

Interação medicamento-nutriente na prática clínica

Drug-nutrient interaction in clinical practice

Interacción droga-nutriente en la práctica clínica

Ingrid Dalira Schweigert¹

Marilei Uecker Pletsch²

Loiva Beatriz Dallepiane³

Unitermos

Interações alimento-droga; fenômenos bioquímicos; metabolismo e nutrição; nutrição enteral

Key words

Food-drug interactions; biochemical phenomena; metabolism and nutrition; enteral nutrition

Unitérminos

Interacciones alimento-droga; fenômenos bioquímicos; metabolismo y nutrición; nutrición enteral

Endereço para correspondência:

Ingrid Dalira Schweigert
Departamento de Ciências da Saúde – Curso de Nutrição/Unijuí
Rua São Francisco, 501 – São Geraldo
CEP 98700-000 – Ijuí/RS
E-mail: atputp@gmail.com

Submissão

22 de novembro de 2007

Aceito para publicação

5 de fevereiro de 2008

Resumo

Embora a importância das interações medicamento-nutriente seja reconhecida, a abordagem sistemática para prevenção e monitorização destas interações como parte integrante da terapêutica, permitindo uma melhor predição das respostas clínicas, ainda é deficitária. O manejo inapropriado de algumas interações pode desencadear falha na terapêutica ou severos efeitos adversos ao paciente. A maior parte das interações envolve mudanças na biodisponibilidade oral e absorção, embora outros mecanismos também sejam sugeridos. Fatores que influenciam a interação medicamento-nutriente podem estar ligados ao hospedeiro, ao medicamento ou ao próprio nutriente. A maior parte das interações do tipo 1 podem ser evitadas, evitando-se a mistura do nutriente e o fármaco na mesma infusão. Enquanto algumas interações do tipo 2 podem ser evitadas separando-se o tempo de administração do medicamento e o nutriente, a maior parte das interações do tipo 2, envolvendo metabolismo e transporte, não pode ser evitada pela separação temporal da administração da alimentação e do medicamento. As interações relacionadas à nutrição enteral, indicam a recomendação de não administração de medicamentos diretamente na formulação enteral; não administração via sonda para nutrição, durante a nutrição enteral e a interrupção da mesma por duas horas antes e depois da administração de medicamentos. Princípios gerais para o manejo clínico e prevenção das interações medicamento-nutriente que poderão contribuir para implementar e facilitar a prática clínica, envolvem a identificação das conseqüências clínicas no curto e longo prazo, tais como sintomas clínicos e modificações de valores laboratoriais como resultado da interação, a consideração da necessidade de ajustes para doses de medicamentos ou suplementação nutricional e, considerações sobre a viabilidade de tratamento alternativo.

Abstract

Although the drug-nutrient interactions importance is recognized, there is a lack of a systematic approach for the prevention and management as part of therapeutics, allowing better clinical prediction. Improper management of drug-nutrient interactions may lead to therapeutic failure or cause serious adverse effects to the patients. Most of the known drug-nutrient interactions involve changes in oral bioavailability and absorption, although other mechanisms are also suggested. Factors that act on the drug-nutrient can be related to the host, drug or nutrient itself. Most type 1 interactions can be avoided by not mixing the nutrient and drug in the same infusion device. Some type 2 interactions may be avoided by separating the administration time between the drug and the nutrient. Most type 2 interactions involving transport and metabolism can not be avoided by separating administration time from food and drug. Interactions involving enteral feeding formulas recommend the avoidance of drugs administration directly in the enteral feeding formula and the avoidance of feeding tube during enteral feeding, and also its interruption for at least 2 h before and after drug administration. General principles to the clinical management and prevention of drug-nutrient interactions involve identifying the clinical consequences in the short-term and long-term, such as clinical symptoms and changes in laboratory values as a result of the interaction, the necessity of dose adjustments for the drugs or nutritional supplementations and the alternative treatment approaches should be considered. These principles can contribute to implement and facilitate clinical practice. e drug-nutrient interactions importance is recognized, there is a lack of a systematic approach for the prevention and management as part of therapeutics, allowing better clinical prediction. Improper management of drug-nutrient interactions may lead to therapeutic failure or cause serious adverse effects to the patients. Most of the known drug-nutrient interactions involve changes in oral bioavailability and absorption, although other mechanisms are also suggested. Factors that act on the drug-nutrient can be related to the host, drug or

¹ Doutora em Ciências Biológicas; Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); professora do Curso de Nutrição, Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) Ijuí/RS

² Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, professora do Curso de Farmácia, Departamento de Ciências da Saúde da UNIJUÍ - Ijuí/RS

³ Doutora em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS), professora do Curso de Nutrição, Departamento de Ciências da Saúde da UNIJUÍ - Ijuí/RS

nutrient itself. Most type 1 interactions can be avoided by not mixing the nutrient and drug in the same infusion device. Some type 2 interactions may be avoided by separating the administration time between the drug and the nutrient. Most type 2 interactions involving transport and metabolism can not be avoided by separating administration time from food and drug. Interactions involving enteral feeding formulas recommend the avoidance of drugs administration directly in the enteral feeding formula and the avoidance of feeding tube during enteral feeding, and also its interruption for at least 2 h before and after drug administration. General principles to the clinical management and prevention of drug-nutrient interactions involve identifying the clinical consequences in the short-term and long-term, such as clinical symptoms and changes in laboratory values as a result of the interaction, the necessity of dose adjustments for the drugs or nutritional supplementations and the alternative treatment approaches should be considered. These principles can contribute to implement and facilitate clinical practice.

Resumen

Aunque la importancia de las interacciones medicina-nutriente sea reconocida, el abordaje sistemático para la prevención y monitorización de estas interacciones, como parte integrante de la terapéutica, permitiendo una mejor predicción de las respuestas clínicas, todavía, este abordaje es deficitario. El manejo inapropiado de algunas interacciones puede desencadenar una falla en la terapéutica o, entonces, severos efectos adversos al paciente. La mayor parte de las interacciones involucra cambios en la biodisponibilidad oral y absorción, aunque, asimismo, otros mecanismos sean sugeridos. Factores que influyen en la interacción medicina-nutriente pueden estar ligados al hospedero, a la medicina o al propio nutriente. La mayor de las interacciones tipo 1 pueden ser sustituidas por otras, evitándose la mezcla del nutriente y la droga en la misma infusión. Mientras algunas interacciones tipo 2 pueden ser evitadas, apartándose el tiempo de administración de la medicina y el nutriente, la mayor parte de las interacciones del tipo 2 que involucran metabolismo y transporte, no puede ser evitada por la separación temporal de la administración de la alimentación y de la droga. Las interacciones relacionadas a la nutrición enteral, indican la recomendación de no administración de medicinas directamente en la formulación enteral, no administración vía sonda para nutrición, durante la nutrición enteral y la interrupción de la misma por dos horas antes y después de la administración de medicinas. Principios generales para el manejo clínico y prevención de las interacciones medicina-nutriente que podrán contribuir para implementar y facilitar la práctica clínica, involucran en la identificación de las consecuencias clínicas a corto y largo tiempo, tales como, síntomas clínicos y modificaciones de valores laboratoriales como resultado de la interacción, la consideración de la necesidad de ajustes para dosis de medicinas o suplementación nutricional y, consideraciones acerca de la viabilidad de tratamiento alternativo.

Introdução

Embora a interação medicamento-nutriente possa ocorrer em qualquer paciente, os idosos, pacientes imunodeprimidos e pacientes criticamente enfermos sofrem maior risco de vivenciá-la, assim como pacientes que fazem uso de nutrição enteral associada a medicamentos^{1,2}.

Alguns efeitos de interações podem ser aparentes apenas vários meses ou mesmo anos após, como por exemplo, alterações no metabolismo ósseo secundário à deficiência de vitamina D com o uso de anti-convulsivantes^{3,4}, exigindo a prevenção e intervenção precoce.

Considerando que a prevenção e o manejo das interações medicamento-nutriente são primordiais na nutrição clínica, lapsos na identificação e manejo adequado das interações podem predispor a falha no tratamento, toxicidade, ou mesmo riscos à vida¹, exigindo, portanto, além da identificação de possíveis interações, da prevenção, intervenção precoce e monitorização, a conscientização e conhecimento relativos ao tema. Para intervenções é necessário entender como estas interações ocorrem, com finalidade de indução de resultados positivos ou de evitar associações que levam às condições deletérias na terapia nutricional ou medicamentosa, quais sejam, falha na terapêutica ou potencialização da toxicidade⁵.

Este artigo visa, portanto, contribuir para a discussão a respeito da compreensão atual sobre alguns aspectos envolvendo as interações medicamento-nutriente, com vistas a facilitar a prática clínica.

Definição

A interação medicamento-nutriente é definida como uma alteração da cinética ou dinâmica de um medicamento ou nutriente, ou ainda, o comprometimento do estado nutricional como resultado de administração de um medicamento⁶, compreendendo-se a cinética como a descrição quantitativa de um medicamento ou sua disposição, o que inclui a absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Já a dinâmica caracteriza-se pelo efeito clínico ou fisiológico do medicamento. Como exemplo pode-se citar a interação entre a fenitoína e o ácido fólico. O ácido fólico administrado concomitantemente à fenitoína (anticonvulsivante) leva à diminuição da concentração sérica da mesma (farmacocinética), o que, por sua vez pode levar à diminuída ação e eventos convulsivos (farmacodinâmica)⁷. Por outro lado, a administração crônica de fenitoína acarreta um risco de deficiência de folato. Alguns pacientes que recebem fenitoína podem necessitar de suplementação de folato, porém, durante as duas primeiras semanas de suplementação, uma pequena porcentagem destes pacientes necessita um aumento nas doses de fenitoína para manter as concentrações terapêuticas^{8,1}.

Categorização

Segundo Chan^{1,7}, há quatro tipos de interações, categorizadas pela natureza de seus mecanismos.

- Tipo 1: A bioinativação “ex-vivo” refere-se às interações entre o medicamento e o nutriente ou formulação por meio de reações bioquímicas ou físicas. Alguns exemplos

deste tipo de interação envolvem hidrólise, oxidação, neutralização, precipitação e formação de complexos. Essas reações freqüentemente ocorrem quando os agentes estão em contato físico direto, o que geralmente se dá antes dos nutrientes ou medicamentos serem introduzidos no organismo, na preparação para a administração.

- Tipo 2: Constituem interações que afetam a absorção de medicamentos e nutrientes administrados via oral ou enteral, causando aumento ou diminuição da biodisponibilidade. Em alguns casos os agentes precipitantes podem modificar as funções de uma enzima (interação tipo A) ou o mecanismo de transporte ativo (interação tipo B) do nutriente ou medicamento antes que este chegue à circulação. Além desses tipos, em alguns casos, a formação de complexos e /ou processos de desativação podem ocorrer no trato gastrointestinal (interação tipo C).
- Tipo 3: Caracterizam-se por interações que afetam disposições sistêmicas/fisiológicas e que ocorrem após a droga ou nutriente terem sido absorvidos no trato gastrointestinal (TGI) e penetrado na circulação sistêmica. Os mecanismos envolvem alterações na distribuição celular ou tecidual, metabolismo sistêmico ou transporte, ou ainda entrada do medicamento ou nutriente em órgão/tecido específico. Em alguns casos, a interação entre o agente precipitante e o afetado podem envolver alterações na função de outros co-fatores (por exemplo fatores da coagulação sanguínea) ou hormônios.
- Tipo 4: Interações que afetam a eliminação ou depuração de drogas ou nutrientes, o que pode envolver a modulação, antagonismo, ou impedimento da eliminação renal ou enterohepática.

Fatores que influenciam as interações medicamento-nutriente

Fatores ligados ao hospedeiro

A idade (idosos, crianças), tamanho e composição corporal, genética (polimorfismos da metileno-tetrahidrofolato redutase que pode levar à necessidade de aumento de B₆, B₁₂ e ácido fólico; polimorfismos da CYP2C19 em chineses, coreanos e japoneses, que são mais sensíveis à diminuição da absorção da B₁₂ pela inibição da bomba de próton), estilo de vida (por exemplo, fumante), sexo e condição clínica são alguns dos fatores ligados ao hospedeiro que podem conferir propensão a interações⁷.

Em idosos, a presença de múltiplas enfermidades, o uso de vários medicamentos concomitantes, desnutrição e alterações metabólicas aumentam o risco de efeitos adversos relacionados à interação nutriente-medicamento⁵. Já em crianças, o sistema de detoxificação é menos desenvolvido⁹.

O estado nutricional desempenha importante papel na farmacodinâmica do fármaco. Tanto deficiências nutricionais

específicas como a do ácido fólico em indivíduos epiléticos que alteram, por exemplo, a farmacocinética da fenitoína¹⁰ quanto a obesidade¹¹, na qual o volume de distribuição dos fármacos é o parâmetro que mais é afetado ao variar a proporção dos distintos compartimentos corporais^{9,11}, podem predispor a repostas diferenciadas a medicamentos e nutrientes. A desnutrição proteico-calórica pode alterar a oxidação, conjugação e ligação dos medicamentos a proteínas⁹. Alguns estados patológicos, e outras condições clínicas específicas também podem aumentar o risco de interações. Alterações da função renal e hepática podem influir diretamente na variação sérica de proteínas (hipoalbuminemia) ou na biotransformação dos medicamentos⁹. Receptores de transplante são de alto risco para interações fármaco-nutrientes em função de que múltiplos medicamentos são utilizados para manejo da rejeição, infecções oportunistas e outras complicações associadas. O não reconhecimento ou o não manejo das interações fármaco-nutriente nesta população de pacientes pode causar efeitos adversos sobre o prognóstico⁶. Na insuficiência renal, além dos fatores citados, a desnutrição, as variações hídricas, alterações na composição corporal, perdas de nutrientes por processo dialíticos, retenção de substâncias pela incapacidade renal e uremia, que pode alterar a motilidade e função gastrointestinal, podem aumentar o risco de interações. A prevenção de efeitos indesejáveis exige equipe orientada que reconheça os fatores de risco dessas interações durante o planejamento da terapia medicamentosa. Os pacientes devem ser orientados quanto ao horário dos medicamentos em relação a refeições e lanches, alimentos a serem evitados, alergias, intolerâncias¹².

Fatores ligados ao medicamento ou nutriente

A via de administração, dose e tempo de administração dos medicamentos em relação à refeição, assim como a suas características físico-químicas e forma de apresentação podem ser determinantes da interação. Por exemplo, interações do tipo II ocorrem exclusivamente quando o alimento é administrado via oral ou enteral, e podem ser eliminadas com administração endovenosa. Reações do tipo IIc (complexação no trato gastrointestinal) podem ser evitadas pelo simples espaçamento entre a refeição e o medicamento^{7,9}. Por outro lado, soluções e suspensões são menos suscetíveis de interagir com os alimentos devido à sua natureza difusa e sua maior mobilidade no trato gastrointestinal⁹.

Alguns nutrientes dependem de pH específico para a absorção, como por exemplo, a cobalamina da dieta. A cobalamina da dieta é altamente ligada à proteína da dieta e requer ácido gástrico e pepsina para liberar-se e poder ligar-se à proteína R salivar. O complexo cobalamina-proteína R salivar pode ser hidrolisado por enzimas pancreáticas no duodeno, produzindo cobalamina livre, podendo, então, ligar-se ao FI no jejuno e ser absorvida no íleo¹³. Inibidores da bomba de próton ou antagonistas de receptores histamínicos (H₂) – podem acarretar má absorção de cobalamina e anemia perniciosa¹⁴.

Além disso, a composição da refeição também pode contribuir para a magnitude da interação medicamento-nutriente¹. Segundo Harris et al.¹⁵, constituintes dietéticos podem contribuir significativamente para a variabilidade inter e intra-individual na habilidade de metabolização e farmacocinética do medicamento.

Efeitos da ingestão de alimentos sobre a absorção de fármacos

Refeições concomitantes à administração de fármacos podem afetar a absorção dos mesmos, influenciando, portanto, na sua biodisponibilidade oral, tanto no que se refere à velocidade, magnitude, ou ambas. Este é um exemplo de interação do tipo II, cujos mecanismos acreditam-se que possam envolver o pH gástrico, o tempo de trânsito intestinal, a dissolução de fármacos sólidos, formação luminal de complexos e o fluxo de bile⁷.

Refeições geralmente estimulam a secreção gástrica e intestinal¹⁶. O aumento das secreções melhora teoricamente a dissolução de fármacos da sua forma sólida. Medicamentos ou alimentos que diminuem significativamente a motilidade gastrointestinal podem precipitar toxicidade como resultado de absorção mais completa. Já o aumento da motilidade gastrointestinal pode resultar em risco ou falha na terapêutica. A própria distensão do estômago pelo alimento, estimula o fluxo esplâncnico, aumentando a metabolização pré-sistêmica⁷.

Além disso, a composição da dieta, no que diz respeito ao conteúdo de lipídios, proteínas e carboidratos, também contribui para a variação na magnitude da interação do fármaco e nutriente. Uma dieta rica em proteínas, por exemplo, ao aumentar o conteúdo do citocromo P-450, pode estimular o metabolismo oxidativo de fármacos. Por outro lado, uma dieta rica em carboidratos reduz o conteúdo de citocromo P-450, e, conseqüentemente, o metabolismo oxidativo de fármacos⁹. Refeições ricas em lipídios aumentam a liberação de sais biliares que favorecem a captação intestinal de compostos lipofílicos ou que requerem sais biliares^{9,17}. Segundo Konturek *apud* Shills¹⁶, o aumento de lipídios na dieta promove a liberação de colecistocinina que diminui a motilidade gastrointestinal, aumentando o tempo de contato entre a molécula e o tecido epitelial intestinal.

Interação medicamento nutriente e nutrição enteral

Os pacientes em nutrição enteral (NE) necessitam frequentemente de terapia medicamentosa adicional o que aumenta o risco de interações entre medicamentos e nutrientes¹⁸. Além disso, sondas enterais, constituem acesso fácil para administração de medicamentos a pacientes que são incapazes de deglutir. Fórmulas de NE estão envolvidas em interações fármaco-nutriente, primariamente do tipo 1 e 2. As reações de bioativação “*ex vivo*” (tipo I) frequentemente ocorrem na mistura direta de produtos farmacêuticos nas formulações de nutrição enteral. Como resul-

tado, reações biofísicas ou bioquímicas ocorrem e o fármaco ou o nutriente podem ser inativados. Em alguns casos, a interação pode ser confirmada por inspeção visual (presença de fases, precipitações). A incompatibilidade física pode ocorrer, por exemplo, pelos constituintes inativos da formulação¹.

A absorção oral de varfarina, tetraciclina, antibióticos fluoroquinolonas e fenitoína é diminuída com administração concomitante de NE^{2,19}. Em contraposição à estabelecida diminuição do efeito anticoagulante da varfarina causada pelo aumento da absorção de vitamina K das fórmulas enterais²⁰, relatos de que pacientes em NE requeriam duas vezes mais varfarina do que durante a alimentação oral para manter o tempo de protrombina terapêutico, são sugeridos por Penrod et al.²¹, como possível efeito resultante da união da varfarina ao componente protéico das fórmulas enterais.

No que diz respeito à fenitoína, há proposição de que possa ocorrer quelação entre a fenitoína e cátions divalentes da fórmula enteral, bioinativação e incompatibilidade entre o fármaco e a fórmula enteral, mudança do pH gástrico e intestinal causado por alimentação enteral com o aumento de quantidade de forma ionizada não absorvível de fenitoína, alteração do trânsito gástrico causado pela NE, ligação da fenitoína à caseína ou outros derivados protéicos na mistura no trato gastrointestinal ou, ainda, ligação da fenitoína à parede da sonda, um processo denominado adsorção, resultando em perda da biodisponibilidade¹.

Embora seja aceito que a NE interage com fluoroquinolonas por meio de quelação no grupo funcional 3-carboxi e 4-oxo resultando na formação de complexos quinolona-cátion não absorvíveis, é possível que o conteúdo protéico da NE tenha um significado da diminuição da disponibilidade oral destes antibióticos¹.

Apesar da ampla utilização desta forma de alimentação, a consciência e os cuidados quanto à aplicação correta de medicamentos via sonda são precários. Incompatibilidades entre nutrientes e medicamentos podem, por um lado, levar à oclusão da sonda e, por outro, ter como conseqüência uma biodisponibilidade modificada do medicamento, com conseqüências diretas sobre o sucesso da terapia¹⁸. Lourenço recomenda a não administração de medicamentos diretamente na formulação enteral, não administração via sonda para nutrição, durante a nutrição enteral sugerindo a interrupção da mesma por duas horas antes e depois da administração de medicamentos e do reajuste da bomba de infusão para acomodação das necessidades totais para as 24h e, ainda, a lavagem do tubo antes e depois da administração de cada medicação, com um cuidado especial para os medicamentos com ação citotóxica.

Modulação intestinal de transportadores ou enzimas e interação medicamento-nutriente

A absorção de íons, nutrientes e drogas, moléculas do lúmen do trato gastrointestinal para a veia porta hepática é um

processo complexo que envolve dissolução, difusão, transporte ativo e metabolismo pré-sistêmico⁷.

Quando a concentração de nutrientes e de moléculas do fármaco é alta no lúmen do trato gastrointestinal superior, a difusão passiva geralmente é eficiente. Mecanismos de transporte devem existir, porém, quando estes gradientes de concentração diminuem, sendo que fármacos e nutrientes podem competir por mecanismos de transporte através dos enterócitos, ou formar complexos que não podem ser absorvidos¹, caracterizando interação tipo IIc.

Dos transportadores intestinais identificados, a maioria localizada na região apical do enterócito¹, enquanto vários facilitam a absorção de fármacos ou nutrientes, alguns promovem o efluxo de moléculas absorvidas no citoplasma dos enterócitos de volta para o lúmen intestinal, diminuindo, portanto, a biodisponibilidade de certos compostos. A glicoproteína P (P-gp) é um representante deste mecanismo de efluxo. Utiliza ATP para mover solutos contra um gradiente de concentração¹. Parece ser um mecanismo intrínseco protetor do hospedeiro contra xenobióticos e toxinas. Chan sugere que nutrientes poderiam agir com drogas ou inibindo ou induzindo as glicoproteína P, o que caracteriza a interação tipo IIb. A vitamina E na forma hidrossolúvel é o clássico exemplo mostrando como interações podem ocorrer por meio da inibição da P-gp intestinal por um nutriente. A co-administração de vitamina E a pacientes transplantados e voluntários sadios aumenta a biodisponibilidade de ciclosporina em mais de 80%¹.

Além dos transportadores, enzimas metabolizadoras de fármacos estão presentes nos tecidos epiteliais gástricos e intestinais. O citocromo P450 (isoforma CYP3A4) está presente no intestino delgado e desempenha um papel na regulação da biodisponibilidade oral de aproximadamente 50% dos fármacos comumente usados e talvez de nutrientes²². Indução ou inibição da enzima no intestino por nutrientes pode levar a mudança significativa na biodisponibilidade oral de fármacos ou vice-versa¹. Em geral, indução da CYP leva a falha terapêutica e inibição da CYP aumenta o risco de toxicidade⁷. Alguns antagonistas dos canais de cálcio²³, benzodiazepínicos, inibidores da HMG-CoA redutase e a ciclosporina são os fármacos mais afetados²⁴.

A interação entre o suco de toranja (pomelo) e a ciclosporina constitui o exemplo clássico da inibição seletiva da CYP3A4 intestinal. O suco causa uma interação do tipo IIa ao desativar e destruir as enzimas. Estudos com a ciclosporina e a felodipina mostram que o suco aumenta a disponibilidade oral destes agentes. A concentração de felodipina plasmática, por exemplo, pode aumentar em mais de 500%²⁵. Evidências sugerem que a 6,7-dihidroxibergamotina, um derivado da furanocumarina, seja primariamente responsável pela inibição enzimática⁷, embora inúmeros estudos apontem a existência de muitos outros compostos ativos no suco de pomelo, incluindo flavonóides (naringina, naringenina, quercetina), sendo possí-

vel que uma combinação efeitos seja responsável pela interação in “vivo”. efeitos. A completa identificação e contribuição relativa dos compostos ainda permanece a ser elucidada^{24,26,27,28}. Diminuição da dose de medicamento para evitar toxicidade ou o não consumo do suco pode ser necessário para prevenir eventos como convulsões e insuficiência renal⁷. O consumo repetido do suco inibe não apenas a atividade do CY intestinal, mas também a expressão do gene nos enterócitos²⁵. Isso sugere que a separação temporal de administração entre o suco e o fármaco interativo em potencial não pode prevenir esta interação¹. Descontinuidade do consumo do suco provoca aumento da absorção por mais três a cinco dias⁷.

Da mesma forma o agente hipolipemiante, estatina (inibidor da HMGCoA redutase), requer CYP3A4 para sua metabolização²⁹, exceto a pravastatina⁹. Evidências sugerem que se a estatina é regularmente ingerida em conjunto com suco de pomelo, seus níveis no sangue podem aumentar mais do que 15 vezes, o que pode levar a toxicidade hepática, uma vez que os efeitos colaterais da estatina parecem ser dose-dependentes²⁹.

Está bem estabelecido que a P-gp intestinal e CYP3A4 combinados são os mais importantes fatores que regulam a biodisponibilidade oral da maior parte das drogas, acreditando-se que a P-gp regule a velocidade de substratos apresentados à CYP3A4 para prover uma taxa mais consistente e estável de metabolismo pré-sistêmico^{30,31}. Depois da administração oral da ciclosporina, que é substrato de ambos, P-gp e CYP3A4, a absorção através do epitélio no intestino delgado é limitada pelo efluxo dado pela P-gp e metabolismo pré-hepático. P-gp, localizado predominantemente no lado apical dos enterócitos, regula quão rápido e quanta ciclosporina será apresentada ao retículo endoplasmático do enterócito. O mecanismo de efluxo da P-gp transportará alguma ciclosporina do citosol do enterócito de volta para o lúmen intestinal. Esta ação provê à CYP3a4 repetidas oportunidades de metabolizar o fármaco quando ele entra novamente no enterócito. A absorção e farmacodinâmica da ciclosporina é afetada ao romper-se a harmonia do sistema de transporte metabólico com o uso de nutrientes⁷.

Considerações finais

Embora a importância das interações medicamento-nutriente seja reconhecida, a consideração destas interações e estratégias de prevenção, minimização e monitorização como parte integrante da terapêutica, permitindo uma melhor predição das respostas clínicas, ainda é deficitária.

Princípios gerais para o manejo clínico e prevenção das interações medicamento-nutriente envolvem a identificação das consequências clínicas no curto-longo prazo, tais como sintomas clínicos e modificações de valores laboratoriais como resultado da interação, a consideração da necessidade de ajustes para doses de medicamentos ou suplementação

nutricional e, considerações sobre a viabilidade de tratamento alternativo¹.

As equipes multiprofissionais de saúde como tal, apropriando-se do conhecimento a respeito das possíveis interações, no que diz respeito a mecanismos, observação e monitorização atenta do paciente poderão, em atuação conjunta, reduzir o risco e a gravidade destas interações, otimizando a efetividade e minimizando a toxicidade da terapêutica medicamentosa e nutricional.

Referências bibliográficas

- Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Clin Nutr Metab Care* 2002;5:327-32.
- Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutrition* 2001;20(2):187-93.
- Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl2):41S-47S.
- Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl2):3S-15S.
- Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug-nutrient interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:304-10.
- Chan LN. Drug-nutrient interactions in transplant recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25(3):132-41.
- Chan LN. Drug-nutrient interaction. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 10 ed. Lipincott Williams & Wilkins: USA, 2006.
- Seligmann H, Potasman I, Weller B, Schwartz M, Prokocimer M. Phenytoin-folic acid interaction: a lesson to be learned. *Clin Neuropharmacol* 1999;22(5):268-72.
- De Andrés S, Lucena A, De Juana P. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutr Hosp* 2004;19(4):195-201.
- Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother* 1995;29(7-8):726-35.
- Cheyamoil G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(3):215-31.
- Riella MC, Martins C. *Nutrição e o rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- Stipanuk MH. *Biochemical, physiological, molecular aspects of human nutrition*. Saunders, EUA: Elsevier, 2006.
- Ruscini JM, Page RL, Valuck RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002;36(5):812-6.
- Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary Effects on Drug Metabolism and Transport. *Clin Pharmacokinetic* 2003;42(13):1071-88.
- Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and disease*. 10 ed. USA: Lipincott Williams & Wilkins, 2006.
- Costarelli V, Sanders TAB. Acute effects of dietary fat composition on postprandial plasma bile acid and cholecystokinin concentrations in healthy premenopausal women. *British Journal of Nutrition* 2001;86(4):471-7.
- Benken I, Gashott T, Stein J. Enterale Ernährung: Medikamentenapplikation über Sonden. *Z Gastroenterol* 2005;43:1231-41.
- Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues* 2000;11(4):580-9.
- Martin JE, Lutomski DM. Warfarin resistance and enteral feeding. *JPEN* 1989;13(2):206-8.
- Penrod LE, Allen JB, Cabacungham LR. Warfarin resistance and enteral feedings: 2 case reports and a supporting in vitro study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(9):1270-3.
- Rendic S, DiCarlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997;29(1-2):413-580.
- Sica DA. Interaction of grapefruit juice and calcium channel blockers. *Am J Hypertens* 2006;19(7):768-73.
- Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability—mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(1):1-9.
- Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997;99(10):2545-53.
- Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000;75(9):933-42.
- Palumbo G, Bacchi S, Palumbo P, Primavera LG, Sponta AM. Grapefruit juice: potential drug interaction. *Clin Ter* 2005;156(3):97-103.
- Lohezic-Le DF, Marigny K, Doucet M, Javaudin L. Grapefruit juice and drugs: a hazardous combination? *Therapie* 2002;57(5):432-45.
- Smith C, Marks AD, Liebermann M. *Mark's Basic Medical Biochemistry*. 2ª ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Benet LZ, Cummings CL. The drug efflux-metabolism alliance: biochemical aspects. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;50(Suppl 1):S3-11.
- Benet LZ, Cummings CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* 2004;277(1-2):3-9.