resposta individual de cada doente (Amorim e Lopes, 2010).

Para que um medicamento possa atuar no organismo, é necessário que este atinja determinadas concentrações terapêuticas nas estruturas celulares onde a sua ação é exercida. Quando o fármaco não entra diretamente em contacto com as estruturas celulares, deve-se

proceder à sua aplicação sistêmica, o que acontece com a maioria dos medicamentos ingeridos por via oral. Assim, inicialmente, o fármaco tem de atingir a circulação sanguínea para que, após a distribuição pelo organismo, possam ser alcançadas concentrações terapêuticas no local de ação (Guimarães *et al.*, 2006).

A farmacocinética é o estudo da absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos. Um aspeto que importa destacar é o de que todas estas etapas a que um fármaco está sujeito, uma vez incorporado no organismo, têm lugar de forma simultânea e não sequencial, como pode ser visualizado na figura 1.

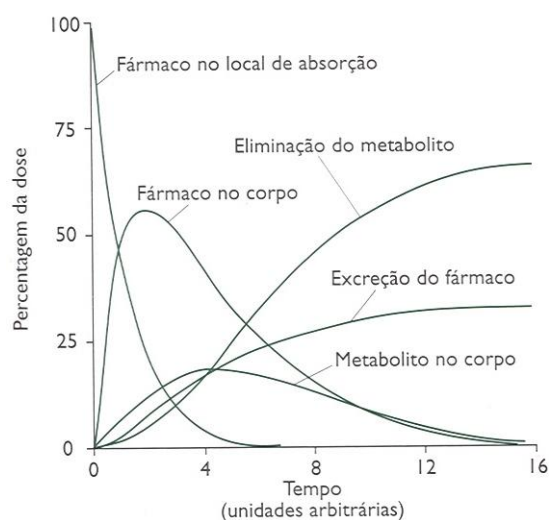


Figura 1 - Evolução temporal da concentração de um fármaco e respetivo metabolito após a administração de uma dose hipotética. A quantidade descrita por cada curva encontra-se expressa em percentagem da dose administrada, assumindo-se como completa a sua absorção. Adaptado de Guimarães *et al.* (2006).

Como é possível observar na figura acima, em qualquer fase é possível verificar a coexistência de diferentes processos a ocorrerem em simultâneo. Relativamente à farmacocinética, é necessário ter em conta a grande variabilidade que lhe está associada, uma vez que o mesmo regime posológico de um determinado fármaco, não origina os mesmos efeitos em indivíduos distintos, podendo esta situação dever-se a motivos de ordem fisiológica, farmacológica e patológica (Guimarães *et al.*, 2006).

O processo de absorção de um fármaco, consiste na sua passagem desde o local onde ele é depositado no organismo até atingir a circulação sanguínea. É de salientar que nesta passagem a que o fármaco é sujeito, existe a presença de mecanismos de transporte do fármaco através das membranas biológicas para o seu local de ação. A única exceção onde

não existe absorção é a via intravenosa, uma vez que o fármaco é introduzido diretamente na circulação sanguínea, ou seja, não existe nenhum mecanismo de transporte.

Independentemente das características físico-químicas envolvidas na passagem das membranas biológicas, dos mecanismos envolvidos e das especificidades de cada via, existem ainda fatores de carácter geral que podem influenciar a absorção dos fármacos. Considerando que a absorção dá-se fundamentalmente por difusão passiva, esta pode ser influenciada por: área de absorção, tempo de contacto, intimidade do contacto, intensidade da irrigação e espessura da estrutura absorvente. No entanto, atendendo que a via de administração mais utilizada na prática clínica é a via oral, existem outros fatores importantes a ter em consideração no momento da absorção de fármacos.

A via oral consiste numa via de administração bastante cómoda, que ao utilizar o tubo digestivo aproveita a sua diferenciação fisiológica (absorção de nutrientes e xenobióticos), a que se junta o facto da evolução da tecnologia farmacêutica ter permitido que as fórmulas farmacêuticas destinadas à via oral apresentem características de reprodutibilidade relativamente ao processo de cedência do fármaco, dando garantia da sua biodisponibilidade, ou seja, quanto à sua velocidade e extensão da absorção.

Apesar do processo de absorção por via oral não revelar uma variabilidade intra e interindividual muito acentuada, a verdade é que existem outros fatores que poderão condicionar a biodisponibilidade. Entre estes fatores encontramos o tempo de esvaziamento gástrico, o trânsito intestinal, o pH do meio, a presença de alimentos e/ou outros medicamentos, e a própria fórmula farmacêutica.

2. ALIMENTAÇÃO E FARMACOCINÉTICA

2.1. Efeito da ingestão de alimentos na absorção

É importante ter em consideração as IAF sempre que um fármaco seja prescrito por via oral, uma vez que a presença ou ausência de alimentos, aquando da administração de fármacos, pode alterar a farmacocinética do fármaco, influenciando neste caso a velocidade e a extensão do processo de absorção do fármaco, ou seja a sua biodisponibilidade (Guimarães *et al.*, 2006).

A presença de alimentos diminui a velocidade de esvaziamento gástrico, embora aumente a motilidade intestinal, sendo que o primeiro aspeto pode influenciar a velocidade com que o fármaco vai ser absorvido, enquanto que o segundo aspeto poderá contribuir para uma alteração na quantidade de fármaco que atinge a circulação sistémica, por diminuir o tempo de contacto. Para além disso, a presença de alimentos pode diminuir a biodisponibilidade dos fármacos como resultado de processos de adsorção e formação de complexos que inviabilizem a sua absorção. Ocasionalmente ainda pode acontecer que, caso exista transporte mediado, se estabeleça uma competição entre o fármaco e os componentes da dieta para o mesmo sistema de transporte (Guimarães *et al.*, 2006).

A obtenção da concentração plasmática máxima (C_{max}), o tempo desde a administração até atingir a C_{max} (T_{max}), o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) e a área sobre a curva (AUC) é o primeiro passo na análise de dados na farmacocinética, pois estes parâmetros podem representar os dados sem a necessidade de cálculos matemáticos complexos (Urso *et al.*, 2002).

A C_{max} e o T_{max} são valores que podem ser obtidos diretamente a partir de observações experimentais de cada indivíduo, como se pode verificar na Figura 2.

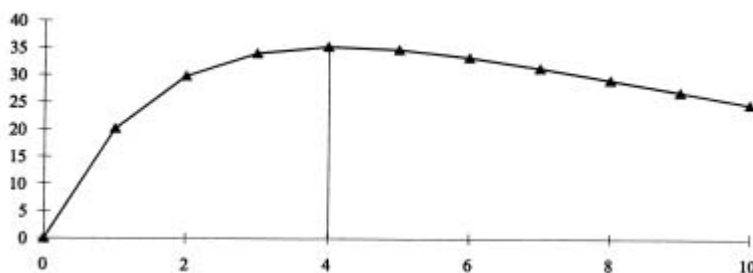


Figura 2 - Estimativa da C_{max} e T_{max} a partir dos dados observados. ($C_{max} = 35$ µg/ml, e o $T_{max} = 4$ h). Adaptado de Urso *et al.* (2002).

Após administração oral, a C_{\max} e o T_{\max} dependem da extensão e da taxa de absorção do fármaco, e do perfil de distribuição do fármaco (Urso *et al.*, 2002).

O $t_{1/2}$ de um fármaco é um parâmetro utilizado para descrever o intervalo de tempo em que a concentração do fármaco reduz para metade. Este parâmetro deriva a partir de uma propriedade matemática de função monoexponencial, como se pode verificar na Figura 3 (Urso *et al.*, 2002).

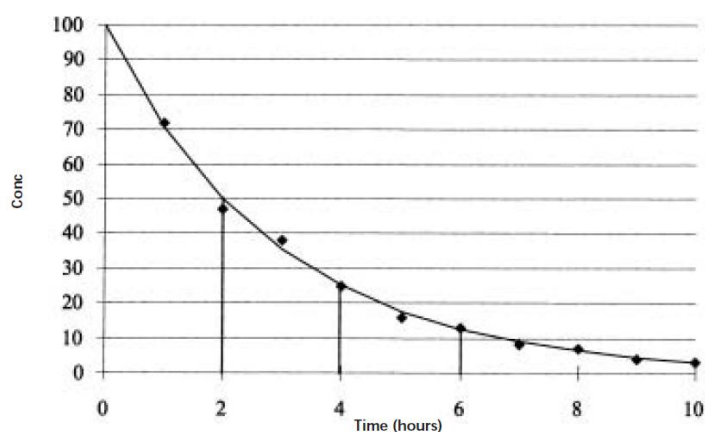


Figura 3 - Gráfico Concentração observada (%) *vs* tempo (h). Pode ser visto que em qualquer momento da curva, a concentração diminui para metade do seu valor após 2 horas, verificando-se um $t_{1/2} = 2h$. Adaptado de Urso *et al.* (2002).

A AUC é um parâmetro que pode ser utilizado de maneiras diferentes, dependendo do contexto experimental. Este parâmetro pode ser utilizado como um índice de exposição do organismo ao fármaco, quando se refere aos níveis de fármaco no plasma, ou como um índice de exposição de tecidos específicos ao fármaco, quando se refere aos níveis de fármaco nos tecidos. Com base em pontos muito gerais, a área sob a curva de concentrações plasmáticas ou sanguíneas dos fármacos trata-se de um parâmetro que depende da quantidade de fármaco que entra na circulação sistémica e na capacidade que o sistema tem de eliminar o fármaco. Assim, pode ser utilizado para medir a quantidade de fármaco absorvido ou a eficácia dos processos fisiológicos que caracterizam a eliminação do fármaco (extensão da absorção) (Urso *et al.*, 2002).

Na maioria dos casos, uma estimativa suficientemente precisa da AUC pode ser obtida aplicando a regra trapezoidal, tal como ilustrado na Figura 4.

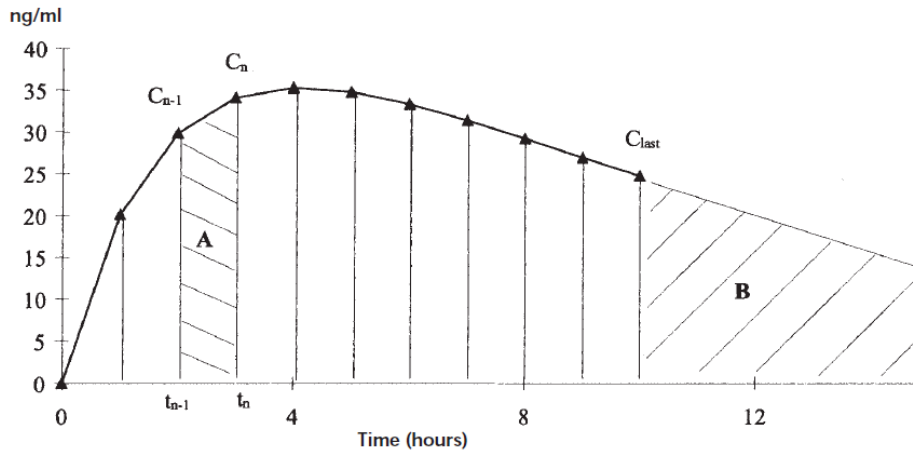


Figura 4 - A área sob a curva (AUC). A área do trapézio A é dada por: $(C_{n-1} + C_n) \times (t_n - t_{n-1}) / 2$. A extrapolação para o infinito (B) é calculada pela semi-vida terminal: $C_{last} / (0,693 / t_{1/2})$. A AUC é dada pela soma de todos os trapézios e do terminal de extrapolação B. A dimensão da AUC são sempre dadas por tempo \times concentração e, neste exemplo, temos: $AUC = ng \times h \times ml^{-1}$.

Atualmente, segundo Welling citado por Singh (1999), as IAF estão classificadas em cinco categorias: as interações que causam redução, atraso, aumento e rapidez na absorção, e as interações em que os alimentos não causam efeito (Singh, 1999). No Quadro 1 é possível verificar o efeito dos alimentos em diversas classes terapêuticas. Estas categorias podem ser identificadas através da análise dos valores da concentração plasmática do fármaco (C_{max}) ou através do tempo que demora a atingir a C_{max} (T_{max}). Assim sendo, a concentração do fármaco no local de ação encontra-se aumentada se a IAF promover: a absorção do fármaco, redução da sua ligação às proteínas plasmáticas, diminuição dos mecanismos de eliminação do fármaco, ou aumentar a formação dos seus metabolitos ativos. Por outro lado, a concentração do fármaco pode encontrar-se diminuída se ocorrerem mecanismos contrários aos descritos anteriormente (Amorim e Lopes, 2010).

Quadro 1 - Efeitos dos alimentos na absorção de fármacos administradas numa formulação convencional. Adaptado de Singh (1999).

Classe Terapêutica	Diminuição	Atraso	Aceleração	Aumento	Não há alteração
AINEs	Ácido Acetilsalicílico, Bromfenac, Cetoprofeno, Suprofen.	Ácido Acetilsalicílico, Diclofenac, Indometacina, Tenidap Sódico, Tenoxicam.		Flurbiprofeno, Nabumetona, Timegadina.	Etodolac, Fexofenadina, Ibuprofeno, Bindometacina, Meloxicam, Naproxeno.

Quadro 1 - Continuação.

Classe Terapêutica	Diminuição	Atraso	Aceleração	Aumento	Não há alteração
Anti hiperglicémicos	Senaglinida.			Troglitazona.	Glimepirida, Metformina.
Anti-infecciosos	Amoxicilina Ciprofloxacina Eritromicina, Betambutol, Indinavir, Isoniazida, Rifampicina Itraconazol, Penicilamina, Zalcitabina.	Cefpodoxima Proxetil, Fluconazol, Itraconazol, Cetoconazol, Levofloxacina.	Temafloxacina.	Albendazol, Atovaquona, Bropirimina, Cefetamet pivoxil, Cefpodoxima Proxetil, Axetil Cefuroxima, Clofazimina, Ganciclovir, Griseofulvina, Halofantrina, Itraconazol, Mefloquina, Nelfanavir, Pleconaril acoxil, Ritipenem, Saquinavir, Terbinafina, Triclabendazol.	Adefovir Dipivoxil, Artemisinina, Azitromicina, Cefixima, Cefprozil, Deflazacorte, Enoxacina, Enrofloxacina, Fleroxacina, Fluconazol, Fluritromicina, Grepafloxacina, Lamivudina, Rifampicina, Ritonavir, Stavudina, Terfenadina, Trovafloracina, Tucarezol.
Antineoplásicos	Capecitabina, Estramustina, Mercaptopurina, Metotrexato, Vinorelbina.	Letrozol.		Ciclosporina.	Bicalutamida, Ciclosporina, Finasterida, Metotrexato.
Cardiovascular	Acebutolol, Bidisomida, Cilazapril, Desmopressina, Endralazina, Fenoldopam, Furosemida, Hidralazina, Libenzapril, Muzolimina, Nadolol, Nicardipina, Nitrendipina, Perindopril.	Carvedilol, Cilazapril, Desmopressina, Mononitrato isosorbido, Isradipina, Libenzapril, Nifedipina, Verapamil.	Diltiazem.	Buflomedil, Diprafenona, Furosemida, Lovastatina, Manidipina, Nifedipina, Gluconato de quinidina, Ticlopidina.	Amlodipina, Atorvastatina, Azimilida, Bumetanida, Digoxina, Diltiazem, Disopiramida, Eprosartan, Felodipina, Irbesartan, Metoprolol, Nifedipina, Nitrazepam, Oxprenolol, Pentisomida (penticainida), Piroximona, Pravastatina, Prenalterol, Procainamida, Quinapril, Ramatroban, Ramipril, Verapamil.

Quadro 1 - Continuação.

Classe Terapêutica	Diminuição	Atraso	Aceleração	Aumento	Não há alteração
Gastrointestinal		Mesalazina, Misoprostol.			Famotidina, Mesalazina, Pantoprazol, Rabeprazol.
Respiratórios	Teofilina.	Imitrodast de sódio, Procaterol, Albutamol (Albuterol).	Teofilina.	Montelucaste.	Budesonida, Clemastina, Fenilpropanolamina, Loratadina, Pseudoefedrina, Prednisolona, Bromfeniramina, Teofilina, Zileuton.
Sistema nervoso central	Avitriptan, Eptastigmina, Levodopa, Carbidopa, Btacrine.	Adinazolam, Avitriptan, Bromocriptinea, Adolasetron, Moclobemida, Fosfato piridoxal, Rizatriptan, Tianeptina, Venlafaxina.	Levodopa, Oxibutinin.	Carbamazepina, Dixirazina, Morfina, Aondansetron, Rufinamida, Selegilina, Vanoxerina, Ziprasidona, Zuclopenthixol.	Alprazolam, Baclofeno, Bromocriptina, Cabergolina, Carbamazepina, Aclobazam, Fluvoxamina, Gabapentina, Iloperidone, Levodopa, Morfina, Nefazodona, Oxicodona, Paroxetina, Reboxetina, Ropinirol, Sertindol, Sertralina, Tizanidina, Topiramato, Urapidil, Ácido valproico, Velnacrine, Vigabatrin, Zolmitriptano.
Outros	Propiltiouracil.			Acitretina, Menatetrenona, Progesterona.	Fluorida, Micofenolato, Mofetil.

Os termos diminuição, aumento, e não há alteração referem-se às alterações na quantidade total de fármaco absorvido na presença de alimentos, que se manifestam em termos de concentração plasmática máxima de fármaco (C_{max}) e a área sobre a curva de concentração-tempo (AUC).

2.1.1. Atraso na absorção

A presença de alimentos pode afetar a velocidade e a extensão da absorção ao nível do trato intestinal, que é observada através da análise dos valores de AUC, que mede a concentração máxima em cada unidade de tempo. O atraso ou a diminuição da absorção pode dever-se ao lento esvaziar do estômago e/ou ao aumento do pH gástrico resultado da ingestão de alimentos. Farmacocineticamente, isto traduz-se na diminuição da C_{max} , correspondente a

um T_{max} mais prolongado. Na verdade, quando a taxa de esvaziamento gástrico é lenta, este facto atrasa o início da absorção do fármaco, que geralmente ocorre na região proximal do intestino delgado.

Assim, para uma formulação convencional, a absorção após uma refeição propõe que o passo limitante no processo de absorção seja a entrada do fármaco a partir do estômago para o intestino delgado, sendo este atraso causado pela ingestão de alimentos (Singh, 1999).

Obviamente, quando é feita a comparação entre uma fórmula de libertação imediata e uma fórmula de libertação controlada, os valores de C_{max} e T_{max} seriam consideravelmente maior e menor, respetivamente, em comparação do primeiro com o último (Singh, 1999). No entanto, pode haver raras exceções, como no caso da terbutalina, onde o T_{max} é o mesmo, quer se trate de fórmulas de libertação imediata quer de libertação controlada (Singh, 1999; Nyberg e Kennedy, 1984).

2.1.2. Diminuição da absorção

Os fármacos cuja biodisponibilidade é diminuída pela presença dos alimentos são aqueles que são mais instáveis em fluídos gástricos, os que interagem irreversivelmente com os componentes da dieta ou aqueles que interagem de uma forma reversível mas exibem uma janela de absorção ao nível do intestino delgado. Alguns dos mecanismos que explicam a diminuição da biodisponibilidade são a diminuição da velocidade da absorção do trato gastrintestinal, aumento do efeito de primeira passagem através da metabolização ocorrida no fígado e aumento da *clearance* do fármaco. Para além destes fatores também existem outras situações que podem afetar a biodisponibilidade dos fármacos, como a *Diabetes mellitus* e as doenças inflamatórias do intestino (colite ulcerosa e doença de Crohn).

Segundo o estudo de Contin *et al.*, a administração de levodopa na fórmula de libertação prolongada após as refeições resultou num atraso significativo na absorção do fármaco, com um aumento de quase duas vezes no tempo do aparecimento inicial da levodopa no plasma (t_0) e no tempo até se atingir a C_{max} (Contin *et al.*, 1998).

Com referência à farmacodinâmica da levodopa, o tempo para o início da resposta motora foi significativamente atrasado e a duração da resposta motora foi significativamente reduzida no estado alimentado, enquanto a dimensão e extensão total do efeito motor não foram alteradas (Contin *et al.*, 1998).

Estudos indicam que o aumento da viscosidade do conteúdo do trato gastrintestinal pode diminuir a absorção dos fármacos (Singh, 1999). Este aumento da viscosidade dentro do

lúmen intestinal pode resultar da administração de fármacos em suspensão que contenham indutores de viscosidade como os agentes suspensores, da ingestão de alimentos que contenham polímeros solúveis ou da administração de polímeros solúveis complementares, muito utilizados para a regulação do trânsito intestinal. Segundo Welling (1989) e Wilson e Washington (1989) citado por Singh (1999), a presença de um quimo viscoso devido a uma refeição sólida e consistente pode tornar-se numa barreira física, causando assim a redução da passagem do fármaco para superfície de absorção do trato gastrintestinal (Singh, 1999). No entanto, segundo Reppas *et al* (1998) citado por Singh (1999) o efeito da viscosidade varia consoante o fármaco que é absorvido, o tipo e a quantidade de indutor de viscosidade coadministrado e se o indutor de viscosidade já se encontra dissolvido ou não. Neste estudo determinou-se que, aparentemente, a elevada viscosidade no lúmen intestinal era mais notada em fármacos mais solúveis, que resulta de uma diminuição na taxa de dissolução e da taxa de esvaziamento gástrico (Singh, 1999).

2.1.3. Aumento ou aceleração da absorção

Os fármacos com absorção intestinal que sofrem um aumento da mesma, quando administrados com os alimentos são aqueles que têm uma absorção incompleta em consequência da sua fraca solubilidade nos fluídos gastrointestinais. O aumento da absorção intestinal resulta do atraso no esvaziamento gástrico e do aumento da secreção de sais biliares, que aumentam a dissolução. A secreção de sais biliares resulta da ingestão de alimentos, que causa a contração da vesícula biliar e subsequentemente a libertação dos sais biliares no duodeno. Normalmente as concentrações dos sais biliares situam-se entre 1 e 4 mmol/L em jejum, enquanto que no estado alimentado aumentam para valores entre os 10 e 20mmol/L. No entanto as concentrações de sais biliares devem situar-se acima da concentração micelar crítica (CMC), com a finalidade de transportar o fármaco. A interação micelar que ocorre entre os sais biliares e os fármacos lipofílicos parece ser mais fraca nestes do que entre os sais biliares e os fármacos hidrofílicos. Assim, existem fármacos que são melhor absorvidos na presença dos sais biliares, como o caso da ciclosporina (Singh, 1999).

Segundo Dressman *et al.*, no estado de jejum, o pH gástrico médio é de 1,7 e o pH médio do duodeno era de 6,1. Quando a refeição foi administrada o pH gástrico subiu rapidamente para o valor máximo médio de 6,7, em seguida, desceu gradualmente para o valor de estado de jejum, num período inferior a duas horas. Em contraste com o comportamento do pH no estômago, a refeição causou uma redução no pH médio duodenal

para 5,4. O pH no duodeno não volta para os valores de estado de jejum no período de observação de 4 horas pós-prandial. As diferenças do pH no trato GI superior entre o estado de jejum e alimentado são discutidos em termos da fórmula farmacêutica e do desempenho da absorção de fármacos administrados por via oral (Dressman *et al.*, 1990). Além disso, o aumento do volume de suco gástrico induzido pela ingestão de alimentos pode aumentar a solubilidade e a dissolução do fármaco (Singh, 1999).

Outro mecanismo pelo qual a absorção de um fármaco pode ser aumentada é a redução do efeito de primeira passagem pela ingestão de alimentos (Singh, 1999; Ingwersen, 1993). Este mecanismo tem sido bem documentado para fármacos básicos lipofílicos. Um exemplo muito clássico é o propranolol, que quando administrado com alimentos verifica-se um grande aumento da AUC. O mecanismo para esta interação consiste na relação entre o fluxo sanguíneo hepático e a *clearance* hepática. Como o grau do efeito de primeira passagem é diretamente proporcional com a taxa de extração hepática, isto implica que a magnitude da taxa de extração aumenta à medida que a eficiência do metabolismo hepático também aumenta. Pode-se dizer que a biodisponibilidade oral de um fármaco encontra-se aumentada quando tomado concomitantemente com alimentos. No entanto, os mecanismos subjacentes não estão totalmente compreendidos, uma vez que os alimentos podem influenciar a biodisponibilidade através da alteração do fluxo sanguíneo esplênico e/ou do metabolismo de primeira passagem do fígado (Singh, 1999).

A maior parte da absorção GI ocorre diretamente do lúmen do trato GI. Durante este processo as moléculas de fármaco atravessam o revestimento das células epiteliais e entram na rede capilar adjacente que se encontra associada à circulação esplênica, que por sua vez leva à circulação portal. O fluxo sanguíneo através do leito capilar esplênico tem uma grande influência na absorção dos fármacos. Assim, a ingestão de alimentos aumenta o fluxo sanguíneo esplênico, logo haverá um aumento da absorção do fármaco como haverá uma maior fração de fármaco que evita o fígado durante absorção (Mao e Jacobson, 1970). Portanto, o aumento que se verifica do fluxo sanguíneo esplênico, pós-prandial, pode implicar a redução do efeito de primeira passagem do fígado, o que faz com que haja um aumento da biodisponibilidade do fármaco, principalmente se este sofrer um extenso metabolismo de primeira passagem e uma *clearance* hepática saturável (Singh, 1999).

A liberação do fármaco a partir de algumas formulações pode ser também afetada pela ingestão concomitante de alimentos. Isto é de grande importância clínica para novas reformulações das formas farmacêuticas no que respeita ao tempo de absorção e perfil do fármaco, e conseqüentemente o seu efeito clínico que é comandado pela liberação do

fármaco a partir da formulação. A teofilina é um exemplo de um fármaco em que a sua libertação é influenciada (pode aumentar ou diminuir) pela ingestão concomitante de alimentos (Singh, 1999; Jonkman, 1989). A composição da refeição (especialmente o teor de matéria gorda) não tem influência no efeito, mas em consequência poderá haver um efeito sobre a taxa de absorção ou da quantidade absorvida, ou ambos simultaneamente. Isso poderia resultar numa mudança inesperada da concentração plasmática de teofilina (Jonkman, 1989). Assim, o alimento pode ser um determinante significativo na eficácia e segurança da libertação dos fármacos por via oral que apresentem um padrão de libertação sensível ao pH. Por isso é recomendado que as formulações farmacêuticas que necessitam de pH ácido ou uma rápida libertação, não devem ser administrados concomitantemente com as refeições (Singh, 1999).

Alguns estudos *in vitro* têm mostrado que a libertação dos fármacos, que normalmente são muito pouco solúveis, é controlada pela erosão. Abrahamsson *et al.*, citado por Singh (1999), sugerem que os potenciais fatores para uma rápida erosão, são a indução da motilidade e os efeitos físico-químicos causados pelos alimentos e pelas secreções gástricas (Singh, 1999).

Existem estudos que referem que a força mecânica exercida pelo trato GI tem um papel importante na libertação do fármaco nas fórmulas de libertação controlada. Em doentes no estado alimentado, a libertação do fármaco pode ser aumentada devido a um aumento do *stress* mecânico do trato GI causado pela ingestão de alimentos, no entanto, segundo Aoki *et al.*, a libertação do fármaco no estado alimentado é mais rápida do que no estado em jejum, e a magnitude da libertação depende do trânsito gastroduodenal, da força e dureza da fórmula de libertação controlada (Singh, 1999; Aoki *et al.*, 1994).

2.1.4. Absorção não alterada

Os fármacos cujos perfis farmacocinéticos não se alteram na presença de alimentos são aqueles que são mais insensíveis às mudanças fisiológicas no trato GI após a ingestão dos mesmos. Alguns exemplos desta situação são as quinolonas (ex: levofloxacina), em que tem sido discutido que a N4'-metilação protege-as contra os efeitos dos alimentos (Singh, 1999).

Quando a biodisponibilidade geral de um fármaco não é afetada pela ingestão de alimentos, o fármaco pode ser administrado ou não com os alimentos, ou seja, a referência à administração com a refeição é desnecessária. Este facto proporciona uma opção viável e flexível para a administração de fármacos, por exemplo em doentes epiléticos ou em idosos

que não conseguem engolir cápsulas inteiras ou comprimidos. Nestas circunstâncias, as cápsulas podem ser abertas ou os comprimidos podem ser triturados e misturados nas refeições, com água ou sumos, sem haver alteração na absorção do fármaco (Singh, 1999).

A biodisponibilidade de um fármaco pode diferir entre indivíduos no estado de jejum, devido às diferenças individuais na acidez. No estado alimentado, as diferenças individuais na biodisponibilidade de um fármaco podem estar relacionadas com o pH gástrico e com o tempo de esvaziamento gástrico. Além disso, o efeito da ingestão de alimentos na biodisponibilidade pode ser menor naqueles que apresentam maior acidez gástrica e pode ser maior em indivíduos que apresentem baixa acidez gástrica, verificando-se que existe uma relação inversa entre pH gástrico e a biodisponibilidade dos fármacos. Assim, a coadministração de alguns fármacos com os alimentos pode ser vantajosa na medida em que em alguns casos, os alimentos podem diminuir a variabilidade interindividual das concentrações plasmáticas dos fármacos (Singh, 1999).

No entanto, os efeitos da alimentação podem implicar a variabilidade do perfil farmacocinético dos fármacos que tenham um extenso efeito de primeira passagem, sendo exemplo o propranolol e o metoprolol. Outros fatores que podem causar esta variabilidade farmacocinética são as diferenças culturais e individuais na dieta, as diferentes forças destrutivas do trato GI, o sexo e variabilidades relacionadas com a idade (Singh, 1999).

2.2. Efeito dos alimentos na biodisponibilidade dos fármacos

As IAF podem levar a uma perda da eficácia terapêutica ou a efeitos tóxicos causados pelo fármaco. Geralmente, o efeito dos alimentos sobre os fármacos resultam numa redução na biodisponibilidade do fármaco, no entanto, uma alteração na eliminação do fármaco pode ocorrer devido ao efeito de certos alimentos sobre o metabolismo do fármaco. A proporção de reações adversas a medicamentos, devido a interações com alimentos não é conhecido e, infelizmente, uma IAF apenas costuma receber qualquer atenção significativa quando se dá uma reação adversa grave. A fim de melhorar a eficácia terapêutica e para evitar reações adversas a fármacos, é necessário que os clínicos sejam conhecedores das importantes incompatibilidades entre fármacos e alimentos e os fatores de risco relacionados com o aumento da probabilidade de desenvolver uma reação adversa devido a IAF (Singh, 1999; Williams *et al.*, 1993).

2.3. Efeito dos alimentos no metabolismo dos fármacos

Determinados alimentos alteram o metabolismo dos fármacos, alterando a sua *clearance* e levando, assim, a efeitos tóxicos da terapêutica farmacológica. Por outro lado, a coadministração de fármacos com alimentos ou antiácidos pode não ter qualquer efeito na eliminação do fármaco, mas se o fármaco tiver um tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) longo e que não seja alterado pela ingestão de alimentos, a menor alteração nos parâmetros farmacocinéticos que pode acontecer é no valor do T_{max} , que não é considerada como uma alteração significativa (Singh, 1999).

Segundo Coates e Mesure (1995), num estudo desenvolvido para comparar os efeitos do jejum, do estado alimentado e com antiácidos, sobre a farmacocinética de doses orais únicas de 120mg de tenidap sódico, os resultados indicam que a coadministração do antiácido (Maalox ®) atrasa a absorção, conforme refletido pelo aumento do T_{max} em comparação com o grupo em jejum. Houve também uma diminuição significativa na AUC no grupo antiácido, indicando uma diminuição correspondente na quantidade absorvida. A presença de alimentos, também resultou num atraso significativo da absorção do tenidap sódico. Este resultado foi, provavelmente, devido ao esvaziamento gástrico retardado, pois não houve um efeito significativo nem na C_{max} ou AUC, embora tenha havido um atraso significativo no T_{max} comparado com o grupo em jejum, que é possível verificar no Quadro 2 (Coates e Mesure, 1995).

As implicações clínicas da diminuição da biodisponibilidade do tenidap sódico, induzido pela administração concomitante de antiácido, não são suscetíveis de ser profundas. Como a presença de alimentos não alterou a biodisponibilidade do tenidap sódico, embora tenha atrasado a absorção, é improvável que a administração de tenidap com ou logo após a refeição tenha implicações clínicas (Coates e Mesure, 1995).

Quadro 2 - Resumo dos valores farmacocinéticos médios para os voluntários saudáveis tratados com uma dose única de 120 mg de tenidap sódico por dia, após as refeições ou com antiácido ou jejum. Adaptado de Coates e Mesure (1995).

Parâmetros Farmacocinéticos	Jejum	Alimentado	Com antiácido	Alimentado -Jejum	Limite de Confiança 90%	Antiácido em jejum	Limite de Confiança 90%
AUC ($\mu\text{g ml}^{-1} \text{ h}$)	473	466	424	-10.90	-70.25, 48.45	-55.37	-116.11, 5.36
C_{max} ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	18.0	18.3	14.3	0.4052	-1.94, 2.75	-3.4376	-5.78, -1.09
t_{max} (h)	2.9	4.4	4.5	1.5714	0.41, 2.73	1.4762	0.66, 2.291
λ_z (h^{-1})	0.0320	0.0322	0.0332	0.00013	-0.005, 0.004	0.001270	-0.005, 0.004
$t_{1/2}$ (h)	21.7	21.7	21.0				

Existem vários fatores conhecidos que têm um enorme potencial de afetar a distribuição dos fármacos no organismo do ser humano (Singh, 1999).

A dieta humana representa uma mistura complexa e variável de nutrientes, muitos dos quais possuem o potencial para alterar a distribuição dos fármacos. O destaque é colocado sobre os efeitos nutricionais e sobre o metabolismo hepático de fármacos estudados em seres humanos. A partir de estudos em indivíduos saudáveis, é verificado que uma série de fatores alimentares específicos podem influenciar o metabolismo de fármacos pelos enzimas oxidativos e pelos enzimas de conjugação (Anderson, 1988). É conhecido que vários componentes da dieta alteram o metabolismo dos fármacos, como as proteínas, os vegetais crucíferos, a carne grelhada em carvão que contém os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e as metilxantinas. Para além disso, a má nutrição pode contribuir para a diminuição da biodisponibilidade dos fármacos, pois reduz a ligação do fármaco às proteínas, faz com que haja flutuações no volume de distribuição, altera o metabolismo hepático e reduz a eliminação dos conjugados formados (Singh, 1999; Anderson, 1988).

Estudos recentes têm demonstrado que o sumo de toranja (ST) tem um efeito significativo na biodisponibilidade oral de alguns fármacos, quando administrados em conjunto. No Quadro 3 é possível verificar alguns fármacos que são afetados pela ingestão do sumo de toranja.

Quadro 3 - Efeito do sumo de toranja na absorção de alguns fármacos. Adaptado de Singh (1999).

Aumento da absorção	Sem alteração na absorção
Amlodipina, Buspirona, Carbamazepina, Ciclosporina, Diazepam, Etinilestradiol, Felodipina, Lovastatina, Midazolam, Nifedipina ^b , Nimodipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Prandipina ^b , Saquinavir, Sinvastatina, Terfenadina, Triazolam.	Claritromicina ^a , Diltiazem, Quinidina ^a , Teofilina, Verapamil.

a) Exceto para o tempo de concentração máxima, o que aumentou significativamente após a administração com sumo de toranja.

b) Não é afetado pelo sumo de laranja.

O ST pode aumentar a biodisponibilidade dos fármacos que normalmente são metabolizados pelos citocromos P450 (CYP) 3A, levando ao aumento dos efeitos terapêuticos. O midazolam, a amlodipina, a ciclosporina e a nifedipina, são apenas alguns exemplos destes fármacos. No entanto também existem fármacos em que a sua

biodisponibilidade não é alterada, mesmo sendo metabolizados pelo mesmo CYP, como o diltiazem, em que o sumo de toranja não altera a sua $C_{máx}$ (Singh, 1999).

3. FAMÍLIA CYP

Os citocromos P450 constituem a maior família de enzimas capazes de catalisar a biotransformação oxidativa da maior parte dos fármacos e outros xenobióticos lipofílicos, tendo uma importância relevante na farmacologia clínica (Zanger e Schwab, 2013). Os CYP transformam os fármacos lipofílicos em compostos mais polares para que possam ser eliminados na urina (Girenavar *et al.*, 2007). A maior parte dos genes humanos, que encontram-se agrupados de acordo com a sua similaridade sequencial em 18 famílias e 44 subfamílias, têm funções endógenas específicas que incluem a síntese de hormonas esteroides, prostaglandinas, ácidos biliares, entre outros. Apenas cerca de uma dúzia de enzimas pertencem às famílias CYP 1, 2 e 3, que são responsáveis pelo metabolismo da maior parte dos fármacos e xenobióticos. Muitos fármacos podem ser metabolizados apenas por um enzima ou por vários enzimas. O conhecimento dos fatores intrínsecos e extrínsecos que influenciam a expressão e a função dos enzimas responsáveis, é um pré-requisito para se conhecer a variação farmacocinética e a resposta farmacológica (ver Figura 5) (Zanger e Schwab, 2013).

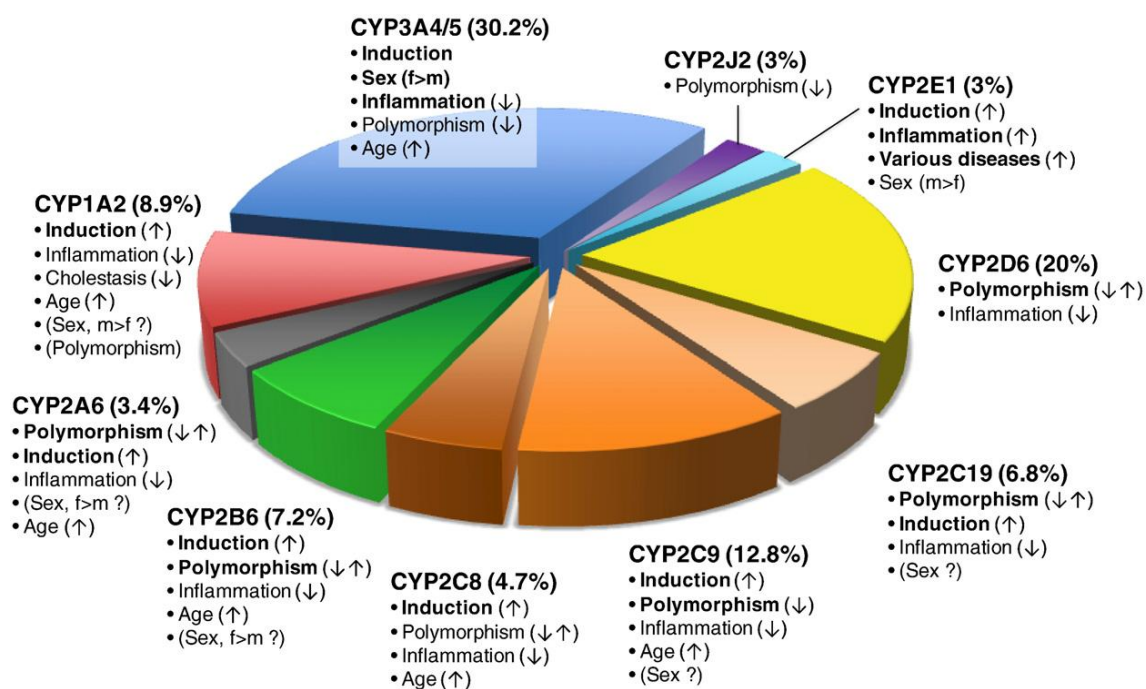


Figura 5 - Fração de fármacos usados clinicamente, metabolizados pelas isoformas do citocromo P450 e fatores que influenciam a variabilidade. Adaptado de Zanger e Schwab (2013).

3.1. Fatores que influenciam a expressão e a função dos CYP

3.1.1. Polimorfismos genéticos

A variação hereditária genética nos genes das enzimas que metabolizam os fármacos tem sido amplamente estudada, verificando-se alguns exemplos curiosos da sua influência genética. O reconhecimento de que uma parte desta variação é herdada, e, por conseguinte, previsível, o conhecimento das variantes genéticas que provocam diferenças entre os doentes, permite que a terapia farmacológica seja personalizada a fim de minimizar a possibilidade de insucesso terapêutico e de efeitos secundários graves (Zanger e Schwab, 2013; Meyer, 2004).

Existem vários tipos de polimorfismos que afetam o desempenho dos genes CYP. Assim, os polimorfismos que causam a perda de função nos genes CYP (*loss-of-function polymorphism*) podem afetar a sua expressão e o *splicing*, em vez de afetar a transcrição e estrutura da proteína. As variantes que conferem um ganho de função (*gain-of-function*) incluem variantes no número de cópias (CNV) em que existe um aumento no número de cópias do gene funcional, assim como as variantes do promotor e as variantes em que há alteração dos aminoácidos (a.a.). Também existem alguns polimorfismos que afetam a seletividade dos substratos ou a indutibilidade das vias metabólicas dos fármacos (Zanger e Schwab, 2013).

O fenótipo específico de um CYP para um determinado fármaco pode ser determinado *in vivo* usando modelos específicos de substratos. Existem diversos termos para definir os diferentes fenótipos farmacocinéticos. No caso dos polimorfismos dos genes CYP2D6 e CYP2C19, que foram identificados pela variação fenotípica que causavam no tratamento com fármacos, temos o fenótipo *poor metabolizer* (PM) que se refere aos indivíduos homocigotas ou heterocigotas para pelo menos um alelo sem função (alelo nulo); *extensive metabolizer* (EM) refere-se ao fenótipo dito “normal” que normalmente representa a maior parte da população; *intermediate metabolizer* (IM) apenas possui um alelo normal ou um alelo com função deficiente, que resulta no comprometimento da capacidade de oxidação dos fármacos; por fim, ainda temos o fenótipo *ultrarapid metabolizer* (UM) que resulta num ganho de função das variantes (Zanger e Schwab, 2013).

O impacto clínico dos polimorfismos na metabolização dos fármacos deve ser considerado no seu contexto farmacológico. As variantes que conferem a perda de função levam à redução da *clearance* e aumentam as concentrações plasmáticas do fármaco, enquanto que as variantes que conferem um ganho de função levam ao aumento da *clearance*

e diminuição das concentrações do fármaco. Se o fármaco por si só é farmacologicamente ativo, então os efeitos traduzem-se num aumento e diminuição do efeito do fármaco, respetivamente, podendo levar a quadros potenciais de toxicidade do fármaco devido a sobredosagem. Se um fármaco requer ativação metabólica (pró-fármaco) é esperado que aconteça o contrário, e a atividade farmacológica ou a toxicidade dos metabolitos deve ser considerada, como no caso da codeína (Zanger e Schwab, 2013).

3.1.2. Influência epigenética no metabolismo dos fármacos

Algumas variações hereditárias na função dos genes não são baseadas em variações da sequência de DNA, e o termo epigenética tem sido utilizado para descrever estas alterações. A metilação do DNA e a modificação das histonas são dois mecanismos importantes, pois a metilação do DNA está diretamente envolvida no normal controlo celular da expressão dos genes, enquanto que a modificação das histonas afeta a acessibilidade e a atividade transcripcional da cromatina dentro da célula, influenciando a expressão dos genes cujos produtos estão envolvidos no metabolismo de fármacos (Zanger e Schwab, 2013; Ingelman-Sundber e Gomez, 2010).

O termo epigenética também compreende os mecanismos de regulação por microRNAs (miRNAs). Recentes descobertas têm realçado o impacto dos miRNAs na expressão genética da ADME. As desvantagens de trabalhar com miRNAs são a enorme quantidade de miRNAs existentes, podendo haver mais de 1000 moléculas diferentes por espécie de mamíferos, e a sua pouca especificidade nas ligações, o que permite um grande número de interações entre o potencial alvo e os miRNAs (Zanger e Schwab, 2013).

Outro aspeto de grande interesse na farmacogenética são os SNPs nos miRNAs e os locais de ligação dos miRNAs, assim como os miRNAs CNV, que podem afetar a sua expressão e a sua função, assim como pode influenciar a expressão do gene alvo.

Embora o campo da epigenética na regulação e resposta dos genes no metabolismo de fármacos seja relativamente recente, existe um grande impacto dos miRNAs na regulação genética dos mediadores da ADME e na resposta aos fármacos (Zanger e Schwab, 2013).

3.1.3. Fatores não genéticos

Não são apenas os fatores com componente genética a ter influência na expressão e na função dos genes, os fatores não genéticos também acabam por exercer um importante efeito (Zanger e Schwab, 2013).

O sexo tem uma enorme influência ao nível de outros parâmetros importantes relativamente à farmacocinética, como o peso corporal, a distribuição de gordura, fluxo sanguíneo hepático, assim como a expressão dos enzimas transportadores presentes na metabolização dos fármacos (Zanger e Schwab, 2013; Beierle *et al.*, 1999).

Segundo Beierle *et al.*, há vários anos atrás, as autoridades reguladoras solicitaram a inclusão das mulheres em todas as fases clínicas do fármaco, a fim de investigar as potenciais diferenças entre o género, na farmacocinética e farmacodinâmica dos agentes terapêuticos recentemente desenvolvidos. No que respeita à farmacocinética, foram observadas diferenças na taxa de absorção para diversos fármacos, mas geralmente não têm que ter grande relevância clínica. As diferenças na biodisponibilidade oral, no entanto, parecem ser mais importantes e geralmente são causados por diferenças entre os sexos na atividade de importantes enzimas metabólicas intestinais e hepáticas. Também foram identificadas diferenças na distribuição. Pensa-se que as maiorias destas observações deviam-se, apenas a efeitos de peso, uma vez que as mulheres geralmente têm um menor peso corporal que os homens. Mas mesmo após a normalização do peso algumas das diferenças de distribuição persistiram (Beierle *et al.*, 1999).

A diferença entre sexos relativamente à expressão dos CYP450 é mais comum em animais de laboratório, como entre os ratos e os ratinhos, onde foi demonstrado que essa expressão era controlada pela diferente secreção da hormona do crescimento nos animais femininos *versus* masculinos. No ser humano, estas diferenças são mais subtis, mas têm uma elevada importância na metabolização dos fármacos. Existem estudos clínicos que indicam que as mulheres metabolizam os fármacos mais rapidamente que os homens. Este é o caso dos substratos do citocromo P450 que metaboliza a maior parte dos fármacos, o CYP3A4 (ex: eritromicina, midazolam, verapamil). A análise aos CYP3A4 nos tecidos do fígado dos indivíduos do sexo feminino mostrou níveis duas vezes mais elevados de proteína em relação aos indivíduos do sexo masculino (Zanger e Schwab, 2013).

Outro fator cuja influência também é importante no metabolismo dos fármacos é a idade, principalmente nos extremos da vida, ou seja, na infância e nos idosos, onde a capacidade de metabolismo dos fármacos parece ser substancialmente menor. Nos neonatais,

isto é devido à imaturidade dos vários enzimas, nomeadamente o CYP450, cujo desenvolvimento só se dá durante o primeiro ano de vida. Na população idosa, a capacidade de eliminar os fármacos está diminuída. Este facto é de grande relevância no caso dos fármacos com uma janela terapêutica estreita, como no caso dos antipsicóticos, antidepressivos, anticoagulantes e beta-bloqueadores. Outra razão para que haja uma limitação da *clearance* na população idosa é a polimedicação a que esta faixa etária está normalmente sujeita, por exemplo a inibição de enzimas devido à ingestão concomitante de fármacos com alto poder de interação, assim como a diminuição do fluxo sanguíneo hepático e da função renal (Zanger e Schwab, 2013; Kinirons e O'Mahony, 2004).

Os estados de doença, geralmente, costumam ter um efeito negativo na capacidade de metabolização dos fármacos. Num fígado cirrótico existem alterações estruturais que resultam da diminuição do fluxo sanguíneo, da perda de hepatócitos funcionais e da diminuição de enzimas metabolizadoras resultando numa diminuição da capacidade de metabolização dos fármacos e numa diminuição da síntese de proteínas, o que por um lado leva a uma diminuição da *clearance* e, por outro lado leva a um aumento dos níveis de fármaco não ligado a proteínas (fármaco livre) devido à diminuição das proteínas de ligação no plasma (Zanger e Schwab, 2013; Elbekai *et al.*, 2004).

Quando existem processos inflamatórios, infecciosos ou cancro observa-se a presença de citocinas pro-inflamatórias na circulação sanguínea, que atuam como moléculas sinalizadoras que fazem com que haja alterações no fígado ao nível da expressão dos genes, levando em geral a uma diminuição da expressão das enzimas metabolizadoras de fármacos, por exemplo no caso de fígado gordo (Zanger e Schwab, 2013).

3.2. CYP3A4

A família CYP3 consiste em apenas uma subfamília, CYP3A, que compreende quatro genes CYP: 3A4, 3A5, 3A7 e 3A43 (Zanger e Schwab, 2013).

O CYP4503A4 (ou simplesmente CYP3A4) é o principal e o mais importante enzima no humano adulto, devido à sua proeminente expressão no fígado e no intestino, e devido à especificidade dos seus substratos, que inclui a maior parte dos fármacos de diversas categorias terapêuticas e muitas substâncias endógenas (Klein e Zanger, 2013). A expressão das outras três isoformas, CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A43, é geralmente mais baixa do que a expressão do CYP3A4. Segundo Ohtsuki *et al.*, numa recente quantificação através de espectrofotometria de massa dos CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 e CYP3A43, as frações de

proteínas obtidas a partir do total de proteínas microsossomais CYP3A medidos em 17 adultos foram de 85.4%, 5.4%, 3.4% e 5.8%, respetivamente (Zanger e Schwab, 2013; Ohtsuki *et al.*, 2012).

Os enzimas CYP3A4, devido à sua elevada seletividade de substratos, desempenham um papel importante no metabolismo de cerca de 30 a 40% dos fármacos utilizados clinicamente. Estes fármacos incluem preferencialmente os compostos lipofílicos e de maiores dimensões da maior parte das classes terapêuticas, incluindo tracrolimus, ciclosporina, eritromicina, tamoxifeno, benzodiazepinas, estatinas, antidepressivos, opióides, e muitos mais. Como o CYP3A4 é uma hidroxilase de esteroides muito eficiente, também desempenha uma função importante no catabolismo de diversos esteroides endógenos como a testosterona, progesterona, cortisol e ácidos biliares (Klein e Zanger, 2013).

Existe uma grande similaridade entre as isoformas dos CYP3A4 e CYP3A5 em mais de 85%. Esta semelhança faz com que estes dois CYP tenham uma seletividade para substratos muito semelhantes (Klein e Zanger, 2013; Williams *et al.*, 2002).

A expressão e a função do CYP3A4 variam extensivamente, quer intra, quer interindividualmente, contribuindo para uma resposta imprevisível ao fármaco e à sua toxicidade. Vários Single Nucleotide Polimorphisms (SNPs) no locus CYP3A têm sido identificados (Klein e Zanger, 2013).

No entanto, os fatores ambientais, genéticos e fisiológicos influenciam a expressão e a atividade do CYP3A4. As fontes de variação mais previsíveis são as interações fármaco-fármaco que são causadas pela indução da expressão do gene CYP3A4 pelo recetor X de pregnanos (*Pregnane X Receptor*, PXR) e pelo recetor constitutivo de androstanos (*Constitutive androstane receptor*, CAR) ou pela inibição causada pela administração concomitante de outros fármacos ou químicos, incluído os provenientes de plantas ou alimentos (Klein e Zanger, 2013).

3.2.1. Interações

Mudanças na dieta podem levar a alterações significativas no metabolismo de fármacos. A substituição de glúcidos por proteínas na dieta alimentar, induz o metabolismo oxidativo. Alguns constituintes alimentares, tais como a cafeína e vegetais crucíferos podem induzir o metabolismo oxidativo, enquanto outros, principalmente o ST pode inibi-lo (Kinirons e O'Mahony, 2004).

Uma alteração da atividade enzimática na metabolização de fármacos pode influenciar a intensidade e a duração da ação do fármaco, esses fatores devem ser considerados na farmacoterapia. Em vários estudos farmacocinéticos de diferentes fármacos-modelo, metabolizados quer pela via oxidativa de fase I (ex: teofilina, propranolol, nifedipina) quer por reações de conjugação de fase II (ex: paracetamol (acetaminofeno), oxazepam), dos dados farmacocinéticos calculados verificaram-se algumas informações sobre as enzimas metabolizadoras de fármacos envolvidos e afetados. É sabido que o fumo do tabaco, alimentos grelhados e carvão ou vegetais crucíferos induzem o metabolismo de muitos xenobióticos, ao passo que o sumo de toranja aumenta a biodisponibilidade oral do fármaco (Walter-Sack e Klotz, 1996).

Como já foi referido anteriormente o CYP3A4 é o enzima, de todos os citocromos, mais abundante no fígado e intestino e é responsável pela metabolização da maior parte dos fármacos (Zanger e Schwab, 2013; Zhou *et al.*, 2007; Magedanz *et al.*, 2009; Ohtsuki *et al.*, 2012). Foram identificados diversos fármacos que funcionam como substratos, indutores e/ou inibidores do CYP3A4. Existe uma interação quando os substratos, os indutores e/ou os inibidores do mesmo enzima são administrados concomitantemente com um alimento, neste caso, podendo alterar o metabolismo do fármaco (Zhou *et al.*, 2007; Dresser *et al.*, 2000). Assim, as IAF são definidas como alterações produzidas nos efeitos terapêuticos de um medicamento em razão da ingestão concomitante de alimento (Magedanz *et al.*, 2009).

Considerando a localização do CYP3A4 (fígado e intestino delgado), este facto permite que haja efeitos ao nível da disponibilidade sistémica e pré sistémica dos fármacos. Algumas interações com inibidores do CYP3A4 também podem envolver a inibição da P-glicoproteína (Pgp). Um importante inibidor do CYP3A4 é o sumo de toranja (Dresser *et al.*, 2000).

3.2.2. INIBIÇÃO - Sumo de toranja

Algumas décadas atrás, foi descoberto que o sumo de toranja interage com alguns fármacos (Dresser *et al.*, 2000; Dahan e Altman, 2004). A toranja tem origem nas Ilhas Caribenhas dos Barbados e faz parte da família dos citrinos, que inclui as laranjas, limões e limas. O botânico James Macfadyen fez a primeira descrição científica deste fruto em 1837, denominando-a *Citrus paradisi Macf* (Citrino paradisíaco Macf). O desenvolvimento histórico da toranja tem sido bem documentado, e através de marcadores moleculares há a premissa de que a toranja deriva do processo de hibridização natural a partir da toranja (*Citrus*

maxima) e da laranja doce (*Citrus sinensis*), traduzindo-se numa fruta com sementes (caroço) e com uma polpa de cor esbranquiçada (Seden *et al.*, 2010). No início do século XX, apareceram novas espécies mutantes da toranja branca em que a cor da polpa variava entre o rosa e o vermelho, e foi propagada pelos citriculturistas (Kiani, e Imam, 2007; Uesawa *et al.*, 2008).

O sumo de toranja e o próprio fruto não são consumidos apenas pelo sabor e pelo seu valor nutritivo mas também porque contêm propriedades benéficas para a saúde da população em geral (Seden *et al.*, 2010); Kiani e Imam, 2007). Existem descobertas a nível medicinal que sugerem que o sumo de toranja reduz a formação de placas ateroscleróticas e inibe a formação e a proliferação de células cancerígenas mamárias (Kiani e Imam, 2007).

Sabe-se que o sumo de toranja possui atividade antioxidante, antisséptica, cardiotónica, destoxicante, hipocolesterolémica, e sedativa. O ST contém na sua constituição cerca de 69% da DDR para a vitamina C, juntamente com 250 mg de potássio (Kiani e Imam, 2007).

Um determinado número de constituintes têm sido sugeridos como sendo importantes na interação entre o sumo de toranja e os fármacos, apesar de uma grande parte dos dados serem controversos.

Os constituintes do sumo de toranja responsáveis por interações com os fármacos ainda têm de ser completamente determinados, mas os compostos que se pensam ser os causadores por esta interação incluem os flavonoides glicosídeos (naringina, naringenina, quercetina, hesperidina), furanocumarinas (bergamotina, a 6,7 – dihidroxi bergamotina), onde podemos observar as suas estruturas moleculares na Figura 6, e os sesquiterpenos (Kiani e Imam, 2007).

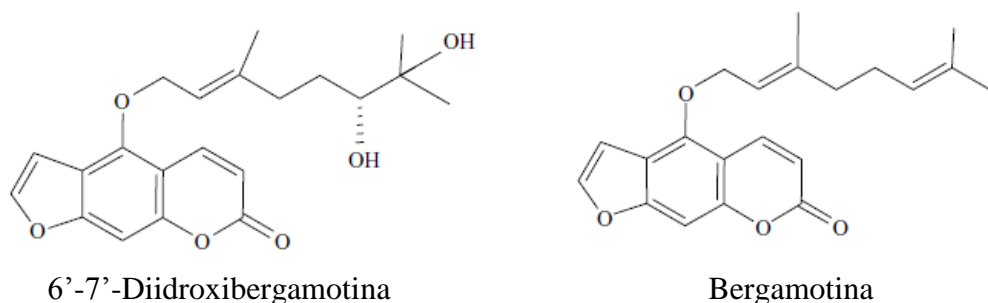


Figura 6 - Estrutura molecular das furanocumarinas (Dihidroxi bergamotina e Bergamotina). Adaptado de Girenavar *et al.* (2007).

Os flavonoides existentes no sumo de toranja são apresentados sob a forma de glicosídeos, sendo a naringina o mais abundante. Após a ingestão, estes são convertidos em agliconas e monossacáridos pela ação da flora intestinal. Por serem polifenólicos, estes compostos podem, teoricamente, inibir as enzimas CYP, no entanto *in vivo* não se conseguiu identificar qualquer efeito, levando à hipótese de que estes não são, provavelmente, os principais compostos ativos do sumo de toranja. Houve estudos que não conseguiram mostrar qualquer tipo de atividade da naringina, por outro lado o seu metabolito ativo, a naringenina, já mostra atividade *in vitro*. No entanto, devido às suas elevadas quantidades no sumo de toranja e ao facto da naringina não estar presente noutros sumos cítricos, os flavonoides continuam a ser objeto de pesquisa (Kiani e Imam, 2007).

Segundo Bailey *et al.*, a naringina não alterou os parâmetros farmacocinéticos da nisoldipina. Todos os tratamentos produziram efeitos menores sobre a pressão arterial e sobre a frequência cardíaca, provavelmente porque os indivíduos eram normotensos. No entanto é importante referir aos doentes sobre os eventuais inconvenientes da ingestão concomitante do sumo de toranja e nisoldipina (Bailey *et al.*, 1993).

A atenção recai principalmente sobre as furanocoumarinas, das quais fazem parte a bergamotina e o seu derivado 6,7 – dihidroxibergamotina (DHB), entre outros, existindo, ainda, controvérsia sobre a influência relativa destes componentes do sumo de toranja relativamente ao efeito inibitório (Kiani e Imam, 2007).

A coadministração de alguns fármacos com o ST pode aumentar claramente a biodisponibilidade do fármaco, e pode alterar os parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos do fármaco. O mecanismo predominante nesta interação é a inibição do CYP3A4 no intestino delgado, resultando numa diminuição significativa do metabolismo pré-sistémico do fármaco. Um mecanismo adicional que pode ocorrer é a inibição da Pgp, um transportador que transporta o fármaco desde o enterócito até ao lúmen intestinal, levando a um aumento da fração de fármaco absorvida (Dahan e Altman, 2004). Alguns bloqueadores de entrada de cálcio (felodipina e nifedipina), benzodiazepinas (midazolam e triazolam), inibidores da HMG-CoA redutase (Estatinas: sinvastatina e lovastatina) e imunossupressores (ciclosporina) são os fármacos mais afetados (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010). A simples exposição a um único copo de sumo de toranja pode causar uma interação de elevada magnitude (Dahan e Altman, 2004).

Frequentemente, durante a terapia farmacológica, o doente é tratado com vários fármacos, de modo a tratar uma ou mais complicações médicas. Segundo Bailey *et al.*, há cerca de 22 anos foi desenhada uma investigação de modo a avaliar a possível interação ente a

ingestão de álcool e a felodipina (dihidropiridina - bloqueador dos canais de cálcio). O sumo de toranja foi usado como complemento para mascarar o sabor do álcool. A ingestão concomitante de quantidades não tóxicas de álcool e felodipina resultaram num aumento acentuado da concentração da felodipina, relativamente ao observado em outros estudos que envolveram a farmacocinética da felodipina. Conjuntamente também se verificaram valores baixos da pressão arterial e um aumento da frequência de efeitos adversos comparativamente à felodipina quando administrada sozinha (Dahan e Altman, 2004; Bailey *et al.*, 1989). Assim, outros estudos também confirmaram que o sumo de toranja eleva dramaticamente a biodisponibilidade da felodipina e pode alterar a sua farmacocinética e farmacodinâmica. A descoberta deste incidente levou à publicação de inúmeros artigos que realçam a interação entre o sumo de toranja e vários fármacos, focando-se em diversos aspetos: mecanismos de interação, constituintes do sumo de toranja que são responsáveis pela interação, fármacos que são suscetíveis de sofrer esta interação e a sua importância clínica (Dahan e Altman, 2004).

3.2.3. Mecanismo de interação

Os CYP correspondem a uma família de proteínas enzimáticas de grande dimensão que catalisam a reação de oxidação das moléculas de substrato (Dahan e Altman, 2004).

Muitos compostos endógenos, assim como um elevado número de compostos xenobióticos, incluindo os fármacos, são metabolizados no organismo pelos CYP através da biotransformação oxidativa (Dahan e Altman, 2004).

O principal mecanismo para esclarecer o modo como a biodisponibilidade dos fármacos é afetada pelo sumo de toranja é, provavelmente, a inibição do CYP3A4 no intestino delgado, onde já vimos que está presente, resultando numa redução significativa do efeito de primeira passagem, que podemos verificar esquematicamente na Figura 7 (Dahan e Altman, 2004; Bailey *et al.*, 2012; He *et al.*, 1998).

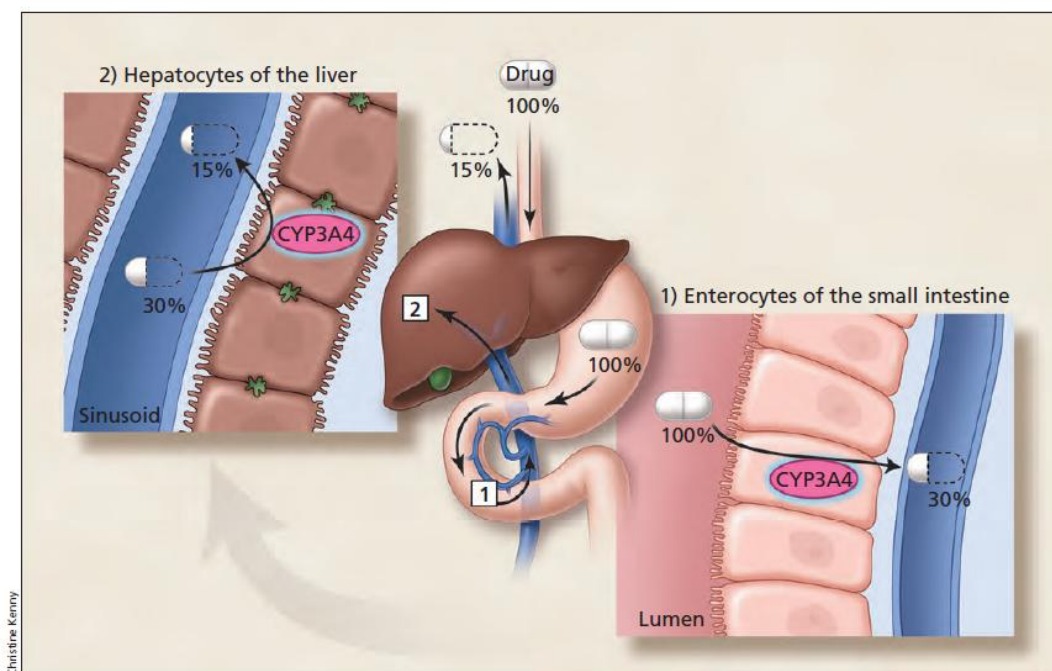


Figura 7 - Ilustração da eliminação de primeira passagem de um fármaco. Adaptado de Bailey *et al.* (2012).

Esta inibição foi verificada através de uma investigação *in vivo* em humanos, onde houve uma redução de 47% da atividade de CYP3A4 nos enterócitos, observada 4 horas após a ingestão de um copo de sumo de toranja (Dahan e Altman, 2004).

O ST causa um aumento significativo da biodisponibilidade dos fármacos que apresentam esta interação, após a administração de uma dose por via oral (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010; Kiani e Imam, 2007; Girenavar *et al.*, 2007, He *et al.*, 1998). No entanto após a administração intravenosa do mesmo fármaco, a ingestão de sumo de toranja não altera os parâmetros farmacocinéticos nem os parâmetros farmacodinâmicos. Assim, tem sido concluído que apenas o CYP3A4 presente no intestino é inibido pelo sumo de toranja, enquanto que o CYP3A4 presente no fígado não é afetado. Esta conclusão é fundamentada pela descoberta de que a interação com o sumo de toranja causa o aumento o AUC, não havendo alterações significativas no $t_{1/2}$ ou na *clearance* (Dahan e Altman, 2004).

Os transportadores associados à resistência múltipla a fármacos (Multiple Drug Resistance, MDR) é o maior responsável pela distribuição de vários fármacos. O transportador MDR mais estudado é a Pgp, que é responsável pela diminuição da fração absorvida de fármaco, uma vez que transporta o fármaco do enterócito de volta ao lúmen intestinal. Assim, o sumo de toranja modifica a atividade da Pgp, assim como dos transportadores *uptake* como os Organic Anion-Transporting Polypeptides (OATPs) –

transportador de influxo (Dahan e Altman, 2004, Seden *et al.*, 2010). Alguns estudos referem que existe efluxo do fármaco de volta para o lúmen intestinal através da ativação da Pgp, mas a maioria dos investigadores observaram uma inibição da atividade do transportador (Dahan e Altman, 2004; Kiani e Imam, 2007; Eagling *et al.*, 1999).

O CYP e a Pgp partilham a mesma distribuição relativamente aos tecidos onde estão presentes, assim como a mesma especificidade de substratos, no entanto a diferença entre os dois mecanismos não está ainda definida. Neste momento, sabe-se que os efeitos da coadministração de ST e fármacos resultam maioritariamente numa interação com o CYP3A4 do que na diminuição da função da Pgp (Dahan e Altman, 2004).

Os compostos polifenólicos como os flavonoides, presentes no ST, têm sido propostos como os maiores causadores de interações com a Pgp e com os OATPs. O mecanismo e a extensão das interações podem ser influenciados pela concentração de furanocoumarinas e flavonoides presentes na toranja, pelo volume de sumo ingerido e pela inerente variabilidade das enzimas específicas e transportadores que existem no ser humano. O significado clínico destas interações também depende da disposição e do perfil de toxicidade do fármaco que é administrado conjuntamente (Seden *et al.*, 2010).

Embora se pense que os compostos da toranja exibem o seu maior potencial inibitório ao nível do intestino e não no fígado, os constituintes da toranja, potencialmente, podem ter um efeito ao nível do fígado se houver um consumo prolongado ou regular do sumo de fruta, podendo interferir com a recirculação enterohepática (Seden *et al.*, 2010).

A bergamotina é o principal composto presente no ST e inibe a atividade do CYP3A4, através de uma ligação covalente ao CYP3A4 (Girenavar *et al.*, 2007; He *et al.*, 1998).

Existem vários estudos *in vitro* e *in vivo* que foram desenvolvidos de modo a determinar os elementos ativos da toranja e do seu sumo, responsáveis pela inibição do CYP3A4, que normalmente resulta num aumento da concentração dos fármacos que são substratos deste enzima (Seden *et al.*, 2010; Bailey *et al.*, 1995).

Dois estudos iniciais, por Bailey *et al.* (2010), concentraram-se no flavonoide naringina (devido à sua elevada concentração no sumo de toranja) em solução ou na forma de cápsulas, e consistiu em observar se este influenciava os parâmetros farmacocinéticos da felodipina e da nisoldipina, em voluntários saudáveis. Assim, o que se observou foi que, nem os parâmetros farmacocinéticos da felodipina, nem da nisoldipina foram alterados significativamente pela naringina quando comparados com água. Foi proposto que isto poderia dever-se à falta de conversão da naringina no seu metabolito ativo, ou que poderá haver inibidores mais potentes no sumo de toranja (Seden *et al.*, 2010).

A naringina está presente no sumo de toranja sob a forma de dois isómeros (ópticos) que dependem da maturidade da fruta, sendo que a naringina pode ter potencial de interação com os fármacos quando consumida de fresco, pois contém concentrações mais elevadas. No entanto, mais tarde, alguns investigadores confirmaram que a naringina não era o constituinte causador das interações entre o sumo de toranja e os fármacos. O interesse principal da investigação foi então desviado para as furanocoumarinas, as mais abundantes no sumo de toranja que incluem a bergamotina e a 6,7 – dihidroxibergamotina, em que foram identificadas como inibidores reversíveis do CYP3A4 *in vitro* (Seden *et al.*, 2010).

Paine e os seus colaboradores determinaram que o CYP3A4 é maximamente inibido pela 6,7-dihidroxibergamotina em cerca de 30 minutos, antes de a bergamotina poder atuar. Isto é devido às diferentes propriedades físico-químicas dos dois compostos, em que a 6,7-dihidroxibergamotina é mais facilmente absorvida que a bergamotina (Seden *et al.*, 2010; Bailey *et al.*, 1995).

No entanto, através de um estudo cruzado randomizado ($n=18$) utilizando ST sem a presença de furanocoumarinas foi possível verificar que estes compostos contribuem significativamente para a IAF, pois verificou-se que este sumo livre de furanocoumarinas não alterou a farmacocinética da felodipina quando comparado com as concentrações de felodipina obtidas em presença do sumo de laranja (controlo negativo) (Seden *et al.*, 2010; Paine, 2006).

No Homem, muitos dos produtos químicos existentes são procarcinogénicos e são ativados em substâncias carcinogénicas ou mutagénicas por enzimas microsossomais, podendo provocar o aparecimento de doenças do foro oncológico. A exposição a ambientes químicos é considerado um fator de elevado risco para diversos tipos de cancro. Esta exposição pode resultar na formação de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio como o monóxido de oxigénio, superóxido, peroxinitrito de nitrogénio e dióxido de nitrogénio, que estão definidos como os agentes causadores de diversas doenças incluindo as doenças inflamatórias e degenerativas, como a artrite, retinite pigmentosa, doenças coronárias arteriais (coronary artery diseases) e diversos tipos de cancro (Girenavar *et al.*, 2007).

Alguns dos isoenzimas específicos do CYP, entre eles o CYP3A4, são importantes no combate a diversos tipos de cancro. Em estudos *in vitro* com fitoquímicos verificou-se redução carcinogénica devido a uma inibição parcial destes isoenzimas. Assim, a inibição dos citocromos P450 por compostos consumidos naturalmente representa uma nova abordagem na estratégia anticancerígena (Girenavar *et al.*, 2007).

3.2.4. Interações entre sumo de toranja e fármacos

A maior parte dos fármacos que foram investigados para esta interação com o sumo de toranja são substratos do CYP3A4, sendo os bloqueadores da entrada de cálcio os mais extensivamente estudados, como se pode verificar no Quadro 4 (Bailey *et al.*, 1998).

Quadro 4 - Biodisponibilidade oral de alguns fármacos e respetivas AUC e C_{max} com sumo de toranja em comparação com o controlo (%). Adaptado de Bailey *et al.* (1998).

Biodisponibilidade	Fármaco	AUC	C_{max}
<5%	Nisoldipina	198	406
	Nimodipina	151	124
	Terfenadina	249	343
	Saquinavir	150-220	----
15-20%	Felodipina	145-345	170-538
	Nicardipina	134-196	125-153
	Nitrendipina	140-206	140- 199
	Propafenona	133	123
	17 β -estradiol	116	131
30-40%	Ciclosporina	108- 162	104- 132
	Diltiazem	110	102
	Etinilestradiol	128	137
	Midazolam	152	156
	Triazolam	148	130
	Verapamil	143	161
60%	Nifedipina	134-203	104- 194
70%	Quinidina	108	93
>80%	Acenocumarol	98	----
	Amlodipina	108-116	115
	Prednisona	150	139
	Teofilina	103	97

Os aumentos estatisticamente significativos da AUC e C_{max} estão destacados a negrito. Todos os fármacos são substratos do CYP3A4, exceto a prednisona e a teofilina.

No Quadro 5 é possível observar um resumo do impacto, em termos de risco, da administração simultânea de sumo de toranja com uma grande variedade de fármacos.

Quadro 5 - Resumo das interações entre fármacos e o sumo de toranja. Adaptado de Dahan e Altman (2004).

Fármaco	Influência do sumo de toranja	Risco potencial	Recomendação
Bloqueadores da entrada de cálcio			
Felodipina	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Nisoldipina	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Nicardipina	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Nitrendipina	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Pranidipina	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Nimoldipina	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Nifedipina	Não influencia	-----	-----
Amlodipina	Não influencia	-----	-----
Verapamil	Biodisponibilidade aumentada	Hipotensão, taquicardia	Evitar a combinação
Diltiazem	Não influencia	-----	-----
Moduladores do SNC			
Diazepam	Biodisponibilidade aumentada	Depressão do SNC	Evitar a combinação
Triazolam	Biodisponibilidade aumentada	Depressão do SNC	Evitar a combinação
Midazolam	Biodisponibilidade aumentada	Depressão do SNC	Evitar a combinação
Alprazolam	Não influencia	-----	-----
Carbamazepina	Biodisponibilidade aumentada	Depressão do SNC	Evitar a combinação
Buspirona	Biodisponibilidade aumentada	Depressão do SNC	Evitar a combinação
Sertralina	Biodisponibilidade aumentada	Depressão do SNC	Evitar a combinação
HMG-CoA Redutase			
Sinvastatina	Biodisponibilidade aumentada	Rabdomiolise, falha renal aguda	Evitar a combinação
Lovastatina	Biodisponibilidade aumentada	Rabdomiolise, falha renal aguda	Evitar a combinação
Atorvastatina	Biodisponibilidade aumentada	Rabdomiolise, falha renal aguda	Evitar a combinação
Pravastatina	-----	-----	-----
Antineoplásicos e Imunossupressores			
Ciclosporina	Biodisponibilidade aumentada	Nefrotoxicidade, hipertensão, neurotoxicidade	Evitar a combinação
Inibidores da protease			
Saquinavir	Biodisponibilidade aumentada	Aumento dos efeitos adversos	Evitar a combinação
Inibidores da fosfodiesterase tipo 5			
Sildenafil	Biodisponibilidade aumentada	Aumento dos efeitos adversos	Evitar a combinação
Antihistamínicos			
Terfenadina	Aumento de fármaco não metabolizado no plasma	Prolongação do intervalo QT, torsade de pointes	Evitar a combinação

Quadro 5 - Continuação.

Fármaco	Influência do sumo de toranja	Risco potencial	Recomendação
Procinéticos			
Cisaprida	Biodisponibilidade aumentada	Prolongação do intervalo QT, torsade de pointes	Evitar a combinação
Antiarrítmicos			
Amiodarona	Bloqueia a formação de metabolitos	Arritmias	Evitar a combinação

3.2.4.1. Anti-hipertensivo - Bloqueadores da entrada cálcio

Os bloqueadores da entrada de cálcio são cada vez mais numerosos e mais diversificados no perfil farmacológico e terapêutico. Os fármacos-padrão deste grupo são, segundo a cronologia do seu aparecimento, o verapamil (protótipo das fenilalquilaminas), a nifedipina (protótipo das di-hidropiridinas) e o diltiazem (o protótipo das benzotiazepinas) (Guimarães *et al.*, 2006).

Nos bloqueadores da entrada de cálcio, o grupo das di-hidropiridinas inclui, para além da felodipina que é o fármaco mais estudado, a nisoldipina, a nimodipina, nicardipina, a nitrendipina, a nifedipina e a amlodipina, que têm metabolismos semelhantes e diferem variadamente na sua biodisponibilidade, uma vez que depende do efeito de primeira passagem sobre o fármaco (Bailey *et al.*, 1998).

As di-hidropiridinas são fármacos lipossolúveis usados no tratamento da hipertensão e na *angina pectoris* e, são metabolizados *in vivo* pelo CYP3A4. O grau em que o CYP metaboliza esta classe de fármacos e afeta a sua biodisponibilidade varia bastante. Num estudo elaborado por Lundahl *et al.*, citado por Kiani e Imam, foi descoberto que o sumo de toranja aumenta em cerca de 112% a biodisponibilidade da felodipina. A interação entre o sumo de toranja e a felodipina é maior consoante o aumento da frequência e quantidade de sumo de toranja ingerido. Para que esta interação seja evitada deve haver um intervalo de tempo entre a administração de felodipina e o sumo de toranja, que deve ser entre 2 a 3 dias (Kiani e Imam, 2007). No entanto, também tem sido demonstrado que quando a felodipina é administrada por via intravenosa, a sua biodisponibilidade não é afetada (Seden *et al.*, 2010). A resposta da pressão arterial à felodipina administrada com o sumo de toranja também foi avaliada em idosos, e verificou-se que esta resposta não era menor pelo facto de ser administrado concomitantemente com o sumo (Kiani e Imam, 2007).

O Quadro 6 apresenta um resumo dos bloqueadores da entrada de cálcio que interagem com o sumo de toranja, quando administrados conjuntamente.

Quadro 6 - Resumo das interações entre os bloqueadores da entrada de cálcio e o sumo de toranja. Adaptado de Ohnishi *et al.* (2006).

Bloqueadores da entrada de cálcio	Dose (mg)	N	ST (ml)	AUC (controlo) *†	AUC (ST) *‡	AUC ratio§	BA (%)	fu (%)
Amlodipina	10	20	240	293	315	1.08	64	4.5
Benidipina	4	6	200	1.99	3.17	1.59	ND	1.07 – 1.54
Cilnidipina	10	6	200	55.72	126.52	2.27	ND	0.7
Diltiazem	120	10	250	862	1015.7	1.18	39	17.1
Efonidipina	40	12	250	67.0	112.1	1.67	ND	0.2 – 0.6
Felodipina	5	6	250	44	103	2.34	16	<1
	5	9	200	22.8	65	2.85		
	5	9	200	22	41	1.86		
	10	10	240	35.3	76.4	2.16		
Manidipina	40	6	250	36.4	84.1	2.31	ND	0.3 – 1
Nifedipina	5	6	250	464	672	1.35	45	2 – 4
	10	8	200	218	320	1.47		
Nimodipina	30	8	250	76	115	1.51	13	2
Nisoldipina	5, 10**	8	200	78.1	321††	4.11	3.7 – 8.4	0.27
Pranidipina	2	16	250	18.41	31.89	1.73	25	2.2 – 4.8

* Unidades: amlodipina, benidipina, cilnidipina, diltiazem, efonidipina, manidipina, nifedipina e pranidipina, ng h ml⁻¹; Felodipina e nifedipina, nmol h ml⁻¹; Nimodipina, dose-normalizada AUC h l⁻¹; Nisoldipina, 10⁻⁶% da dose de um h ml⁻¹. † AUC quando o fármaco foi administrado sem ST. ‡ AUC quando o fármaco foi administrado com ST. § ratio AUC foi obtido através de: AUC (ST) / AUC (controlo). ND: Não disponível. ** 10 mg para o estudo de controlo e 5 mg para o estudo com a ingestão de ST. †† Dados após a primeira ingestão de ST.

É bastante evidente o aumento da AUC dos fármacos quando administrados com o ST, comparativamente ao grupo controlo (sem ST).

O diltiazem é um fármaco bloqueador dos canais de cálcio da classe das benzotiazepinas, e possui uma biodisponibilidade relativamente baixa devido ao extenso efeito de primeira passagem via CYP3A4. Verificou-se que o diltiazem tem um aumento da biodisponibilidade quando coadministrado, uma única vez, com o ST. Isto poderá dever-se à inibição do metabolismo intestinal e/ou do transporte de efluxo pela Pgp (Seden *et al.*, 2010; Kiani e Imam, 2007).

A nisoldipina e a amlodipina são duas dihidropiridinas com menor e maior biodisponibilidade oral, respetivamente. Comparando com a água, o sumo de toranja aumenta a C_{max} de nisoldipina em cerca de 406% e a amlodipina em cerca de 115%, havendo um maior aumento da concentração na nisoldipina do que na amlodipina, havendo diminuição do T_{max} relativo à nisoldipina (Kiani e Imam, 2007; Bailey, 1998).

O verapamil, como podemos verificar na Figura 8, sofre uma extensa biotransformação hepática pelos CYP. Nesta biotransformação participa ativamente os enzimas CYP3A4 e CYP1A2, sendo estas as responsáveis pela N-desalquilação (formação do metabolito D-617) e a N-desmetilação (formação do metabolito norverapamil) do verapamil. Relativamente à O-desmetilação, a qual corresponde à formação dos metabolitos D-702 e D-703, ainda não está bem esclarecido o envolvimento do CYP2C mas suspeita-se da sua participação nesta reação. No entanto de uma maneira geral no metabolismo do verapamil, o enzima principal é o CYP3A4 (Naia *et al.*, 2008).

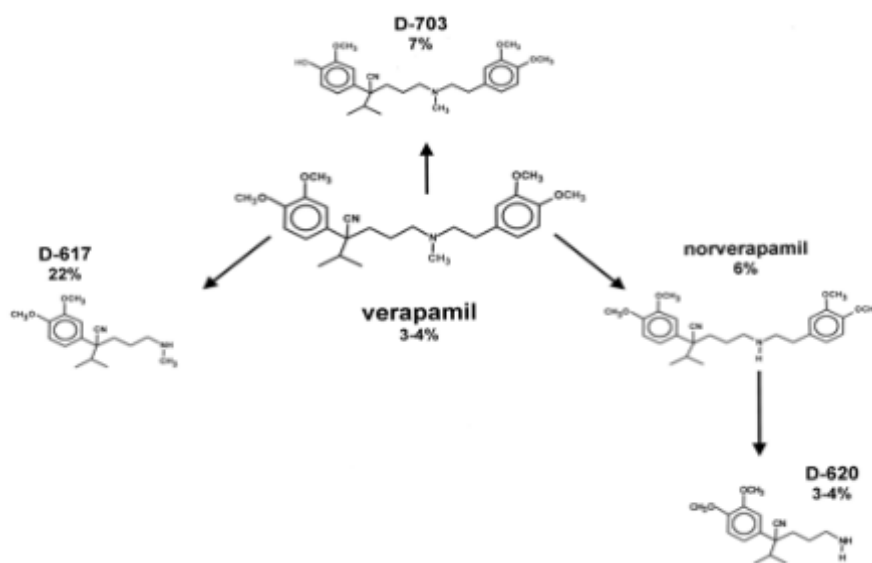


Figura 8 - Principais metabolitos resultantes do metabolismo do Verapamil. Adaptado de Naia *et al.* (2008).

O verapamil submete-se a um extensivo e variável metabolismo, predominantemente via CYP3A4, sendo também um substrato da Pgp. Existem estudos que demonstram haver um aumento moderado na concentração de verapamil, quando administrado conjuntamente com o sumo de toranja, mas não são observadas alterações significativas na pressão arterial (Seden *et al.*, 2010).

3.2.4.2. Antagonista do recetor da angiotensina II - Losartan

O losartan é um fármaco da classe dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs) indicado para o tratamento da hipertensão arterial. Este fármaco é metabolizado, *in vitro*, pelo CYP3A4 e pelo CYP2C9 numa reação de duas fases, originando um metabolito ativo intermediário. No entanto nos humanos, a metabolização via CYP2C9 mostrou ser a

principal via, com a inibição do CYP3A4 a não ter efeito significativo. Um estudo clínico demonstrou a capacidade do ST atrasar a produção do metabolito ativo e aumentar ligeiramente a exposição do losartan, mas em termos de relevância clínica, pensa-se que os efeitos sejam mínimos (Guimarães *et al.*, 2006; Seden *et al.*, 2010; Paine *et al.*, 2006).

3.2.4.3. Inibidor da renina - Aliscireno

O aliscireno possui uma biodisponibilidade oral relativamente baixa e é um substrato para o transportador de influxo OATP2B1 e para a Pgp. Segundo Seden *et al.*, um estudo realizado em voluntários saudáveis mostrou haver redução significativa da biodisponibilidade do aliscireno, quando tomado em dose-única com o ST. Pensa-se que esta redução da biodisponibilidade deve-se à inibição da absorção do aliscireno no intestino delgado, mediado pelo OATP2B1 (Seden *et al.*, 2010).

3.2.4.4. Antiarrítmicos

A amiodarona é um antiarrítmico metabolizado pelo CYP3A4, originando a N-desetilamiodarona (N-DEA), um metabolito mais potente que o fármaco inicial. Em interação com o ST, tem sido demonstrado que uma inibição total da produção de N-DEA conduz a uma total diminuição dos efeitos adversos da amiodarona. Assim, de acordo com o facto de o CYP3A4 estar envolvido no metabolismo da amiodarona e de outros bloqueadores da entrada de cálcio, deve-se ter em consideração esta interação quando se prescrevem antiarrítmicos (Kiani e Imam, 2007).

A digoxina é predominantemente excretada na sua forma inalterada por via renal. Embora haja pouca possibilidade de interação com o sumo de toranja mediada pelo CYP3A4, a digoxina é transportada pela Pgp e na medida em que a sua margem terapêutica é muito estreita, pequenas variações na sua biodisponibilidade podem causar efeitos tóxicos. Assim, os inibidores da Pgp podem aumentar as concentrações de digoxina, aumentando a sua absorção (Guimarães *et al.*, 2006; Seden *et al.*, 2010).

3.2.4.5. Inibidores da redutase do hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)

A descoberta da possibilidade de interação do ST com os inibidores da HMG-CoA, produziu imensa especulação e preocupação acerca da sua importância clínica. Parte desta

preocupação tem a ver com o facto de as estatinas serem uma classe de fármacos muito em voga na prescrição para o tratamento de desordens lipídicas (Reddy *et al.*, 2011).

As estatinas diferem nas características farmacocinéticas. Com exceção da pravastatina e da rosuvastatina, que são hidrofílicas, as restantes são lipofílicas. As estatinas parecem ser rapidamente absorvidas após administração oral, sofrendo (com exceção da pravastatina) uma extensa biotransformação na primeira passagem pelo fígado (Guimarães *et al.*, 2006).

A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são predominantemente metabolizadas pelo CYP3A4, e vários estudos clínicos têm demonstrado aumentos significativos nas concentrações destes fármacos quando administrados conjuntamente com o sumo de toranja. Pode-se verificar este aumento na Figura 9. Curiosamente, o efeito inibitório do ST no metabolismo da sinvastatina desaparece após 3 a 7 dias da última ingestão de sumo de toranja (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010; Laboratórios Alter MG, 2012).

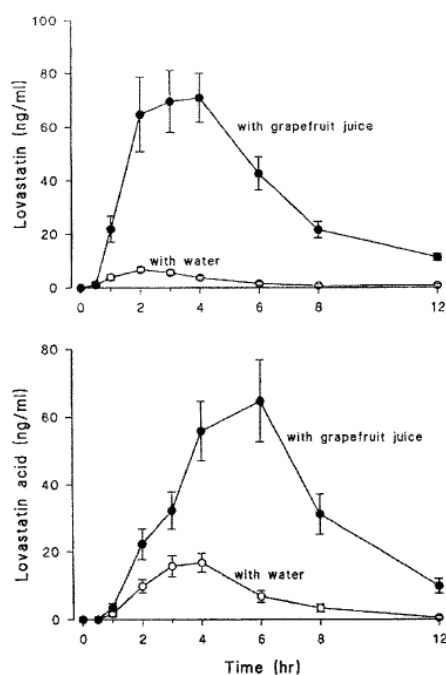


Figura 9 - Concentrações séricas da lovastatina e da lovastatina na forma ácida após uma dose única de 80mg, após a ingestão de uma grande quantidade de sumo de toranja ou água. Adaptado de Dahan e Altman (2004).

A atorvastatina é um substrato do CYP3A4 e a sua biodisponibilidade ronda os 15-30%. A concentração plasmática da atorvastatina é ligeiramente aumentada por fortes inibidores do CYP3A4 como o itraconazol ou a claritromicina. Isto contrasta com outras estatinas, como a sinvastatina que tendo uma biodisponibilidade de cerca de 5%, a

coadministração de inibidores do CYP3A4 pode aumentar 10 vezes a sua AUC (Reddy *et al.*, 2011).

Substâncias que aumentam a concentração das estatinas aumentam também a frequência de acontecimentos adversos como a mialgia, miosites e miopatias que incluem rabdmiolise. Os fabricantes de sinvastatina e lovastatina recomendam que se deve evitar a ingestão de ST durante o tratamento. Relativamente à atorvastatina, é recomendado que não se deve tomar mais do que um ou dois copos de sumo de toranja, pois pode haver um grande aumento da sua concentração (Seden *et al.*, 2010).

A pitavastatina é outra estatina também usada no tratamento das hiperlipidemias, e é preferencialmente metabolizada pelo CYP2C9, podendo estar envolvido o CYP2C8. Um estudo demonstrou haver uma ligeira capacidade do sumo de toranja aumentar a concentração da pitavastatina, não havendo efeitos clínicos relevantes. A pravastatina não é principalmente metabolizada pelos CYPs, e não é substrato da Pgp, logo a ingestão de sumo de toranja não afeta a farmacocinética da pravastatina (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010).

3.2.4.6. Ansiolíticos / Hipnóticos - Benzodiazepinas (BZD)

As BZD são a classe de fármacos mais utilizados da família dos Sedativos/Hipnóticos/Tranquilizantes e atuam nos recetores inibitórios do sistema nervoso central (SNC). Algumas das BZD são, em diferentes níveis, substratos do CYP3A4 e uma possível interação entre estas e o sumo de toranja pode levar a um desvio da dose *standard*, produzindo um inconveniente aumento dos efeitos depressivos no SNC (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010).

O midazolam é metabolizado quase exclusivamente pelo CYP3A4. Assim quando é administrado sumo de toranja concomitantemente com o midazolam, observamos uma interação que passa pelo aumento moderado da sua biodisponibilidade através da inibição do CYP3A4 intestinal, não havendo qualquer efeito quando administrado por via IV. Esta interação é de grande importância clínica para pacientes com outras causas de aumento da biodisponibilidade do midazolam como a idade avançada, cirrose hepática e administração de outros inibidores do CYP3A4. Doentes que sofram de cirrose hepática, tornam-se mais dependentes do CYP3A4 intestinal para a metabolização dos substratos do que uma pessoa que tenha um fígado saudável (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010). Segundo Ozdemir *et al.*, citado por Dahan e Altman (2004), foi demonstrado que a ingestão de apenas um simples copo de sumo de toranja aumenta a AUC do diazepam em cerca de 50%, assim como

a concentração máxima do triazolam e diazepam, sem afetar o $t_{1/2}$. Um estudo recente mostrou que o consumo repetido de sumo de toranja pode aumentar a AUC do triazolam em mais de 150% e também a sua C_{max} em mais de 40% (Dahan e Altman, 2004; Lilja, *et al.*, 2000).

Relativamente ao alprazolam, não foram demonstrados efeitos significativos na sua farmacocinética, quando coadministrado com o ST, mesmo com administrações repetidas. Pensa-se que esta situação se deva à sua elevada biodisponibilidade (Dahan e Altman, 2004; Seden *et al.*, 2010).

3.2.4.7. Antineoplásicos e imunomoduladores - Ciclosporina

A ciclosporina é um poderoso fármaco imunossupressor usado em transplantes para prevenir a rejeição de órgãos transplantados. A ciclosporina é extensivamente metabolizada pelo CYP3A4 intestinal e hepático, havendo também certa afinidade para a Pgp, fazendo com que a sua biodisponibilidade seja bastante reduzida. A fraca biodisponibilidade também pode ser atribuída ao facto de a ciclosporina ser um fármaco pouco solúvel e às suas características de difusão (Dahan e Altman, 2004; Kiani e Imam, 2007). Foi observado que após a ingestão de ST, existe um aumento em mais de 60% da AUC da ciclosporina (Dahan e Altman, 2004). Noutro estudo, segundo Schwarz *et al.*, observaram-se aumentos na AUC da ciclosporina de cerca de 186% (Schwarz *et al.*, 2005). Em doentes pediátricos transplantados, a administração de ST não só alterou a AUC, como alterou também a C_{max} e os parâmetros de eliminação.

A ciclosporina tem uma margem terapêutica muito estreita e um pequeno desvio nessa margem pode levar a efeitos adversos graves como nefrotoxicidade, hipertensão e neurotoxicidade. Assim, é necessária a advertência no sentido de evitar o consumo de ST durante a terapêutica com ciclosporina (Dahan e Altman, 2004; Kiani e Imam, 2007).

3.2.4.8. Antidepressivos

3.2.4.8.1. Tricíclicos

A denominação de antidepressivos tricíclicos deve-se à estrutura química dos seus principais representantes. Estes fármacos são normalmente bem absorvidos por via oral e as suas principais vias de biotransformação são a hidroxilação e desmetilação, o que leva à formação de metabolitos ativos (Guimarães *et al.*, 2006).

A clomipramina sofre uma desmetilação através do CYP3A4 para originar o seu metabolito ativo que é a desmetilclomipramina, mas também pode ocorrer uma hidroxilação através do CYP2D6 que origina um metabolito inativo. A variação na proporção clomipramina/desmetilclomipramina pode ter efeitos clínicos, pois pensa-se que a clomipramina tem efeitos serotoninérgicos enquanto que a desmetilclomipramina poderá ter efeitos adrenérgicos. Num estudo de caso em que se descreve a ingestão de ST para aumentar as concentrações plasmáticas da clomipramina em relação à desmetilclomipramina, inibindo o passo de desmetilação, observa-se que as concentrações mínimas de clomipramina, comparado com a desmetilclomipramina, aumentaram após o consumo de ST durante 3 dias (Seden *et al.*, 2010).

3.2.4.8.2. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS ou SSRI)

A sertralina difere dos outros inibidores da captação neuronal da 5-hidroxitriptamina (5-HTP), na medida em que a sua absorção é mais lenta e é extensamente biotransformada na primeira passagem pelo fígado (Guimarães *et al.*, 2006). Assim, a sertralina é metabolizada predominantemente pelo CYP3A4, dando origem à desmetilsertralina (Seden *et al.*, 2010).

Estudos clínicos têm demonstrado a capacidade do ST aumentar a biodisponibilidade da sertralina, no entanto não tem impacto na incidência de reações adversas. Como a incidência de efeitos adversos pode tornar-se maior para doses de sertralina acima dos 100mg, os autores sugerem que esta interação pode ser clinicamente significativa em doentes que recebam dosagens superiores (Seden *et al.*, 2010; Kiani e Imam, 2007).

3.2.4.9. Antirretrovirais - Inibidores da protease

O amprenavir, o indinavir e o saquinavir são antirretrovirais, usados no tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), designados de inibidores da protease. Estes medicamentos têm uma biodisponibilidade oral muito baixa e são muito suscetíveis de sofrer interações medicamentosas, devido, sobretudo à inibição do CYP3A4, isoenzima que, inclusivamente metaboliza os inibidores da protease (Guimarães *et al.*, 2006).

Existem estudos que referem que se observa uma ligeira diminuição na C_{max} do amprenavir quando administrado conjuntamente com o ST e os autores referem que este resultado pode dever-se a um efeito menor da alimentação, quando é ingerido o fármaco juntamente com o ST (Seden *et al.*, 2010).

O indinavir é substrato do CYP3A4 e da Pgp, no entanto pensa-se que o efeito de primeira passagem é menor na sua *clearance*. Estudos clínicos com o indinavir referem que a ingestão concomitante com o ST não tem efeito nos seus parâmetros farmacocinéticos. Apenas um estudo referiu um aumento no pH gástrico e um pequeno atraso na absorção do indinavir, quando ingerido com o ST (Seden *et al.*, 2010).

O saquinavir também tem baixa biodisponibilidade devido em parte ao metabolismo pelo CYP3A4. Apenas um copo de ST ingerido de forma regular é suficiente para aumentar a AUC do saquinavir em cerca de 150% em indivíduos HIV-negativos, quando comparado com água, se o ST for duas vezes mais forte podemos obter um aumento da AUC do saquinavir em cerca de 220%. Desde que se soube que o saquinavir possui uma ampla margem terapêutica, a ingestão concomitante com o ST tem vindo a ser sugerida como uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade do saquinavir. Embora a magnitude da interação seja variável entre os pacientes, parece haver apenas o potencial para um maior benefício terapêutico (Bailey *et al.*, 1998).

3.2.4.10. Antipsicóticos

A clozapina é metabolizada pelo CYP1A2 existindo um potencial envolvimento do CYP3A4, no entanto tem sido demonstrado que a inibição do CYP3A4 não afeta a exposição da clozapina. Não há diferenças significativas nas concentrações plasmáticas da clozapina, quer em doentes que tenham recebido a sua dose regular de clozapina com ST durante dois dias, quer num doente que tenha recebido a sua dose de clozapina com ST durante quatro semanas, numa tentativa de aumentar a concentração plasmática da clozapina (Seden *et al.*, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

O haloperidol corresponde à butirofenona mais utilizada na supressão da sintomatologia psicótica e é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. Este fármaco tem sido associado ao aparecimento de efeitos extrapiramidais e ao prolongamento do intervalo QT. Assim, quando o seu metabolismo é inibido, estes efeitos são aumentados. No entanto, um estudo realizado com doentes em que foram administradas as suas doses habituais de haloperidol com o ST durante uma semana, não foi observada nenhuma mudança significativa na farmacocinética do haloperidol (Seden *et al.*, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

3.2.4.11. Antibacterianos - Macrólidos

A eritromicina é considerada um dos antibióticos de primeira escolha no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade e é substrato do CYP3A4 e da Pgp. Verifica-se que a biodisponibilidade da eritromicina aumenta após uma dose única, coadministrada com o ST. Esta interação não se mostra muito significativa em termos de impacto clínico, porque o aumento da concentração plasmática da eritromicina não produz efeitos tóxicos (Seden *et al.*, 2010; Guimarães *et al.*, 2006).

A claritromicina é um derivado metilado da eritromicina, mas no geral o seu espectro de ação é sobreponível ao da eritromicina. A claritromicina é também, como a eritromicina, metabolizada pelo CYP3A4 originando um metabolito ativo, a 14 – hidrox Klaritromicina, e outros metabolitos inativos (Seden *et al.*, 2010). Segundo Cheng *et al.* (1998), foi demonstrado num estudo de dose-única que a administração de ST provoca um aumento no tempo para atingir a C_{max} (T_{max}) tanto para a claritromicina como para o seu metabolito ativo, a 14-hidrox Klaritromicina (Quadro 7). Os autores sugerem que o aumento do T_{max} não é clinicamente significativo, pois o $t_{1/2}$ da claritromicina e da 14-hidrox Klaritromicina são suficientes para manter as concentrações terapêuticas, obtidas com duas tomas diárias (Cheng *et al.*, 1998).

Quadro 7 - Parâmetros farmacocinéticos da claritromicina e da 14-hidrox Klaritromicina, quando administrada com água ou sumo de toranja^a. Adaptado de Cheng *et al.* (1998).

Tipo de Tratamento	C_{max} (µg/ml)	T_{max} (min) ^b	k_{el} (min ⁻¹)	$AUC_{0-\infty}$ (µg . min/ml)	CLt/F (ml/min)	$t_{1/2}$ (min)
Claritromicina						
Água	2.4 ± 0.8	82.2 ± 35.2	2.6 ± 0.7	1,202.2 ± 552.5	523.6 ± 292.4	278.8 ± 64.2
Sumo de toranja	2.5 ± 0.9	148.1 ± 83.0*	2.6 ± 0.7	1,382.1 ± 556.0	444.8 ± 261.3	289.3 ± 76.2
14-hidrox Klaritromicina						
Água	1.2 ± 0.4	83.5 ± 38.0	1.9 ± 0.5	817.6 ± 259.7	667.3 ± 197.7	382.9 ± 94.8
Sumo de toranja	1.0 ± 0.3	172.7 ± 84.7**	1.7 ± 0.6	833.2 ± 199.4	629.8 ± 138.8	453.2 ± 157.2

a – Foi utilizada a dosagem de 500mg de claritromicina, os dados são médias ± dos desvios padrões; b * e ** – $P \leq 0.05$ e 0.005, respectivamente, em comparação com o valor do controlo.

3.2.5. Efeitos adversos derivados das interações com o CYP3A4

3.2.5.1. Torsade de pointes

Torsades de pointes é uma condição clínica, nomeadamente um tipo de arritmia cardíaca com algum risco de vida para o doente, que se traduz no prolongamento do intervalo QT (Monahan *et al.*, 1990). Esta condição clínica tem sido demonstrada com vários fármacos que são substratos do CYP3A4: os anti-histamínicos não sedativos (terfenadina e o astemizol), o agente gastrointestinal pró-cinético como o cisapride e os antipsicóticos como o pimozide. Estes substratos parecem atuar, em parte, de uma forma dependente da concentração, bloqueando a corrente retificativa nos canais de potássio das vias de condução cardíaca, que é a base para o prolongamento do intervalo QT. Assim, ao nos depararmos com condições em que as concentrações plasmáticas destes fármacos são elevadas, será notório a associação com um maior risco de desenvolver este tipo de arritmia (Dresser *et al.*, 2000).

O prolongamento do intervalo QT e/ou Torsade de pointes pode ocorrer quando são administrados concomitantemente inibidores do CYP3A4 como claritromicina, diltiazem, eritromicina, sumo de toranja, itraconazol ou cetoconazol, assim como astemizol, cisapride, pimozide ou terfenadina. Estudos sobre interações farmacocinéticas/farmacodinâmicas demonstraram que estes inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas dos substratos e o prolongamento do intervalo QT, sustentando o mecanismo de ação anteriormente descrito (Dresser *et al.*, 2000).

Além de evitar os inibidores do CYP3A4 acima referidos, parece ser também prudente evitar a coprescrição dos inibidores CYP3A4 listados no Quadro 8 com o astemizol, o cisapride, a pimozida ou a terfenadina, pois é natural que aumente a gravidade de efeitos adversos (Dresser *et al.*, 2000).

Quadro 8 - Inibidores do CYP3A4 com maior importância clínica. Adaptado de Dresser *et al.* (2000).

Mecanismo de inibição	Inibidores
Reversível	Amprenavir, claritromicina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, itraconazol, indinavir, cetoconazol, mibefradil, nefazodona, nelfinavir e ritonavir.
Irreversível	Bergamotina e dihidrobergamotina (ambos obtidos do sumo de toranja).

A farmacoterapia alternativa para evitar este efeito pode incluir os anti-histamínicos não sedativos como a cetirizina, fexofenadina (metabolito ativo da terfenadina) ou a loratadina, uma vez que estes não parecem prolongar o intervalo QT. A metoclopramida ou a domperidona são alternativas à cisaprida; o haloperidol poderia ser utilizado em substituição da pimozida para o tratamento de determinadas condições. O antifúngico azólico, o fluconazol, tem menor atividade inibitória contra o CYP3A4 em comparação com o cetoconazol ou o itraconazol, e na maioria dos casos, não parecem produzir uma inibição significativa do CYP3A4. A azitromicina, um antibacteriano da classe dos macrólidos, não inibe significativamente o CYP3A4 (Dresser *et al.*, 2000).

3.2.5.2. Rabdomiólise

Os inibidores da redutase HMG-CoA são uma classe terapêutica muito importante no tratamento das hiperlipidémias. No entanto o seu uso está associado ao aparecimento de mialgia e uma marcada elevação dos valores da creatina cinase (CK) (Dresser *et al.*, 2000; Maji *et al.*, 2013). Têm sido observados graves casos de rabdomiólise que precipitam numa falha renal aguda. O mecanismo deste efeito adverso ainda não está bem definido, mas parece ocorrer nas condições em que as concentrações plasmáticas destes fármacos e seus metabolitos estão mais elevados, sugerindo que este efeito adverso tem uma base farmacocinética (Dresser *et al.*, 2000).

Em doentes que fazem terapia com lovastatina, sinvastatina e atorvastatina é observada uma maior incidência de rabdomiólise. Isto foi devido ao aumento da taxa de metabolismo da estatina por enzimas microssomais hepáticas, CYP450. Vários medicamentos comumente prescritos são inibidores bastante potentes do CYP3A4. O uso concomitante de estatinas com estes medicamentos aumentam significativamente o risco de rabdomiólise, em oposição à monoterapia (Maji *et al.*, 2013).

O CYP3A4 desempenha um papel principal no metabolismo da lovastatina, sinvastatina e atorvastatina, desempenhando uma menor função na via metabólica da pravastatina, e relativamente à fluvastatina, o CYP2C9 é o principal metabolizador. A importância deste efeito farmacocinético nos diferentes inibidores da redutase HMG-CoA pelos inibidores CYP3A4 está demonstrada no Quadro 9 (Dresser *et al.*, 2000). Observa-se neste quadro que, a lovastatina e a sinvastatina demonstram ter um aumento acentuado na AUC e na C_{max} quando administrados com alguns inibidores do CYP3A4. Por outro lado, a fluvastatina e a pravastatina parecem ser menos suscetíveis, enquanto que a atorvastatina

encontra-se num grau intermédio no que diz respeito à interação com inibidores do CYP3A4 (Dresser *et al.*, 2000).

Em doentes que requerem o uso concomitante de inibidores do CYP3A4 e a toma diária de inibidores da redutase da HMG-CoA, a fluvastatina e a pravastatina parecem ser as soluções mais plausíveis de modo a evitar problemas de interações. Nesta situação, o ajustamento da dose dos inibidores da redutase HMG-CoA não parece ter grande vantagem devido à grande variabilidade da interação entre indivíduos (Dresser *et al.*, 2000).

Quadro 9 - Interações farmacocinéticas entre os inibidores do CYP3A4 e os inibidores da redutase HMG-CoA. Adaptado de Dresser *et al.* (2000).

Inibidor da Redutase HMG-CoA	Inibidor CYP3A4	Efeito farmacocinético sobre a redutase HMG-CoA (valor relativo a 1 para o controlo)	
		AUC	C _{max}
Atorvastatina	Sumo de toranja	2.5	1
	Itraconazol	3	1
	Mibefradil	4	
Cerivastatina	Ciclosporina	3 – 5	3 – 5
Fluvastatina	Itraconazol	1	1
Lovastatina	Ciclosporina ^a	20	
	Diltiazem	4	4
	Sumo de toranja	15	12
	Itraconazol	15 – 20	15 – 20
Pravastatina	Ciclosporina ^a	5	
	Sumo de toranja	1	
	Itraconazol	2	3
	Mibefradil	1	1
	Verapamil	1	1
Sinvastatina	Eritromicina	6	3
	Sumo de toranja	16	9
	Itraconazol	>10	>10
	Verapamil	5	3

a – estudo de múltiplas doses

3.2.5.3. Hipotensão sintomática

A hipotensão é um efeito adverso, dependente da dose, de diversos fármacos anti hipertensores. Uma grande parte dos fármacos anti hipertensores, incluindo a maior parte dos bloqueadores da entrada de cálcio, as dihidropiridinas, são substratos do CYP3A4. O efeito de vários inibidores do CYP3A4 na farmacocinética das dihidropiridinas é mostrado no Quadro 10 (Dresser *et al.*, 2000).

Quadro 10 - Interações farmacocinéticas entre os inibidores do CYP3A4 e as dihidropiridinas. Adaptado de Dresser *et al.* (2000).

Bloqueadores da entrada de cálcio	Inibidor CYP3A4	Efeito farmacocinético sobre a redutase HMG-CoA (valor relativo a 1 para o controlo)	
		AUC	C _{max}
Amlodipina	Sumo de toranja	1.1 – 1.2	1.2
Felodipina	Ciclosporina	1.6	2.5
	Eritromicina	2.9	2.4
	Sumo de toranja	1.5 – 3.5	1.7 – 5.4
	Itraconazol	6.3	7.8
Nicardipina	Sumo de toranja	1.3 – 2.0	1.3 – 1.5
Nifedipina	Sumo de toranja	1.3 – 2.0	1.0 – 1.9
Nimodipina	Sumo de toranja	1.5	1.2
Nisoldipina	Sumo de toranja	2	4.1
Nitrendipina	Sumo de toranja	1.4 – 2.1	1.4 – 2.0
Pranidipina	Sumo de toranja	1.7	1.5

O ST é o inibidor do CYP3A4 mais estudado desta classe de fármacos, ele aumenta a AUC e a C_{max} em todas as dihidropiridinas, exceto a amlodipina que normalmente sofre pouca eliminação pré-sistémica e tem uma elevada biodisponibilidade oral em comparação com outras dihidropiridinas. Os outros inibidores do CYP3A4, a ciclosporina, a eritromicina e, em particular, o itraconazol produzem um aumento clinicamente significativo na biodisponibilidade oral da felodipina (Dresser *et al.*, 2000).

Em geral, os pacientes que necessitam de terapia farmacêutica com bloqueadores da entrada de cálcio, mais concretamente com as dihidropiridinas, deve evitar o consumo de ST, assim como os fármacos que inibem o CYP3A4. No caso da co prescrição de uma dihidropiridina e um inibidor do CYP3A4 ser inevitável, a dosagem do anti hipertensor deve

começar por ser baixa e deverá ser titulado lentamente até se obter o efeito anti hipertensor. Alternativamente, a amlodipina poderá ser uma boa escolha, embora possam ocorrer efeitos adversos no estado estacionário (Dresser *et al.*, 2000).

3.2.5.4. Sedação excessiva

Tem sido relatado que uma série de psicofármacos são suscetíveis de causar interações. O aumento da sedação tem sido relacionado com as interações medicamentosas, especialmente considerando o uso prolongado e a potencial interação com outros medicamentos. No entanto, existem estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos que têm documentado interações significativas com alguns sedativos importantes que incluem o midazolam, triazolam, alprazolam, diazepam, zopiclone e buspirona (Dresser *et al.*, 2000).

O midazolam é uma BZD de curta duração com propriedades amnésicas significativas e é um sedativo muito utilizado em anestesia por via IV, bem como na sedação de pacientes nas unidades de cuidados intensivos. O midazolam tem uma biodisponibilidade oral entre os 25% e 40% e é metabolizado extensivamente pela via entérica, assim como pela via hepática (Dresser *et al.*, 2000).

Foram observadas interações significativas tanto a nível farmacocinético como a nível farmacodinâmico quando o midazolam é co administrado com a claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol ou verapamil (Dresser *et al.*, 2000). A prescrição de midazolam em doentes que estão a fazer tratamento com eritromicina deve ser evitada, ou então dever-se-á reduzir a dose de midazolam em cerca de 50 a 75% (Oikkola *et al.*, 1993). Também foi observada a interação entre o midazolam e o ST, ambos administrados oralmente, embora apenas tenha havido um aumento da AUC em cerca de 52%. Por outro lado existem outras BZD que mostraram não interagir significativamente com os inibidores do CYP3A4, que são o temazepam, lorazepam e nitrazepam. O lorazepam é metabolizado através de uma conjugação, não sendo suscetível a interação com os inibidores do CYP3A4 (Dresser *et al.*, 2000).

A suscetibilidade de se darem interações entre o midazolam e os inibidores do CYP3A4 é mais intensa em ambientes hospitalares como as unidades de cuidados intensivos, onde estes tendem a ser utilizados mais livremente. Para doentes que necessitam de terapia farmacológica com antifúngicos azólicos, antibacterianos macrólidos ou qualquer outro inibidor do CYP3A4, as escolhas para um efeito sedativo recaem sobre o lorazepam ou sedativos não BZD, como o propofol (Dresser *et al.*, 2000).

Tanto o cetoconazol como o itraconazol afetam seriamente a farmacocinética do triazolam e aumentam a intensidade e a duração dos seus efeitos. A inibição do CYP3A4 durante as fases de absorção e eliminação do triazolam parece explicar a interação observada. Devido às consequências potencialmente perigosas desta interação, o triazolam deve ser evitado nos doentes que utilizam o cetoconazol ou o itraconazol (Varhe *et al.*, 1994).

3.2.5.5. Ataxia

A carbamazepina é um anticonvulsivo que funciona tanto como substrato como indutor de vários substratos do CYP3A4 e também interage com outros inibidores do seu próprio metabolismo (Guimarães *et al.*, 2006). Existem casos de toxicidade relacionados com a inibição do metabolismo da carbamazepina com a claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona e verapamil. Num estudo farmacocinético, a adição de fluoxetina ao tratamento com carbamazepina, leva a um aumento da AUC da carbamazepina em cerca de 127%, superior à concentração antes da adição da fluoxetina (Dresser *et al.*, 2000). A administração concomitante de eritromicina, seja em doses únicas ou em várias doses, também foi associada a aumentos significativos da concentração de carbamazepina. Segundo Barzaghi *et al.*, a carbamazepina é largamente convertida no seu metabolito ativo, o 10,11-epóxido, e os níveis plasmáticos do epóxido diminuem aquando da coadministração de eritromicina, com uma redução altamente significativa da AUC, como podemos verificar na Figura 10 (Barzaghi *et al.*, 1987).

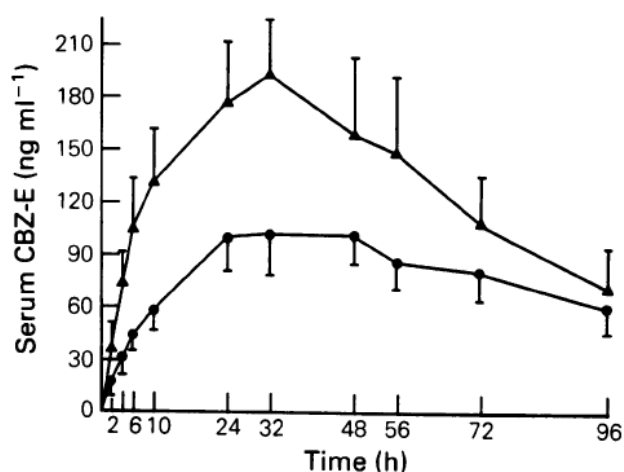


Figura 10 - Curva das concentrações plasmáticas da Carbamazepina epóxido na ausência (Δ) e na presença (O) de eritromicina. Adaptado de Barzaghi *et al.* (1987).

A prevenção da toxicidade, para doentes que necessitam de terapia com a carbamazepina a longo prazo, envolve o conhecimento dos vários inibidores do CYP3A4, para que se possa evitar a co-prescrição de combinações potencialmente tóxicas. Quando um doente inicia a terapia com carbamazepina, deve-se fazer um ajuste da dose com o incremento progressivo da dose, devendo haver um monitoramento de modo a evitar a toxicidade (Guimarães *et al.*, 2006).

A fluoxetina e a fluvoxamina, como já foi visto, pertencem à classe farmacoterapêutica dos ISRS e são inibidores do CYP3A4, mas a sertralina e a paroxetina também são ISRS e não são inibidores do CYP3A4. Assim a sertralina e a paroxetina são boas alternativas de modo a evitar interações com a carbamazepina.

3.2.5.6. Ergotismo

Os alcalóides derivados da cravagem do centeio (*Claviceps purpurea*, fungo parasita do centeio) são uma família de xenobióticos com uma variedade de efeitos farmacológicos úteis no tratamento de doentes com enxaquecas e cefaleias. A ergotamina, um dos primeiros alcaloides naturais, é um substrato do CYP3A4, com uma aparente baixa biodisponibilidade oral (Dresser *et al.*, 2000; Guimarães *et al.*, 2006).

A intoxicação pelos alcaloides da cravagem (ergotismo) pode ocorrer em consequência da ingestão de produtos alimentares preparados com centeio contaminado, ou após a administração de doses elevadas de alcaloides usadas para o tratamento de cefaleias ou para interromper a gravidez. O quadro da intoxicação depende de ela ser aguda ou crónica. Na forma crónica, o quadro é dominado pela gangrena (devido à vasoconstrição dos vasos arteriais, sobretudo das extremidades). Na intoxicação aguda há vômitos, diarreia, cefaleias, vertigens, parestesias, convulsões, confusão mental (podendo haver alucinações) e gangrena dos dedos das mãos e dos pés, do nariz e das orelhas. Os sintomas mentais agravam-se se houver um estado de carência, sobretudo em vitamina A (Guimarães *et al.*, 2006).

O ergotismo foi reconhecido em doentes que receberam doses padrão de ergotamina concomitantemente com inibidores do CYP3A4, incluindo a claritromicina e o ritonavir. Embora haja estudos farmacocinéticos que documentem a extensão da interação, parece plausível aceitar que o mecanismo por detrás desta interação seja a inibição do metabolismo da ergotamina, provocando uma excessiva acumulação da quantidade de ergotamina nos tecidos (Dresser *et al.*, 2000).

Todos os inibidores do CYP3A4 devem ser evitados em doentes que tomem ergotamina. Alternativamente, existem melhores opções para o tratamento de doentes com enxaquecas que inclui os triptanos (sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano e eletriptano). A falta de informação acerca das possíveis interações e os consequentes riscos leva a que se deva atuar com precaução nestas situações (Dresser *et al.*, 2000).

3.2.6. Consequências benéficas das interações CYP3A4

Embora as interações sejam normalmente ocorrências negativas que devem ser evitadas, também existem interações com o CYP3A4 que têm sido usadas para alcançar objetivos terapêuticos benéficos.

3.2.6.1. Redução de custos

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina e um agente imunossupressor metabolizado pelo CYP3A4, muito útil para evitar a rejeição de órgãos transplantados. Infelizmente, como a maioria dos imunossupressores, trata-se de um medicamento extremamente caro. Foi observado que o cetoconazol, inibidor do CYP3A4, duplica a biodisponibilidade oral da ciclosporina administrada concomitantemente e reduz, assim, a dose requerida de ciclosporina para que haja efeito imunossupressor em cerca de 60 a 80% (First *et al.*, 1993).

Ensaio clínico mostraram que a administração de dosagens reduzidas de ciclosporina com cetoconazol é bem tolerada e torna-se num tratamento menos dispendioso ao fim de 1 a 4 anos, que o tratamento padrão (Dresser *et al.*, 2000).

Dado o baixo custo do ST, seria possível que a sua utilização fosse benéfica para esta finalidade. No entanto, existe uma dificuldade teórica na utilização do ST que é o controlo de qualidade do ingrediente ativo e o seu efeito sobre a biodisponibilidade oral da ciclosporina (Dresser *et al.*, 2000).

3.2.6.2. Melhoria da eficácia

Os inibidores da protéase são fármacos antirretrovirais com uma baixa incidência de toxicidade relacionada com a dose que é utilizada no tratamento de doentes com infeção por VIH-1. Estes fármacos são frequentemente prescritos em associação com outros fármacos antirretrovirais e anti-infecciosos. Alguns deles, particularmente ritonavir e saquinavir, são

farmacocineticamente caracterizados por uma baixa e por vezes irregular biodisponibilidade (Dresser *et al.*, 2000).

Os inibidores da protease são metabolizados pelo CYP3A4 e também são substratos da Pgp, o que pode inibir a sua atividade. A farmacocinética do saquinavir em doentes com VIH em estado avançado, tem sido estudada na presença e na ausência de ritonavir. A adição de ritonavir à terapia com saquinavir resulta num aumento de 33 vezes da C_{max} e 58 vezes maior AUC. Esta interação é maior do que com outros quaisquer inibidores do CYP3A4 e reflete a possível inibição da Pgp. Um estudo semelhante foi realizado utilizando o ST. Verificou-se que a biodisponibilidade do saquinavir duplicou de 0,7% para 1,4%. Assim, ao combinar a administração de saquinavir com ritonavir, poder-se-á diminuir gradualmente a dose necessária de saquinavir (Dresser *et al.*, 2000; Merry *et al.*, 1997).

O ritonavir é frequentemente co-prescrito com outros inibidores da protease, a fim de aumentar os perfis farmacocinéticos de ambos os fármacos e o saquinavir pode ser administrado concomitantemente com o ST, com o fim de aumentar a sua biodisponibilidade (Dresser *et al.*, 2000).

3.2.7. INDUÇÃO - Hiperição

A indução do CYP é caracterizada pela promoção da ativação de genes, pela síntese de RNAm ou pela inibição da degradação do RNAm ou de proteínas. A indução é um processo de regulação lento, contrastando com a imediata resposta do CYP à inibição. Os mecanismos mais importantes na indução dos CYPs são a necessidade de ligandos que ativam a transcrição dos recetores nucleares, como o recetor X de pregnanos (PXR), o recetor constitutivo de androstanos (CAR) e o recetor de hidrocarbonetos aromáticos (AhR). A existência de espécies diferentes na ativação dos CAR e PXR faz com que a previsão da indução do CYP seja dificultada (Shi e Klotz, 2012).

Os efeitos indutivos nas isoformas dos CYP mediados pelos produtos naturais são motivo de preocupação para os CYP3A, CYP2B6 e CYP1A2, pois pode resultar em concentrações plasmáticas subterapêuticas levando à redução da eficácia dos fármacos ou levando mesmo à falha no tratamento (Shi e Klotz, 2012).

Alguns alimentos podem aumentar a atividade do CYP3A4 através da ativação da transcrição (indução) que é mediada pelos recetores PXR e/ou pelos recetores nucleares CAR. O PXR e o CAR têm a função de regular a expressão do gene CYP3A4 (Liu *et al.*, 2007). A indução do CYP3A4 é geralmente considerada, do ponto de vista clínico, menos importante

do que a sua inibição, pois espera-se que haja redução das concentrações plasmáticas dos fármacos coadministrados (substratos do CYP3A4) ao invés de prejudicar a segurança. No entanto a perda de eficácia, também tem um efeito destruidor sobre o tratamento terapêutico crónico de doenças ou condições de doenças, tais como o cancro, transplante de órgãos, epilepsia, contraceptivos orais, etc (Liu *et al.*, 2007).

PXR é um recetor nuclear órfão, que é expresso em diversos órgãos, particularmente no fígado, intestino e rins. É ativado por concentrações micromolares de uma vasta série de substâncias químicas que inclui os glucocorticoides, antiglicocorticóides, antibióticos macrocíclicos, antifúngicos e constituintes de plantas que não têm estrutura semelhante, mas que ativam o CYP3A4 (Rahimi e Abdollahi, 2012).

O marketing e o consumo de suplementos alimentares à base de plantas (SAP) têm vindo a aumentar nas últimas duas décadas (Tsai *et al.*, 2012). Apesar do seu amplo uso, os riscos potenciais associados com a combinação de SAP com outros medicamentos são mal interpretados pelos seus consumidores. Embora haja muitos utilizadores de SAPs, pensa-se que estes sejam seguros, no entanto, estes são associados a efeitos adversos que variam na gravidade, como problemas cardíacos, dor no peito, dor abdominal e cefaleias. Muitas vezes o que dificulta um bom diagnóstico por parte dos médicos é a omissão, por parte do doente, da toma de SAPs, tornando-se essencial o diálogo entre médico e doente relativamente à toma destes suplementos (Tsai *et al.*, 2012).

Um grande desafio para os profissionais de saúde no aconselhamento dos SAPs aos doentes é que a evidência clínica disponível pode ser ambígua e por vezes, conflitantes para efeitos adversos e interações medicamentosas.

Hypericum perforatum (HP), mais conhecido como Hipericão ou St. John's wort (erva de S. João) é uma planta medicinal muito divulgada pelas suas propriedades antidepressivas (Rahimi e Abdollahi, 2012). Outras indicações conhecidas para esta planta são a sua atividade hipolipidémica, a diminuição da síndrome do intestino irritável e de doenças inflamatórias intestinais e atividade antimicrobiana (Rahimi e Abdollahi, 2012).

Tem sido referido que o HP induz os enzimas do CYP450 e a atividade da Pgp, influenciando, conseqüentemente, a cinética dos fármacos que são substratos destes, resultando no aparecimento de efeitos adversos como a diminuição da eficácia e/ou toxicidade e eliminação de fármacos (Rahimi e Abdollahi, 2012; Dias e Salgueiro, 2009).

Existem diversos estudos sobre o efeito do HP em vários enzimas. A administração de HP durante duas semanas em voluntários saudáveis, mostrou uma indução significativa da

atividade do CYP3A4, assim como alterações na farmacocinética do alprazolam, administrado juntamente (Rahimi e Abdollahi, 2012).

O hipericão contém vários constituintes biologicamente ativos, incluindo naftodiantronas como a hipericina, a pseudohipericina e seus derivados, derivados do floroglucínóis como a hiperforina e flavonoides como a rutina, quercetina, quecitrina e biapigenina (Dias e Salgueiro, 2009).

Como monofármaco, o hipericão apresenta um excelente perfil de segurança e é bem tolerado sendo a incidência de reações adversas cerca de dez vezes inferior à dos antidepressivos de origem sintética, no entanto existem diversos relatos sobre a possibilidade de ocorrência de interações quando usado concomitantemente com outros fármacos (Dias e Salgueiro, 2009).

A evidência científica indica que a utilização terapêutica do hipericão promove a ativação do sistema de isoenzimas do CYP450, nomeadamente o CYP3A4, envolvendo o metabolismo de inúmeros fármacos como o midazolam, nifedipina e etinilestradiol (Dias e Salgueiro, 2009).

A hiperforina, um dos principais componentes do HP, desempenha uma função chave na indução do CYP3A4. Tem sido demonstrado que a hiperforina é um ligando muito potente para o PXR, sendo este o principal regulador da transcrição na indução do CYP3A4. Uma vez ativado por determinados compostos como a hiperforina, o PXR forma um heterodímero com o recetor retinoide X (RXR) e liga-se aos elementos de resposta hormonal no DNA como um fator de transcrição. Assim, o PXR regula um grande número de genes e atua como indutor do CYP3A4 (Rahimi e Abdollahi, 2012).

O uso concomitante do hipericão com fármacos metabolizados pelo CYP3A4 pode, deste modo, provocar uma *clearance* acelerada destes compostos (Dias e Salgueiro, 2009).

Em termos clínicos este tipo de interações farmacocinéticas, conduzem a baixas concentrações das substâncias ativas e portanto eventual redução ou falha na eficácia terapêutica dos fármacos descritos no Quadro 11.

Relativamente aos contraceptivos orais, não foi definido, ainda, em que extensão, ou qual a relação dose-resposta para esta interação. A maior via de inativação da maioria dos estrogénios dá-se através da oxidação mediada pelo CYP3A4, a qual é responsável por apenas 30% da metabolização da dose farmacológica do etinilestradiol. Os resultados abaixo descritos incluem a ocorrência de hemorragias intermenstruais bem como a redução da eficácia da contraceção levando a uma gravidez indesejada, no entanto não se verificaram alterações hormonais indutoras da ovulação (inalteração das concentrações de estradiol,

progesterona, FSH e LH), não havendo também diferenças na maturação folicular. Tendo em consideração a interferência que pode ocorrer com a eficácia dos contraceptivos orais e os riscos envolvidos, as mulheres devem ser avisadas para tomarem medidas contraceptivas de barreira adicionais, no caso da ingestão de produtos contendo hipericão e a não cessar a toma do contraceptivo oral se ocorrerem episódios de hemorragias intermenstruais (Dias e Salgueiro, 2009).

Quadro 11 - Interações do hipericão. Adaptado de Dias e Salgueiro (2009).

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Agentes antineoplásicos	Imatinib	CT OL (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↑ <i>clearance</i> (43%), ↓ AUC (30%), $t_{1/2}$ e C_{max}	Indução enzimática
		NRCT OL CO (10 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (32%), C_{max} (29%) e $t_{1/2}$ (21%)	
	Irinotecano	RCT OL CO (5 I)	Ext. 900 mg <i>tid</i>	↓ níveis plasmáticos (42%); ↓ mielosupressão	Indução CYP3A4 e P-gp
Anticoagulantes	Fenprocoumon	RCT CO (10 I)	LI 160, 900 mg	↓ AUC (17,4%)	Indução CYP2C9, inibição da absorção
	Varfarina	OL CO (12 IS)	SE 0,8 mg Hc; 12,5 mg Hf	Alterações PK nos enantiómeros S e R da varfarina	Indução CYP 1A2, 3A4 e 2C9
		CR (7 I)	-	↓ INR	
Antivíricos	Indinavir	RCT OL (8 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (57%) e C_{9h} (81%)	Indução CYP3A4
	Nevirapina	CR (5 I)	-	↑ <i>clearance</i> oral (35%)	Indução CYP450
Contraceptivos orais	Contraceptivo (baixa dosagem)	CT (18 IS)	LI 160 300 mg <i>bid</i>	↑ episódios hemorragia intermenstrual	↑ actividade CYP3A4
	Etinilestradiol/ desogestrel	12 CR (12 I)	-	Hemorragia intermenstrual	
	Etinilestradiol/ dienogestrol	CR (1 I)	Ext. 1.700 mg <i>sid</i>	↓ eficácia contracepção: gravidez indesejada	
	Noretindrona/ etinilestradiol	CT (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↑ episódios de hemorragia intermenstrual	
Digitálicos	Digoxina	RCT (25 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ C_{max} (26,3%) e AUC (25%)	Alteração actividade P-gp
		CT (8 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ 18% níveis de digoxina, ↑ 1,4 vezes expressão P-gp/MDR1 duodenal e ↑ 1,4 vezes expressão CYP3A4 hepático e duodenal	Indução P-gp/MDR1 e CYP3A4 intestinal e CYP3A4 hepático
		RCT (96 IS)	Li 160 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (24,8%), C_{max} (37%) e $C_{through}$ (19%)	Indução P-gp intestinal

ADH (álcool desidrogenase); AIDH (aldeído desidrogenase); AINEs (anti-inflamatórios não esteróides); AMPc (adenosina monofosfato cíclico); AUC (área sob a curva); BAC (do inglês before-after comparison); *bid* (toma de 2 vezes ao dia, do latim bis in die); C_{max} (concentração plasmática máxima); $C_{through}$ (concentração plasmática de 24h); C_{9h} (concentração plasmática durante 8h); CEM (concentração eficaz mínima); CO (estudo cruzado, do inglês crossover); CYP (complexo enzimas microsossomais citocromo P450); Cp (comprimido); CR (do inglês case report); CT (estudo controlado, do inglês controlled trial); EGb (extracto padronizado de Ginkgo biloba); Ext. (extracto); Hc (hipericina); HIV (vírus da imunodeficiência humana, do inglês human immunodeficiency virus); Hf (hiperforina); I (indivíduos); iMAO (inibidor da monoamino oxidase); INR (do inglês international normalized ratio); IS (indivíduos saudáveis); LI 160 (extracto padronizado de hipericão, com 0,3% hipericina); NK (do inglês natural killer); NRCT (estudo não controlado e não aleatório, do inglês non randomized controlled trial); OL (estudo aberto, do inglês open label); P-gp (glicoproteína-P); PAF (factor de activação plaquetária, do inglês platelet-activating factor); PK (farmacocinética, do inglês pharmacokinetics); PT (tempo de protrombina); PTT (tempo parcial de tromboplastina); *qid* (toma de 4 vezes ao dia, do latim quater in die); RCT (estudo controlado e aleatório, do inglês randomized controlled trial); SE (extracto padronizado, do inglês standardized extract); *sid* (1 toma diária, do latim semel in die); SNC (sistema nervoso central); SOD (superóxido dismutase); $t_{1/2}$ (tempo de meia-vida); *tid* (toma de 3 vezes ao dia, do latim ter in die); TS (tempo de hemorragia).

Quadro 11 - Continuação.

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Fármacos que actuam no SNC	Amitriptilina	OL (12 I)	LI 160 900 mg <i>sid</i>	↓ AUC (22%)	Indução CYP450 ou P-gp
	Metadona	CT (4 I)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↓ <i>ratio</i> concentração-dose (47%)	Indução CYP450
	Midazolam	CT OP CO (12 IS)	SE (900 µg Hc) 300 mg <i>tid</i>	↑ <i>clearance</i> oral, ↓ biodisponibilidade oral	Indução CYP3A
		CT (12 IS)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↑ <i>clearance</i> oral	Indução CYP450
		OP, CO (21 IS)	-	↑ <i>clearance</i> IV 1,5 vezes e oral 2,7 vezes	Indução CYP3A
	Nefazodona	CR (1 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	Náuseas, vômitos e cefaleias	Efeito serotoninérgico aditivo (síndrome da serotonina)
	Paroxetina	CR (1 I)	Planta em pó 600 mg <i>sid</i>	Incoerência, movimentos lentos e vacilantes, posteriormente náuseas, fraqueza e fadiga	Efeito serotoninérgico aditivo (síndrome da serotonina)
	Quazepam	RCT CO (13 IV)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↑ <i>clearance</i> oral, ↓ C _{max} e AUC	Indução CYP3A
Sertralina	CR (5 I)	Ext. 300 mg <i>bid</i>	Náuseas, vômitos, ansiedade, confusão, agitação	Efeito serotoninérgico aditivo (síndrome da serotonina)	
Imunosupresores	Ciclosporina	88 CR (88 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	Níveis subterapêuticos de ciclosporina e rejeição do transplante	Alteração actividade CYP450 e indução P-gp intestinal
		RCT (11 I)	Ext. 600 mg <i>sid</i>	↓ AUC ↓ C _{max} e C _{through} (41-46%)	Indução CYP
	Tacrolimus	CT (10 I)	Ext. 600 mg <i>sid</i>	↑ dose de tacrolimus 4,5 mg para 8 mg por dia	Indução CYP3A4 e P-gp (envolvidos na <i>clearance</i> do tacrolimus)
		CT (10 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (34%) e ↑ <i>clearance</i> oral	
		CR (1 I)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ níveis tacrolimus de 6-10 ng/ml para 1,6 ng/ml	

Quadro 11 - Continuação.

Fármaco		Tipo estudo	Dose	Resultados da interacção	Mecanismo proposto
Outros fármacos	Atorvastatina	RCT OL (16 I)	Cp 300 mg <i>bid</i>	↑ níveis séricos de LDL e colesterol total	Indução CYP3A4
	Fexofenadina	CT OL (12 IS)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↑ C _{max} (45%) e ↓ <i>clearance</i> oral (20%)	Inibição P-gp intestinal
	Ivabradina	OL (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC e C _{max} do fármaco e metabolito	Indução CYP3A4
	Loperamina	CR (1I)	Cp <i>bid</i> + Valeriana	Episódio agudo de delírio	Inibição MAO
	Omeprazol	RCT CO (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ biodisponibilidade do fármaco	Indução CYP 2C19 e 3A4
	Simvastatina	RCT CO (16 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ AUC (48%) e AUC do metabolito activo (62%)	Indução CYP3A4 ou P-gp
	Talinolol	RCT (9 I)	Ext. 900 mg <i>sid</i>	↓ biodisponibilidade (25%), ↑ <i>clearance</i> oral (93%), ↓ AUC (31%)	Indução P-gp intestinal
	Teofilina	RCT OL CO (12 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ níveis plasmáticos do fármaco	Indução CYP1A2 (mulheres)
		CR (1 I)	Ext. 300 mg <i>sid</i>	↑ dose necessária para atingir a CEM	Indução CYP
	Verapamil	BAC (8 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↓ biodisponibilidade do fármaco	Indução CYP3A4
Voriconazol	CT OL (16 IS)	Ext. 300 mg <i>tid</i>	↑ dose diária ou falha na eficácia	Indução CYP2C19, 3A4 e 2C9	

Num estudo no qual foi avaliada a influência do hipericão em idosos, verificou-se que a ativação do CYP3A4 pode ocorrer para concentrações plasmáticas de hiperforina a partir dos 15ng/mL, ou seja, pequenas doses de hiperforina podem produzir indução significativa da atividade do CYP3A4 em indivíduos idosos (Dias e Salgueiro, 2009). Este dado é importante porque tendo em consideração que a maior parte dos produtos à base de hipericão não explicam o conteúdo em hiperforina na sua rotulagem, mas sim, por vezes, o conteúdo em hipericina, segundo as indicações farmacopeicas. Esta apesar de ser facilmente quantificável, tem vindo a ser demonstrado que não apresenta atividade antidepressora, sendo discutível a sua capacidade para induzir o CYP3A4 (Dias e Salgueiro, 2009).

Embora a interação do hipericão com o CYP3A4 esteja bem estabelecida, é considerado de uma forma geral que a administração a curto prazo não promove a sua indução, sendo este efeito apenas observado em tratamentos de maior duração. Num estudo progressivo sobre este assunto realizado por Markowitz e seus colaboradores, foi verificado que com a utilização de fármacos sonda antes e 4 dias após a coadministração de hipericão, não eram detetadas diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos. Apenas a suplementação a longo prazo predispõe à indução do CYP3A4 (Dias e Salgueiro, 2009).

Relativamente às interações farmacodinâmicas, quando administrado com outros inibidores da serotonina (sertralina e paroxetina) ou inibidores da serotonina e adrenalina (nefazodona), o hipericão pode desencadear sintomas de excesso de serotonina a nível central, produzindo uma interação farmacodinâmica, caracterizada como sendo do tipo aditivo. Este efeito é designado como síndrome da serotonina (Dias e Salgueiro, 2009).

Tendo em consideração a disseminação da utilização do hipericão na terapêutica ocidental, e considerando a regulação xenosensorial de várias fases do sistema de destoxificação, considera-se que as implicações das interações acima citadas na tabela são graves, em especial se decorrentes do uso de produtos de automedicação, sem controlo restrito nas informações na rotulagem que alertem para as incompatibilidades com os medicamentos (Dias e Salgueiro, 2009).

3.2.8. Interações entre HP e fármacos

Existem muitos fármacos que são substratos do CYP3A4 e que a sua farmacocinética pode ser influenciada pelo HP.

3.2.8.1. Antidepressivo - Amitriptilina

É observada uma diminuição acentuada da concentração da amitriptilina e seus metabolitos no plasma e na urina durante a coadministração com extrato de HP. A amitriptilina trata-se de um substrato de vários CYPs como o CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19, assim como da Pgp. A influência do HP na cinética da amitriptilina tem a ver com a indução do CYP3A4, CYP2C19 e da Pgp. No entanto não há registo de que haja indução do CYP2D6 (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.2. Antiepilético - Carbamazepina

Embora a carbamazepina seja metabolizada pelo CYP3A4, o tratamento com HP durante 14 dias não altera a cinética da carbamazepina (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.3. Agentes Citotóxicos

3.2.8.3.1. Irinotecano

A introdução do irinotecano revolucionou a aplicabilidade das camptotecinas como inibidor da topoisomerase I, predominante na terapia oncológica. A atividade antitumoral potente do irinotecano é devido à rápida formação de um metabolito ativo, o SN-38 (Ramesh *et al.*, 2010). Portanto, o irinotecano é considerado como um pró-fármaco e um substrato conhecido do CYP3A4 (Rahimi e Abdollahi, 2012; Ramesh *et al.*, 2010).

Os níveis plasmáticos do irinotecano e do seu metabolito ativo (SN-38) diminuíram após a terapia conjunta com o HP. Esta situação pode ser atribuída à indução do CYP3A4 pelo HP. A administração de HP em ratos reduziu a gravidade dos efeitos limitantes da dose induzida pelo irinotecano incluindo a perda de peso, diarreia precoce e tardia, diminuição do número de neutrófilos, de linfócitos e de plaquetas, a mielossupressão e os danos intestinais. A possível razão para o efeito protetor do HP sobre a toxicidade induzida pelo irinotecano é a redução da concentração plasmática e da C_{max} do seu metabolito ativo, que é responsável pela sua toxicidade. No entanto, a componente farmacodinâmica pode também desempenhar um papel importante. O HP tem mostrado um efeito anti-inflamatório e gastroprotetor. No entanto, a administração concomitante de HP também pode reduzir a eficácia antitumoral do irinotecano em pacientes (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.3.2. Docetaxel

Os hepatócitos humanos quando expostos cronicamente à hiperforina induzem o metabolismo do docetaxel, sendo o CYP3A4 e o CYP2C8 os responsáveis pelo seu metabolismo (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.3.3. Imatinib

O HP diminuiu a biodisponibilidade, a C_{max} e o $t_{1/2}$ do imatinib e aumentou a sua *clearance* oral em voluntários que receberam uma dose única de imatinib após a administração crônica de HP (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.4. Fármacos Cardiovasculares

3.2.8.4.1. Ivabradina

A ivabradina é metabolizada apenas pelo CYP3A4 e é um inibidor muito fraco deste citocromo. A ivabradina demonstrou não influenciar o metabolismo e as concentrações plasmáticas de outros substratos do CYP3A4 (inibidores fracos, moderados e fortes). Os inibidores e indutores do CYP3A4 são susceptíveis a uma interação com a ivabradina e influenciam o seu metabolismo e farmacocinética numa extensão clinicamente significativa. Estudos de interação medicamentosa estabeleceram que os indutores do CYP3A4 diminuem as concentrações plasmáticas de ivabradina e consequentemente a sua biodisponibilidade. Os indutores do CYP3A4, neste caso o HP, podem diminuir a exposição e a atividade da ivabradina. A combinação de ivabradina a 10mg duas vezes por dia com o HP demonstrou reduzir a AUC para metade. A ingestão do hipericão deve ser restrita durante o tratamento com ivabradina (Rahimi e Abdollahi, 2012; Les Laboratoires Servier, 2005).

3.2.8.4.2. Verapamil

A administração frequente de HP diminui significativamente a biodisponibilidade de R-e S-verapamil. Este efeito é causado pela indução da primeira passagem do metabolismo do CYP3A4, possivelmente no intestino, devido à permeabilidade do jejuno, não havendo no entanto alteração do $t_{1/2}$ para ambos os enantiómeros (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.5. Corticosteróides

O CYP3A4 é responsável pelo metabolismo da prednisolona. A administração concomitante de HP não tem um efeito significativo sobre a cinética de prednisolona em dose única, nem sobre os seus metabolitos, em indivíduos do sexo masculino (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.6. Hormonas Esteroides Androgénicas

O HP não alterou significativamente a maioria dos androgénios plasmáticos em voluntários saudáveis, embora as concentrações combinadas de esteróides 5α reduzido, sulfato de androsterona e sulfato de dehidroepiandrosterona tenham diminuído significativamente após o tratamento, especialmente nos homens. Apesar da indução

significativa do CYP3A4, a administração a curto prazo de HP, não alterou significativamente as concentrações da maioria dos androgénios circulantes nos homens e nas mulheres, mas produziu uma redução acentuada em alguns dos androgénios 5α reduzidos circulantes (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.7. Anticoagulantes

3.2.8.7.1. Clopidogrel

O clopidogrel é um pró-fármaco que é metabolicamente ativado pelo CYP3A4. A variabilidade da resposta do clopidogrel, caracterizada pela inibição da agregação plaquetária, está correlacionada com a atividade metabólica do CYP3A4 hepático. O clopidogrel induz a inibição de plaquetas em voluntários saudáveis e em doentes intervencionados coronariamente após a coadministração com HP, resultando em doentes hiporresponsivos. Um aumento da atividade CYP3A4 foi também relatado neste estudo. Esta é uma nova abordagem para superar a hiporreatividade ao clopidogrel após as intervenções coronárias (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.7.2. Varfarina

A coadministração de HP e varfarina aumenta a *clearance* de ambos os enantiómeros da varfarina, R e S-varfarina, levando a uma redução dos parâmetros farmacodinâmicos da varfarina. A S-varfarina é metabolizada pelo CYP2C9, enquanto que a R-varfarina é metabolizada pelo CYP1A2 e pelo CYP3A4. Assim, o HP induz todas estas enzimas. A adição de extratos de HP à varfarina reduz a quantidade de fármaco livre em cerca de 37% devido às interações físico-químicas, sendo o motivo pelo qual existe uma redução da biodisponibilidade da varfarina (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.8. Fármacos hipolipidémicos

3.2.8.8.1. Atorvastatina

A coadministração de atorvastatina e HP em doentes hipercolesterolémicos resulta num aumento do colesterol total e do colesterol LDL. Uma vez que o HP aumenta a atividade do CYP3A4 e da Pgp, e visto que a atorvastatina é um substrato do CYP3A4 e da Pgp, então

o aumento do colesterol e a diminuição da atividade da atorvastatina é devido a uma interação cinética entre a atorvastatina e o HP (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.8.2. Pravastatina

A administração de uma dose única de pravastatina após o tratamento com HP durante 2 semanas mostrou que não há alteração na cinética da pravastatina tendo sido excretada na forma inalterada (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.8.3. Sinvastatina

O uso concomitante de HP e sinvastatina durante um mês resultou numa redução significativa do efeito da sinvastatina. Um aumento marcado no colesterol LDL e no colesterol total foi demonstrado. Além disso, a administração de HP durante 2 semanas antes da administração de uma dose única de sinvastatina diminuiu a biodisponibilidade da sinvastatina e do seu metabolito ativo. Uma vez que a sinvastatina é extensivamente metabolizada pelo CYP3A4 na parede do intestino e fígado, que são induzidos pelo HP, é provável que esta interação seja parcialmente provocada pela valorização do efeito de primeira passagem mediado pelo CYP3A4 no metabolismo da sinvastatina no intestino delgado e no fígado (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.9. Antipsicóticos - Clozapina

A clozapina é um antipsicótico muito efetivo, especialmente no tratamento da esquizofrenia refratária (Stratera e Bogersb, 2012).

A clozapina é metabolizada pelos isoenzimas CYP mais importantes como o CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19. Além disso, a Pgp também desempenha um papel importante no metabolismo da clozapina (Rahimi e Abdollahi, 2012). Segundo Prior e Baker (2003) e Sirot *et al.* (2009) citado por Stratera e Bogersb (2012), estes consideram que o CYP3A4 apenas se torna importante no metabolismo da clozapina quando os metabolizadores CYP1A2 são lentos ou quando são administradas doses altas (Stratera e Bogersb, 2012).

O uso de HP por um paciente com esquizofrenia, que se manteve estável num valor fixo de dose diária e que mantém um nível plasmático estável de clozapina, resultou em maiores sinais de desorganização e tensão no doente e uma concentração plasmática reduzida de clozapina. Este efeito pode ser devido à indução de isoenzimas e da Pgp pelo HP. A

concentração plasmática de clozapina aumentou gradualmente após o doente ter parado de tomar o HP, no entanto demorou mais de um mês para chegar a uma concentração terapêutica de clozapina (Rahimi e Abdollahi, 2012; Stratera e Bogersb, 2012).

3.2.8.10. Antiandrogénicos - Finasterida

O tratamento com HP em homens saudáveis que receberam finasterida, fez com que o metabolismo da finasterida fosse induzido, resultando na redução da exposição plasmática da finasterida. O pico de concentração plasmática (C_{max}) do metabolito da finasterida, a carboxi-finasterida, aumentou enquanto que o seu $t_{1/2}$ diminuiu. Visto que a finasterida é extensamente metabolizada pelo CYP3A4 nos humanos, a diminuição da exposição plasmática, o aumento da *clearance* e o aumento da C_{max} da carboxi-finasterida podem ser devidos à indução do metabolismo do CYP3A4 no intestino e no fígado (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.11. Antirretrovirais - Indinavir

A administração oral de HP em ratos mostrou uma redução significativa dos níveis plasmáticos do indinavir com algumas alterações na sua cinética, havendo uma certa indução do CYP3A4 (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.12. Inibidores da bomba de prótons - Omeprazol

O HP induz tanto o CYP3A4 como o CYP 2C19, pois catalisa a sulfoxidação do CYP3A4 e a hidroxilação do CYP2C19, que são processos de metabolização do omeprazol, e que diminuem as concentrações plasmáticas do omeprazol (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.13. Imunossupressores

3.2.8.13.1. Ciclosporina

A ciclosporina é um substrato tanto do CYP3A4 como da Pgp, sendo ambos induzidos pelo HP. Existem diversos casos que referem a diminuição das concentrações plasmáticas da ciclosporina quando existe automedicação com HP em doentes renais transplantados. Quando descontinuada a terapêutica com HP, as concentrações plasmáticas de ciclosporina voltam ao normal. Esta interação é de extrema importância porque o uso concomitante de HP pode levar

a que haja casos de rejeição dos órgãos transplantados, uma vez que se obtêm concentrações subterapêuticas de ciclosporina (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.13.2. Tacrolimus

A administração de extrato de HP em doentes renais transplantados, conjuntamente com o seu regime terapêutico regular de tacrolimus e micofenolato mofetil causa uma diminuição acentuada na biodisponibilidade do tacrolimus, enquanto que a farmacocinética do micofenolato mofetil mantém-se inalterada. A administração concomitante de HP e tacrolimus em voluntários saudáveis causa uma diminuição significativa na biodisponibilidade e um aumento da *clearance* do tacrolimus. Isto deve-se ao extenso metabolismo hepático do tacrolimus pelo CYP3A4, sendo também um substrato para a Pgp (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.14. Contracetivos Orais

A administração de HP com contracetivos orais de baixa dosagem que contêm etinilestradiol e desogestrel em mulheres, durante dois ciclos menstruais, não aumentam a concentração de progesterona durante a fase luteínica, insinuando que não existe ovulação (Rahimi e Abdollahi, 2012).

Em alguns estudos, foi demonstrado que o extrato de HP pode induzir *in vitro* e *in vivo*, a expressão do enzima CYP3A4 e a Pgp relativamente à metabolização dos contracetivos orais. Esta indução, e a conseqüente eliminação forçada dos fármacos afetados, é o motivo base para muitas das interações erva-fármaco (Pfrunder *et al.*, 2003).

A biodisponibilidade de 3-cetodesogestrel obtido a partir do pró-fármaco desogestrel foi significativamente reduzida devido à inibição do CYP2C9/CYP2C19, o que leva a uma diminuição na formação de 3-cetodesogestrel a partir do pró-fármaco desogestrel e/ou indução do CYP3A4 que resulta no metabolismo aumentado de 3-cetodesogestrel. A biodisponibilidade do etinilestradiol permaneceu inalterada. A indução do CYP3A4 e da Pgp pode ser insuficiente para influenciar a cinética do etinilestradiol (Rahimi e Abdollahi, 2012).

O aumento significativo da incidência de episódios de hemorragia entre os ciclos, pode ter um efeito negativo sobre o cumprimento dos contracetivos orais e, juntamente com uma diminuição das concentrações plasmáticas de 3-cetodesogestrel, podendo aumentar o risco de gravidez indesejada (Pfrunder *et al.*, 2003).

Em dois outros estudos com anticoncepcionais orais de baixa dosagem contendo etinilestradiol e noretindrona, o HP causou a indução do metabolismo do etinilestradiol-noretindrona de acordo com o aumento da atividade CYP3A4. O aumento das hemorragias entre os ciclos observado durante o tratamento era uma evidência para o crescimento do folículo e provável ovulação. A influência do HP na cinética dos contraceptivos orais é principalmente devido ao seu conteúdo em hiperforina (Rahimi e Abdollahi, 2012).

Um extrato HP com baixo teor em hiperforina não induz o sangramento, nem provoca qualquer interação cinética com os contraceptivos orais de baixa dosagem. O HP não interfere com as propriedades antiandrogênicas dos contraceptivos orais em mulheres que usam contraceptivos orais e HP simultaneamente. Assim, o uso de contraceptivos orais para o tratamento de acne e hirsutismo ainda é vantajoso em mulheres que tomam HP (Rahimi e Abdollahi, 2012).

Os perfis da concentração plasmática *versus* tempo são mostrados na Figura 11. Quando comparado com o ciclo de controlo, a farmacocinética do etinilestradiol não se alterou significativamente durante todos os ciclos. A C_{max} do 3 - cetodesogestrel diminuiu significativamente durante o ciclo A e o ciclo B quando comparados com o ciclo de controlo (Pfrunder *et al.*, 2003).

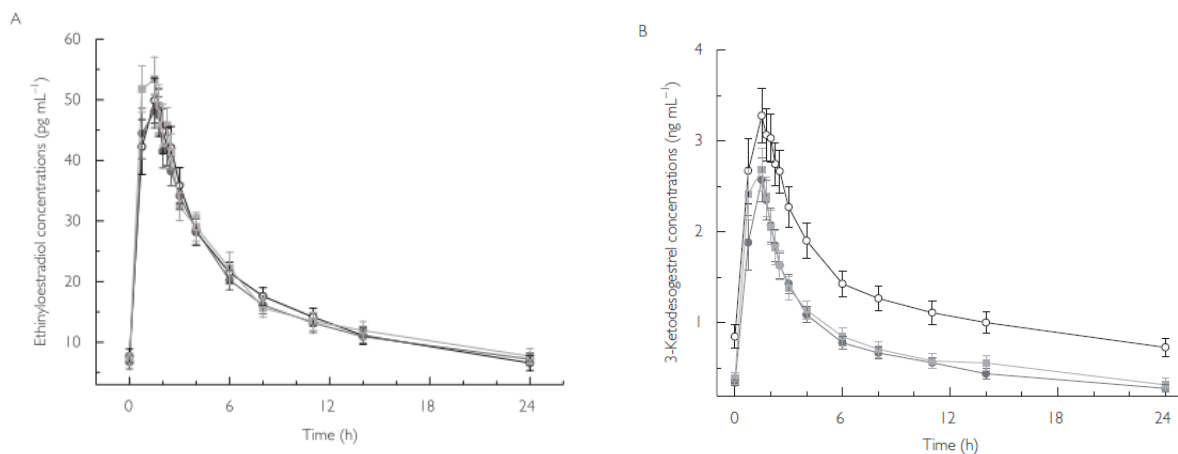


Figura 11 - Concentração plasmática versus tempo para o etinilestradiol (A) e para o 3-cetodesogestrel (B) após a administração apenas de contraceptivo oral de baixa dosagem (○) ou em combinação duas vezes por dia (●) ou três vezes por dia (■) de 300mg de HP. Pfrunder *et al.* (2003).

3.2.8.15. Hipnóticos

3.2.8.15.1. Midazolam

Um estudo demonstrou haver uma diminuição significativa da concentração plasmática em ratos Wistar após uma semana de tratamento com HP (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.15.2. Quazepam

O uso concomitante de HP diminui as concentrações plasmáticas do quazepam, que é metabolizado pelo CYP3A4 e pelo CYP2C9 (Rahimi e Abdollahi, 2012).

3.2.8.15.3. Zolpidem

Foi demonstrado num estudo que a concentração plasmática do zolpidem sofria uma diminuição, enquanto que a sua *clearance* sofria um aumento, após a administração de HP durante duas semanas. No entanto em 3 dos 14 indivíduos, houve um pequeno aumento da concentração plasmática. O zolpidem é metabolizado, principalmente, pelo CYP3A4 (Rahimi e Abdollahi, 2012).

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÃO

A importância clínica de qualquer interação depende de vários fatores. A preocupação inicial é a extensão da mudança na farmacocinética do fármaco.

A avaliação do potencial de inibição *in vitro* do CYP para estes produtos naturais tem implicações importantes, nomeadamente para prevenir a probabilidade de interações entre os produtos naturais e os fármacos, se forem tomados concomitantemente. A suscetibilidade de variação do metabolismo do CYP3A4 por constituintes alimentares pode estar relacionada com o seu elevado nível de expressão no intestino, bem como a sua ampla especificidade para os substratos (Kiani e Imam, 2007).

Uma grande variedade de alimentos tem o potencial para exigir um ajuste da dose de modo a manter as concentrações do fármaco dentro da sua janela terapêutica, especialmente para os fármacos que sofrem uma elevada degradação através do metabolismo de primeira passagem. (Kiani e Imam, 2007).

Tomando o Reino Unido como um exemplo, as farmácias em todos os setores podem definir seus sistemas de rotulagem para adicionar automaticamente avisos nos rótulos de dispensa, de acordo com aqueles coletados para medicamentos específicos no Apêndice 9 ("Rótulos de advertência e Assessoria para medicamentos dispensados") no British National Formulary (BNF). Apesar dos avisos sobre o sumo de toranja não se encontrarem incluídos no Apêndice 9, muitas farmácias incluem automaticamente o conselho "Evite o consumo de sumo de toranja" em certos medicamentos, tais como a sinvastatina (Seden *et al.*, 2010).

Um único copo de sumo de toranja tem a capacidade de aumentar a biodisponibilidade para melhorar os efeitos benéficos ou negativos de uma ampla classe de medicamentos, mesmo se o sumo for consumido com algumas horas de antecedência. O sumo de toranja atua através da inibição do metabolismo pré sistémico do fármaco mediado pelo CYP3A no intestino delgado (Bailey *et al.*, 1998).

A fim de se ter um impacto positivo na segurança do doente sobre interações sumo de toranja - fármaco, o reconhecimento dos medicamentos suscetíveis de serem afetados é essencial. Embora seja útil estar ciente das classes de medicamentos comumente afetadas pelos produtos da toranja, é importante que os profissionais de saúde saibam que o sumo de toranja pode não afetar todos os fármacos da mesma classe (Seden *et al.*, 2010).

A inibição das enzimas citocromo P450 pela toranja e pelas suas furanocumarinas oferece algumas vantagens clínicas ao melhorar a biodisponibilidade de medicamentos pobremente absorvidos e faz com que se possam reduzir as doses necessárias e o custo. Além

disso, os componentes bioativos do sumo de toranja podem agir como potentes inibidores das enzimas do citocromo P450, que estão envolvidos na activação procarcinogénica (Girenavar *et al.*, 2007). São necessárias mais pesquisas para determinar a importância clínica e a magnitude dos efeitos dos alimentos sobre o metabolismo e o transporte dos fármacos. Os médicos devem considerar também esses efeitos em seu próprio benefício, a fim de reduzir a dosagem de determinados fármacos. No entanto, já que são necessárias mais pesquisas sobre o mecanismo de ação de sumo de toranja, ainda é prematuro recomendá-lo como um reforço de outros fármacos (Kiani e Imam, 2007).

O HP é uma das plantas medicinais mais comuns que tem sido usada em automedicação no tratamento de transtornos depressivos. Uma vez que o HP é um potente indutor de alguns isoenzimas CYP e Pgp, pode afetar o metabolismo de muitos fármacos e até mesmo o transporte de fármacos para fora das células. Assim, a primeira preocupação é que a cinética dos fármacos que são substratos de enzimas CYP e/ou Pgp pode ser afetada e, assim, as suas eficácias podem ser alteradas. Por outras palavras, pode-se constatar que o uso de preparações com HP durante cerca de 10 dias ou mais, podem resultar em interações graves com outros fármacos. Entre os medicamentos cujo metabolismo pode ser afetado pela HP são os quimioterápicos, fármacos cardiovasculares, imunossuppressores, estatinas, benzodiazepinas, anticoagulantes e contraceptivos orais. Interações entre HP e os fármacos podem também causar eventos fatais, por exemplo a interação entre o HP e imunossuppressores pode resultar numa diminuição significativa das suas concentrações plasmáticas, resultando em rejeição em doentes transplantados (Rahimi e Abdollahi, 2012).

O estudo das interações entre os produtos naturais e fármacos é ainda mais complicado pela natureza do produto natural. Como as propriedades de fabrico de medicamentos à base de plantas não são rigorosamente padronizadas ou regulamentadas, os ingredientes identificados nos rótulos destes produtos podem ser incompletas ou incorretas, e a composição pode ser variável de lote para lote. Embora as interações produto natural – fármaco tenham sido relatadas em vários estudos clínicos, às vezes é difícil generalizar, pois os efeitos podem ser de constituinte específico (Shi e Klotz, 2012).

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 correto do medicamento, monitorizando as potenciais IAF e alertando da possibilidade da sua ocorrência, sublinhando a importância de compatibilizar a dieta com a terapêutica instituída, no caso de IAF clinicamente relevantes. Porém, por vezes, é impraticável restringir a alimentação durante o tratamento farmacológico, mesmo tratando-se

apenas de certos alimentos ou nutrientes. O Farmacêutico não é o único que tem um papel preponderante, mas sim toda a equipa dos profissionais de saúde, que devem adquirir conhecimentos para possibilitar uma divulgação geral e sólida sobre as IAF.

BIBLIOGRAFIA

Amorim, J. P. P. e Lopes, C. M. (2010). Interações alimento-fármaco. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 7, p. 192-202.

Anderson, K. E. (1988). Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 14, p. 325-346.

Aoki, S., Ando, H., Ishii, M., Ida, K., Watanabe, S. e Ozawa, H. (1994). Evaluation of the correlation between *in vivo* and *in vitro* release. Effect of the force of contraction and food on drug release. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 17, p. 291-295.

Bailey, D. G., Arnold, J. M. O., Bend, J. R., Tran, L. T. e Spence, J. D. (1995). Grapefruit juice-felodipine interaction: Reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 40, p. 135-140.

Bailey, D. G., Arnold, J. M., Strong, H. A. e Munoz, C. (1993). Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 54, p. 589-594.

Bailey, D. G., Dresser, G. e Arnold J. M. O. (2012). Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Canadian Medical Association Journal*, 185, p. 309-316.

Bailey, D. G., Malcolm, J., Arnold, O. e Spence, J. D. (1998). Grapefruit juice – drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 46, p. 101-110.

Bailey, D. G., Spence, J. D., Edgar, B., Bayliff, C. D. e Arnold, J. M. (1989). Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clinical & Investigative Medicine*, 12, p. 357-362.

Barzaghi, N., Gatti, G., Crema, F., Monteleone, M., Amione, C., Leone, L. e Perucca, E. (1987). Inhibition by erythromycin of the conversion of carbamazepine to its active 10, 11-epoxide metabolite. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 24, p. 836-838.

Beierle, I., Meibohm, B. e Derendorf, H. (1999). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37, p. 529-547.

Cheng, K. L., Nafziger, A. N., Peloquin, C. A. e Amsden, G. W. (1998). Effect of Grapefruit Juice on Clarithromycin Pharmacokinetics. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **42**, p. 927-929.

Coates, P. E. e Mesure, R. (1995). Pharmacokinetics of tenidap sodium administered with food or antacid in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **39**, p. 17-19.

Contin, M., Riva, R., Martinelli, P., Albani, F. e Baruzzi, A. (1998). Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release in parkinsonian patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **54**, p. 303-308.

Dahan, A. e Altman. H. (2004). Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability - mechanism, extent and relevance. *European Journal of Clinical Nutrition*, **58**, p. 1-9.

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

Dresser, G.K., Spence, J. D. e Bailey, D.G. (2000). Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical Pharmacokinetics*, **38**, p. 41-57.

Dressman, J.B., Berardi, R.R., Dermentzoglou, L.C., Russell, T.L., Schmaltz, S.P., Barnett, J.L. e Jarvenpaa, K.M. (1990). Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharmaceutical Research*, **7**, p. 756-61.

Eagling, V. A., Profit, L. e Back, D. J. (1999) Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **48**, p. 543–552.

Elbekai, R. H., Korashy, H. M. e El-Kadi, A. O. (2004). The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Current Drug Metabolism*, **5**, p. 157-167.

First, M. R , Schroeder, T. J., Michael, A., Hariharan, S., Weiskittel, P., Alexander, J. W. (1993). Cyclosporine-ketoconazole interaction: Long-term follow-up and preliminary results of a randomized trial. *Transplantation Journal*, **55**, p. 1000-1004.

Girenavar, B., Cepeda, M. L., Soni, K. A., Vikram, A., Jesudhasan, P., Jayaprakasha, G.K., Pillai, S. D. e Patil, B. S. (2008). Grapefruit juice and its furocoumarins inhibits autoinducer signaling and biofilmformation in bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, **125**, p. 204-208.

Girenavar, B., Jayaprakasha, G. K. e Patil, B.S. (2007). Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins. *Journal of Food Science: Food Chemistry and Toxicology*, **72**, p. 417-421.

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

Halliwell, B., Ong, C. H. e Packer, L. (2004). *Herbal and Traditional Medicine – Molecular aspects of health*. Marcel Dekker. Nova Iorque, EUA.

Hanley, M. J., Cancalon, P., Widmer, W. W., e Greenblatt, D. J. (2011). The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **7**, p. 267-286.

Harkness, R. e Bratman, S. (2003). *Mosby's handbook of drug-herb and drug-supplement interactions*. Mosby, Inc. Missouri.

He, K., Iyer, K. R., Hayes, R. N., Sinz, M. W., Woolf, T. F. e Hollenberg, P. F. (1998). Inactivation of cytochrome P450 3A4 by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Chemical Research in Toxicology*, **11**, p. 252-259.

Ingelman-Sundberg, M. e Gomez, A. (2010). The past, present and future of pharmacoepigenomics. *Pharmacogenomics*, **11**, p. 625-627

Ingwersen, S. H., Mant, T. G. K. e Larsen, J. J. (1993). Food intake increases the relative oral bioavailability of vanoxerine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **35**, p. 308-310.

Jonkman, J. H. (1989). Food interactions with sustained-release theophylline preparations. *Clinical Pharmacokinetics*, **16**, p. 162-179.

Kiani, J. e Imam, S. Z. (2007). Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutrition Journal* , **6**, p. 1-9.

Kinirons, M. T. e O'Mahony, M. S. (2004). Drug metabolism and ageing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **57**, p. 540-544.

Klein, K. e Zanger, U. M. (2013). Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem. *Frontiers in genetics*, **4**, p. 1-15.

Laboratórios Alter MG (2012). Resumo de Características do Medicamento. Disponível em URL:http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32764&tipo_doc=rcm (Acedido em 25/08/13).

Les Laboratoires Servier (2005). Resumo de Características do Medicamento. Disponível em URL:http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2005/2005102510136/anx_10136_pt.pdf (Acedido em 25/08/13).

Lilja, J. J., Kivisto, K. T., Backman, J. T. e Neuvonen, P. J. (2000). Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, p. 411-415.

Liu, Y. T., Hao, H. P., Liu, C. X., Wang, G. J. e Xie, H. G. (2007). Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metabolism Reviews*, **39**, p. 699-721.

Magedanz, L., Jacoby, T., Silva, D., Santos, L., Martinbiancho, J. e Zuckermann, J. (2009). Implementação de um programa para evitar possíveis interações fármaco-alimento em pacientes adultos internados em unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital universitário. *Revista HCPA*, **29**, p. 29-32.

Maji, D., Shaikh, S., Solanki, D., e Gaurav, K. (2013). Safety of statins. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **17**, p. 636-646.

Mao, C. C. e Jacobson E. D. (1970). Intestinal absorption and blood flow. *American Journal of Clinical Nutrition*, **23**, p. 820-823.

Merry, C., Barry, M. G., Mulcahy, F., Ryan, M., Heavey, J., Tjia, J. F., Gibbons, S. E., Breckenridge, A. M., Back, D. J. (1997). Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS Journal*, **11**, p. 29-33.

Meyer, U. A. (2004). Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetics*, **5**, p. 669-676.

Monahan, B. P., Ferguson, C. L., Killeavy, E. S., Lloyd, B. K., Troy, J. e Cantilena, L. R. Jr. (1990). Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *Journal of the American Medical Association*, **264**, p. 2788-2790.

Naia, A. S., Baltazar, M. T. P. e Marques, M. M. (2008) Verapamil. Disponível em URL: http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g57_verapamil/farmacocinetica.html (Acedido em 25/08/13).

Nyberg, L. e Kennedy, B. M., (1984). Pharmacokinetics of terbutaline given in slow-release tablets. *European Journal of Respiratory Diseases Supplement*, **65**, p. 119-139.

Ohnishi, A., Ohtani, H. e Sawada, Y. (2006). Major determinant factors of the extent of interaction between grapefruit juice and calcium channel antagonists. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **62**, p. 196-199.

Ohtsuki, S., Schaefer, O., Kawakami, H., Inoue, T., Liehner, S., Saito, A., Ishiguro, N., Kishimoto, W., Ludwig-Schwellinger, E., Ebner, T. e Terasaki, T. (2012). Simultaneous absolute protein quantification of transporters, cytochromes P450, and UDP-glucuronosyltransferases as a novel approach for the characterization of individual human liver: Comparison with mRNA levels and activities. *Drug Metabolism And Disposition*, **40**, p. 83-92.

Olkola, K. T , Aranko, K., Luurila, H., Hiller, A., Saarnivaara, L., Himberg, J. J. e Neuvonen, P. J. (1993). A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **53**, p. 298-305.

Paine, M. F, Widmer, W. W., Hart, H. L, Pusek, S. N., Beavers, K. L., Criss, A. B., Brown, S. S., Thomas, B. F. e Watkins, P. B.(2006). A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice–felodipine interaction. *American Journal of Clinical Nutrition*, **83**, p. 1097-1105.

Paine, M. F., Criss, A. B. e Watkins, P. B. (2005). Two major grapefruit juice components differ in time to onset of intestinal CYP3A4 inhibition. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **312**, p. 1151-1160.

Pfrunder, A., Schiesser, M., Gerber, S., Haschke, M., Bitzer, J. e Drewe, J. (2003). Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, p. 683-690.

Rahimi, R. e Abdollahi, M. (2012). An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **8**, p. 691-708.

Ramesh M., Ahlawat P. e Srinivas N.R. (2010). Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives. *Biomedical Chromatography*, **24**, p. 104-23.

Reddy, P., Ellington, D., Zhu, Y., Zdrojewski, I., Parent, S. J., Harmatz, J. S., Derendorf, H., Greenblatt, D. J. e Browne Jr, K. (2011). Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **72**, p. 434-441.

Russo, E., Scicchitano, F., Whalley, B. J., Mazzitello, C., Ciriaco, M., Esposito, S., Patanè, M., Upton, R., Pugliese, M., Chimirri, S., Mammi, M., Palleria, C. e De Sarro, G. (2014). *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug-Drug Interactions. *Phytotherapy research*, **28**, p. 643-655.

Schwarz, U. I., Johnston, P. E., Bailey, D. G., Kim, R. B., Mayo, G. e Milstone, A. (2005) Impact of citrus soft drinks relative to grapefruit juice on ciclosporin disposition. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **62**, p. 485-491.

Seden, K., Dickinson, L., Khoo, S. e Back, D. (2010) Grapefruit-drug interactions. *Drugs*, **70**, p. 2373-2407.

Shi, S. e Klotz, U. (2012). Drug Interactions with Herbal Medicines. *Clinical Pharmacokinetic*, **51**, p. 77-104.

Simposium Terapêutico – Interações (2008). CMPMedica Portugal, Lda. Lisboa.

Singh, B. N. (1999). Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, **37**, p. 213-255

Stratera, A. C. P. V. e Bogersb, J. P. A. M. (2012). Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *International Clinical Psychopharmacology Journal*, **27**, p. 121-123.

Tsai, H.-H., Lin, H.-W., Pickard, A. S., Tsai, H.-Y. e Mahady, G. B. (2012) Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *The International Journal of Clinical Practice*, **66**, p. 1056-1078.

Uesawa, Y. e Mohri, K. (2012). Quantitative structure-interaction relationship analysis of 1,4-dihydropyridine drugs in concomitant administration with grapefruit juice. *Pharmazie*, **67**, p. 195-201.

Uesawa, Y., Abe, M. e Mohri, K. (2008). White and colored grapefruit juice produce similar pharmacokinetic interactions. *Pharmazie*, **63**, p. 598-600.

Uesawa, Y., Abe, M., Fukuda, E., Baba, M., Okada, Y. e Mohri, K. (2011). Construction of a model to estimate the CYP3A inhibitory effect of grapefruit juice. *Pharmazie*, **66**, 525-528.

Urso, R., Blandi, P. e Giorgi, G. (2002). A short introduction to pharmacokinetics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **6**, p. 33-44.

Varhe, A., Olkkola, K. T. e Neuvonen, P. J. (1994). Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **56**, p. 601-607.

Walter-Sack, I. e Klotz, U. (1996). Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clinical Pharmacokinetics*, **31**, p. 47-64.

Williams, J. A., Ring, B. J., Cantrell, V. E., Jones, D. R., Eckstein, J., Ruterbories, K., Hamman, M. A., Hall, S. D. e Wrighton, S. A. (2002) Comparative metabolic capabilities of CYP3a4, CYP3a5, and CYP3a7, *Drug Metabolism and Disposition*, **30**, p. 883-891.

Williams, L., Davis, J. A. e Lowenthal, D. T. (1993). The influence of food on the absorption and metabolism of drugs. *Medical Clinics of North America*, **77**, p. 815-829.

Zaidenstein, R., Soback, S., Gips, M., Avni, B., Dishy, V., Weissgarten, Y., Golik, A. e Scapa, E. (2001). Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Therapeutic Drug Monitoring*, **23**, p. 369-373.

Zanger, U. M. e Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, **138**, p. 103-141.

Zhou, S. F., Xue, C. C., Yu, X. Q., Li, C., e Wang, G. (2007). Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*, **29**, p. 687-710.