

# **Interação entre Nutrientes e Fármacos: Uma revisão narrativa**

**Mafalda Sofia Cerqueira Reis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Themudo Barata

**Abril de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Mafalda Sofia Cerqueira Reis, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39176 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12/04/2023

Mafalda Sofia Cerqueira Reis



# Agradecimentos

Ao meu orientador, pelo acompanhamento, dedicação e disponibilidade demonstrados no decorrer deste projeto, pelos conselhos e conhecimentos transmitidos e por ter cimentado o meu gosto pela Nutrição.

À minha família, por serem o meu pilar, por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos e por me convencerem sucessivamente que serei sempre capaz de alcançar todos os meus objetivos. Pela preocupação constante e, acima de tudo, pelo apoio e amor incondicional.

Ao meu namorado, por estar presente, desde o primeiro dia, na jornada que percorremos estes seis anos. Por todo amor e compreensão, por ter acreditado em mim, mesmo quando eu não acreditei, e por torcer sempre por mim e pelas minhas conquistas.

Aos meus amigos, por serem uma parte essencial do meu percurso académico. Por serem companheiros de todas as horas e por me ter ensinado que uma amizade verdadeira estará sempre presente.



## **Resumo**

As interações entre fármacos e nutrientes podem resultar em alterações nas propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas dos primeiros, causando mudanças significativas na sua atividade, seja no sentido do aumento, diminuição ou até modificação da natureza dos seus efeitos. Estas interações ocorrem geralmente por falta de conhecimento dos fármacos e alimentos que podem ou não ser ingeridos concomitantemente. Embora algumas destas interações possam ser vantajosas, a maioria delas resulta em eventos adversos. Portanto, é aconselhável que os doentes sigam as instruções do médico para obter o máximo de benefícios com o mínimo de interações e que os médicos estejam cientes delas e conhecedores das mais importantes.

Em contraste com o fácil acesso a informações sobre interações entre medicamentos, informações sobre interações nutriente-fármaco nem sempre estão disponíveis de uma forma conveniente. Com esta monografia pretende-se reunir as informações de maior importância prática relativas a este tópico e ajudar os profissionais de saúde, especialmente médicos e farmacêuticos, a tornarem-se mais informados sobre as interações medicamentosas e alimentares.

## **Palavras-chave**

interação; nutriente; fármaco





# **Abstract**

Interactions between drugs and nutrients can result in changes in the pharmacokinetic or pharmacodynamic properties of the drugs, causing significant changes in their performance, whether in terms of increasing, decreasing or even modifying the nature of their effects. These interactions usually occur due to lack of knowledge of drugs and nutrients that can or cannot be ingested concomitantly. While some of these interactions can be favorable, most of them result in adverse events. Therefore, it is prudent that patients follow the physician's instructions to obtain maximum benefits with minimal interactions and that physicians are conscious of them and aware of the most important ones.

In contrast to easy access to information about drugs interactions, information about nutrient-drug interactions is not always available in a convenient way. This monography intends to gather the most practical information related to this topic and help health professionals, especially physicians and pharmacists, to become more informed about drug and nutrient interactions.

## **Keywords**

interaction;nutriente;drug



# Índice

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>II. INTERAÇÃO ENTRE NUTRIENTES E FÁRMACOS .....</b>	<b>5</b>
<b>A. Fruta e seus Sumos .....</b>	<b>5</b>
I. Citrinos .....	5
a. Laranja.....	5
b. Laranja de Sevilha .....	7
c. Lima.....	7
d. Limão.....	7
e. Pomelo.....	7
f. Toranja .....	8
II. Outros Frutos .....	10
a. Ananás .....	10
b. Arando Vermelho .....	11
c. Maçã .....	11
d. Manga.....	12
e. Mirtilo.....	12
f. Noni .....	12
g. Romã.....	13
h. Uva.....	13
<b>B. Outras Bebidas.....</b>	<b>13</b>
I. Bebidas Alcoólicas.....	13
II. Bebidas Ricas em Cafeína e/ou Xantinas .....	14
a. Café.....	14
b. Chá.....	15
c. Coca-Cola.....	17
<b>C. Grupos de Alimentos Sólidos Ricos em Determinados Nutrientes</b>	
<b>Bioativos.....</b>	<b>18</b>
a. Alimentos Bociogénicos .....	18
b. Alimentos Ricos em Pectinas .....	18
c. Alimentos Ricos em Potássio .....	18
d. Alimentos Ricos em Tiramina.....	18
e. Alimentos Ricos em Vitamina K .....	19

<b>D. Temperos, Especiarias, Suplementos e Outros Alimentos Sólidos</b>	
“Exóticos” .....	<b>19</b>
a. Ácido Oleanólico.....	19
b. Aloé Vera .....	20
c. Cardo Mariano.....	20
d. Cogumelos .....	20
e. Danshen.....	20
f. Especiarias.....	21
g. Extrato de Alcaçuz.....	22
h. Ginkgo biloba .....	22
i. Ginseng.....	23
j. Óleo de Farelo de Adlay .....	24
k. Ruibarbo.....	24
l. Sementes de Sésamo .....	24
m. Soja .....	25
<b>III. DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>IV. CONCLUSÃO .....</b>	<b>30</b>

# Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura química geral dos flavonoides.

Figura 2: Estrutura química dos diferentes flavonoides.



# **Lista de Tabelas**

Tabela 1: Resumo de algumas interações nutriente-medicamento importantes





# Lista de Acrónimos

<b>AINEs</b>	Anti-inflamatórios Não Esteroides
<b>AUC</b>	Área Sob a Curva Concentração-Tempo (Area Under the Curve)
<b>CYP</b>	Citocromo P450
<b>GABA</b>	Ácido Gama-Aminobutírico
<b>HMG-CoA</b>	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
<b>IMAO</b>	Inibidor da Monoaminoxidase
<b>INR</b>	Índice Internacional Normalizado
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de Baixa Densidade
<b>NOAC</b>	Novos Anticoagulantes Orais
<b>OAT</b>	Transportador de Aniões Orgânicos
<b>OATP</b>	Polipeptídeo Transportador de Aniões Orgânicos
<b>OCT</b>	Transportador de Catiões Orgânicos
<b>PEM</b>	Prescrição Eletrónica Médica
<b>P-gp</b>	Glicoproteína-P
<b>SNRI</b>	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina
<b>SPECT</b>	Tomografia Computadorizada Por Emissão de Fóton Único
<b>SSRI</b>	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
<b>T3</b>	Triiodotironina
<b>T4</b>	Tiroxina
<b>UGT</b>	Uridina-Difosfato-Glicuronosiltransferase



# Metodologia

A elaboração desta dissertação iniciou-se com a pesquisa de publicações sobre a temática pretendida, recorrendo-se à base de dados PubMed. Incluíram-se artigos publicados até Junho de 2022 e foram utilizados os termos “interaction”, “nutrient” e “drug”.

A pesquisa englobou revisões, revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e randomizados, limitados à língua inglesa e portuguesa. Impôs-se um critério temporal relativamente à data de publicação dos artigos selecionados, sendo apenas considerados os documentos publicados nos últimos 20 anos, para garantir uma abordagem mais atualizada desta temática.

Numa primeira etapa foram recolhidos um total de 77 artigos científicos. Inicialmente, foram excluídos com base na leitura do título e, seguidamente, com base na leitura dos abstracts. Por fim, foram selecionados os mais pertinentes através da leitura e análise integral.

Para localizar publicações não constantes na pesquisa inicial, foram ainda analisadas algumas referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados.

Deste modo, a análise e leitura do material considerado mais revelante, resultou na presente dissertação.



# I. INTRODUÇÃO

Uma alimentação diversificada e equilibrada é essencial para um estilo de vida saudável. Nas últimas décadas, a disseminação da literacia em saúde e a divulgação dos programas nacionais de promoção de saúde e bem-estar, incitaram um aumento do consumo de alimentos com propriedades benéficas para a saúde, aumentando as preocupações relativas a potenciais interações entre produtos alimentares e medicamentos. (3)

## **Definição**

Os fármacos e nutrientes podem interagir mutuamente, uma vez que os primeiros alteram o estado nutricional, o peso corporal e a biodisponibilidade de nutrientes, enquanto os alimentos influenciam significativamente os efeitos e a eficácia do medicamento, de forma direta ou indireta, como consequência da interação física, química ou fisiológica. Alterações nas propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas dos fármacos causam mudanças significativas na sua atividade, através de um aumento, diminuição ou modificação dos seus efeitos. As interações e a sua gravidade devem ser conhecidas e prevenidas, para evitar o risco de toxicidade e ineficácia terapêutica, extremamente relevantes na prática clínica, uma vez que as reações adversas são responsáveis por aproximadamente 5% das hospitalizações, número que tende a aumentar. (1, 2, 3, 6, 9, 11, 13, 20).

## **Farmacocinética e Farmacodinâmica**

Os mecanismos de interação entre nutrientes e medicamentos podem ser classificados em farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, dependendo da natureza desta interatividade. Os farmacocinéticos envolvem a distribuição quantitativa e disponibilidade do medicamento, incluindo a sua libertação, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, enquanto os farmacodinâmicos estão relacionados ao efeito clínico e fisiológico do fármaco, podendo ser influenciado pela presença de xenobióticos no seu local de ação. (6, 13, 24)

Os nutrientes tendem a interferir na absorção e metabolismo dos medicamentos, sendo que alterações nestes dois processos podem alterar a biodisponibilidade do fármaco. (11)

Quando um fármaco é administrado por via oral, atinge rapidamente o estômago, onde é dissolvido e parte do seu ingrediente ativo passa para a corrente sanguínea. A presença de

determinado alimento no estômago pode provocar uma interação físico-química, como a formação de uma ligação molecular entre o alimento e a parte ativa do fármaco. Esta interferência causa, conseqüentemente, uma diminuição na absorção do fármaco, como se verifica sempre que existe consumo de leite com fluoroquinolonas. Uma alteração na fisiologia do trato gastrointestinal, resultante da ingestão de alimentos, como redução da acidez gástrica, aumento dos tempos de esvaziamento gástrico, alterações na secreção biliar, aumento da motilidade intestinal e alteração da composição da flora intestinal, pode culminar numa modificação da taxa de absorção do fármaco em questão. (6, 11, 13)

A restante porção do ingrediente ativo transita para o intestino, onde é concluída a sua absorção. Parte dessa fração é transportada para o sistema porta-hepático antes de atingir o seu local de ação, no estado inalterado, via circulação sistêmica. Existe, no entanto, a possibilidade de metabolismo do fármaco no seu percurso pelos tecidos gastrointestinais e fígado, denominado efeito de primeira passagem. O metabolismo de primeira passagem é um processo catalisado por uma família de enzimas conhecidas como citocromo P450 (CYP). A isoenzima específica CYP3A4 é particularmente significativa, porque contribui para a inativação e eliminação de cerca de 50% de todos os medicamentos. As diferentes isoenzimas envolvidas no metabolismo de primeira passagem apresentam variabilidade interindividual. Esta atividade enzimática diferente pode ter interesse na determinação de muitas interações uma vez que, quando coadministrados, os nutrientes e medicamentos podem inibir ou induzir a atividade das enzimas do CYP, afetando, conseqüentemente, a farmacodinâmica. (6, 7)

Um parâmetro farmacocinético frequentemente utilizado é área sob a curva concentração-tempo (AUC), usada para calcular a biodisponibilidade de um determinado fármaco. A AUC descreve a exposição sistêmica total ao medicamento, ou seja, mostra quanto do fármaco ainda está no corpo. A biodisponibilidade é a fração do fármaco absorvido que estará disponível no local de ação, ou seja, informa sobre a taxa e a extensão da absorção do medicamento. Outro parâmetro farmacocinético importante é a semivida de eliminação, que declara o tempo necessário para eliminar metade do medicamento e determina a duração da ação de vários fármacos. (6)

## **Fatores Determinantes**

Inúmeros fatores podem aumentar o tipo e a intensidade das interações nutriente-fármaco incluindo variáveis relacionadas ao paciente como idade, sexo, comorbilidades, estilo de

vida e estado nutricional, bem como fatores associados aos medicamentos e nutrientes como tipo e quantidade ingerida, via de administração, tempo entre consumo do alimento e ingestão do fármaco, perfil farmacológico/toxicológico e variáveis antropométricas. (2, 5)

A magnitude do efeito dos alimentos sobre medicamentos vai depender da atividade das enzimas metabolizadoras e dos transportadores intestinais, que varia devido ao grande polimorfismo genético associado. Particularmente, a atividade das enzimas do CYP450 mostra diferenças interindividuais que se refletem na farmacocinética do fármaco, podendo ter um impacto direto nas interações. Além disso, vários medicamentos e nutrientes atuam como inibidores ou indutores do CYP, causando diferenças intraindividuais na resposta e toxicidade dos medicamentos. (6, 24)

Os riscos de possíveis interações são superiores em tratamentos crônicos e com altas doses terapêuticas. Idosos e desnutridos são mais suscetíveis, pelo comprometimento do metabolismo e excreção medicamentosa associados a redução da absorção de nutrientes nos idosos, e interferências na distribuição de fármacos pelo organismo dos desnutridos. Deve haver um acompanhamento durante a prescrição e administração de medicamentos, dando orientações específicas sobre o tratamento. Esta precaução é crucial pois minimiza muitas interações entre nutrientes e fármacos. (13, 26)

### **Considerações Finais**

Assim, os médicos devem articular-se com outros profissionais de saúde para minimizar estas interações e possíveis resultados adversos. É importante planejar uma estratégia abrangente, baseada nos conhecimentos, experiências e habilitações de cada profissional. Um conhecimento mais amplo sobre interações entre medicamentos e alimentos comuns, definir horários para administração de medicamentos, revisão periódica, individualizada, da farmacoterapia e hábitos alimentares, educação adequada dos profissionais de saúde ao utente e uma triagem das interações medicamentosas através de um software de alerta, são etapas cruciais para uma mudança nesta área. (2, 9)

A criação de uma base de dados informatizada composta pelas principais interações entre nutrientes e medicamentos, periodicamente atualizada, permitiria uma análise rápida e uma previsão das principais interações e efeitos adversos associados, possibilitando uma prevenção atempada e uma melhoria da prática clínica e dos outcomes terapêuticos.





## **II. INTERAÇÃO ENTRE NUTRIENTES E FÁRMACOS**

### **A. Fruta e seus Sumos**

A adoção e manutenção de um estilo de vida saudável é uma das principais ambições da população, sendo promovida de diversas formas no cotidiano. As frutas e vegetais são essenciais na alimentação, dada a sua riqueza em compostos biologicamente ativos, nomeadamente flavonoides, carotenoides, vitaminas e fitoquímicos. A biodisponibilidade destes constituintes varia com as práticas agrícolas, o clima, a variedade e estado de maturação dos alimentos e os processos de colheita e armazenamento utilizados, tornando desafiante investigar as suas possíveis interações com medicamentos. (6)

Recentemente, os sumos de frutas e vegetais têm sido fonte de grande interesse. São obtidos da porção comestível da fruta ou vegetal, tendo a sua cor e sabor característicos. Os avanços na biotecnologia alimentar permitiram acrescentar compostos bioativos ou aumentar a sua quantidade nos sumos produzidos, expandido a complexa combinação de constituintes e dificultando a determinação das possíveis interações dos diferentes sumos com os fármacos disponíveis no mercado. (6)

As referências bibliográficas consultadas para a realização desta monografia mencionam predominantemente as interações medicamentosas associadas à ingestão de sumos de frutas e vegetais, contudo, verificou-se que a maioria das conclusões são aplicáveis ao fruto e vegetal correspondente.

### **I. Citrinos**

#### **a. Laranja**

O consumo de laranja é bastante frequente. Os diversos flavonoides presentes, não só na polpa e no sumo, mas também na casca da laranja, são componentes importantes da alimentação diária e constituintes essenciais de muitos medicamentos. (27)

Os transportadores OATP1B1 e OATP1B3, expressos no fígado e no intestino, podem ser inibidos pelos flavonoides presentes na laranja, com alteração da farmacocinética dos medicamentos que são seus substratos. A inibição hepática dos transportadores cursa com aumento da concentração plasmática e redução da eliminação dos medicamentos, o que

provoca toxicidade e diminuição da sua eficácia clínica. Todavia, a nível intestinal, a inibição do transportador OATP2B1 causa uma diminuição da biodisponibilidade e da concentração plasmática farmacológica. (27)

A hesperidina, flavonoide mais comum presente na laranja, é responsável pela inibição do transportador OATP1A2, encarregue da absorção intestinal de **atenolol**, **celiprolol** e **sotalol**. Destarte, o consumo de betabloqueantes com laranja culmina numa redução da biodisponibilidade, concentração máxima e AUC destes fármacos. Contudo, estes efeitos inibitórios são reversíveis, com restauração da função do OATP após evicção do fruto. (1, 5, 6, 7, 10, 11, 27)

A ingestão simultânea de laranja e **alisquireno** resulta numa diminuição da concentração máxima, AUC e biodisponibilidade, com menor efeito inibidor da renina plasmática. Esta redução é consequência da inibição do influxo de alisquireno, mediado pelo transportador OATP2B1, no intestino delgado, pelos constituintes da laranja. (5, 9, 20, 27)

O consumo de **fluoroquinolonas** ou **azitromicina** com laranja deve ser cuidadosamente monitorizado, uma vez que causa inibição do transportador OATP, responsável pela absorção destes fármacos. Deste modo, existe uma redução significativa na biodisponibilidade, concentração plasmática máxima e AUC destes antibióticos, com consequente diminuição da sua eficácia clínica, podendo mesmo promover um aumento de resistências. (5, 6, 7, 9, 11, 14)

Os flavonoides que constituem a laranja inibem o transportador OATP1A2 que participa no metabolismo de **fexofenadina**. Assim, a coadministração de laranja com este anti-histamínico reduz a biodisponibilidade, concentração máxima, AUC e excreção urinária deste fármaco, alterando a sua eficácia terapêutica. (6, 7, 9, 10, 11)

A laranja diminui a absorção de **alendronato** (5, 6), **clofazimina** (5), **glibenclamida** (5, 7), **levotiroxina** (7) e **metotrexato** (7), que culmina numa redução da biodisponibilidade destes fármacos, substratos do transportador OATP. Em contrapartida, verificou-se um aumento significativo da absorção de **alumínio** e **ferro**, aumentando a sua biodisponibilidade sistémica. A vitamina C presente no sumo de laranja é a provável responsável por este efeito. É por este motivo que se recomenda beber sumo de laranja com a refeição de carne em doentes ferropénicos. No entanto, deve evitar-se o consumo de sumo de laranja com antiácidos contendo alumínio, de modo a prevenir a toxicidade resultante da sua ingestão excessiva. (5,6)

## **b. Laranja de Sevilha**

A laranja de Sevilha, também conhecida como laranja amarga ou azeda, inibe a CYP3A4 intestinal, podendo interagir com diversos fármacos que são substratos desta enzima. (5, 9) Assim, a laranja de Sevilha pode aumentar a concentração plasmática máxima e a AUC da **felodipina** (5, 6), **sildenafil** (6) e todos os **NOACs** (21), bem como diminuir a AUC da **colchicina**. (9)

## **c. Lima**

A lima inibe a enzima CYP3A4 e, conseqüentemente, aumenta a concentração plasmática do **apixaban**, **edoxaban** e **rivaroxaban** (21), bem como a biodisponibilidade, atividade antiepilética e toxicidade da **carbamazepina**. (5)

Em crianças com malária aguda não complicada, a eliminação do parasita pode ser aumentada pela coadministração de sumo de lima com **artemisinina**, **artemeter** e **camoquina**, uma vez que as propriedades antioxidantes da vitamina C e dos flavonoides presentes na lima e o seu efeito alcalinizante, incrementam o potencial terapêutico destes fármacos, podendo, inclusive, prevenir possíveis resistências. (5, 6)

## **d. Limão**

O consumo de sumo de limão acelera a passagem de **tetrofosmina** pelo parênquima hepático, melhorando a qualidade de imagem da SPECT do miocárdio, quando utilizada 99mTc-tetrofosmina. Assim, a ingestão pode ser recomendada para diminuir a atividade extracardíaca no SPECT do miocárdio com 99mTc-tetrofosmina. (5)

## **e. Pomelo**

O pomelo inibe as enzimas CYP3A4 e a P-gp, no intestino delgado, provocando alterações farmacocinéticas significativas em diversos medicamentos. (5)

O consumo de pomelo com **ciclosporina** aumenta a biodisponibilidade, concentração plasmática máxima e AUC deste imunossupressor, diminuindo, contudo, a sua meia-vida de eliminação. (5, 6) As concentrações sanguíneas de **tacrolimus** também aumentaram significativamente após ingestão de pomelo, porém, a sua meia-vida não foi alterada. (5, 15)

O pomelo pode também interagir com os transportadores responsáveis pela absorção do **sildenafil**, diminuindo a sua biodisponibilidade e exposição sistêmica. (5, 6)

#### **f. Toranja**

O sumo preparado a partir da toranja, apesar de não ser amplamente consumido no nosso país, é alvo de numerosos e exaustivos estudos pela comunidade científica. É constituído por várias furanocumarinas e flavonoides que medeiam os principais efeitos deste sumo, uma vez que inibem as diferentes enzimas CYP3A localizadas no fígado e no intestino, influenciando o metabolismo farmacológico em ambos locais. (3,9) Alguns flavonoides podem também interferir com outros substratos do CYP450 e da P-gp ou mesmo inibir o OCT ou o OAT presentes na membrana basal intestinal, o que altera a exposição sistêmica e biodisponibilidade dos medicamentos metabolizados nessas vias. (3, 5, 10) Destarte, é necessário monitorizar o consumo de toranja com fármacos que são substrato das enzimas acima descritas, especialmente naqueles com índice terapêutico estreito e biodisponibilidade reduzida, pelo risco de toxicidade medicamentosa, como ocorre com a ingestão de anticoagulantes, culminando em maior risco hemorrágico. (6)

A literatura cita inúmeros medicamentos que interagem com a toranja e os efeitos adversos resultantes. Todavia, em algumas situações, a alteração dos parâmetros farmacocinéticos não resultou numa alteração do efeito clínico significativa para justificar a interrupção do consumo deste fruto. (3,6) Assim, será importante analisar cada situação de forma individual para uma tomada de decisão menos restritiva e mais consciente.

Diversos estudos clínicos demonstraram, de forma consistente, um aumento da AUC, concentração máxima e biodisponibilidade dos **bloqueadores dos canais de cálcio** quando consumidos juntamente com toranja, como consequência da degradação irreversível da enzima CYP3A intestinal pelos seus constituintes. Estas alterações farmacocinéticas causam um aumento dos efeitos adversos, nomeadamente vasodilatação que resulta em cefaleias, rubor facial, tonturas e edema, e diminuição da pressão arterial diastólica e taquicardia com consequente hipotensão ortostática. (1, 3, 6, 15, 20, 24, 25)

A coadministração de toranja e **betabloqueantes** diminuiu significativamente a AUC, concentração máxima e biodisponibilidade destes medicamentos como resultado da inibição da atividade da P-gp e do transportador OATP1A2 pelos compostos presentes na toranja. (1, 3, 7, 9, 10, 11,20)

A toranja causou um aumento dos níveis plasmáticos, concentração máxima e AUC dos inibidores da HMG-CoA redutase (**estatinas**) quando consumidos em conjunto, porque inibe a CYP3A4, responsável pelo metabolismo desta classe farmacológica. A biodisponibilidade aumentada, resultante da interação, incrementa os efeitos terapêuticos, com redução dos níveis de colesterol LDL e do risco de doença cardíaca isquêmica, e os efeitos deletérios, com aumento do risco de rabdomiólise. (3, 5, 6, 7, 9, 15, 20, 25)

Todos os **antiarrítmicos**, independentemente da classe farmacológica a que pertencem, são metabolizados pelas enzimas CYP e, como tal, podem interagir com a toranja. Foram reportados alguns casos de alterações eletrofisiológicas significativas, incluindo prolongamento do intervalo QT associado a arritmias ventriculares, resultantes do aumento da concentração máxima e biodisponibilidade destes fármacos. (3,6, 9, 17)

Os estudos sobre fármacos **antihipertensivos** demonstraram resultados divergentes. A interação dos flavonoides presentes na toranja com o enalapril culminou na inibição da enzima esterase e, conseqüentemente, no aumento da concentração máxima e AUC deste medicamento. O consumo de toranja com alisquireno causou inibição OATP1A2 hepático e OATP2B1 intestinal, com diminuição significativa da concentração máxima, AUC e efeito terapêutico deste antihipertensor. (1, 3, 5, 6, 9, 20)

A inibição da CYP3A4 intestinal pelas furanocumarinas presentes na toranja resultou num aumento da biodisponibilidade de medicamentos que são seus substratos, como a ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, com concentrações acima do nível tóxico por longos períodos de tempo. Em contrapartida, os **imunossupressores** substratos do OATP1A2, como metotrexato, sofreram uma notável redução na sua biodisponibilidade, pela inibição direta deste transportador pelos flavonoides presentes na toranja. (1, 4, 6, 7, 9, 15)

A inibição do OATP1A2 pela toranja explica a redução na biodisponibilidade, concentração plasmática máxima, AUC e excreção urinária do **anti-histamínico** fexofenadina, quando ingeridos concomitantemente. Esta interação é inversamente proporcional ao tempo entre o consumo do fruto e do fármaco, sendo os efeitos inibitórios totalmente reversíveis com a evicção dos flavonoides. Estes são considerados potentes inibidores da CYP3A4, impedindo, desta forma, o metabolismo de alguns medicamentos, como a terfenadina. (1, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 24)

O consumo de toranja deve ser monitorizado em anticoagulados, visto que as furanocumarinas presentes neste fruto inibem as enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e a P-

gp, que resulta num aumento da concentração plasmática de todos os **anticoagulantes** (novos anticoagulantes orais e varfarina). O aumento da biodisponibilidade desta classe farmacológica pode provocar diversos efeitos adversos associados a uma anticoagulação supraterapêutica, desde pequenos hematomas a hemorragias graves, com necessidade de hospitalização. (17, 21, 22)

Os **antimuscarínicos** são metabolizados pelas enzimas CYP3A4 e CYP2D6 hepáticas. O consumo concomitante de toranja, conhecido inibidor do CYP3A4, causou um aumento da concentração sérica destes medicamentos, além de intensificar alguns dos seus efeitos adversos, como arritmias, visão turva, xerostomia, cefaleias, sonolência, tontura e obstipação. (12)

A coadministração de toranja com diferentes **agentes anticancerígenos** revelou resultados dicotômicos. O tratamento com docetaxel e imatinib resultou numa diminuição da depuração e aumento da biodisponibilidade, uma vez que são ambos metabolizados pela enzima CYP3A4, amplamente inibida pelos componentes da toranja. Todavia, o consumo de etoposídeo e vinblastina causou uma redução da biodisponibilidade destes fármacos, devido a um menor efluxo através da P-gp. (3, 7, 9, 24)

Como mencionado previamente, a inibição da enzima CYP3A4 pelas furanocumarinas e flavonoides presentes na toranja, aumenta a biodisponibilidade dos fármacos seus substratos, como midazolam e triazolam, artemeter, oxibutinina, teofilina e sildenafil, incrementando consideravelmente o risco de efeitos adversos associados ao seu consumo. (1, 4, 6, 12) Por outro lado, a ingestão de toranja diminui a absorção de ciprofloxacina, glibenclamida e levotiroxina, que resulta numa redução da concentração sistémica e níveis subterapêuticos destes fármacos, com potenciais falhas terapêuticas. (1,7)

## II. Outros Frutos

### a. Ananás

O ananás pode interagir com AINEs, varfarina, antiplaquetários e heparina, aumentando o INR e, conseqüentemente, o risco de hemorragia. (11)

## **b. Arando Vermelho**

O arando vermelho, também denominado de cranberry, é constituído por quantidades variáveis de vitamina K e diversos flavonoides, podendo induzir ou inibir várias enzimas CYP450, nomeadamente CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9. (1, 17, 20)

O consumo de cranberry e **varfarina** deve ser monitorizado cuidadosamente, uma vez que os flavonoides presentes no arando vermelho inibem a enzima CYP2C9, responsável pelo metabolismo da varfarina, podendo culminar num aumento do INR, ou seja, numa anticoagulação supratrapêutica, com risco superior de hemorragia grave. Todavia, esta associação pode ser meramente uma casual, uma vez que diversos ensaios clínicos não demonstraram efeito do cranberry sobre os níveis plasmáticos de varfarina, em doentes com anticoagulação estável. (1, 5, 6, 17, 20)

A ingestão de cranberry juntamente com **omeprazol, amoxicilina e claritromicina**, demonstrou uma taxa de erradicação de *Helicobacter pylori* superior, principalmente no sexo feminino. (5)

O arando vermelho inibe a atividade da CYP3A intestinal, podendo causar um aumento da AUC de **midazolam**, quando consumidos em simultâneo. (9) Os flavonoides presentes no arando causam também inibição das enzimas CYP2C9, CYP3A4 e acidose urinária, o que altera a eliminação de **quetiapina**, quando ingerida com cranberry. (23)

## **c. Maçã**

A maçã é uma fruta muito ingerida pela população e embora não existam estudos que investiguem diretamente o seu efeito no metabolismo dos diferentes fármacos, há evidência de que certos componentes da maçã inibem a atividade do OATP. Assim, é importante investigar mais esta temática, de modo a elucidar o impacto farmacocinético deste fruto nas proteínas de transporte dos diferentes medicamentos. (9)

A maçã inibe o transportador OATP2B1, diminuindo a concentração plasmática, AUC, biodisponibilidade e excreção urinária da **fexofenadina** se consumidos em simultâneo. Contudo, estes efeitos inibitórios são reversíveis, uma vez que a função do transportador é restaurada na ausência de consumo de maçã. (5, 6, 7, 9, 10) A inibição do influxo mediado por este transportador, no intestino delgado, demonstrou reduzir profundamente a biodisponibilidade, AUC, concentrações plasmáticas máximas e o efeito inibidor de renina do **alisquireno**. (5, 6, 20)

Estudos mais recentes demonstraram que a maçã reduz acentuadamente as concentrações plasmáticas, AUC e a disponibilidade do **atenolol e celiprolol**, de forma dose-dependente. (5, 6, 9, 10)

Os flavonoides presentes na maçã diminuíram significativamente a biodisponibilidade de medicamentos que são substratos do transportador OATP1B1, como a **pravastatina e montelucaste**. (6, 10)

#### **d. Manga**

A manga contém elevadas concentrações de retinol, um agente considerado importante na renovação celular da pele, o que incentiva o seu consumo, principalmente na população feminina. Contudo, o retinol é um potente inibidor das enzimas CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, responsáveis pelo metabolismo dos anticoagulantes. Deste modo, o consumo de manga e **varfarina** ou **NOACs** deve ser cuidadosamente monitorizado, uma vez que pode resultar num aumento da concentração plasmática destes medicamentos, com elevação do INR. (17, 20, 21)

#### **e. Mirtilo**

O mirtilo é composto por diversos flavonoides capazes de inibir ou induzir as enzimas do CYP450. A inibição da enzima CYP2C9, responsável pelo metabolismo da **varfarina**, causa uma subida do INR, com aumento do risco de hemorragia. (11)

O consumo de mirtilo com **etanercept**, em crianças com idade inferior a 16 anos e artrite idiopática juvenil, melhora significativamente os sintomas da doença e diminui os efeitos colaterais causados pelo tratamento. (5, 6)

#### **f. Noni**

O consumo de noni deve ser controlado em doentes medicados com **fenitoína**, pois induz a atividade da CYP2C9, enzima responsável pela sua eliminação, podendo resultar em níveis antiepiléticos subterapêuticos, com um controlo insuficiente das convulsões. (5)



## **g. Romã**

A romã é composta por ácido gálico, ácido oleico e ácido ursólico, responsáveis pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-hipertensoras e antivirais. Contudo, estes componentes inibem os transportadores transmembrana, impedindo que diferentes fármacos entrem e interajam com os seus alvos dentro das células. (10, 11, 18)

A romã, quando consumida com **rosuvastatina**, pode aumentar a biodisponibilidade e diminuir a sua depuração sistémica. (18) Se coadministrado com **sildenafil**, pode causar priapismo. (6) A inibição de OATP1B1 e OATP1B3 pelos componentes da romã causa redução da absorção de **metotrexato**, com diminuição da sua biodisponibilidade. (10)

Diversos estudos constataram uma inibição das enzimas CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 pelos diferentes constituintes da romã, que provocam um aumento do INR com as consequências de anticoagulação supratrapêutica, quando consumida com **varfarina**. (20) Foi também investigado o efeito da romã no metabolismo da **carbamazepina**, tendo-se concluído que esta inibe a atividade da enzima CYP3A intestinal, mas não da enzima hepática. (9)

## **h. Uva**

Os flavonoides presentes na uva provocam uma hiperestimulação da enzima CYP3A4, que altera a absorção da **ciclosporina**, reduzindo, de forma significativa, a sua concentração máxima e AUC, sem qualquer mudança na sua semivida de eliminação. (5) Por outro lado, estes componentes ativam a CYP1A2, aumentando o efeito de primeira passagem, com diminuição das concentrações plasmáticas de **fenacetina**. (5)

O resveratrol, principal flavonoide da uva, inibe CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e a P-gp, que causa um aumento da concentração plasmática de **dabigatran** e **edoxaban**, culminando numa anticoagulação supratrapêutica. (21)

## **B. Outras Bebidas**

### **I. Bebidas Alcoólicas**

O consumo de bebidas alcoólicas é extremamente comum a nível internacional. O álcool é constituído por inúmeros flavonoides e polifenóis que alteram a atividade das CYP450 hepáticas, modificando o efeito terapêutico dos fármacos metabolizados nestas enzimas. (3, 11)

A ingestão de etanol com **antidepressivos, ansiolíticos, antiepiléticos** ou **hipnóticos** causa um aumento na concentração sanguínea e no sistema nervoso central de todas as substâncias, com exacerbação dos efeitos sedativos, bem como das alterações no humor, redução do estado de vigília, diminuição da tonicidade muscular e coma. (11) Pelo efeito sinérgico que apresentam, são frequentemente consumidos, em simultâneo, analgésicos **opioides** e etanol. (24)

O consumo de álcool aumenta a absorção da **felodipina** e **griseofulvina**, aumentando a concentração plasmática e efeitos adversos associados a estes medicamentos. (24) Algo similar ocorre com a coadministração de **teofilina** e etanol, havendo um aumento dos seus efeitos adversos, nomeadamente náuseas, vômitos, cefaleias e irritabilidade. (1)

O etanol é hepatotóxico e aumenta significativamente o risco de úlceras gástricas. Como tal, não deve ser consumido com AINEs, como **cetoprofeno, ibuprofeno e naproxeno**. (11)

O **dissulfiram** inibe a enzima aldeído-desidrogenase, que converte o acetaldeído, um metabolito do álcool, em ácido acético, causando um aumento significativo e crescente das concentrações plasmáticas de acetaldeído, quando há um consumo simultâneo de dissulfiram e etanol. O aumento da concentração de acetaldeído causa diversos sintomas incómodos, nomeadamente taquicardia, rubor facial, hipotensão, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, cefaleias e hipoglicemia. O dissulfiram é, então, utilizado com o intuito de diminuir a vontade de consumir álcool, ao aumentar a intensidade destes sintomas desagradáveis sempre que há consumo concomitante de álcool. Vários fármacos, como metronidazol, cefalosporinas, sulfonilureias, cloranfenicol e griseofulvina, demonstraram provocar uma reação similar, sendo denominados “dissulfiram-like”. (11)

## II. Bebidas Ricas em Cafeína e/ou Xantinas

A cafeína é um fitoquímico importante, consumido globalmente pela sua ação estimulante no sistema nervoso central, sendo capaz de potenciar o estado de alerta e atenção. Possui ainda propriedades antioxidantes, antitumorais, antimetastáticas, hipoglicémicas e anti-inflamatórias, que incentivam a um consumo mais regular. (8)

### a. Café

O ácido cafeico, presente primordialmente no café, inibe o OAT1 e OAT3, responsáveis pela captação, no túbulo renal, de **aciclovir, aminopterinina, metotrexato e penciclovir**.

Destarte, o consumo de café afeta a excreção destes fármacos, potenciando os seus efeitos deletérios. (8)

O café contém uma quantidade significativa de cafeína, como tal, não deve ser consumido juntamente com a **teofilina**, uma xantina relacionada com a cafeína, uma vez que possuem efeitos sinérgicos, podendo aumentar o risco de toxicidade farmacológica e de sintomas incómodos, como taquicardia e taquipneia. (1, 11)

A inibição da atividade da CYP450 pelos constituintes do café aumenta as concentrações plasmáticas de **clozapina** e **IMAO**, potenciando os diversos efeitos adversos a nível do sistema nervoso central e cardiovascular, respetivamente. (11) Por outro lado, o consumo de café diminui a eficácia de certos hipnóticos, do lítio e de fármacos para o tratamento da incontinência urinária, demonstrando a variedade de interações que esta substância pode ter. (11)

O consumo simultâneo e prolongado de café e **ibuprofeno** causa um aumento da concentração plasmática e da biodisponibilidade deste anti-inflamatório, potenciando os efeitos nocivos a nível gástrico e no sistema nervoso central, nomeadamente a cefaleia por uso excessivo de medicação. (11, 14)

A cafeína altera a atividade das enzimas responsáveis pelo metabolismo da **varfarina**. Assim, um consumo simultâneo destas substâncias causa um aumento da concentração plasmática do anticoagulante, com aumento significativo do INR e, conseqüentemente, um maior risco hemorrágico. (11)

O consumo de café com **suplemento de ferro** deve ser evitado, uma vez que reduz a sua absorção gastrointestinal. (24)

Diversos estudos demonstraram um aumento dos níveis plasmáticos de cafeína, quando consumida juntamente com quinolonas e contraceptivos orais, causando diversos sintomas indesejados, como náuseas, vômitos, ansiedade e taquicardia. (11)

## **b. Chá**

O chá é uma das bebidas mais consumidas globalmente pelos seus efeitos benéficos para a saúde. É constituído por vários compostos polifenólicos, predominando as catequinas, que possuem propriedades anticancerígenas, antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias. As concentrações elevadas de catequinas alteram a atividade dos OATPs,

diminuindo a biodisponibilidade dos fármacos que são seus substratos. Destarte, não é recomendada a ingestão de chá com antibióticos, anticoagulantes, contraceptivos orais, ansiolíticos, anti-hipertensivos ou quimioterápicos. (3, 10, 11)

O chá verde inibe os transportadores OATP1A2 e OATP2B1, diminuindo a absorção intestinal e a concentração plasmática da **rosuvastatina**. (10, 11) Contudo, a inibição do OATP1B1 e OATP1B3 hepáticos, pelos constituintes deste chá, reduz a depuração da **sinvastatina**, aumentando a sua biodisponibilidade. (20)

Um estudo de caso relativo ao consumo de chá verde com **tacrolimus**, num recetor de transplante renal, revelou um aumento significativo da concentração plasmática deste imunossupressor, que reduziu, para níveis terapêuticos, com a descontinuação da bebida. Apesar da interação demonstrada ter uma validade reduzida por ter sido reportada numa situação extremamente específica, é conveniente monitorizar o consumo simultâneo destas substâncias, para evitar possíveis efeitos adversos. (9)

O **nadolol** não deve ser consumido com chá verde, porque as catequinas presentes no chá alteram a atividade dos transportadores, culminando numa diminuição da concentração plasmática, AUC e excreção urinária deste betabloqueante, reduzindo a sua eficácia. (11, 18)

Os diferentes constituintes do chá verde inibem o efluxo de **quinidina** através da P-gp, aumentando a sua absorção intestinal e a biodisponibilidade, quando consumidos em simultâneo. (20)

A coadministração de chá com **suplemento de ferro** (24) e **bortezomibe** (26) deve ser evitada, uma vez que diminui a absorção destes fármacos, reduzindo a biodisponibilidade e o seu efeito terapêutico.

O consumo de chá verde, em quantidades mais significativas, deve ser monitorizado, porque pode incrementar os efeitos anticoagulantes e antiplaquetários se ingerido com fármacos de efeito sinérgico ou por indivíduos com fatores de risco para hemorragia. (16) Possui quantidades mínimas de vitamina K, contudo, quando o seu consumo é elevado, esta quantidade pode ser suficiente para alterar a atividade das enzimas do CYP450 responsáveis pelo metabolismo dos **antagonistas da vitamina K**, culminando numa redução do INR e aumento do risco trombótico. (17)

O chá de camomila, utilizado no alívio da ansiedade, expetoração e desconforto gástrico, é similarmente constituído por diversos polifenóis e catequinas, que inibem a atividade da CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 e da P-gp, responsáveis pelo metabolismo dos diferentes agentes anticoagulantes. Desta forma, o consumo deste chá em quantidades significativas, pode aumentar a concentração plasmática de **varfarina** e dos diferentes **NOACs**, com incremento do INR e, conseqüentemente, maior risco hemorrágico. (17, 21)

### c. Coca-Cola

Uma ingestão elevada de coca-cola aumenta a absorção de **ibuprofeno**, devendo reduzir-se a dose diária e a frequência do consumo deste anti-inflamatório. (1, 14)

## III. Leite

O leite é amplamente consumido por todas as faixas etárias, pela sua riqueza nutricional. É composto por iões bivalentes, como cálcio e magnésio, que podem formar complexos com fármacos de várias classes, como as tetraciclina, impedindo a sua absorção. (1, 24)

As **tetraciclina** e **fluoroquinolonas** não devem ser consumidas com leite, uma vez que tendem a formar quelatos insolúveis com os iões de cálcio presentes neste laticínio, que resultam numa diminuição da absorção dos antibióticos, redução da biodisponibilidade, concentração plasmática e AUC, com potencial ineficácia terapêutica. (1, 9, 11, 24, 26)

O consumo concomitante de leite com betabloqueantes tem efeitos dispares, visto que aumenta a biodisponibilidade de **propranolol**, mas diminui a biodisponibilidade, AUC e concentração máxima do **sotalolol**. (13, 24)

A **mercaptopurina**, utilizada na leucemia mielóide crónica e na leucemia linfoblástica aguda, é metabolizada pela xantina oxidase. A ingestão com leite, substância que contém uma elevada concentração desta enzima, aumenta a inativação e, conseqüentemente, reduz a biodisponibilidade e eficácia deste fármaco. (1, 24)

O consumo de leite juntamente com **estramustina**, **fenitoína** ou **suplemento de ferro** deve ser evitado, uma vez que induz a formação de complexos pouco absorvíveis, com conseqüente redução das concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos. (24)

A interação entre a **levotiroxina** e o leite pode ser inócua, caso exista uma ingestão diária e controlada deste laticínio e a dosagem do medicamento seja ajustada com base no seu nível sérico. Todavia, o consumo é desaconselhado. (26)

## **C. Grupos de Alimentos Sólidos Ricos em Determinados Nutrientes Bioativos**

### **a. Alimentos Bociogénicos**

Os alimentos bociogénicos, como alface, brócolos, couve-flor, espinafres, leite e repolho, possuem uma elevada concentração de isotiocianatos, responsáveis pela incorporação e metabolismo de iodo na tiroide, essencial para um funcionamento glandular adequado e para a síntese das hormonas T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Um consumo excessivo desses alimentos pode inibir a formação hormonal, diminuindo a função tiroideia. (11)

É importante monitorizar a ingestão de alimentos bociogénicos com **levotiroxina**, devido às possíveis interações resultantes. Contudo, um consumo moderado e regular destes alimentos, com retificação posterior da dosagem terapêutica, não implica a sua evicção da dieta. (11)

### **b. Alimentos Ricos em Pectinas**

As pectinas são polissacarídeos presente naturalmente na parede celular de diversos frutos e vegetais como beterraba, cenoura, citrinos, maçã e tomate, sendo importantes fibras dietéticas. A ingestão concomitante de alimentos ricos em pectinas e **acetaminofeno** ou **lovastatina** reduz a sua absorção e, conseqüentemente, a sua ação farmacológica. (1, 11)

### **c. Alimentos Ricos em Potássio**

O consumo de alimentos com elevadas quantidades de potássio, como ameixas, bananas, cenouras, laranjas e tomates, juntamente com medicamentos que poupam potássio, como o **ramipril** e a **espironolactona**, podem causar hipercaliemia, potencialmente fatal. Este risco é superior em indivíduos com patologia renal. (6, 26)

### **d. Alimentos Ricos em Tiramina**

A tiramina é um agente simpaticomimético de ação indireta, presente em diversos alimentos ingeridos, com frequência, no nosso quotidiano, como abacate, ameixa, banana

madura, carne bovina, chocolate, frutos secos, iogurte, queijo maturado e soja, sendo tipicamente degradada pela monoamina oxidase. Os **IMAOs**, utilizados no tratamento da perturbação depressiva, podem interagir com estes alimentos, impedindo a degradação da monoamina, com aumento da exposição sistémica, captação pelos neurónios adrenérgicos e desenvolvimento de uma crise hipertensiva. Esta interação é também conhecida como “reação ao queijo”. (1, 6, 9, 11)

O consumo de alimentos ricos em tiramina com **linezolida**, um medicamento utilizado no tratamento de infeções graves, deve ser evitado, uma vez que este fármaco atua como um IMAO, podendo provocar as consequências supracitadas. (11)

### **e. Alimentos Ricos em Vitamina K**

A ingestão de alimentos ricos em vitamina K, como alface, brócolos, couve de bruxelas, espinafres, espargos, ervilhas, fígado, gema do ovo, lentilhas, repolho e soja, interfere no efeito terapêutico de diversos medicamentos.

A **varfarina** produz o seu efeito anticoagulante impedindo a síntese dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, através da inibição da epoxi-redutase, enzima que ativa a vitamina K. Um consumo elevado ou mudanças abruptas nas quantidades ingeridas de alimentos ricos em vitamina K pode reduzir a atividade da epoxi-redutase, diminuindo o efeito anticoagulante da varfarina. Consequentemente, há uma redução do INR, com aumento do risco de formação de coágulos e de eventos tromboembólicos. Apesar deste risco, indivíduos medicados com varfarina podem ingerir alimentos ricos em vitamina K numa quantidade moderada e semelhante diariamente, necessitando apenas de ajuste na sua dose de varfarina. (1, 9, 11, 17, 20, 21, 22)

## **D. Temperos, Especiarias, Suplementos e Outros Alimentos Sólidos “Exóticos”**

### **a. Ácido Oleanólico**

O ácido oleanólico, presente sobretudo no azeite e no alho, tem uma potente ação anti-inflamatória e antioxidante. (1) Inibe a atividade das enzimas CYP1A2 e CYP3A4, com aumento da concentração plasmática dos NOACs, culminando numa anticoagulação supratrapêutica. (21) Possui atividade antimicobacteriana contra o *Mycobacterium tuberculosis*, sendo frequentemente aconselhado o seu consumo com **isoniazida**, pelos efeitos sinérgicos que apresentam. (1)

## **b. Aloé Vera**

A aloé vera pode reduzir a eficácia de certos medicamentos quimioterápicos, embora aumente o efeito dos antidiabéticos orais, diminuindo os níveis de glicose plasmáticos. Não se deve ingerir aloé vera com diuréticos tiazídicos, uma vez que aumenta a excreção renal de potássio, causando hipocaliemia. (11)

## **c. Cardo Mariano**

O cardo mariano é constituído por inúmeros flavonoides e contém, na sua seiva e nas suas sementes, a silimarina, um potente antioxidante. Os flavonoides atuam como inibidores da CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C9, alterando a atividade da **varfarina** e vários fármacos psicotrópicos, pelo aumento da sua biodisponibilidade, o que causa numerosos efeitos adversos. (20, 23)

## **d. Cogumelos**

Os cogumelos possuem diversas propriedades terapêuticas benéficas, contudo, devem ser ingeridos moderadamente, porque podem despoletar interações medicamentosas com efeitos adversos significativos. O consumo de cogumelos reduz a concentração de glicose plasmática, o que pode ser problemático quando ingeridos com **antidiabéticos**, uma vez que aumentam o risco de hipoglicemia. Podem também estimular o sistema imunitário, diminuindo a eficácia do tratamento imunossupressor. A ingestão de cogumelos com **varfarina** aumenta os seus efeitos anticoagulantes, culminando num risco hemorrágico superior. (24)

## **e. Danshen**

Danshen, de nome científico *Salvia miltiorrhiza*, é constituída por vários ácidos fenólicos, que inibem, competitivamente, a atividade da CYP1A2, CYP3A4, P-gp e dos transportadores OAT1 e OAT3, alterando, de forma significativa, a biodisponibilidade de certos medicamentos. (18, 21)

O consumo de danshen juntamente com **rosuvastatina** causa um aumento significativo da concentração plasmática e redução da sua eliminação. (18) O consumo de danshen aumenta a biodisponibilidade dos **NOACs**, principalmente betrixaban, dabigatran e edoxaban, culminando numa anticoagulação supraterapêutica. (21)



## f. Especiarias

O **gingibre** inibe a atividade da CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e da P-gp, interferindo na biodisponibilidade de diversos medicamentos, alterando a sua eficácia terapêutica. Possui atividade anti-hipertensora e hipoglicêmica, sendo recomendada a sua evicção se existir tratamento com efeito similar. O seu consumo deve ser monitorizado na presença de fatores de risco para hemorragia ou no tratamento crônico com anticoagulantes e antiplaquetários, pelos efeitos sinérgicos que apresentam. (11, 16) Assim, o consumo de gengibre juntamente com **NOACs**, nomeadamente o dabigatran, deve ser ponderado, uma vez que este condimento também inibe as enzimas responsáveis pelo metabolismo dos anticoagulantes, causando um aumento da sua concentração plasmática e um risco de hemorragia muito elevado. (16, 21)

A ingestão de gengibre com **bortezomibe, dexametasona, irinotecano e tacrolimus** causa um aumento significativo da biodisponibilidade e das concentrações plasmáticas destes medicamentos. (15, 26)

A **canela** é composta por cumarina e cinamaldeído, que inibem a atividade das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos **NOACs**, interferindo na sua eficácia terapêutica, com aumento do INR. (11, 21) Possui também atividade hipoglicêmica, devendo ser consumida, com moderação, juntamente com fármacos **antidiabéticos**. (11)

A **pimenta** é constituída principalmente por capsaicina, responsável pelo seu efeito vasodilatador. Todavia, esta vasodilatação pode ser prejudicial quando existe patologia cardiovascular concomitante, devendo, portanto, evitar-se o consumo deste condimento com **aspirina, clopidogrel, diclofenac, ibuprofeno, heparina e naproxeno**. (11) A capsaicina inibe a atividade das enzimas CYP3A4 e da P-gp, responsáveis pelo metabolismo dos anticoagulantes, aumentando a concentração plasmática de **betrixaban, dabigatran e varfarina**. (11, 21)

O **açafrão**, também denominado de curcuma, é composto por curcumina, responsável pela inibição das enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 e da P-gp. (11) Possui atividade anticoagulante e antiplaquetária, podendo atuar sinergicamente sempre que consumido com **NOACs**, causando um aumento da biodisponibilidade desta classe farmacológica. (21) A ingestão de curcuma com **tacrolimus** deve ser cautelosa, uma vez que aumenta a sua concentração sérica, promovendo diversos efeitos deletérios. (15)

O **alho** possui efeitos antiplaquetários, anti-hipertensivos e hipoglicêmicos, pelo que é importante monitorizar a sua ingestão na presença de fatores de risco hemorrágicos ou com medicamentos que possuem ações similares. (16) Altera a atividade da CYP2E1, CYP3A4 e da P-gp, aumentando a concentração plasmática de todos os NOACs. (21) Esta alteração enzimática pode também modificar o efeito farmacológico de **anestésicos, antifúngicos, bloqueadores dos canais de cálcio, cloroxazona, glicocorticóides, paracetamol e quimioterápicos**, sendo importante vigiar possíveis consequências. (24)

### **g. Extrato de Alcaçuz**

O extrato de alcaçuz é composto por glicirrizina, muito utilizada no tratamento de úlceras gástricas e hepatite. Todavia, é um potente inibidor da enzima 11-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase, responsável pelo metabolismo hepático e renal dos corticosteroides. O excesso de cortisol plasmático pode ligar-se não só aos recetores glicocorticóides, mas também aos recetores mineralocorticóides renais, causando um pseudo-hiperaldosteronismo primário, com hipertensão, hipocaliemia, alcalose metabólica e retenção hidrossalina. Destarte, deve ser evitado com **anti-hipertensivos, antiarrítmicos, corticosteroides, diuréticos da ansa e tiazídicos**. (1, 11)

O ácido glicirrízico ou glicirrizina inibe os transportadores OATP, impedindo a captação e alterando a biodisponibilidade dos fármacos seus substratos, como **atorvastatina, fluvastatina e rosuvastatina**. (10) O alcaçuz também inibe a CYP3A4 e a P-gp, causando um aumento da concentração plasmática dos NOACs, com anticoagulação supratrapêutica. (21)

### **h. Ginkgo biloba**

A ginkgo biloba é uma planta de origem chinesa, composta por diversos flavonoides e triterpénicos, que possuem propriedades farmacológicas, todavia, interferem na atividade de inúmeras enzimas, modificando a eficácia dos medicamentos que são seus substratos. (11)

A ginkgo biloba exhibe, intrinsecamente, atividade antiplaquetária e anticoagulante, e os seus constituintes inibem a CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1 e a P-gp, responsáveis pelo metabolismo da **varfarina** e **NOACs**. Como resultado, verifica-se um aumento da concentração plasmática e biodisponibilidade destes anticoagulantes e, conseqüentemente, um risco hemorrágico elevado. (11, 16, 17, 21)

A ingestão de ginkgo biloba diminui o efeito de primeira passagem da **nifedipina**, por inibição da atividade da CYP3A4, com consequente aumento da sua concentração plasmática, biodisponibilidade e efeitos adversos, como cefaleias, tonturas, taquicardia e sudorese. (11, 20)

A indução da enzima CYP2C19, resultante do consumo de ginkgo biloba, aumenta o metabolismo do **esomeprazol** e **omeprazol**, diminuindo a sua eficácia na prevenção de hemorragia gastrointestinal. (11, 23)

Os flavonoides presentes na ginkgo biloba podem interagir com **inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs)** e **benzodiazepinas**, pelos efeitos serotoninérgicos e agonistas do sistema GABA que podem exercer, respetivamente. O consumo de ginkgo biloba com antidepressivos deve ser evitado, pois apresentam efeitos antiplaquetários sinérgicos, que promovem complicações hemorrágicas. (11, 23)

O consumo de ginkgo biloba causa inibição da CYP3A, com aumento da concentração plasmática máxima, AUC e biodisponibilidade de **diltiazem**. (4) Em contrapartida, reduz a concentração sérica e a eficácia das **benzodiazepinas**, **fluoxetina** e **valproato**. (23)

## **i. Ginseng**

O ginseng é uma planta medicinal constituída por ginsenosídeos, que possui propriedades anticancerígenas, anticoagulantes, antiplaquetárias, anti-inflamatórias e antioxidantes. Altera também a atividade das enzimas e transportadores responsáveis pelo metabolismo de inúmeros medicamentos, devendo evitar-se um consumo concomitante. (11)

Os ginsenosídeos inibem as enzimas CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C9, responsáveis pelo metabolismo dos anticoagulantes. Destarte, o consumo de ginseng com **varfarina** ou **NOACs** deve ser cauteloso, pois aumenta a sua concentração plasmática, culminando numa anticoagulação supratherapêutica, com os riscos inerentes. (11, 16, 17, 21)

A ingestão de ginseng com hipnóticos e ansiolíticos deve ser prudente pelos distúrbios cardíacos, psicóticos, sonolência e sedação testemunhados. O uso de **SSRIs** e **SNRIs** potencia os efeitos antiplaquetários e anticoagulantes do ginseng e pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica. (23)

Não é recomendado o consumo de ginseng com **anticonvulsivantes, hipoglicêmicos**, alguns quimioterápicos, como o **imatinib**, a **fenelzina** e **digoxina**, pelos diversos efeitos não inofensivos que podem propiciar. (11)

#### **j. Óleo de Farelo de Adlay**

Adlay, cujo nome científico é *Coix lacryma-jobi*, é constituído por diversos fitonutrientes, úteis pelos seus efeitos anti-inflamatórios, anti-tumorais e diuréticos. Um estudo clínico investigou as interações medicamentosas resultantes da administração de óleo de farelo de adlay com cinco fármacos distintos, nomeadamente **clorzoxazona, dextrometorfano, diltiazem, diclofenac e teofilina**. Concluiu-se que a administração de uma única dose oral ou a ingestão regular, a curto prazo, de óleo de farelo de adlay com os fármacos supracitados, causa um aumento da sua concentração plasmática e da sua biodisponibilidade. Apesar de não alterar a atividade das enzimas CYP1A2, CYP2C, CYP2D, CYP2E1 e CYP3A presentes no fígado e no intestino, reduz a expressão das bombas de efluxo dos transportadores de membrana, aumentando a absorção intestinal destes fármacos. Assim, é crucial monitorizar a coadministração destas substâncias, para evitar efeitos adversos. (4)

#### **k. Ruibarbo**

O ruibarbo é constituído por antraquinona, ácido gálico e catequina, responsáveis pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. (18) A ingestão de ruibarbo com **furosemida** resulta num aumento da biodisponibilidade e diminuição da excreção renal deste diurético, por inibição dos transportadores OAT1 e OAT3. Um processo similar ocorre quando há consumo de ruibarbo com **metotrexato**, causando um aumento da semivida e diminuição da sua eliminação renal. (18)

#### **l. Sementes de Sésamo**

As sementes de sésamo são muito utilizadas pela sua versatilidade e riqueza nutricional. São excelentes fontes de micronutrientes e têm propriedades antioxidantes. Contudo, não devem ser ingeridas com **tamoxifeno**, porque interferem negativamente na regressão tumoral. (1)

### **m. Soja**

A soja é uma semente oleaginosa rica em isoflavonas, como a genisteína e a daidzeína, que possuem uma estrutura e ação semelhante aos estrogénios. O consumo deste alimento tem aumentado devido aos possíveis benefícios dos seus compostos no controlo das doenças cardiovasculares, osteoporose, cancro da mama, colón e próstata. (19)

Apesar da genisteína inibir a atividade da CYP3A4 e CYP2C9, a soja contém quantidades significativas de vitamina K, que reduz o efeito anticoagulante da **varfarina**. (17) Esta isoflavona também reduz a eficácia do **tamoxifeno**. (19)

A soja induz a atividade da enzima UGT, responsável pelo metabolismo do **valproato de sódio**. Assim, o consumo simultâneo destes compostos resulta numa diminuição da concentração sérica e da biodisponibilidade do psicofármaco, com consequente redução da concentração de GABA nos tecidos cerebrais, que altera os efeitos farmacológicos pretendidos. (19)

A ingestão de **levotiroxina** com soja está desaconselhada, uma vez que diminui a absorção farmacológica, culminando numa menor biodisponibilidade e necessidade de ajuste da dose terapêutica. (24, 26)

### III. Discussão

No decorrer da presente dissertação foram mencionados os principais fitoquímicos que constituem os diferentes alimentos referidos. Todavia, os flavonoides merecem destaque, por serem responsáveis pela maioria das interações abordadas.

Os flavonoides compreendem uma classe importante de substâncias com uma estrutura polifenólica variável (Figura 1), sendo encontrados nas diferentes frutas e vegetais, como na maçã, uva, laranja, toranja, mirtilo, arando vermelho, soja, bem como no álcool, chá e ginkgo biloba. São divisíveis conforme a ligação do anel B ao C, grau de oxidação e grupos funcionais presentes no anel C, em flavonóis, flavonas, flavanonas, antocianinas e isoflavonas (Figura 2). (28) Estes produtos naturais possuem múltiplos efeitos benéficos para a saúde, mencionados anteriormente, contudo, são responsáveis pelas numerosas interações observadas entre os diferentes alimentos e medicamentos, através da alteração da atividades das enzimas do CYP450 e dos transportadores OATPs. Deste modo, é importante monitorizar o consumo de alimentos ricos em flavonoides juntamente com fármacos que sejam substratos das enzimas e transportadores referidos, de modo a prevenir interações potencialmente deletérias.

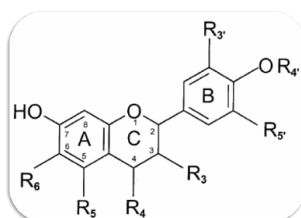


Figura 1: Estrutura química geral dos flavonoides.

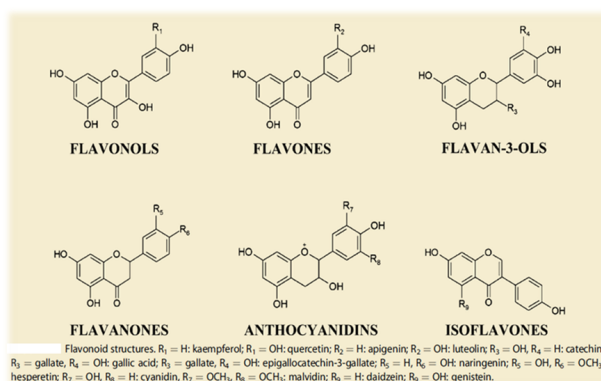


Figura 2: Estrutura química dos diferentes flavonoides.

Apesar dos flavonoides terem um papel proeminente, existem diversos compostos que foram mencionados no decorrer da dissertação, que são igualmente relevantes, e, como tal, as suas interações devem ser analisadas a título individual.

Uma alimentação saudável e equilibrada, considerada globalmente benéfica para a saúde, pode acarretar consequências negativas, uma vez que os diferentes nutrientes ingeridos podem interagir com a medicação do indivíduo, alterando a biodisponibilidade desta, com consequente aumento dos seus efeitos adversos ou redução da eficácia terapêutica. O efeito inibitório do sumo de toranja no CYP450, com aumento da biodisponibilidade dos bloqueadores dos canais de cálcio, que pode causar toxicidade medicamentosa, ou o efeito inibitório do sumo de laranja no OATP, com redução significativa na biodisponibilidade das fluoroquinolonas e, conseqüentemente, da sua eficácia, são exemplos paradigmáticos de interações medicamentos-alimentos negativas.

Embora a importância destas interações seja reconhecida, ainda não foi estabelecida uma abordagem sistemática com o intuito de identificar precocemente, prever e prevenir todas as interações possíveis entre os diferentes alimentos e medicamentos. Desse modo, seria importante promover uma educação adequada dos profissionais de saúde acerca dos mecanismos de interação nutriente-fármaco essenciais, bem como quais os alimentos e medicamentos a ter mais atenção, por causarem este tipo de interações com mais frequência, tendo como objetivo otimizar as estratégias terapêuticas e melhorar o atendimento ao utente.

A quantidade astronómica de alimentos e produtos farmacêuticos e, conseqüentemente, interações existentes entre eles, impossibilita a sua memorização pelos profissionais de saúde. Uma pesquisa individual de todas as interações associadas a um determinado fármaco, no momento da sua prescrição, tornaria o processo demasiado moroso e não exequível, principalmente tendo em consideração os tempos de espera associados aos nossos serviços de saúde.

Por estas razões, consideramos que a criação de uma base de dados informatizada, com informações oriundas da literatura científica relacionadas com as interações entre nutrientes e medicamentos mais relevantes para a prática, teria um papel fundamental na resolução desta problemática. Esta é mesmo uma proposta concreta que deixamos, como consequência da elaboração da presente dissertação. Seria seguramente algo de muito inovador, quiçá pouco exequível, pois, na pesquisa bibliográfica efetuada para esta tese não foi encontrada nenhum programa com esta finalidade, talvez por insuficiência da pesquisa.

Numa época que exalta as equipas de trabalho multidisciplinares, uma parceria entre médicos, nutricionistas, farmacêuticos e informáticos seria o único caminho possível para este objetivo.

Esta base de dados deveria poder ser acedida através dos programas de uso rotineiro na prática clínica, como por exemplo o S-Clínico e a PEM, para convidar à sua consulta por sistema.

Seria também importante um incentivo ao seu uso por diferentes profissionais, não apenas médicos, para que o impacto na minimização das interações e resultados adversos consequentes, fosse o máximo possível.

Em seguida, apresenta-se uma tabela que resume as interações abordadas consideradas mais relevantes.



Tabela 1: Resumo de algumas interações nutriente-medicamento importantes. Anti-arrit: Antiarrítmicos; Anti-coag: Anticoagulantes; Anti-DM: Antidiabéticos; Anti-hista: Anti-histamínicos; Anti-HTA: Antihipertensores; Anti-infla: Anti-inflamatórios; ATB: Antibióticos; BB: Betabloquantes; BCC: Bloqueadores dos canais de cálcio; Imunosupre: Imunossupressores; Psico: Psicofármacos; Anti-neo: Anti-neoplásicos; Fe: Ferro; Levotirox: Levotiroxina.

	Anti-arrit	Anti-coag	Anti-DM	Anti-hista	Anti-HTA	Anti-infla	ATB	BB	BCC	Diu-rético	Esta-tina	Imuno-supre	Psico	Anti-neo	Fe	Levo-tirox	Silde-nafil	Teo-filina
Laranja			↓	↓			↓	↓				↓			↑	↓		
Laranja Sevilha		↑							↑								↑	
Lima		↑											↑					
Pomelo												↑					↓	
Toranja	↑	↑	↓	↓	↑↓		↓	↓	↑		↑	↓	↑	↑↓		↓	↑	↑
Ananás		↑				↑												
Arando		↑					↑						↑					
Maçã				↓	↓			↓			↓							
Manga		↑																
Mirtilo		↑										↑						
Noni													↓					
Romã		↑									↑	↓	↑					
Uva		↑				↓						↓						
Alcool						↑			↑				↑					↑
Café		↑				↑	↑					↑	↑	↑	↓			↑
Chá	↑	↑						↓			↑↓	↑		↓	↓			
Coca-Cola						↑												
Leite							↓	↑					↓	↓	↓	↓		
Bócio																↑		
Pectina						↓					↓							
Potássio					↑													
Vit. K		↓								↑								
Ácido Oleanólico		↑																
Aloé Vera			↑							↑				↓				
Cardo Mariano		↑											↑					
Cogumelos		↑	↑									↓						
Danshen		↑									↑							
Gengibre		↑	↑		↑							↑		↑				
Canela		↑	↑															
Pimenta		↑				↑												
Açafrão		↑										↑						
Alho		↑	↑		↑													
Extrato de Alcaçuz	↑	↑			↑					↑	↓							
Ginkgo Biloba		↑							↑				↑					
Ginseng		↑	↑										↑					
Óleo de Adlay						↑							↑					↑
Ruibarbo										↑		↑						
Sementes Sésamo														↓				
Soja		↓											↓	↓		↓		

## IV. Conclusão

A propensão para a polifarmácia, o incentivo ao consumo de alimentos com propriedades farmacológicas e a percepção de que alguns medicamentos são naturais e seguros, culmina num aumento das interações nutriente-medicamento. Embora o estudo dos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos tenha auxiliado na compreensão destas interações, permanecem ainda inúmeras questões sem resposta. (9)

Em contraste com o fácil acesso a informações sobre interações entre medicamentos, informações sobre interações nutriente-fármaco nem sempre estão disponíveis de uma forma conveniente, por não serem um alvo habitual de estudo, sendo difícil determinar, com precisão, os efeitos dos nutrientes num determinado medicamento. Os estudos clínicos existentes geralmente são difíceis de comparar, inconclusivos ou não cumprem os critérios rigorosos necessários para fazer recomendações clínicas e regulamentares definitivas. É importante estar ciente que muitas das interações mostradas *in vitro* não ocorrem necessariamente *in vivo*. Além disso, mesmo que ocorram *in vivo*, em animais, a sua relevância clínica para humanos pode ser insignificante. Assim, o objetivo principal é desenvolver diretrizes práticas que permitam uma abordagem consistente na gestão de estudos científicos e na prática clínica, relativamente às possíveis interações entre medicamentos e alimentos, para colmatar a não valorização da informação supracitada. (1, 6, 9, 20)

A utilização da genética na determinação da predisposição individual a doenças, no desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes e na seleção de nutrientes que promovem a saúde, teria um impacto significativo na qualidade de vida global, minimizando as interações fármaco-nutriente e os seus efeitos adversos, reduzindo os custos associados aos cuidados de saúde e promovendo o bem-estar geral, através da implementação de estratégias individualizadas, preventivas e terapêuticas. A acumulação sucessiva de informações acerca das interações nutriente-fármaco permitiria criar uma base de dados para identificar, prever e prevenir interações futuras indesejadas. Isto seria particularmente vantajoso em fármacos com índice terapêutico estreito, nos quais é necessário titular a dose, uma vez que pequenas mudanças nos efeitos dose-resposta têm grandes consequências. (2, 20)

A título de conclusão, as informações atualmente disponíveis são apenas a ponta de um *iceberg*, com inúmeros desafios que necessitam ser superados para que possam ser atingidos os avanços necessários neste campo. A inclusão de parâmetros genéticos nos

algoritmos terapêuticos parece um objetivo atingível e necessário num futuro próximo, tendo em consideração os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas.

## Referências Bibliográficas

1. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-Drug Interactions. Vol. 26, Oman Medical Specialty Board Oman Medical Journal. 2011.
2. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-micronutrient interactions: Food for thought and thought for action. Vol. 7, EPMA Journal. BioMed Central Ltd.; 2016.
3. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. J Lifestyle Med [Internet]. 2017 Jan 31;7(1):1–9. Available from: <http://www.jlifestylemed.org/journal/DOIx.php?id=10.15280/jlm.2017.7.1.1>
4. Yao HT, Lin JH, Liu YT, Li ML, Chiang W. Food–drug interaction between the adlay bran oil and drugs in rats. Nutrients. 2019 Oct 1;11(10).
5. Chen M, Zhou S yi, Fabriaga E, Zhang P hong, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. Vol. 26, Journal of Food and Drug Analysis. Elsevier Taiwan LLC; 2018. p. S61–71.
6. Petric Z, Žuntar I, Putnik P, Kovačević DB. Food–drug interactions with fruit juices. Vol. 10, Foods. MDPI AG; 2021.
7. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: A new type of food-drug interaction. Br J Clin Pharmacol. 2010 Nov;70(5):645–55.
8. Uwai Y, Ozeki Y, Isaka T, Honjo H, Iwamoto K. Inhibitory effect of caffeic acid on human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3: A Novel candidate for food-drug interaction. Drug Metab Pharmacokinet. 2011;26(5):486–93.
9. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. Vol. 136, Pharmacology and Therapeutics. 2012. p. 186–201.
10. Ali Y, Shams T, Wang K, Cheng Z, Li Y, Shu W, et al. The involvement of human organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug-herb/food interactions. Vol. 15, Chinese Medicine (United Kingdom). BioMed Central; 2020.
11. D'alessandro C, Benedetti A, di Paolo A, Giannese D, Cupisti A. Interactions between Food and Drugs, and Nutritional Status in Renal Patients: A Narrative Review. Vol. 14, Nutrients. MDPI; 2022.
12. Paško P, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Owczarek D. A short review of drug–food interactions of medicines treating overactive bladder syndrome. Int J Clin Pharm. 2016 Dec 1;38(6):1350–6.
13. Lopes EM, Nunes De Carvalho RB, Mendes De Freitas R. Analysis of possible food/nutrient and drug interactions in hospitalized patients Análise das possíveis

- interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. Vol. 8. 2010.
14. Ağagündüz D, Çelik MN, Dazıroğlu MEÇ, Capasso R. Emergent drug and nutrition interactions in COVID-19: A comprehensive narrative review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
  15. Egashira K, Sasaki H, Higuchi S, Ieiri I. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(2):242–7.
  16. Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, Marín F, Roldán V. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Drug-Food Interactions: Implications for Clinical Practice and Potential Role of Probiotics and Prebiotics. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan 17;8.
  17. di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Vol. 31, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2017. p. 193–203.
  18. Lai RE, Jay CE, Sweet DH. Organic solute carrier 22 (SLC22) family: Potential for interactions with food, herbal/dietary supplements, endogenous compounds, and drugs. Vol. 26, *Journal of Food and Drug Analysis*. Elsevier Taiwan LLC; 2018. p. S45–60.
  19. Marahatta A, Bhandary B, Jeong SK, Kim HR, Chae HJ. Soybean greatly reduces valproic acid plasma concentrations: A food-drug interaction study. *Sci Rep*. 2014 Mar 12;4.
  20. Stouras I, Papaioannou TG, Tsioufis K, Eliopoulos AG, Sanoudou D. The Challenge and Importance of Integrating Drug–Nutrient–Genome Interactions in Personalized Cardiovascular Healthcare. Vol. 12, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI; 2022.
  21. Grzešek G, Rogowicz D, Wołowicz Ł, Ratajczak A, Gilewski W, Chudzińska M, et al. The clinical significance of drug–food interactions of direct oral anticoagulants. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
  22. O Ch OO, R Ch RR. *Drugs and Devices Figure 1: The Vitamin K Cycle and Anticoagulation*.
  23. Woron J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatr Pol*. 2018;52(6):983–96.
  24. Koziol M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 Jun 15;134:31–59.

25. Koni AA, Nazzal MA, Suwan BA, Sobuh SS, Abuhazeem NT, Salman AN, et al. A comprehensive evaluation of potentially significant drug-drug, drug-herb, and drug-food interactions among cancer patients receiving anticancer drugs. *BMC Cancer*. 2022 Dec 1;22(1).
26. Wolf CPJG, Rachow T, Ernst T, Hochhaus A, Zomorodbakhsch B, Foller S, et al. Interactions in cancer treatment considering cancer therapy, concomitant medications, food, herbal medicine and other supplements. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Feb 1;148(2):461–73.
27. Bajraktari-Sylejmani G, Weiss J. Potential Risk of Food-Drug Interactions: Citrus Polymethoxyflavones and Flavanones as Inhibitors of the Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and 2B1. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020 Dec 1;45(6):809–15.
28. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. *Flavonoids: An overview*. Vol. 5, *Journal of Nutritional Science*. Cambridge University Press; 2016.