



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (PPGCF)

ALÉLIA MORAIS DA ROSA

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE SUCOS NA ATIVIDADE
DAS ENZIMAS CITOCROMO P450 EM ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS E CLÍNICOS**

Recife

2020

ALÉLIA MORAIS DA ROSA

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE SUCOS NA ATIVIDADE
DAS ENZIMAS CITOCROMO P450 EM ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS E CLÍNICOS**

Exame de defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre.

Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

R788a Rosa, Alélia Morais da
Avaliação da interação farmacocinética de sucos na atividade das enzimas citocromo p450 em estudos pré clínicos e clínicos/ Alélia Morais da Rosa. – 2020.
94 f.: il.; tab.

Orientador: Danilo César Galindo Bedor.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.
Inclui referências e anexo.

1. Interações medicamentosas. 2. Suco de Frutas. 3. Citocromo p450. 4. Estudos Clínicos. 5. Farmacocinética. I. Bedor, Danilo César Galindo (Orientador). II. Título.

615.1 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2020-189)

ALÉLIA MORAIS DA ROSA

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE SUCOS NA ATIVIDADE
DAS ENZIMAS CITOCROMO P450 EM ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS E CLÍNICOS**

Exame de defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre.

Aprovada em: 03 de Julho de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Noely Camila Tavares Cavalcanti Bedor
(Examinadora Externa)
Instituto Pernambucano de Ensino Superior

Prof. Dr. Whocely Victor de Castro
(Examinador Externo)
Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela fé incansável e por amparo nos momentos difíceis.

À Santa Rita, santa de minha devoção, que sempre me acompanha desde a promessa do meu nascimento.

À minha família, minha mãe de alma e coração (Sônia), minha mãe Diana, minha madrinha Bebe (In memorian), minhas irmãs Andréa e Ana Débora pelo amor, compreensão e por me fazerem chegar até aqui.

À meu namorado, companheiro e amigo Bernardo, por sempre me escutar, me incentivar e acreditar em mim, quando nem eu mesmo consigo acreditar.

À minha sogra Marcília e meu sogro Francisco, e minha cunhada Mayara por todo apoio, acolhimento em cuidado nessa caminhada aqui em Recife.

À meu orientador Danilo, pela confiança e oportunidade e por abrir as portas do NUDFAC para mim.

Aos amigos do NUDFAC, Carol, Maira, Wellithom, Aurylanne, Arnon, Ana Rosa e Ju. Obrigada por todos os momentos, em especial Carol que sempre tão prestativa me ajudou não só no âmbito científico como no pessoal.

À meu amigo da PPGCF Wyndly, muito grata por nossa amizade.

Aos amigos Klayton, Jurandy, Renatha e Melissa por toda ajuda prestada.

À Pós Graduação de Ciências Farmacêuticas, em nome de Nerilin e Rilvan por sempre estarem dispostos a solucionar quaisquer problemas e por todo suporte e empenho.

À Universidade Federal de Pernambuco, pela possibilidade de cursar uma pós graduação gratuita e de qualidade.

RESUMO

Medicamentos são recursos terapêuticos essenciais na manutenção e restabelecimento da saúde. Para que um medicamento consiga alcançar seu objetivo que é o efeito farmacológico desejado, ele necessita passar por processos farmacocinéticos tais como absorção, distribuição, metabolização e excreção. Sabe-se que esse efeito pode ser alterado por a presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental, tal alterações são conhecidas como interações medicamentosas. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre interações medicamentosas que resultam da administração de medicamentos com sucos de frutas, seus desfechos clínicos e o seu impacto na saúde . Os dados foram obtidos a partir de uma pesquisa em diferentes bancos de dados no período de dezembro de 2019 a fevereiro de 2020. O método utilizado no estudo incluiu as cinco etapas para o desenvolvimento de uma revisão integrativa: identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e por fim apresentação. As bases de dados escolhidas foram MEDLINE, Cochrane Libray e Scopus e os descritores utilizados consistiram em interações medicamentosas, suco de frutas, citocromo p450, estudos clínicos e farmacocinética, bem como seus correspondentes em inglês e espanhol. Após revisão ficou evidente a existência de um número significativo de interações, identificadas a partir principalmente de estudos pré clínicos alguns clínicos. Diferentes compostos presentes nos sucos das frutas podem promover inibição ou indução do metabolismo pela atividade no citocromo p450, principalmente o CYP3A4, levando ao aumento ou diminuição do metabolismo logo alterando a biodisponibilidade dos fármacos e possivelmente seu efeito terapêutico. O suco de toranja consiste no suco mais comumente abordado, por ser consolidado como forte inibidor de metabolismo, outros sucos também são demonstrados. A possibilidade de falha terapêutica como resultados destas interações é provável. Farmacêuticos e profissionais de saúde devem educar adequadamente os pacientes sobre possíveis interações, logo essa revisão é de suma importância para educação tanto de profissionais como de pacientes e abre a visibilidade para que estudos sejam realizados com sucos tropicais.

Palavras-chave: Interações medicamentosas. Suco de Frutas. Citocromo p450. Estudos Clínicos. Farmacocinética.

ABSTRACT

Drugs are essential in maintaining and restoring health, as they are great therapeutic devices. For a drug to achieve its goal, which is the desired pharmacological effect, it needs to undergo pharmacokinetic processes such as absorption, distribution, metabolism and excretion. It is known that this effect can be altered by the presence of another drug, food, drink or some environmental chemical agent, such alterations are known as drug interactions. The aim of this study was to carry out an integrative review of the literature on drug interactions that result from the administration of medicines with fruit juices, their clinical outcomes and their impact on health. The data were obtained from a search in different databases from December 2019 to February 2020. The method used in the study included the five steps for the development of an integrative review: problem identification, literature search, data evaluation, data analysis and finally presentation. The databases chosen were MEDLINE, Cochrane Libray and Scopus and the descriptors used consisted of drug interactions, fruit juice, cytochrome p450, clinical studies and pharmacokinetics, as well as their correspondents in English and Spanish. a significant number of interactions, identified mainly from some clinical pre-clinical studies. Different compounds present in fruit juices can promote inhibition or induction of metabolism by activity in citrochrome p450, especially CYP3A4, leading to an increase or decrease in metabolism, soon changing the bioavailability of drugs and possibly their therapeutic effect. Grapefruit juice is the most commonly used juice, since it is consolidated as a strong metabolism inhibitor, other juices are also demonstrated. The possibility of therapeutic failure as a result of these interactions is likely. Pharmacists and health professionals must properly educate patients about possible interactions, so this review is of paramount importance for educating both professionals and patients and opens up the visibility for studies to be carried out with tropical juices.

Keywords: Drug interactions. Fruit Juice. Cytochrome p450. Clinical Studies. Pharmacokinetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Distribuição das combinações de descritores de acordo com as bases de dados. Recife,2020 -----	30
Figura 1 - Representação da 2ª etapa da RI: Processo de busca e amostragem. Recife,2020 -----	32
Figura 2 - Esquema de revisão integrativa realizado na presente pesquisa, adaptado de modelo elaborado por Silva (2011). Recife, 2020 -----	34
Figura 3 - Distribuição em porcentagem da produção científica dos países sobre interações medicamentosas com sucos de frutas indexada nas bases de dados MEDLINE, Cochrane Library,Scopus e Embase -----	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sucos de frutas discutidos nesta revisão, sua nomenclatura e vias de interação e fármacos envolvidos -----	37
Tabela 2 – Exemplos de interações entre diferentes sucos e medicamentos, com possíveis repercussões na farmacocinética -----	39
Tabela 3 – Mecanismos de Interações farmacocinéticas significativas entre suco de frutas e alguns medicamentos -----	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de de Vigilância Sanitária

AND - Operador booleano

ATP - Adenosina Trifosfato

AUC - Área sob Curva

CYP - citocromo

cl- Clearance

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Agência Regulatória Americana - Food and Drug Administration

L - Litro

MEDLINE -Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

mL - mililitros

min - Minutos

OR - Operador booleano

pH - Potencial hidrogeniônico

P-gp- - Glicoproteína transportadora de membrana

PBE - Prática Baseada em Evidência

RI - Revisão Integrativa

OATP - Polipeptídeos transportadores de ânios orgânicos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	FARMACOCINÉTICA.....	15
3.1.1	Absorção	15
3.1.2	Distribuição	16
3.1.3	Metabolismo	17
3.1.4	Excreção	18
3.2	FAMÍLIA CITOCROMO P450.....	19
3.3	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	20
3.4.1	Mecanismos de interações medicamentosas.....	21
3.4.2	Interações medicamento – alimentos	21
3.4.2.1	Interações fármacos e sucos de frutas.....	213
3.5	FARMACOCINÉTICA E ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTO - ALIMENTO	26
3.6	REVISÃO INTEGRATIVA: O MÉTODO.....	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1	PRIMEIRA ETAPA – IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA.....	28
4.2	SEGUNDA ETAPA – BUSCA NA LITERATURA	28
4.3	TERCEIRA ETAPA – AVALIAÇÃO DE DADOS.....	32
4.4	QUARTA ETAPA – ANÁLISE DE DADOS	33
4.5	QUINTA ETAPA – APRESENTAÇÃO DE DADOS	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
5.1	DADOS RELACIONADOS AOS ARTIGOS	35

5.2	CATEGORIAS TEMÁTICAS – INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS E SUCOS DE FRUTAS	37
5.3	MECANISMO DE INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS	42
5.4	FATORES RELEVANTES AO APARECIMENTO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE SUCOS E MEDICAMENTOS	44
6	CONCLUSÕES.....	45
7	PERSPECTIVAS.....	46
	<u>REFERÊNCIAS.....</u>	47
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DE REVISÃO INTEGRATIVA	56
	APÊNDICE B– ARTIGOS UTILIZADOS NA REVISÃO INTEGRATIVA	58
	APÊNDICE C– QUADRO DE VISUALIZAÇÃO DE DADOS	63

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos são recursos terapêuticos fundamentais utilizados na prática médica. Contudo, a resposta clínica pode variar consideravelmente quando outra substância é consumida concomitantemente. Alimentos e medicamentos são frequentemente utilizados em conjunto, visto que vincular um evento regular como a ingestão de alimentos com a administração dos fármacos pode melhorar a adesão do paciente ao regime de tratamento proposto. Entretanto certos alimentos têm o potencial de interagir com fármacos, alterando sua biodisponibilidade (REDDY et al., 2011). As interações decorrentes da coadministração de medicamentos com alimentos podem ser do tipo farmacocinética ou farmacodinâmica. No primeiro caso observa-se modificação na absorção, distribuição, metabolismo ou a excreção do fármaco, alterando, assim, a concentração do fármaco no sangue e/ou local de ação. Já a interação farmacodinâmica é decorrente de alterações nas interações com receptores envolvidos na resposta terapêutica (DRESSER et al., 2000).

Diversos alimentos podem influenciar o metabolismo e o transporte das drogas, resultando em interações medicamentosas clinicamente importantes. Essas interações representam um aspecto crítico da farmacoterapia, com fortes impactos na resposta terapêutica aos medicamentos (OHKUBO et al., 2017).

A interação mais comum entre alimentos e medicamentos, é a interação farmacocinética, que por sua vez pode alterar as concentrações do medicamento, o que pode ocasionar em efeitos subterapêutico ou tóxico (MANNEL 2004). Ressalta-se na literatura, a influência dos alimentos, inclusive sucos de frutas, no metabolismo dos fármacos que é mediado por uma família de enzimas oxidantes conhecidas como citocromo P450 (CYPS) (KOZIOLEK et al., 2019) A inibição destes sistemas tem como consequência um aumento significativo da biodisponibilidade dos medicamentos e pode ocorrer tanto a nível pré-sistêmico quanto sistêmico. Já a ativação resulta em efeito oposto, ou seja, redução da biodisponibilidade (WASON, DIAGICINTO, DAVIS 2012).

Os sucos de frutas mostraram-se capazes de inibir as enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos podendo elevar concentrações sanguíneas das drogas coadministradas, resultando em interações entre fármacos com efeitos potencialmente adversos (BAILEY 2010) Vários sucos foram relatados por causarem interações farmacocinéticas *in vivo* como toranja (DRESSER et al., 2000) e romã (HOLBERG et al., 2015).

O sucesso da terapia medicamentosa está relacionado a fatores como mecanismo de

ação, adesão terapêutica e níveis plasmáticos adequados (HIGASHIKAWA et al., 1999). Sabe-se da existência de interações medicamentosas, tanto com fármacos quanto com alimentos, porém é necessário um maior conhecimento para evitar que tais interações não ocasionem efeitos adversos nem desfechos clínicos desagradáveis, desta forma este estudo visou revisar a literatura de forma a fim de verificar a ocorrência das interações medicamentosas entre os mais diversos fármacos e o sucos de frutas, como também os tipos de estudos clínicos e pré clínicos envolvidos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão integrativa da literatura que possibilite a avaliação das interações medicamentosas com suco de frutas a partir da indução ou inibição de enzimas do citocromo P450 em estudos pré clínicos e clínicos, indentificando os principais conceitos científicos e impactos clínicos abordados

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer o impacto dos mais variados sucos na farmacocinética dos medicamentos;
- Fornecer embasamento científico sobre interações medicamentos alimentos para demais estudos posteriores;
- Incorporação da aplicabilidade dos resultados encontrados a partir da revisão na prática de farmácia clínica e assistência farmacêutica, permitindo a formulação de estratégias de gerenciamento dessas interações.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética constitui uma ciência que utiliza modelos matemáticos para descrever a evolução do fármaco e seus metabólitos no organismo (RUIZ-GARCIA et al., 2007). Especificamente, é a ciência que estuda a evolução de processos como absorção, distribuição, metabolismo (VANAJA et al., 2013) e excreção do fármaco o seu perfil de disposição, que pode ser influenciado por várias condições como (gênero, espécie, idade, doença, alimentos e outros fármacos) (FAN et al., 2014).

3.1.1 Absorção

Esse processo abrange a transferência do fármaco do local de administração para a circulação sanguínea, de forma que este atravessa barreiras biológicas constituídas por células delimitadas por membranas plasmáticas. A absorção pode ocorrer por transporte ativo ou por difusão (BLOT et al., 2014).

A forma farmacêutica e a via de administração dos medicamentos delimitam o seu local de absorção, por exemplo fármacos administrados via oral são absorvidos principalmente no intestino delgado, devido a sua grande superfície de absorção e ao débito sanguíneo elevado (LAKSITORINI et al., 2014).

Posteriormente a permeação intestinal, as moléculas do fármaco atingem a veia porta e são direcionadas ao fígado onde sofrem o processo de biotransformação de primeira passagem antes de alcançarem a circulação sistêmica (BRESSLER E BAHL, 2003). Uma porção do fármaco pode ser perdida durante o seu processo de absorção, logo define-se biodisponibilidade a fração de fármaco que realmente atinge a circulação sistêmica de forma inalterada (VAN DEN ANKER et al., 2018).

O processo de absorção é influenciada por propriedades físico-químicas da substância como por exemplo, a solubilidade, pKa, tamanho de partículas dos fármacos assim como também o estado fisiológico e patológicos do indivíduo pode interferir, gravidez, idade, doença renal e hepática são importante exemplos (LEBLANC et al., 1997).

A via de administração e formas farmacêuticas também influenciam diretamente a absorção. Fármacos administrados por via oral sofrem biotransformação por ação de enzimas da mucosa intestinal e do fígado, reduzindo sua biodisponibilidade. Fármacos administrados

por via endovenosa não necessitam de absorção visto que caem diretamente na circulação sistêmica (LUCIA et al., 2016)

3.1.2 Distribuição

Uma vez disponível na corrente sanguínea as moléculas do fármaco podem ser distribuídas nos fluidos intersticial e intracelular de diversos tecidos. A grau de distribuição dependente das propriedades físico-químicas do fármaco, como solubilidade, constante de acidez e coeficiente de partição óleo-água, além das características do tecido como pH, vascularização, existência de infecção. A distribuição também pode ser afetada pelo grau de ligação com proteínas plasmáticas como albumina no caso de fármacos de caráter ácido ou neutro e α 1-glicoproteína no caso de fármacos de caráter básico (LEBLANC, 1997). A fração do fármaco que não se liga a estas proteínas se difunde pelo espaço extravascular e pelos tecidos, exercendo ações farmacológicas e sendo metabolizada e excretada (TOUTAIN et al., 2010).

O débito cardíaco, o fluxo sanguíneo regional, a permeabilidade capilar e o volume do tecidual determinam a taxa de distribuição de fármaco para os órgãos, quanto mais perfundido o órgão mais rápida a fração do fármaco que ele recebe. Para fármacos lipossolúveis, a etapa limitante do processo de distribuição é a irrigação sanguínea, já que atravessam com facilidade a membrana biológica. Fármacos menos lipossolúveis e ionizados no pH do plasma, a difusão através das membranas biológicas é a etapa que limita a distribuição (RAMOS et al., 2007).

O volume aparente de distribuição (Vd) é o segundo parâmetro farmacocinético fundamental ao estudar os processos de disposição de fármacos. Consiste na razão entre a concentração do fármaco no corpo e a concentração do fármaco na matriz (sangue ou plasma). Esse volume não se refere obrigatoriamente a um volume fisiológico identificável, mas sim ao volume de fluido necessário para conter todo o fármaco no corpo na mesma concentração medida no sangue/plasma. Fatores como idade, peso, tamanho corporal e variações genéticas ligadas ao indivíduo como doenças provenientes de mutações nos genes transcritores de proteínas como albumina, também afetam à distribuição (SILVA, 2010).

3.1.3 Metabolismo

A metabolização de fármacos consiste em reações catalisadas por enzimas e são divididas em duas fases: reações de fase I e de fase II. As reações de fase I englobam oxidação, redução e hidrólise. As reações de fase II compreendem reações de conjugação, são elas glicuronidação, sulfatação, acilação, metilação e a formação de produtos de conjugação (GOLAN et al., 2008). Diversos órgãos atuam nestas fases como pulmão, rins, intestino, pulmões, pele e cérebro, contudo o fígado é o principal órgão responsável pelo processo de metabolização (LUCIA et al., 2016).

O fígado e o intestino possuem um grupo de hemoproteínas oxidativas, conhecidas como citocromo P450 (CYP450) envolvidas nas reações de biotransformação de fase I. As enzimas responsáveis pelas reações de fase II são: uridina difosfoglucuronosil transferase (UGT), glutatona S- transferase (GST), N-acetil transferase (NAT) e sulfotransferase (ST) (ASHA & VIDYAVATHI, 2010). A biotransformação pode gerar inativação de determinado fármaco, quando seu metabólito não possui atividade farmacológica, como é o caso dos barbitúricos e da fenitoína ou ativação, quando o metabólito ativo é responsável pela atividade como a ciclofosfamida, ou potencialização, em que o fármaco possui uma atividade farmacológica (ácido acetilsalicílico) intrínseca e é biotransformado em um metabólito com as mesmas propriedades, porém com maior potência (STORPIRTIS et al, 2011).

Metabolismo representa todas as alterações na estrutura química que os fármacos sofrem no organismo, geralmente por processos enzimáticos. Nem sempre os fármacos administrados sofrem metabolização total. Dependendo do fármaco, este pode ser excretado parcialmente ou quase na totalidade sem qualquer modificação na sua estrutura química (LUCIA et al., 2016).

O fígado é órgão principal responsável pelo metabolismo de substâncias, sejam exógenas ou endógenas (BUXTON, 2011). A compreensão do destino metabólico de um fármaco é essencial e obrigatório para garantir sua segurança e efetividade terapêutica (ZIENTEK, 2015).

Os estágios do metabolismo são denominados Fase I, Fase II, porém considerada-se também a influência do sistema de transporte dos metabólitos e fármacos realizados através de membranas celulares, a partir de transportadores de membrana. Inúmeras enzimas estão envolvidas nos processos constituintes destas fases (STORPIRTIS et al., 2011)

O sistema enzimático envolvido nestas reações de Fase I são compostos pelo citocromo P450, definido como um conjunto de isoenzimas que promove reações de oxidação e são classificadas de acordo com a homologia da sequência de seus aminoácidos em famílias,

subfamílias e isoformas, como a CYP3A4 – família 3, subfamília A, isoforma 4 (HISAKA et al., 2014). assim como fármacos sintéticos empregados na prática clínica, produtos naturais também são metabolizados predominantemente pelas enzimas do CYP450 (MOREIRA et al., 2016).

A administração concomitante dessas substâncias com medicamentos, ambos metabolizados pela mesma via podem levar às severas interações medicamentosas. Com isso, é importante a compreensão das vias de metabolização no sentido de prever interações fármacos-produtos naturais (BRANTLEY et al., 2014).

O metabolismo de Fase II constitui etapa real de eliminação do substrato no qual uma estrutura polar (ex: ácido glicurônico) é incorporada à substância inicial, a maioria dos metabólitos gerados não são biologicamente ativos (LUCIA et al., 2016).

Transportadores de membrana como a glicoproteína P (P-gp) e polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP) tem a capacidade de alterar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção das classes distintas de drogas, através dos seus mecanismo de influxo e efluxo, portanto a biodisponibilidade dos fármacos pode ser afetada significadamente (AN et al., 2015). Uma variedade de fármacos e alimentos possuem ação moduladora desses transportadores, contribuindo para alteração no metabolismo e excreção de fármacos e o surgimento de interações medicamentosas (TANAKA et al., 2013).

O FDA recomenda que se um determinado fármaco for afetado por pelo menos de 25% em sua concentração, um estudo aprofundado sobre as vias de metabolização e eliminação devem ser realizadas a fim de entender o impacto clínico, possíveis interações medicamentosas, farmacogenômica, entre outros fatores relacionados (BRESSLER & BAHL, 2003).

3.1.4 Excreção

Os fármacos são eliminados do organismo inalterados ou na forma de metabólitos. Órgãos de excreção, excluindo os pulmões, eliminam compostos polares de modo mais eficiente que substâncias altamente lipossolúveis. Estas não são prontamente eliminadas até serem biotransformadas em compostos mais polares. Substâncias que são excretadas a partir das fezes são em sua maioria administradas por via oral, não absorvidas ou ainda metabólitos secretados na bile no trato gastrointestinal.

Para a maioria dos fármacos e seus metabólitos, a principal via de eliminação é renal (SILVA, 2010). A excreção renal dos fármacos e seus metabólitos se faz por filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. Mudanças na função renal

prejudicam essa excreção e alteram tais processos de maneira distinta. (BOULLATA & LAUREM, 2012).

A filtração glomerular é um processo dependente de um gradiente de pressão, pelo qual passam os fármacos sob a forma livre, não ligados a proteínas plasmáticas, enquanto a secreção tubular ativa é um mecanismo de transporte mediado por carreadores que ocorre no túbulo proximal, em que o fármaco é transportado do plasma para o interior dos túbulos renais (LUCIA et al., 2016). O processo de reabsorção tubular passiva depende do pH do meio, sendo possível para a forma não ionizada de eletrólitos fracos de caráter ácido ou básico (LEBLANC et al., 1997).

O parâmetro farmacocinético relacionado a eliminação de fármacos é o Clearance (CL), definido como o volume do plasma que contém a concentração do medicamento a ser eliminado por unidade de tempo. O CL juntamente com o volume de distribuição constituem os parâmetros farmacocinéticos fundamentais na elaboração de um regime terapêutico racional para administração de fármacos em longo prazo. O CL do fármaco por diferentes órgãos é aditivo, compondo o CL sistêmico (BENNET et al., 2005). Este parâmetro, portanto, traduz o volume de plasma que é completamente eliminado do fármaco por unidade de tempo, sendo expresso em L/hora ou mL/min (SILVA, 2010).

3.2 FAMÍLIA CITOCROMO P450

O citocromo P450 representa uma família de enzimas responsável pela transformação oxidativa seja de moléculas endógenas ou exógenas, são as principais enzimas envolvidas nas reações de biotransformação, cerca de 75% dos fármacos disponíveis são metabolizados por enzimas pertencentes a essa família (AN et al., 2015).

As enzimas CYP450 são hemoproteínas, constituídas por um grupo prostético heme (protoporfirina IX) e uma apoproteína. São ligadas às membranas do retículo endoplasmático e predominantemente expressas no fígado, entretanto é possível encontrá-las na mucosa intestinal. Elas estão envolvidas em inúmeros processos metabólicos como hidroxilação alifática e aromática, N-desalquilação entre tantos outros (WANG et al., 2015).

A família CYP é composta por inúmeras famílias designadas por números (CYP -1,-2,-3, etc.) e estas são subdivididas em subfamílias indicadas por uma letra maiúscula (CYP2C, CYP2D, CYP3A). O número arábico entre as letras corresponde a identificação de um gene individual (CYP 3A4). Os fenótipos do metabolizador são resultantes das variabilidades genéticas (polimorfismos) herdados (MARTIGNONI et al., 2006). Variações das CYPS que

metabolizam os medicamentos de forma mais lenta ou mais rápida que o habitual são ocasionadas por a presença de polimorfismos genéticos elucidados e que ainda permanecem em estudos contínuos, por ser um campo de vasta variabilidade.

A subfamília CYP3A é envolvida na biotransformação de aproximadamente 50% de todos os fármacos atualmente utilizados. Essas enzimas apresentam uma variada especificidade de substrato, logo podem ser inibidas ou induzidas por diversos xenobióticos como fármacos, alimentos e compostos naturais (MARTIGNONI et al., 2006).

O CYP3A4 é o CYP mais susceptível a interações medicamentosas tanto por inibição quanto por indução enzimática, além de ser o mais abundante no fígado e intestino delgado humano (KARKAMAR et al., 2015).

A inibição enzimática reduz a metabolização, ocasionando uma maior concentração de fármaco na sua forma ativa, logo pode resultar em problemas de segurança e toxicidade especialmente em fármacos com janela terapêutica estreita (HISAKA et al., 2014). As interações medicamentosas por inibição de enzimas P450 são mais comuns que ocasionadas por indução enzimática. Porém o resultado das interações por indução são significativos pois podem acarretar diminuição na concentração dos fármacos e comprometer sua efetividade terapêutica (BJORNSSON et al. 2003).

Os estudos envolvendo CYPs são necessários para fornecer informações sobre medicamentos ou alimentos que possam inibir ou induzir as enzimas e influenciar a biodisponibilidade dos fármacos (TANAKA et al., 2013)., visto que podem contribuir para os profissionais de saúde uma melhor orientação aos seus pacientes quanto o correto consumo de alimento associado a medicamentos metabolizados pelo sistema CYP 450.

3.3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os medicamentos são considerados a principal ferramenta terapêutica para recuperação e manutenção das condições de saúde da população (VIEIRA, 2009), o sucesso farmacoterapêutico é alcançado quando tais medicamentos são seguros e efetivos, isto é que seus benefícios superam os riscos (MAHESWARAN 2012).

Define-se interação medicamentosa como uma resposta farmacológica ou clínica ocasionada pela combinação de dois ou mais medicamentos que difere da resposta individual de cada fármaco. Interações também ocorrem da associação com alimentos e suplementos alimentares (OGA E BASILE, 1994).

Interações medicamentosas tem grande impacto clínico na segurança dos pacientes,

pela possibilidade de causar efeitos terapêuticos indesejáveis em pacientes recebendo terapia medicamentosa múltipla (MURTAZA et al., 2016).

3.3.1 Mecanismos de interações medicamentosas

Os possíveis mecanismos de interação podem ser classificados em duas categorias. A primeira categoria envolve alterações farmacocinéticas, logo modificação na absorção, distribuição, metabolismo ou na excreção do fármaco, alterando a concentração do fármaco ativo no sangue e/ou seu sítio de ação. As interações farmacodinâmicas resultam em ampliação ou redução do efeito esperado do fármaco e são decorrentes de modificações na ligação com os receptores moleculares envolvidos na resposta terapêutica (DRESSER et al., 2000).

As interações farmacocinéticas são as mais comuns entre medicamentos, alimentos, fitoterápicos e sucos de frutas ocorrem nos processos em que o fármaco sofre no organismo e podem modificar a biodisponibilidade a partir da indução ou inibição do seu metabolismo resultando em um efeito subterapêutico ou tóxico (BAILEY et al., 2013).

Interações no processo de absorção ocasionam redução ou aumento da quantidade de fármaco absorvido e também interferem na velocidade de absorção causando diminuição ou aumento da intensidade do efeito terapêutico (MOULY et., al 2017). Tais interações também podem ser a nível de metabolização, quando os compostos químicos presentes nos medicamentos, alimentos, sucos de frutas e suplementos são ingeridos podem interagir com enzimas e modificar o metabolismo dos fármacos resultando em alterações na biodisponibilidade do medicamento (ABDELKAWY et al., 2016). Esses compostos, podem induzir ou inibir enzimas responsáveis pelo metabolismo oxidativo pertencentes ao citocromo P450 (CYP) principal sistema utilizado para metabolismo de medicamentos no organismo, dessa forma pode-se observar a exacerbação dos efeitos farmacológicos, surgimento de efeitos adversos normalmente não esperados e falha terapêutica como resultado dessas interações a nível de metabolismo (PELUSO et al., 2015).

3.4.2 Interações medicamento – alimentos

Interações medicamento alimento consiste em uma interação de componente químico estrutural de um medicamento com outro componente químico presente em um alimento alterando as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento , podendo influenciar na resposta terapêutica (BUSHRA et al., 2011).

Os mecanismos destas interações relacionam-se principalmente com a constituição físico-química dos fármacos e dos alimentos envolvidos. Os efeitos dos alimentos na biodisponibilidade dos medicamentos podem ter consequências clínicas significativas, desde toxicidade até falha terapêutica (OTLES & SENTURK, 2016). Os alimentos alteram a biodisponibilidade dos medicamentos por vários mecanismos, tais como: atraso no esvaziamento gástrico, estimulação do fluxo biliar, alteração do pH gastrointestinal, aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico, alteração na atividade de enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, interação físico-química com a forma ou dosagem de medicamento (SAMANO & MÉNDEZ, 2011).

A maioria dos fármacos e dos alimentos são absorvidos pelo intestino delgado. As interações fármaco alimentos podem alterar essa absorção por meio da redução do tempo de esvaziamento do trato digestório, pela formação de quelatos, originados a partir de reações entre cátions metálicos, presentes na matriz dos alimentos com fármacos. (BOULLATA & LAUREM, 2012).

A distribuição dos medicamentos pode ser afetada pelos alimentos de tal forma que alguns nutrientes ingeridos podem deslocar o fármaco das suas ligações as proteínas plasmáticas, sabe-se que alguns medicamentos dependem dessa ligação às proteínas para chegar ao seu sítio de ação e promover o efeito terapêutico desejado (MAHAN et al., 2012). A redução de proteínas plasmáticas por uma deficiência no estado nutricional também pode contribuir para o aparecimento dessas interações (AMORIM, 2010).

Alimentos como frutas, vegetais, bebidas alcoólicas, chás e ervas, consistem em misturas químicas complexas que podem alterar o metabolismo de medicamentos, através da inibição ou indução da atividade de enzimas metabolizadoras como a CYP3A4 (FRAGOSO & ESPARZA, 2013). A excreção renal de fármacos e nutrientes também pode ser alterada, fármacos podem formar complexos insolúveis com nutrientes dificultando sua eliminação do organismo, assim como podem interferir na reabsorção tubular de certos nutrientes (PRONSKY, 2005).

A interação entre fármacos e alimentos é um problema de forte relevância na prática clínica devido às potenciais alterações nos efeitos esperados para os medicamentos. (OLIVEIRA et al., 2013). O potencial para induzir este tipo de interação é elevado, uma vez que os medicamentos são na sua grande maioria administrados por via oral (COSTA & NASCIMENTO, 2012) e podem ser veiculados com alimentos, sucos e chás.

3.4.2.1 Interações fármacos e sucos de frutas

Os sucos são bebidas bastante consumidas pelos próprios benefícios percebidos à saúde (CHEN et al., 2018) é comum veicular fármacos a sucos de frutas no momento de sua administração. Portanto se faz necessário fornecer informações sobre possíveis interações medicamentosas que venham a ocorrer entre estes sucos e fármacos e o risco dessa administração concomitante (ISHIGURU et al., 2019).

A atenção aos sucos de frutas iniciou-se em 1989 quando foi demonstrado que o suco de toranja podia interagir com felodipina aumentando significadamente sua biodisponibilidade (BAILEY 1989) a partir do efeito do suco nas enzimas do citrcromo p450. Diversos medicamentos como antihipertensivos (BAILEY et al., 1998) , ansíolíticos (HOLMBERG et al., 2013), antiagregantes plaquetários (ABDLEKAWY et al., 2017), antiretrovirais (CULM-MERDEK et al., 2006) entre outros podem interagir com suco de toranja e grande parte dessas interações podem ter efeitos adversos graves (HANLEY et al., 2011). Não é recomendado a ingestão de suco de toranja junto a medicamentos (BRESSLER 2006).

Na literatura científica, são descritas inúmeros sucos de frutas que podem interagir com fármacos, vários autores investigaram os ingredientes dos sucos com potencial para interagir com fármacos, entre eles alguns metabólitos secundários com flavonóides como (quercetina, hesperidina, nariginina) cumarinas (bergamotina e bergaptol) (ABDLEKAWY et al., 2016), (BAILEY et al., 2017), (CHEN et al., 2018), (FARKAS., et al 2007) (DE CASTRO et al. 2006) (DUCHARME et al., 1995) terpenóides; alcalóides; saponinas esteróides presentes nas mais diversas frutas, podem atuar como inibidores na atividade de enzimas envolvidas no metabolismo dos medicamentos (FELTRIN & SIMOES 2019).

Suco de Toranja

A ação do suco de toranja na farmacocinética dos medicamentos foi descrita em 1989, descoberta acidentalmente após examinar o efeito do etanol na ação do felodipino, um bloqueador de canal de cálcio. O suco de toranja foi utilizado a fim de mascarar o sabor do etanol, mas os resultados demonstraram que a concentração de felodipino no plasma sanguíneo aumentou na presença do suco pela inibição do metabolismo do fármaco (BAILEY, 1989).

Como o suco de toranja demonstrou inibir significativamente a atividade do CYP3A4, tanto no intestino quanto no fígado, reduzindo assim o metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade de vários medicamentos administrados por via oral é acentuadamente

aumentada (BAILEY et al., 2013). A composição fitoquímica da fruta pode justificar essas interações, a exemplo das furanocumarinas que são metabolizadas pelo CYP3A4 para intermediários reativos que se ligam covalentemente ao sítio ativo da enzima, causando uma inativação e inibição irreversível (BAILEY et al., 1997).

Interações entre o suco de toranja com mais de 85 fármacos de diversas classes terapêuticas já foram demonstradas (BAILEY et al., 2013). Essas interação aumentam a concentração sistêmica dos medicamentos através da inibição do seu metabolismo (WILKINSON, 2005). O suco de toranja interage com estatinas, potencializando seu efeito terapêutico (DUCHARME et al., 1995) por aumentar suas concentrações plasmáticas resultando em redução significativa do colesterol por lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (LEE et al., 2016), outro fármaco afetada pela toranja é a amiodarona, o aumento da sua concentração plasmática excede os valores considerados terapêuticos, e podem resultar em consequências clínicas significativas na atividade antiarrítmica e nas propriedades eletrofisiológicas do fármaco (LIBERSA et al., 2001). Não apenas agentes cardiovasculares são afetados pelo suco de toranja como diversos outros medicamentos estão descritos tais como agentes antineoplásicos (YIN et al., 2010) e também imunossupressores como ciclosporinas (EDWARDS et al., 1999).

Suco de Laranja

Verificou-se que as frutas cítricas contribuem para quase metade da ingestão total de frutas (TORAL et al, 2006). Estudos demonstram que extratos de laranja do tipo sevilla reduzem a atividade da glicoproteína-p, o principal transportador de medicamentos, logo interagindo com medicamentos que dependem predominantemente dessas enzimas ou transportadores metabolizadores (MALHOTRA, 2001).

Ensaios observaram que o suco de laranja reduz as concentrações de alisquireno mediada pelo transportador OATP2B1, logo é viável e mais seguro evitar a ingestão concomitante de suco de laranja com o alisquireno (TAPANINEN, 2011).

Outro fármaco afetado é o celiprolol, o suco de laranja reduz significadamente a biodisponibilidade do medicamento (LILJA, 2004), as concentrações são tão substancialmente diminuídas que essa interação apresenta relevância clínica, a explicação plausível é a composição fitoquímica do suco com flavonoides como a hesperidina que contribui predominantemente para inibição do OATP2B1 (SHIRASAKA et al., 2013).

Suco de Uva

Efeito do suco de uva na atividade do sistema P450 foi avaliado *in vitro*, o sumo da uva roxa inibem a atividade enzimática do CYP3A4 e na glicoproteína P intestinal. Este suco tem propriedade de alterar a farmacocinética da ciclosporina, diminuindo em 30% AUC e a C_{max} em 28%, reduzindo assim a concentração plasmática por alterar a biodisponibilidade mesmo sem alterar o tempo de meia vida e eliminação do fármaco, logo ingestão do suco de uva deve ser evitada para que os níveis do fármaco não fiquem abaixo da janela terapêutica (OLIVEIRA FREITAS, 2010).

Suco de Romã

A romã é bastante utilizada na medicina popular na prevenção de doenças cardiovasculares (BASU & PENUGONDA 2009). Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram o potencial inibitório no metabolismo mediado pela CYP3A em humanos (KHUU 2013). Outros estudos também evidenciaram a inibição de outra enzima, a CYP2C9, porém sem alteração na farmacocinética dos fármacos utilizados em estudo (HANLEY, 2012). Contudo comparando ao suco de toranja, o suco de romã não prejudicou a depuração do midazolam por via oral ou intravenosa em indivíduos saudáveis, o C_{máx} e AUC não foram alterados (FARKAS et al., 2007) logo o efeito inibitório sobre a metabolização de fármacos deste suco ainda permanece um tanto controverso.

Suco de Tomate

O suco de tomate foi relatado como um inibidor da CYP3A4, baseado em mecanismos semelhantes ao suco de toranja (SUNAGA, 2012). O midazolam, substrato da CYP3A4 quando administrado juntamente ao suco de toranja tem um aumento de 28% na AUC quando administrado com suco de tomate tem suas concentrações plasmáticas aumentadas representadas por aumento de 22% de AUC (OHKUBO et al., 2017) porém se faz necessário mais estudos para verificar se essa alteração na farmacocinética é significativa.

3.5 FARMACOCINÉTICA E ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTO - ALIMENTO

A farmacocinética estuda a variação da concentração do fármaco no organismo em função do tempo (DERENDORF & HOCHHAUSM 1995). Para obter resposta terapêutica adequada, o fármaco necessita ser absorvido, distribuído e metabolizado, as interações medicamentosas podem influenciar na concentração plasmática do fármaco e interferir nesses processos, como também desencadear efeitos adversos (SMITH et al. 1996).

Segundo DIPIRO (2010) inúmeros interferentes presentes nos sucos de frutas podem ocasionar interações medicamentosas. Contudo a maioria dos estudos de interações entre sucos e fármacos disponíveis na literatura foram realizados nos Estados Unidos e Europa com frutas preponderantes dessas regiões, portanto se faz necessário o desenvolvimento de estudos similares envolvendo frutas típicas brasileiras como caju, acerola, seriguela, cajá entre outras, a fim de identificar interações medicamentosas e possibilitar um planejamento farmacoterapêutico mais seguro ao paciente (BLOT et al., 2014).

3.6 REVISÃO INTEGRATIVA: O MÉTODO

Na Prática Baseada em Evidências (PBE), existe a necessidade de produção de métodos de revisão de literatura, os quais possibilitem a busca, avaliação crítica e síntese das evidências disponíveis sobre o assunto investigado. Entre estes métodos, estão a revisão sistemática e a integrativa (RI) (WHITTEMORE & KNAFL, 2005). Esses métodos de revisão objetivam reunir os conhecimentos sobre um tópico integrando e facilitando a dispersão destes assuntos (POLIT, 2011).

A RI é um método amplo de revisão literária, visto que permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, de modo a entender o fenômeno de interesse. A estrutura diversificada dos estudos de uma RI em conjunção com a multiplicidade dos objetivos dos mesmos tem o potencial de resultar em uma representação de conceitos complexos, teorias ou problemáticas da área da saúde (WHITTEMORE & KNAFL, 2005).

A elaboração de uma RI permite ao pesquisador reconhecer os autores mais importantes que abordam o assunto em questão, as áreas em que atuam e suas contribuições de maior relevância, possibilitando a distinção entre os dados científicos e atuações na prática (CAMPOS, 2005). Logo a RI, subsidia a elaboração de conceitos, desenvolvimento/revisão de teorias e contribui na aplicabilidade direta em práticas de saúde e elaboração de protocolos práticos de cuidados ao paciente (WHITTEMORE & KNAFL, 2005). Portanto esse método

facilita a tomada de decisão em relação a ações e intervenções que podem resultar em cuidados mais efetivos e eficientes (STETLER et al., 1998).

A fim de garantir o rigor metodológico necessário às RI, diversos teóricos trazem etapas a serem percorridas na execução desse tipo de estudo. WHITTMORE E KNAFL (2005) descreveram cinco etapas para uma RI: identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e por fim apresentação. Esta revisão segue essas cinco etapas.

É fundamental que os procedimentos empregados na RI sejam explicados de forma clara e concisa para permitir ao leitor avaliação da fidedignidade e confiabilidade do estudo (GALVÃO,2008).

Assim como em uma pesquisa convencional, a discussão dos principais resultados serão estruturados a fim de permitir uma avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão, identificar conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa observar os principais desfechos clínicos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa sobre a avaliação de interações medicamentosas entre fármacos e sucos de frutas através da inibição ou indução do metabolismo mediado pelo Citocromo p450 e o impacto clínicos dessas interações. Tal revisão foi conduzida seguindo as etapas sugeridas por Whitemore e Knafl (2005), a fim de reunir e sintetizar o conhecimento preexistente sobre a temática.

4.1 PRIMEIRA ETAPA – IDENTIFICAÇÃO DO PROBLEMA

Realizada identificação clara e precisa do tema de interesse, o qual foi proveniente da prática de farmácia clínica dos pesquisadores e a constante busca por conhecimentos sobre interações medicamentosas com alimentos e as consequências dessas interações na farmacocinética dos medicamentos. Nesse contexto surge o interesse por interações com sucos de frutas, o qual corresponde a um grande veículo administrado concomitante a fármacos.

Elaborou-se a seguinte questão norteadora: qual o impacto na farmacocinética dos medicamentos após serem administrados com sucos de frutas indutores/inibidores conhecidos do citocromo p450?

4.2 SEGUNDA ETAPA – BUSCA NA LITERATURA

Nesta etapa da revisão integrativa, com o objetivo de responder a questão norteadora, realizou-se procedimentos de busca na literatura via internet a fim de acessar as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Scopus, Cochrane Library e Embase.

A escolha destas bases foi realizada com finalidade de investigar a produção científica no campo da farmacocinética de forma geral, bem como avaliar os tipos de estudos de interações medicamentosas com alimentos especificamente com sucos mais publicados e seus respectivos resultados clínicos. Desta forma, procurou-se ampliar o âmbito da pesquisa, observando o delineamento de todos esses estudos, logo minimizando possíveis vieses nesta etapa do processo de elaboração da revisão integrativa (VASCONCELOS et al., 2011).

A base de dados MEDLINE foi escolhida, por ser a principal base de dados da área médica e de saúde produzida pela National Library of Medicine dos Estados Unidos (EUA). Indexa referências bibliográficas e resumos de aproximadamente 5.200 títulos de revistas da

área médica e biomédica publicadas nos EUA e em mais 70 países, desde 1966.

Scopus é a base de dados referencial da Editora Elsevier incluída por ser uma base de citações e referências bibliográficas de literatura científica revisada por pares, com cerca de 3.000 revistas indexadas desde 1983. Os títulos presentes vão desde títulos acadêmicos revisados por pares, a títulos de acesso livre, anais de conferências, séries de livros, patentes e páginas web de conteúdos científicos.

A Cochrane Library é um banco de dados que reúnem pesquisas em saúde principalmente revisões sistemáticas e metánaleses e seus resultados interpretados, tais artigos são importantes artifícios na medicina baseada em evidência.

A Embase é uma das maiores bases de dados disponível atualmente que indexa informações biomédicas e farmacológicas críticas para o desenvolvimento, reposicionamento e segurança de medicamentos, inclui cerca de 2.900 revistas exclusivas, atualização diária e abrange a mais importante literatura biomédica internacional desde 1947 até os dias de hoje e todos os seus artigos são indexados com precisão com o uso do Embase Indexing e Emtree®, da Elsevier.

Para localização dos artigos nas bases de dados escolhidas, foram selecionadas as palavras-chaves relacionadas ao tema : interações medicamentosas. Logo após a seleção, realizou-se consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao *Medical Subject Heandings* (MeSH), com objetivo de indetificar os descritores controlados. Em ambos os vocabulários, encontraram-se os seguintes descritores: interações medicamentosas, suco de frutas, citocromo p450 e farmacocinética, bem como seu correspondente em inglês e espanhol.

Com objetivo de combinar os descritores, nas diferentes estratégias de busca, utilizou-se o operador booleano OR, o que ampliou a busca sem que se obtivesse o resultado esperado, artigos que retratassem interações medicamentosas com sucos de frutas. Optou-se também pelo operador AND para combinar os descritores como demonstrado no quadro a seguir.

Quadro 1 – Distribuição das combinações de descritores de acordo com as bases de dados. Recife,2020.

BASE	Combinação				
MEDLINE/Pubmed	Drug Interactions	AND	Fruit Juice	AND	Cytochrome P450
Scopus	Drug Interactions	AND	Fruit Juice	AND	Cytochrome P450 Enzymes
Cochrane Library	Drug Interactions	AND	Fruit Juice	AND	Pharmacokinetics Risk Benefits
Embase	Drug Interactions	AND	Fruit Juice	AND	Pharmacokinetics Risk Assessments

A seleção dos artigos foi embasada não só na questão norteadora como nos critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de Inclusão:

- Artigos originais de pesquisa, revisões sistemáticas e metanálises disponíveis nas bases de dados: MEDLINE, Scopus, Cochrane Library e Embase.
- Artigos sem restrições de idiomas;
- Artigos sem restrições quanto ao ano de publicação;
- Artigos que retratassem interações medicamentosas entre medicamentos e sucos de frutas através da inibição/indução do metabolismo pela Citocromo P450.

Critérios de Exclusão:

- Artigos repetidos em mais de uma base;
- Monografias, dissertações, estudos de caso, resumos de congressos, teses e editoriais, manuais, livros e capítulos de livros;
- Artigos que apresentavam interações medicamentosas com alimentos e sucos de frutas, porém os sucos que não tinham influência nas enzimas do citocromo p450.

As estratégias de buscas utilizadas foram adaptadas para cada base de dados, visto que cada uma tem suas características específicas assim como seu acesso. Tanto a questão norteadora como os critérios de inclusão foram fundamentais para a busca a fim de manter a coerência e evitar as possíveis vieses.

A busca ocorreu de dezembro de 2019 a fevereiro de 2020, executada por uma pesquisadora principal e uma pesquisadora auxiliar que deu suporte na análise das buscas. A revisão foi feita aos pares, como recomendado no método de Stetler et al. (1998).

Na elaboração desta revisão, optou-se pela localização dos artigos publicados sobre o tema, independente do idioma e do ano de publicação dos mesmos. Realizou-se uma pré-seleção dos artigos localizados nas buscas efetuadas, por meio da leitura do título e do resumo, quando surgiram questionamentos em relação ao conteúdo do estudo, o artigo inicialmente foi pré – selecionado para leitura na íntegra, de modo a decidir quanto a inclusão ou não deste. Isso foi posto em prática por ambas pesquisadoras.

A pesquisadora principal e a de suporte realizaram buscas de dados separadamente, ao término essas procederam com a comparação dos resultados, foram selecionados os artigos que de imediato coincidiram nas duas buscas, descartados os que não seguiam os critérios de inclusão e foram excluídos em ambas as buscas. Quando houve divergência entre as pesquisadoras, estas revisaram novamente os artigos e após leitura e interpretação minuciosa, quanto a inclusão, estas entraram num consenso.

Uma vez finalizadas as estratégias de busca, a conferência dos artigos elegíveis para compor a amostra do presente estudo foi realizada.

A busca na base de dados MEDLINE, via portal Pubmed resultou em 194 resultados, os quais foram pré-selecionados 63 e descartados 131, visto que não obedeciam aos critérios de inclusão, a metodologia não estava concisa, tratavam de outro tipo de interações ou abordavam apenas a farmacogenômica do sistemas enzimáticos envolvidos nas interações, dos artigos pré selecionados foram avaliados apenas 27 artigos que se adequaram completamente ao objeto de estudo.

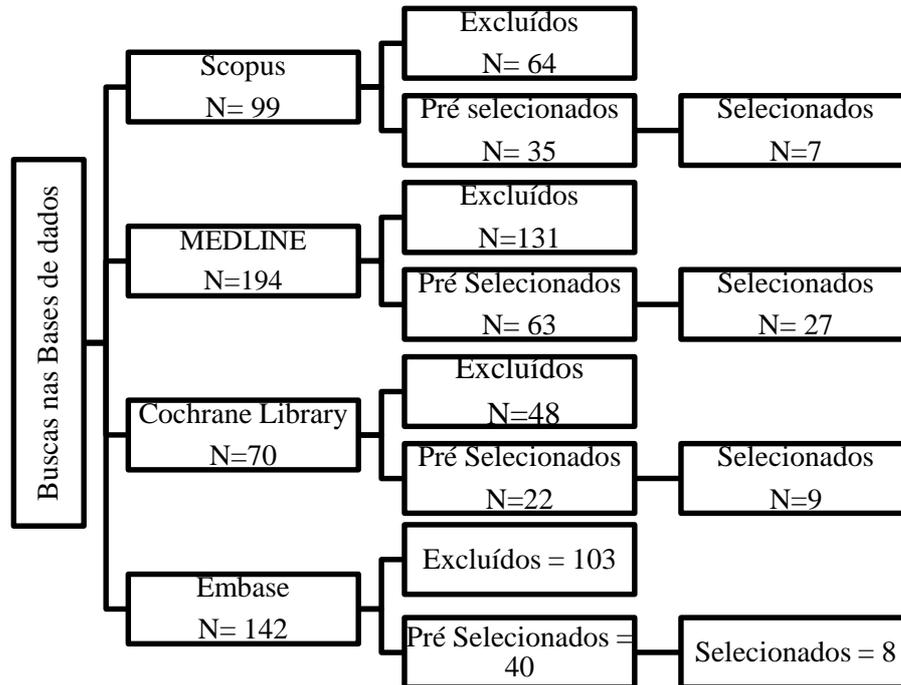
A busca na Cochrane Library resultou em 70 revisões encontradas, destas apenas 22 foram pré-selecionados e no final 9 avaliadas visto que estas atendiam integralmente aos critérios de inclusão e obtinha rigor metodológico esperado.

Na Embase, foram encontrados 142 artigos, dos quais 40 foram pré selecionados e após avaliação e tratamento de dados apenas 8 artigos foram incluídos nesta revisão.

Na base de dados Scopus, foram encontrados 99 resultados, pré-selecionados 35 artigos e descartados 64. Dos artigos selecionados apenas 7 preenchiam todos os critérios, apresentavam uma metodologia coerente.

Os artigos que apareceram indexados em ambas bases de dados, foram escolhidos na primeira base avaliada e nas bases seguintes descartados.

Figura 1 - Representação da 2ª etapa da RI: Processo de busca e amostragem. Recife,2020.



4.3 TERCEIRA ETAPA – AVALIAÇÃO DE DADOS

Após seleção dos artigos, prosseguiu com uma avaliação dos estudos incluídos nesta RI, com objetivo de classificar os estudos quanto ao delineamento de pesquisa, nível de evidência, bem como a formação das categorias temáticas a partir dos resultados de cada trabalho.

Nesta etapa é fundamental que o pesquisador determine procedimentos empregados nos estudos avaliados que permitam encontrar evidências relevantes, identificar os dados potencialmente expressivos nos estudos e as diferenças principais entre as pesquisas (COOPER,1989).

O objetivo prático dessa etapa é sumarizar e documentar, de forma concisa e fácil as informações-chaves de cada artigo incluído nessa RI. Logo, para melhor direcionamento da pesquisa, a coleta de dados é desempenhada mediante a aplicação de um instrumento de registro. Tal instrumento serve para facilitar o acesso e a recuperação de todas informações contidas nos artigos selecionados para a revisão.

O instrumento utilizado na avaliação dos estudos incluídos nessa RI esta disponível no Apêndice A. Segundo BROOME (1993) é importante disponibilizar aos leitores de um revisão integrativa o instrumento de coleta utilizado a fim de não comprometer a validação dos resultados e permitir a avaliação individual do método.

4.4 QUARTA ETAPA – ANÁLISE DE DADOS

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram discutidos, sintetizados e comparados com o conhecimento teórico, delimitando assim perspectivas para futuras pesquisas.

O processo de análise ocorreu a partir da elaboração de um quadro de visualizações de dados (Apêndice C) das fontes primárias a fim de identificar padrões, temas, relações, características metodológicas dos estudos (objetivo de investigação, tipo de amostra descrita e resultados evidenciados). Importante ressaltar que nesta etapa também foi interpretado o rigor metodológico dos artigos.

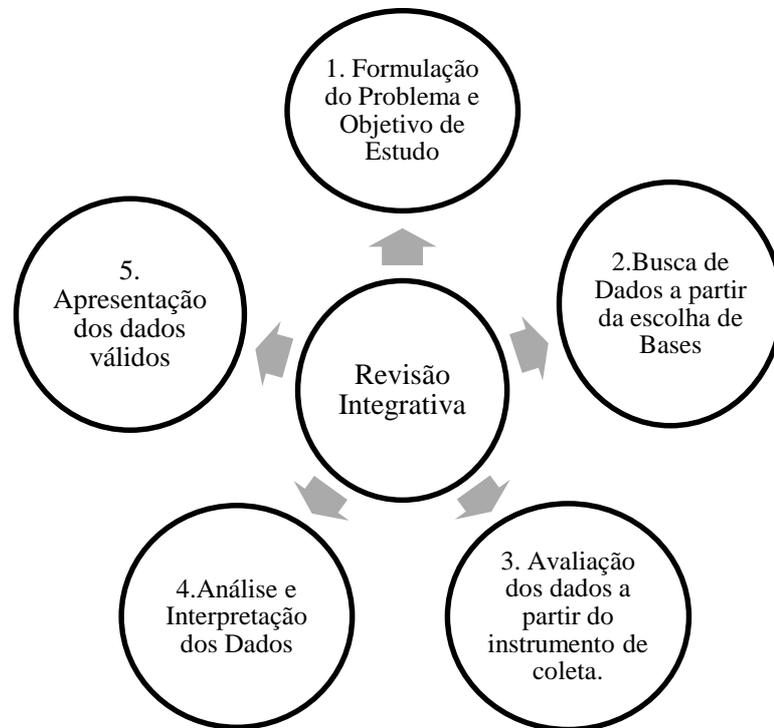
4.5 QUINTA ETAPA – APRESENTAÇÃO DE DADOS

A apresentação de resultados dessa revisões integrativas será publicadas em forma de tabelas ou gráficos. Não existe modelos específicos a serem seguidos (COOPER, 1989) porém é dever do pesquisador explicitar as possíveis lacunas e vieses da pesquisa através de uma análise criteriosa da metodologia empregada.

Optou-se nessa revisão por apresentar os resultados por meio de quadros com dados extraídos dos artigos selecionados, posteriormente foram estabelecidos categorias temáticas como: interações medicamentosas significativas precipitadas por sucos de frutas com base em ensaios pré clínicos e clínicos, mecanismos de interações farmacocinéticas entre sucos de frutas e fármacos, e fatores determinantes para o aparecimentos dessas interações.

É de fundamental importância ressaltar que os estudos de revisão integrativa não são comuns na prática farmacêutica porém podem contribuir de forma valiosa na prática clínica do profissional. Embasando principalmente sua tomada de decisões.

Figura 2 - Esquema de revisão integrativa realizado na presente pesquisa, adaptado de modelo elaborado por Silva (2011). Recife, 2020.



5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

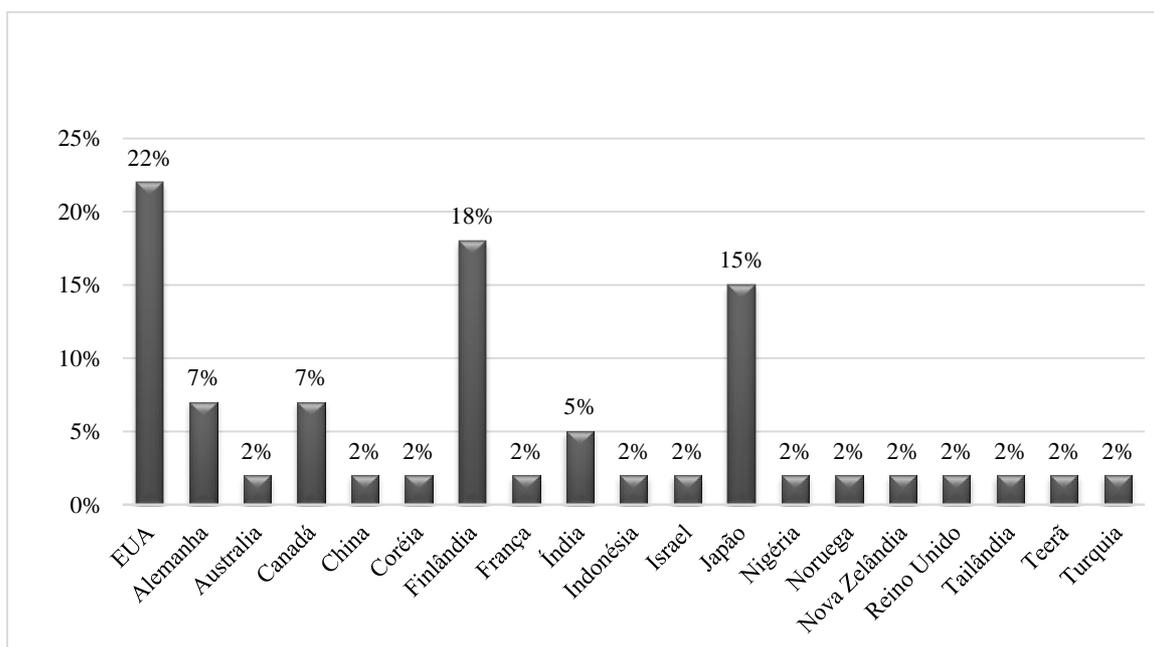
A apresentação dos resultados dessa revisão integrativa ocorreu por meio de tabelas e gráficos. Discorre-se posteriormente a cerca das categorias temáticas escolhidas: interações medicamentosas entre fármacos e sucos de frutas, mecanismos de interações farmacocinéticas e fatores relevantes ao aparecimento das interações.

5.1 DADOS RELACIONADOS AOS ARTIGOS

Na presente RI localizou-se primeiramente 505 artigos, dos quais 423 foram descartados por não contemplarem interações medicamentosas entre fármacos e sucos de fruta através do sistema de metabolização citocromo p450, ou apresentarem dados incompletos sobre os estudos realizados.

No apêndice C é demonstrado todos os 51 artigos selecionados, o tipo do estudo, a base de dados indexada, assim como o periódico da publicação e outras características relevantes. Quanto ao ano de publicação dos estudos, enfatiza-se a maior quantidade de artigos a partir dos anos 2000. Em relação à origem dos estudos, houve predomínio dos Estados Unidos e da Finlândia, seguidos pelo Japão, Canadá e Alemanha. Outros países também originaram estudos conforme demonstrado na figura 3.

Figura 3 – Distribuição em porcentagem da produção científica dos países sobre interações medicamentosas com sucos de frutas indexada nas bases de dados MEDLINE, Cochane Library, Scopus, Embase.



Nota-se portanto ausência de publicações brasileiras, demonstrando pouca atenção ao tema, mesmo com o Brasil sendo um dos maiores produtores de frutas do mundo (SILVA et al., 2014) com uma vasta presença de frutas tropicais e exóticas, muito consumidas porém ainda pouco estudadas quimicamente (BATAGLION, et al 2015).

Interações entre sucos e medicamentos nem sempre resultam em alterações clínicas relevantes (SALVI et al., 2010) contudo é importante intensificar os estudos nessa área, sempre buscando verificar quais sucos apresentam potencial de interação (BAILEY et al., 2003) e que os profissionais da saúde, principalmente farmacêuticos apresentem uma abordagem interdisciplinar a fim de reduzir os riscos de interações medicamentosas (CHEN et al., 2018).

Outro dado relevante verificado nas produções é em relação aos sucos inibidores de metabolismo, os estudos ainda se concentram no suco de toranja, mesmo que outros sucos como laranja, limão, cranberry, mirtilo e romã apresentem potencial de interagir com medicamentos.

Os tipos de estudos mais comuns realizados foram estudos clínicos, com indivíduos voluntários saudáveis, com execução do estudo realizado por SHELTON, et al (2001) que realizou o estudo clínico com portadores de HIV, visto que seu objetivo era verificar a farmacocinética de um antirretroviral na presença do suco de toranja. O gênero masculino apareceu como mais proeminente nesses estudos que o feminino, o que pode ser justificado por mulheres apresentarem mais variantes fisiológicas em estudos farmacocinéticos (COSTA et al., 2011).

Estudos clínicos em seres humanos e pré clínicos (*in vitro e in vivo* com modelos animais) implicam em um número significativo de interações medicamentosas, envolvendo diferentes mecanismos relacionados às enzimas dos citocromo P450 (BAILEY, 2017). Diferentes compostos presentes nos sucos das frutas podem promover inibição do metabolismo intestinal, levando a diminuição do metabolismo de primeira passagem e aumentando a biodisponibilidade de fármacos substratos (GOHUA et al., 2015). Contudo, alguns estudos demonstram potencial de inibição de metabolismo em modelos animais, mas quando passavam ao estudo com seres humanos essa inibição não era evidenciada, isto é a biodisponibilidade do fármaco não era alterada, e o impacto na farmacocinética era mínimo, sem repercussão clínica, essas diferenças de metabolismo podem ser resultantes da concentração de enzimas do citocromo p450 serem diferentes em cada organismo animal, os sucos serem da mesma fruta porém com uma composição distinta, exemplo desses o estudos foram os conduzido por GREENBLATT et al (2006) e HANLEY et al (2012). Logo verifica-se a importância da realização criteriosa de estudos pré clínicos e clínicos.

5.2 CATEGORIAS TEMÁTICAS – INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS E SUCOS DE FRUTAS

A administração de fármacos juntamente com suco de frutas pode ocasionar mudança significativa na resposta terapêutica. Interações envolvendo sucos obtidos a partir de frutas como toranja, laranja, limão, uva foram avaliados por diversos autores, conforme expresso na tabela 1, e descritas as principais alterações de farmacocinética obtidas nessas associações na tabela 2.

Tabela 1 – Sucos de frutas discutidos nesta revisão, sua nomenclatura e vias de interação e fármacos envolvidos.

Sucos de Frutas	Nomeclatura Botânica	Sistemas De Interação	Fármacos
Cramberry	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	CYP3A4 CYP2C9 CYP1A2	Warfarina Midazolam Tizanidina
Laranja Clementina	<i>Citrus clementina</i> var. <i>clemenules</i>	CYP3A4	Midazolam
Laranja de Sevilha	<i>Citrus aurantium</i>	CYP3A4	Sildenafil Felodipina Indinavir
Laranja Siam	<i>Citrus nobilis</i> Lour var <i>microcarpa</i>	Glicoproteína P e OATP1	Claritromicina Eritromicina
Limão	<i>Citrus limon</i> L	CYP3A4.	Sildenafil Flurbiprofeno Felodipino Buspirona
Mirtilo	<i>Vaccinium myrtillus</i>	CYP3A4 CYP2C9	Flurbiprofeno Buspirona
Pomelo	<i>Citrus maxima</i>	CYP3A4 Glicoproteína P Via CY2C9	Ciclosporina Tacrolimus
Romã	<i>Punica granatum</i>	CYP3A4 entérico e hepático	Dapoxetina Carbamazepina Midazolam Flurbiprofeno Sinvastatina Nitredipino
Tomate	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	CYP3A4	Nifedipino Midazolam

Toranja	<i>Citrus paradisi</i>	CYP3A4 Glicoproteína P	Dapoxetina Midazolam Linezolida Ticagrelor Felodipino Diltiazem Itraconazol Halonfantrina Oxicodona Paracetamol Riluzol Triazolam Quazepam Diazepam Alprazolam Clopidogrel Metilprednisolona Voriconazol
Uva	<i>Vitis labrusca</i>	CY2C9	Flurbiprofeno

O suco de toranja aumenta a biodisponibilidade da maioria dos fármacos com exceção do clopidogrel que tem sua concentração plasmática reduzida por inibição de sua ativação o que interfere diretamente na atividade antiplaquetária do fármaco (HOLMBERG et al., 2013).

O suco de cranberry não teve efeitos significativos na farmacocinética de fármacos como flurbiprofeno (GREENBLAT et al., 2006), Warfarina, Midazolam e Tizanidina (Lijla et al., 2007), Diclofenaco (USHIJMA et al., 2009) nem afetou a significadamente a disposição de ciclosporina (GRENIER et al., 2006).

O suco de pomelo, fruta re destacou-se por alterar a biodisponibilidade do tacrolimus de foma dose dependente, isto é quanto maior a ingestão do suco maior a probabilidade da farmacocinética ser alterada e a biodisponibilidade aumentada (EGASHIRA et al., 2012)

Verificou-se que em estudos *in vitro*, o suco de romã prejudica a atividade do CYP3A4, estudos em humanos não demonstraram influência significativa na farmacocinética do midazolam e dapoxetina (ABDELKAWY et al., 2017) na depuração do flurbiprofeno (HANLEY et al., 2012), contudo a biodisponibilidade da carbamazepima em ratos foi aumentada na presença desse suco (HIDAKA et al., 2005).

O suco de uva inibe a atividade do CYP2C9 *in vitro*, porém estudos em humanos observaram que a depuração do flurbiprofeno não é alterada (GREENBLATT et al., 2006).

Suco de limão e mirtilo também demonstraram poucos efeitos significativos na farmacocinéticas de drogas como sildenafil (ABDELKAWY et al., 2016), flurbiprofeno e

buspirona (HANLEY et al., 2013).

O suco de laranja de sevilha afeta diretamente a farmacocinética da felodipina, aumentando a AUC em 76% (MALHOTRA et al, 2001) e aumenta a biodisponibilidade do sildenafil (ABDELKAWY et al., 2016). Outra variedade de laranja, clementina não tem efeitos significativos na biodisponibilidade do midazolam (HOHMANN et al., 2019).

Uma variedade de laranja mais presente na Indonésia, conhecida como Laranja Siam foi capaz de alterar a biodisponibilidade de antimicrobianos como eritromicina e claritromicina, por seu efeito em inibir transportadores de fármacos como OATP e glicoproteína P, laranja Siam é conhecida por conter flavonoides como hesperidina, didimina, eriositrina, mas não contém dihidroxibergamotina nem flavonóides naringina e naringenina conhecidos por inibir o CYP3A4 intestinal, logo o suco de fruta não tem efeito direto na inibição de metabolismo pela CYP (SETIAWATI et al., 2005).

Tabela 2 –Interações entre diferentes sucos e medicamentos e suas repercussões na farmacocinética.

Fármaco	Suco de Frutas	Mecanismo	Resultados Farmacocinética	Autor(es).
Sildenafil	Suco de Limão	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	Sem efeitos significativos	ABDELKAWY et al (2016).
	Suco de Laranja de Sevilha		↑Biodisponibilidade	
Dapoxetina Midazolam	Suco de Toranja	Inibição do CYP3A4 intestinal e hepática.	↑Biodisponibilidade	ABDELKAWY et al (2017).
	Suco Romã		Sem efeitos significativos;	
Ticagrelor	Suco de Toranja	Inibição da CYP3A4 e da glicoproteína P.	↑Biodisponibilidade;	HOLMBERG et al (2012).
Felodipino	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	BAILEY et al (2000)
Felodipino	Suco de Limão	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	BAILEY et al (2003).
Halonfantrina	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	CHARBIT et al (2002).
Diltiazem	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	CHRISTENSEN et al (2002).

Flurbiprofeno	Suco de uva Suco de Cranberry	Inibição do metabolismo via CYP2C9.	Sem efeitos significativos	GREENBLATT et al (2006).
Itraconazol	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑ Moderadamente Biodisponibilidade;	GUBBINS (2012).
Flurbiprofeno	Suco de Romã	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	Sem efeitos significativos;	HANLEY et al (2012).
Flurbiprofeno Buspirona	Suco de Mirtilo	Inibição do metabolismo via CYP3A4 e CYP2C9	Sem efeitos significativos;	HANLEY et al (2013).
Carbamazepina	Suco de Romã	Inibição do metabolismo via CYP3A4 entérico.	↑Biodisponibilidade;	HIDAKA et al (2005).
Sinvastatina	Suco de Romã	Inibição do metabolismo via CYP3A4 entérico.	Sem efeitos significativos;	PARKS et al (2016).
Warfarina Midazolam Tizanidina	Suco de Cranberry	Inibição do metabolismo via CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2.	Sem efeitos significativos;	LIJLA et al (2007).
Oxicodona	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	NIEMINEN et al (2010).
Linezolida	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4	↑Biodisponibilidade;	CUCIUREANU et al (2010).
Midazolam Nifedipino	Suco de Tomate	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	OHKUBO et al (2017).
Quetamina	Suco de Toranja	Inibição da CYP3A4 e da glicoproteína P.	↑Biodisponibilidade;	PELTONIEMI (2012).
Indinavir	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade;	PENZAK et al (2002).
Paracetamol	Suco de Toranja	Inibição do OATP intestinal.	↓Biodisponibilidade;	QUINNA et al (2016).
Riluzol	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP1A2.	Sem efeitos significativos.	RAVI et al (2012).
Dextrometorfano	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4,	↑Biodisponibilidade ↑Meia vida de eliminação.	STRAUCH et al (2009).

		CYP2D6 e OATP.		
Diclofenaco	Suco de Cranberry	Inibição do metabolismo via CYP2C9.	Sem efeitos significativos.	USHIJIMA et al (2009).
Nitredipino	Suco de Romã	Inibição da CYP3A4, CYP2C9 e da glicoproteína P.	↑Biodisponibilidade;	VORUNGANTI et al (2012).
Ciclosporina	Suco de Pomelo	Inibição da CYP3A4 e da glicoproteína P.	↑Biodisponibilidade	GRENIER et al (2006).
Midazolam	Suco de Laranja Clementina	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	Sem efeitos significativos.	HOHMANN et al (2019).
Clopidogrel	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4 e CYP2C19.	↓Biodisponibilidade;	HOLMBERG et al (2013).
Sildenafil	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade	JETTER et al (2002).
Triazolam Quazepam	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade	SUGIMOTO et al (2006).
Metilprednisolona	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	Sem efeitos significativos.	VARIS et al (2000).
Alprazolam	Suco de Toranja	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	Sem efeitos significativos.	YASUI et al (2000).
Tacrolimus	Suco de Pomelo	Inibição da CYP3A4 e da glicoproteína P.	↑Biodisponibilidade	EGASHIRA et al (2012).
Diazepam	Suco de toranja.	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade	ÖZDEMIR et al (1998).
Indinavir	Suco de toranja.	Inibição da CYP3A4 e da glicoproteína P.	Atraso de Absorção Sem efeitos significativos na biodisponibilidade.	SHELTON et al (2001).
Voriconazol	Suco de toranja.	Inibição do metabolismo via CYP3A4.	↑Biodisponibilidade	SUGAR et al (2000).
Losartana	Suco de toranja.	Inibição da CYP3A4 e CYP2C9,	↑Biodisponibilidade	ZAIDENSTEIN et al (2000).

A composição fitoquímica dos sucos provenientes das frutas podem promover a inibição das isoenzimas do citocromo P450 e resultar em interações medicamentosas, compostos como

furanocumarinas, dihidroxibergamottina, narigenina, hesperidina, quercetina e outros flavonóides (MERTENS –TALCOLTT et al., 2007) são em suma responsáveis essas interações com transportadores de drogas e sistemas enzimáticos metabolizadores de medicamentos (AMADI & MGBAHURIKE, 2018).

5.3 MECANISMO DE INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Os mecanismos de interação entre medicamentos e sucos estão demonstrados na Tabela 2. Essa RI evidenciou o já consolidado na literatura sobre o suco de toranja, forte inibidor enzimático e um veículo responsável por um grande número de interações medicamentosas, seja pelos seus efeitos substanciais no CYP3A4 ou na glicoproteína P, seja no transportador OATP2B1, ou em outras CYPS como: Via CY2C9, CYP1A2, CYP2C19 (BAILEY et al., 2017).

Os constituintes do suco de toranja como a furanocumarina: bergamotina e o flavonóide: nariginina inibem o CYP3A e OATP1A2, respectivamente (GLAESER et al., 2007).

Vários outros flavonóides também encontram-se presentes na toranja, laranja e até suco de maçã, são eles hesperidina, cloretina, quercetina e kaempferol, e podem ser responsáveis pelo efeito inibitório nas enzimas metabolizadoras de fármacos assim como nos sistemas transportadores (SHIRASAKA et al., 2013).

O pomelo contém furanocumarinas, porém em menor concentração que toranja, as furanocumarinas também estão intimamente ligadas na modulação da glicoproteína P (AL-GHAZAWI et al., 2010). A laranja de sevilha tem alta concentração da furanocumarina bergamotina, porém seu suco tem pequenas concentrações como demonstrado por Farkas et al (2008), que não são capazes de alterar a biodisponibilidade de medicamentos como exemplo o sildenafil (ABDELKAWY et al., 2016).

A concentração dos compostos fitoquímicos das frutas pode influenciar crucialmente a magnitude e o mecanismo da interação entre sucos e fármacos (DE CASTRO et al., 2006) principalmente se a interação for dose dependente como no caso do suco de pomelo e tacrolimus (EGASHIRA et al. 2012). Variações na expressão genéticas das isoenzimas do sistema P450 e transportadores entre indivíduos também contribui fortemente para diferenças de intensidade de cada interação (PAINE et al., 1997)

Tabela 3 – Mecanismos de Interações farmacocinéticas significativas entre suco de frutas e alguns medicamentos.

Mecanismos	Sucos de Frutas	Medicamentos
Modulação de enzimas metabolizadoras		
Inibição		
Via CYP3A4	Suco de Toranja	Midazolam, Felodipino, Dextrometorfano, Oxicodona;
	Suco de Laranja Sevilha	Sildenafil;
	Suco de Limão	Sildenafil;
	Suco de Tomate	Nifedipino;
	Suco de Pomelo	Tacrolimus;
Via CY2C9	Suco de Cranberry Suco de Uva Suco de Romã Suco de Mirtilo;	Diclofenaco, Warfarina; Flurbiprofeno; Nitredipino; Flurbiprone e Buspirona;
Via CYP1A2	Suco de Toranja	Riluzol;
Via CYP2C19.	Suco de Toranja	Clopidogrel;

5.4 FATORES RELEVANTES AO APARECIMENTO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE SUCOS E MEDICAMENTOS

Sabe-se que administração de medicamentos juntamente com sucos de frutas determina variações tanto na farmacocinética como na farmacodinâmica dos medicamentos envolvidos. Porém diversos fatores também contribuem para alterações no efeito terapêutico, não só essas interações medicamentosas. Automedicação, prescrição de regimes terapêuticos múltiplos, faixa etária, sexo, comorbidades, diferenças interindividuais relacionadas a polimorfismos enzimáticos, constituem variáveis significativamente interferentes na resposta a medicamentos, podendo ser agravados pela administração simultânea de componentes da dieta.

A quantidade de suco ingerido, e a co-ingestão é um fator determinante no aparecimento de interações entre sucos e drogas, CHRISTENSEN et al (2002) demonstraram que a ingestão concomitante de suco de toranja com diltiazem em voluntários saudáveis aumentou estatisticamente a concentração do fármaco no plasma, já a ingestão diária porém não concomitante, suco de cranberry não altera as atividades da CYP2C9, CYP1A2 e CYP3A4, não tendo assim efeito na farmacocinética de outros medicamentos como o midazolam e varfarina. (LIJLA et al., 2007). O tempo de consumo do suco e a administração do fármaco também pode ser outro fator. A exposição prolongada ao suco de toranja inibe o CYP3A4 entérico, mas não o hepático (CULM-MERDEK et al., 2006), o que pode interferir nos mecanismos de interações medicamentosas. GREENBLATT et al. (2003) observaram que o tempo de recuperação da inibição do CYP3A após uma única exposição ao suco de toranja é de 3 dias.

Não só a presença de um suco como também alimentos podem interferir e ocasionar interações, sendo um fator determinante na ação de fármacos, SHANG et al. (2018) demonstraram que uma refeição rica em gordura junto ao suco de toranja aumentou significadamente as concentrações da blonanserina.

Como percebido nesta revisão, poucos são os estudos realizados com frutas tropicais, para determinar seu potencial na inibição de enzimas e transportadores de fármacos. Frutas tropicais são mais comumente consumidas em países tropicais e os estudos são necessários para realização de uma triagem dessas frutas a fim de evitar relacionadas complicações na terapêutica dos pacientes. Portanto tais estudos são de grande importância para descobrir o perfil de segurança e risco de uso concomitante de frutas tropicais com fármacos (MALHI et al., 2015).

6 CONCLUSÕES

Estudos pré clínicos *in vitro* de interações medicamentosas e seu impacto na farmacocinética a partir da avaliação de isoenzimas hepáticas e intestinais evidenciaram a possibilidade de que sucos de frutas interferem na biodisponibilidade de medicamentos, alguns destes não demonstram promover repercussões clínicas significativas na mesma intensidade, em humanos. Estudos clínicos sobre essas interações, principalmente o suco de toranja, interferem intensamente na farmacocinética dos medicamentos. Os mecanismos destas interações são principalmente a modulação de enzimas do citocromo P450, da glicoproteína P e de polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP).

A possibilidade de falha terapêutica como resultados destas interações é provável. Farmacêuticos e profissionais de saúde devem educar adequadamente os pacientes sobre possíveis interações, logo essa RI é de suma importância para educação tanto de profissionais como de pacientes. Condutas voltadas a educação, no sentido de desestimular a prática de ingestão concomitante de sucos e medicamentos, são de extrema pertinência. Mais estudos devem ser realizados, principalmente com frutas tropicais, mais consumidas pela população brasileira, a fim de subsidiar orientações e fortalecer a assistência farmacêutica voltada a esta área.

7 PERSPECTIVAS

- ✓ Continuar com o desenvolvimento e validação de um modelo animal para estudos de interações medicamentosas entre o midazolam, fármaco de escolha e os suco tropicais como o suco de caju (*Anacardium occidentale* L.), cuja aprovação já foi obtida pelo CEUA-Comissão de Ética no uso de Animais de Experimentação (Processo n° 23076.022156/2018-9).
- ✓ Retomar o desenvolvimento e validação de metodologia analítica por Cromatografia Líquida de Alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (LC-MS/MS), para quantificação do Midazolam e do seu metabólito ativo 1-hidroximidazolam em plasma de ratos, pausada por dificuldades estruturais.

REFERÊNCIAS

- ABDELKAWY, K. S. et al. Effects of lemon and Seville orange juices on the pharmacokinetic properties of sildenafil in healthy subjects. **Drugs in R&D**, v. 16, n. 3, p. 271-278, 2016.
- ADUKONDALU, D. et al. Effect of pomegranate juice pre-treatment on the transport of carbamazepine across rat intestine. **Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 18, n. 4, p. 254, 2010.
- AL-GHAZAW,,M.A. et al. The effects of pummelo juice on pharmacokinetics of sildenafil in healthy adult male Jordanian volunteers. **European journal of clinical pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 159-163, 2010.
- AMADI, C. N.; MGBAHURIKE, A. A. Selected Food/Herb–Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. **American journal of therapeutics**, v. 25, n. 4, p. e423-e433, 2018
- AN, G. et al. Enzyme-and transporter-mediated beverage–drug interactions: An update on fruit juices and green tea. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 12, p. 1313-1331, 2015.
- BAILEY, D. G. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food–drug interaction. **British journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 645-655, 2010.
- BAILEY, D. G. Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 42, n. 2, p. 125-127, 2017.
- BAILEY, D. G. et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. **Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale**, v. 12, n. 6, p. 357-362, 1989.
- BAILEY, D. G.; DRESSER, George; ARNOLD, J. Malcolm O. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. **Cmaj**, v. 185, n. 4, p. 309-316, 2013.
- BASU, A.; PENUGONDA, K.. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. **Nutrition reviews**, v. 67, n. 1, p. 49-56, 2009.

BATAGLION, G. A. et al. Determination of the phenolic composition from Brazilian tropical fruits by UHPLC–MS/MS. **Food chemistry**, v. 180, p. 280-287, 2015.

BJORNSSON, T. D. et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 43, n. 5, p. 443-69,2003.

BLOT, S. I.; et al. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. **Advanced drug delivery reviews**, v. 77, p. 3-11, 2014.

BRESSLER, R. Grapefruit juice and prescription drug interactions. **Geriatrics**, v. 61, n. 11, 2006.

BROOME, M.E. Integrative literature reviews in the development of conceptions. In: RODGERS, B.L.; KNALF, K.A. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia: W.B Saunders Company, p.193-215.1993.

CHEN, M. et al. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. **Journal of food and drug analysis**, v. 26, n. 2, p. S61-S71, 2018.

CHUN, A.H.C et al. Bioavailability of lansoprazole granules administered in juice or soft food compared with the intact capsule formulation. **Clinical therapeutics**, v. 24, n. 8, p. 1322-1331, 2002.

COOPER, H.M. **Integrating Research** : a guide for literature reviews. London: SAGE publication, 2 ed, v.2 , 155p.1989,

COSTA, Vera Marisa; DE LOURDES BASTOS, Maria; CARVALHO, Félix. Género masculino vs feminino: factor relevante para as respostas farmacológicas e efeitos adversos de fármacos?. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 1, n. 1, p. 55-64, 2011.

CUCIUREANU, R. et al. Pharmacokinetic Interaction between linezolid and grapefruit juice

in rats. **synthesis**, v. 58, p. 6, 2010.

DE CASTRO, W. V. et al. Variation of flavonoids and furanocoumarins in grapefruit juices: A potential source of variability in grapefruit juice– drug interaction studies. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 54, n. 1, p. 249-255, 2006.

DERENDORF, H. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. **European Respiratory Journal**, v. 28, n. 5, p. 1042-1050, 2006.

DERENDORF, Hartmut; HOCHHAUS, Günther (Ed.). **Handbook of pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation**. CRC Press, 1995.

DIPIRO, J.T. **Concepts in clinical pharmacokinetics**. ASHP, 2010.

DRESSER, G. K.; BAILEY, D. G.; CARRUTHERS, S. G. Grapefruit juice–felodipine interaction in the elderly. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 68, n. 1, p. 28-34, 2000.

DRESSER, G.K., et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide–mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 71, n. 1, p.11-20. 2002.

DUCHARME, M. P.; WARBASSE, L. H.; EDWARDS, D. J. Disposition of intravenous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 57, n. 5, p. 485-491, 1995.

EDWARDS, D. J. et al. 6', 7'-Dihydroxybergamottin in grapefruit juice and Seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and P-glycoprotein. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 65, n. 3, p. 237-244, 1999.

FAN, J.; LANNOY, I. A. M. **Pharmacokinetics**. **Biochem Pharmacol**, v. 87, n. 1, p. 93- 120, Jan. 2014.

FARKAS, D. et al. Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous midazolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice. **The**

Journal of Clinical Pharmacology, v. 47, n. 3, p. 286-294, 2007.

FELTRIN, C.; SIMÕES, C., O. M. Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. **Chemico-biological interactions**, p. 108825, 2019.

GLAESER, H. et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 81, n. 3, p. 362-370, 2007.

HANLEY, M. J. et al. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from in vitro results. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 92, n. 5, p. 651-657, 2012.

HANLEY, Michael J. et al. The effect of grapefruit juice on drug disposition. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 7, n. 3, p. 267-286, 2011.

HIGASHIKAWA, F. et al. Hepatic metabolic clearance of midazolam, a Cytochrome P450 3A substrate, in the presence of ketoconazole in rats. **Pharmacy and pharmacology communications**, v. 5, n. 8, p. 529-536, 1999.

HISAKA, A. et al. Assessment of intestinal availability (FG) of substrate drugs of cytochrome p450s by analyzing changes in pharmacokinetic properties caused by drug–drug interactions. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 42, n. 10, p. 1640-1645, 2014.

HOLMBERG, M. T. et al. Effect of grapefruit juice on the bioactivation of prasugrel. **British journal of clinical pharmacology**, v. 80, n. 1, p. 139-145, 2015.

HUANG, S.; LESKO, L. J. Drug-Drug, Drug—Dietary Supplement, and Drug—Citrus Fruit and Other Food Interactions: What Have We Learned. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 559-569, 2004.

ISHIGURO, A. et al. Development of a new Japanese guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 2019.

KARMAKAR, S. et al. Beverage-induced enhanced bioavailability of carbamazepine and its consequent effect on antiepileptic activity and toxicity. **Journal Of Food And Drug Analysis**, v. 23, n. 2, p. 327-334, 2015.

KHUU, T.; HICKEY, A.; D. C. Pomegranate-containing products and tacrolimus: a potential interaction. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 32, n. 2, p. 272-274, 2013.

KOZIOLEK, M. et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions—A perspective from the UNGAP group. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 134, p. 31-59, 2019.

LAKSITORINI, M. et al. Pathways and progress in improving drug delivery through the intestinal mucosa and blood–brain barriers. **Therapeutic delivery**, v. 5, n. 10, p. 1143-1163, 2014.

LEBLANC, P.P. **Tratado de biofarmácia e farmacocinética**. 1997.

LILJA, J. et al. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the β -adrenergic–blocking agent celiprolol. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 75, n. 3, p. 184-190, 2004.

LILJA, J., J.; KIVISTÖ, K. T.; NEUVONEN, P., J. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 66, n. 2, p. 118-127, 1999.

MAHESWARAN, R. et al. FDA PERSPECTIVES-Scientific Considerations of Forced Degradation Studies in ANDA Submissions. *Pharmaceutical Technology*, vol. 36, p. 73-86, 2012.

MALHOTRA, S. et al. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 69, n. 1, p. 14-23, 2001.

MALLHI, T.H. et al. Effect of fruit/vegetable-drug interactions on CYP450, OATP and p-glycoprotein: A systematic review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 10, p. 1927-1935, 2015.

MANNEL, M. Drug interactions with St John's wort. **Drug safety**, v. 27, n. 11, p. 773-797, 2004.

MARTIGNONI, M. et al.. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 2, n. 6, p. 875-894, 2006..

MELLEN, C. K.; F., M.; R., J. P. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. **British journal of clinical pharmacology**, v. 70, n. 1, p. 139-142, 2010.

MENDES, K. D. S. et al.. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação das evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MENDES, K. D. S. Transplante de fígado: evidências para o cuidado de enfermagem. 2006. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MERTENS-TALCOTT, S. U. et al. Polymethoxylated flavones and other phenolic derivatives from citrus in their inhibitory effects on P-glycoprotein-mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 7, p. 2563-2568, 2007.

MOULY, S. et al. Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?. **Pharmacological research**, v. 118, p. 82-92, 2017.

MURTAZA, G. et al. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 2, p. 220-225, 2016.

OGA, S.; BASILE, A. C. Associação medicamentosa. In: (Ed.). **Medicamentos e suas interações:**

OHKUBO, A. et al. Effects of tomato juice on the pharmacokinetics of CYP3A4-substrate drugs. **asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 5, p. 464-469, 2017.

OLIVEIRA-FREITAS, V. L. et al. Influence of purple grape juice in cyclosporine bioavailability. **Journal of Renal Nutrition**, v. 20, n. 5, p. 309-313, 2010.

PELUSO, I. et al. Association of flavonoid-rich foods and statins in the management of hypercholesterolemia: a dangerous or helpful combination?. **Current drug metabolism**, v. 16, n. 9, p. 833-846, 2015.

PRONSKY Z. M.; FADA S.R.; CROWE J.P.; PHARMD R.P.H. **Interações entre alimentos e drogas. In: Mahan LK, Escott-Stump S. Alimentos, nutrição e dietoterapia.** 11. ed. São Paulo: Roca; 2005.

POLIT, D. F.; BECK, C. T. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para as prática de enfermagem.** 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

RAYASILP, K. et al. Effect of Pomelo Juice on the Pharmacokinetics of Simvastatin, CYP3A2 Activity and Mdr1a, Mdr1b and Slc21a5 Expressions in Rats. **Pharmaceutical Sciences**, v. 25, n. 4, p. 303-310, 2019.

REDDY, P. et al. Serum concentrations and clinical effects of atorvastatin in patients taking grapefruit juice daily. **British journal of clinical pharmacology**, v. 72, n. 3, p. 434-441, 2011.

RUIZ-GARCIA, A. et al. **Pharmacokinetics in drug discovery.** J Pharma Sci, v. 97, n. 8, p. 654-90, Mar. 2007.

SETIAWATI, A. et al. Interaction of erythromycin and clarithromycin with orange juice. **Medical Journal of Indonesia**, v. 14, n. 2, p. 78-86, 2005.

SILVA, L. M. et al. Delivery of phytochemicals of tropical fruit by-products using poly (DL-lactide-co-glycolide)(PLGA) nanoparticles: synthesis, characterization, and antimicrobial activity. **Food chemistry**, v. 165, p. 362-370, 2014.

SHIRASAKA, Y. et al. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 102, n. 1, p. 280-288, 2013.

SRIDHARAN, K.; SIVARAMAKRISHNAN, G. Interaction of citrus juices with cyclosporine: systematic review and meta-analysis. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 41, n. 6, p. 665-673, 2016.

STETLER, C. B. et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Applied Nursing Research**. v. 11, n. 4 p. 195-206, 1998.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmacocinética: básica e aplicada**. 2011.

SUNAGA, K. et al. Mechanism-based inhibition of recombinant human cytochrome P450 3A4 by tomato juice extract. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 35, n. 3, p. 329-334, 2012.

TANAKA, S. et al. Comparison of inhibitory duration of grapefruit juice on organic anion-transporting polypeptide and cytochrome P450 3A4. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 12, p. 1936-1941, 2013.

TAPANINEN, T.; NEUVONEN, P. J.; NIEMI, M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. **British journal of clinical pharmacology**, v. 71, n. 5, p. 718-726, 2011.

TERRILL, K.R. et al. Drug Interactions Reported with Grapefruit Juice. **Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control**, v. 8, n. 3, p. 39-48, 2000.

TORAL, N. et al. **Comportamento alimentar de adolescentes em relação ao consumo de frutas e verduras**. Rev Nutr, v. 19, n. 3, p. 331-40, 2006.

TOUTAIN, P., FERRAN, A.; BOUSQUET-MÉLOU, A. Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Handbook of Experimental Pharmacology*, New York, v. 199, n. 1, p. 19-48, 2010

VAN DEN ANKER, J. et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. S10-S25, 2018.

VIEIRA, S. F. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 674-681, 2009.

VORUGANTI, S. et al. Effect of pomegranate juice on the pharmacokinetics of nitrendipine in rabbits. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 37, n. 2, p. 77-81, 2012.

WANG, Y.Q. et al. Human liver cytochrome P450 3A4 ubiquitination molecular recognition by ubc7-gp78 autocrine motility factor receptor and ubch5a-chip-hsc70-hsp40 e2-e3 ubiquitin ligase complexes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 6, p. 3308-3332, 2015.

WASON, S.; D., J. L.; DAVIS, M. W. Effects of grapefruit and Seville orange juices on the pharmacokinetic properties of colchicine in healthy subjects. **Clinical therapeutics**, v. 34, n. 10, p. 2161-2173, 2012.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WILKINSON, G. R. Drug metabolism and variability among patients in drug response. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 21, p. 2211-2221, 2005.

YIN, O. QP et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 50, n. 2, p. 188-194, 2010.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DE REVISÃO INTEGRATIVA

1. Dados relacionados aos artigos

A. Forma de publicação:

Título: _

Autor(es): _

Periódico: _

Volume: _____ Número: _____ Páginas: _

Ano: _____

País de Origem: _____ Idioma: _

B. Banco de dados:

MEDLINE

Cochane Library

Scopus

C. Objetivo(s) do estudo:

D. Metodologia empregada

D1) Tipo de Estudo

Estudo Pré Clínico

Estudo Clínico

Revisão Sistemática

D2) Ensaaios Realizados

Conclusões

APÊNDICE B– ARTIGOS UTILIZADOS NA REVISÃO INTEGRATIVA

MEDLINE

1. ABDELKAWY, K. S. et al. Effects of lemon and Seville orange juices on the pharmacokinetic properties of sildenafil in healthy subjects. **Drugs in R&D**, 16(3), 271-278.2016.
2. ABDLEKAWY, K. S., et al. Effects of grapefruit and pomegranate juices on the pharmacokinetic properties of dapoxetine and midazolam in healthy subjects. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, 42(3), 397-405. 2017
3. BAILEY, D. G. et al. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 73(6), 529-537.2003.
4. BAILEY, D. G., et al. Grapefruit juice—felodipine interaction: Effect of naringin and 6', 7'-dihydroxybergamottin in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 64.3: 248-256.1998.
5. CHARBIT, B. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 72.5: 514-523.2002.
6. CHRISTENSEN, H., et al. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. **European journal of clinical pharmacology**, 2002, 58.8: 515-520.
7. CULM-MERDEK, K. E., et al. Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparison with ritonavir. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 2006, 79.3: 243-254.
8. GREENBLATT, D. J., et al. Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 79.1: 125-133. 2006.
9. GREENBLATT, David J., et al. Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, , 74.2: 121-129. 2003.
10. GUBBINS, P. O., et al. Influence of grapefruit juice on the systemic availability of itraconazole oral solution in healthy adult volunteers. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, 24.4: 460-467. 2004

11. HANLEY, M. J., et al. Effect of blueberry juice on clearance of buspirone and flurbiprofen in human volunteers. **British journal of clinical pharmacology**, 75.4: 1041-1052. 2013.
12. HANLEY, M. J., et al. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from in vitro results. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 92.5: 651-657. 2012.
13. HIDAKA, M., et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. **Drug metabolism and disposition**, 33.5: 644-648.2005.
14. HOLMBERG, M. T., et al. Effects of grapefruit and pomegranate juices on the pharmacokinetic properties of dapoxetine and midazolam in healthy subjects" **British journal of clinical pharmacology** 75.6 1488-1496.2013.
15. LILJA, J. J.; BACKMAN, J. T.; NEUVONEN, P. J. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam—probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**.81.6: 833-839.2006.
16. LUCIA, S. et al. A set-based optimal control approach for pharmacokinetic/pharmacodynamic drug dosage design. **IFAC-PapersOnLine**, v. 49, n. 7, p. 797-802, 2016.
17. NIEMINEN, T. H., et al. Grapefruit juice enhances the exposure to oral oxycodone. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**. 107.4: 782-788. 2010.
18. OHKUBO, A. et al. Effects of tomato juice on the pharmacokinetics of CYP3A4-substrate drugs. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, 2017, 12.5: 464-469.
19. PARK, S.J. et al. Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, 41.4: 339-344. 2016.
20. PELTONIEMI, M. A., et al. S-ketamine concentrations are greatly increased by grapefruit juice. **European journal of clinical pharmacology**.68.6: 979-986.2012.
21. PENZAK, S. R., et al. Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 42.10: 1165-1170.2002.
22. QINNA, N. A., et al. Evidence of reduced oral bioavailability of paracetamol in rats following multiple ingestion of grapefruit juice. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, 41.2: 187-195. 2016.

23. RASHID, J., et al. Quercetin, an in vitro inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice. **British journal of clinical pharmacology**, 36.5: 460-463.1993.
24. RAVI, P.R., et al. Effect of ciprofloxacin and grapefruit juice on oral pharmacokinetics of riluzole in Wistar rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 65.3: 337-344. 2013.
25. SHANG, D., et al. Effects of food and grapefruit juice on single-dose pharmacokinetics of blonanserin in healthy Chinese subjects. **European journal of clinical pharmacology**, 74.1: 61-67.2018.
26. STRAUCH, K. et al. Dose–response relationship for the pharmacokinetic interaction of grapefruit juice with dextromethorphan investigated by human urinary metabolite profiles. **Food and chemical toxicology**,47.8: 1928-1935. 2009.
27. USHIJIMA, K., et al. Cranberry juice suppressed the diclofenac metabolism by human liver microsomes, but not in healthy human subjects. **British journal of clinical pharmacology**, 68.2: 194-200.2009.
28. VORUGANTI, S., et al. Effect of pomegranate juice on intestinal transport and pharmacokinetics of nitrendipine in rats. **Phytotherapy Research**,26.8: 1240-1245. 2012.

Cochrane

29. GRENIER, Julie et al. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 79, n. 3, p. 255-262, 2006.
30. HOHMANN, Nicolas et al. A follow-up report on potential drug interactions with clementines: Two single case experiments show no effect on CYP3A-dependent midazolam clearance. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 133, p. 54-58, 2019.
31. HOLMBERG, M. T. et al. Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 95, n. 3, p. 307-313, 2014.
32. HOLMBERG, Mikko T. et al. Grapefruit juice markedly increases the plasma concentrations and antiplatelet effects of ticagrelor in healthy subjects. **British journal of clinical pharmacology**, v. 75, n. 6, p. 1488-1496, 2013.
33. JETTER, Alexander et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 71, n. 1, p. 21-29, 2002.

34. LILJA, J., J. et al. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 68, n. 4, p. 384-390, 2000.
35. SUGIMOTO, K. et al. Interaction between grapefruit juice and hypnotic drugs: comparison of triazolam and quazepam. **European journal of clinical pharmacology**, v. 62, n. 3, p. 209-215, 2006.
36. VARIS, T. et al. Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. **European journal of clinical pharmacology**, v. 56, n. 6-7, p. 489-493, 2000.
37. YASUI, N., et al. Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. **Psychopharmacology**, v. 150, n. 2, p. 185-190, 2000.

Scopus

38. CHEN, M. et al. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. **Journal of food and drug analysis**, v. 26, n. 2, p. S61-S71, 2018.
39. EGASHIRA, K. et al. Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 27, n. 2, p. 242-247, 2012.
40. ÖZDEMİR, M. et al. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 23, n. 1, p. 55-59, 1998
41. SHELTON, M.J. et al. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetic exposure to indinavir in HIV-positive subjects. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 4, p. 435-442, 2001.
42. SUGAR, A. M.; LIU, X. P. Effect of grapefruit juice on serum voriconazole concentrations in the mouse. **Medical mycology**, v. 38, n. 3, p. 209-212, 2000.
43. ZAIDENSTEIN, R. et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. **Therapeutic drug monitoring**, v. 23, n. 4, p. 369-373, 2001.
44. ZHANG, H. et al. Effect of the grapefruit flavonoid naringin on pharmacokinetics of quinine in rats. **Drug metabolism and drug interactions**, v. 17, n. 1-4, p. 351-364, 2000.
45. ADUKONDALU, D. et al. Effect of pomegranate juice pre-treatment on the transport of carbamazepine across rat intestine. **Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**, v. 18, n. 4, p. 254, 2010.

EMBASE

46. CUCIUREANU, R. et al. Pharmacokinetic Interaction between linezolid and grapefruit juice in rats. **synthesis**, v. 58, p. 6, 2010.
47. KAWAGUCHI-SUZUKI, M. et al. Effect of Low-Furanocoumarin Hybrid Grapefruit Juice Consumption on Midazolam Pharmacokinetics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 3, p. 305-311, 2017.
48. SRIDHARAN, K.; SIVARAMAKRISHNAN, G.. Interaction of citrus juices with cyclosporine: systematic review and meta-analysis. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 41, n. 6, p. 665-673, 2016.
49. MALLHI, T,H. et al. Effect of fruit/vegetable-drug interactions on CYP450, OATP and p-glycoprotein: A systematic review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 10, p. 1927-1935, 2015.
50. RAYASILP, K.et al. Effect of Pomelo Juice on the Pharmacokinetics of Simvastatin, CYP3A2 Activity and Mdr1a, Mdr1b and Slc21a5 Expressions in Rats. **Pharmaceutical Sciences**, v. 25, n. 4, p. 303-310, 2019.
51. SETIAWATI, A. et al. Interaction of erythromycin and clarithromycin with orange juice. **Medical Journal of Indonesia**, v. 14, n. 2, p. 78-86, 2005.
52. TERRILL, K.R. et al. Drug Interactions Reported with Grapefruit Juice. **Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control**, v. 8, n. 3, p. 39-48, 2000.

APÊNDICE C– QUADRO DE VISUALIZAÇÃO DE DADOS

N ^o	Título	Banco de dados	Periódico	Objetivo(s)	Metodologia		Impacto na farmacocinética	Local do Estudo	Ano
					Estudo	Amostra			
1	Effects of lemon and Seville orange juices on the pharmacokinetic properties of sildenafil in healthy subjects	MEDLINE	Drugs In R&D,	Avaliar os efeitos dos sucos de limão e laranja de Sevilha (prováveis inibidores da CYP3A4) na farmacocinética do sildenafil	Clínico	Nove indivíduos saudáveis (Gênero masculino).	O suco de laranja de Sevilha aumentou a biodisponibilidade através da inibição do metabolismo (CYP3A4 e / ou glicoproteína-p)do sildenafil e o suco de limão não teve efeitos.	EUA	2016

2	Effects of grapefruit and pomegranate juices on the pharmacokinetic properties of dapoxetine and midazolam in healthy subjects	MEDLINE	European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics	Avaliar os efeitos do consumo diário de suco de toranja e romã na farmacocinética da dapoxetina e midazolam.	Clínico	12 indivíduos saudáveis (Gênero masculino).	Suco de toranja aumentou a biodisponibilidade da dapoxetina e midaolam e a meia vida de eliminação da dapoxetina. Suco de romã teve pouco impacto na farmacocinética dos medicamentos.	EUA	2017
3	Grapefruit juice markedly increases the plasma concentrations and antiplatelet effects of ticagrelor in healthy subjects.	MEDLINE	British Journal Of Clinical Pharmacology	Verificar influência do suco de toranja na atividade antiplaquetária do ticagrelor	Clínico	10 indivíduos saudáveis (4 de gênero feminino e 6 masculino).	O suco de toranja aumentou a exposição ao fármaco em mais de duas vezes, levando a um efeito antiplaquetário aprimorado e prolongado ao ticagrelor.	Finlândia	2012

4	Grapefruit juice— felodipine interaction: Effect of naringin and 6', 7'-dihydroxybergamottin in humans	MEDLINE	Clinical Pharmacolog y &Therapeuti cs	Determinar se a fruta (toranja) não processada pode interagir com o felodipino e sua composição fitoquímica influencia essas interações.	Clínico e Pré Clínico	12 indivíduos saudáveis (Gênero Masculino) + Ensaio <i>in vitro</i>	A fruta na sua forma <i>in natura</i> interage com o felodipino. As furanocumarinas, naringina e 6', 7'- Dihidrobergamotina inibem a CYP3A4.	Canadá	2000

5	Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice.	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Verificar a potencial interação entre sucos de limão, bergamotina e vinho tinto na farmacocinética do felodipino.	Clínico E Pré Clínico	8 indivíduos saudáveis (6 gênero masculino e 2 feminino).	A bergamotina inibiu reversivamente a CYP3A4. Suco de limão e aumentou a concentração plasmática de felodipino em 2 indivíduos, vinho tinto diminuiu a dose de felodipina de liberação prolongada em certos indivíduos.	Canadá	2003

6	Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics,	Estudar o efeito do suco de toranja na biodisponibilidade da halofantrina e no prolongamento do intervalo QT associado à sua administração oral.	Clínico	12 indivíduos (gênero masculino e 6 feminino).	O suco de toranja aumenta a biodisponibilidade do antimalárico assim como aumenta o risco do prologamento de intervalo de QT.	França	2002
7	Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers	MEDLINE	European Journal Of Clinical Pharmacology	Avaliar a disposição do diltiazem perante a administração concomitante com suco de toranja.	Clínico	10 indivíduos saudáveis (gênero masculino)	A ingestão de suco de toranja resultou em um aumento individual médio estatisticamente significativo na área sob a curva de concentração-tempo do diltiazem no plasma.	Noruega	2002

8	Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparison with ritonavir	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Avaliar se o efeito inibitório do suco de toranja e um inibidor conhecido da CYP3A4 após uma exposição prolongada se mantém.	Clínico	23 indivíduos saudáveis (gênero masculino e feminino)	A exposição prolongada ao suco de toranja produz inibição do CYP3A4 entérico, mas não hepático, a recuperação é após 3 dias sem ingestão. O ritonavir tem comportamento semelhante porém com inibição do CYP entérico e hepático.	EUA	2006

9	Effects of food and grapefruit juice on single-dose pharmacokinetics of blonanserin in healthy Chinese subjects	MEDLINE	European Journal Of Clinical Pharmacology	Observar o impacto de uma refeição rica em gordura e a ingestão do suco de toranja na farmacocinética da blonanserin.	Clínico	12 indivíduos saudáveis (gênero masculino).	A refeição rica em gordura e o suco de toranja aumentaram significadamente as concentrações da blonanserin.	China	2018

10	Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Verificar o tempo de recuperação da inibição do CYP3A após uma única exposição ao suco de toranja.	Clínico	25 indivíduos saudáveis (21 gênero masculino e 4 gênero feminino).	A recuperação é amplamente concluída em 3 dias, consistente com a regeneração enzimática após inibição .	EUA	2003
----	---	---------	--------------------------------------	--	---------	--	--	-----	------

11	Interaction of flurbiprofen with cranberry juice, grape juice, tea, and fluconazole: in vitro and clinical studies	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Verificar se essas 4 bebidas podem ter interagir farmacocineticamente com o flurbiprofeno, através da sua atividade na CYP2C9.	Clínico e Pré Clínico	14 indivíduos saudáveis (11 gênero masculino e 3 feminino).	O suco de uva e o chá tenham influência na atividade do CYP2C9 in vitro, nenhuma das três bebidas alterou a depuração do flurbiprofeno mediada pelo CYP2C9 em humanos.	EUA	2006
----	--	---------	--------------------------------------	--	-----------------------	---	--	-----	------

12	Influence of grapefruit juice on the systemic availability of itraconazole oral solution in healthy adult volunteers.	MEDLINE	Pharmacotherapy: The Journal Of Human Pharmacology And Drug Therapy	Avaliar o efeito da ingestão repetida de suco de toranja na biodisponibilidade sistêmica do itraconazol.	Clínico	20 indivíduos saudáveis (10 gênero masculino e 10 feminino).	O suco de toranja afeta moderadamente a biodisponibilidade sistêmica de itraconazol em indivíduos.	EUA	2012
13	Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from in vitro results.	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Verificar se o suco de romã e o extrato da fruta alteram a farmacocinética em humanos do flurbiprofeno.	Clínico e Pré Clínico	12 indivíduos saudáveis (10 gênero masculino e 2 feminino).	A farmacocinética do flurbiprofeno não foi alterada pelo suco ou extrato de romã em estudos clínicos.	EUA	2012

14	Effect of blueberry juice on clearance of buspirone and flurbiprofen in human volunteers.	MEDLINE	British Journal Of Clinical Pharmacology.	Observar se o suco de mirtilo interage com a buspirona e flurbiprofeno.	Clínicos	12 indivíduos saudáveis (9 gênero masculino e 3 feminino).	O suco de mirtilo nesses estudos não fornecem evidências de preocupação com as interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente importantes com medicamentos substratos metabolizados pelo CYP3A ou CYP2C9	EUA	2013
15	Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats.	MEDLINE	Drug Metabolism And Disposition	Investigar se os componentes da romã podem inibir o metabolismo da carbamazepina mediada pelo CYP3A.	Pré Clínico	Ratos Winstar	O suco de romã altera a farmacocinética da carbamazepina em ratos. Seus componentes prejudicam a função do CYP3A entérico, mas não hepático.	Japão	2005

16	Pomegranate juice does not affect the disposition of simvastatin in healthy subjects	MEDLINE	European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics	Avaliar o efeito do suco de romã na disposição da sinvastatina, um substrato do CYP3A4.	Clínico	12 indivíduos saudáveis (gênero masculino)	O suco de romã não parece ter um potencial inibidor clinicamente relevante na atividade do CYP3A4, pois afeta muito pouco a concentração da sinvastatina	Coréia	2016
17	Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam—probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4.	MEDLINE	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Investigar se o suco de cranberry interfere na farmacocinética da warfarina, tizanidina e midazolam.	Clínico	10 indivíduos saudáveis (7 gênero masculino e 3 feminino).	O suco de cranberry não alterou o efeito anticoagulante da warfarina. A ingestão diária de suco de cranberry não inibe as atividades do CYP2C9, CYP1A2 ou CYP3A4.	Finlândia	2007

18	Grapefruit juice enhances the exposure to oral oxycodone.	MEDLINE	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	Examinar o efeito do suco de toranja na farmacocinética e na farmacodinâmica da oxicodeona oral em um estudo cruzado randomizado.	Clínico	12 indivíduos saudáveis (5 gênero feminino e 7 masculino).	O suco de toranja inibiu o metabolismo da oxicodeona em primeira passagem, mediado pelo CYP3A4, diminuiu a formação de noroxicodona e noroximorfona e aumentou a oximorfona. O consumo alimentar de produtos de toranja pode aumentar as concentrações e os efeitos da oxicodeona no uso clínico.	Finlândia	2010
19	Effects of tomato juice on the pharmacokinetics of CYP3A4-substrate drugs	MEDLINE	Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences,	Verificar se o suco de tomate influencia a farmacocinética do midazolam e nifedipino.	Pré Clínico	Ratos Wistar	Semelhante ao suco de toranja, o suco de tomate influencia a farmacocinética dos medicamentos do substrato do CYP3A4 como nifedipino e midazolam.	Japão	2017

20	S-ketamine concentrations are greatly increased by grapefruit juice.	MEDLINE	European Journal Of Clinical Pharmacology	Observar o efeito do suco de toranja na farmacocinética e na farmacodinâmica da S-cetamina oral.	Clínico	12 indivíduos saudáveis (6 gênero masculino e 6 feminino).	O suco de toranja aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de cetamina oral, reduções de dose devem ser consideradas caso administração concomitante.	Finlândia	2012

21	Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics.	MEDLINE	The Journal Of Clinical Pharmacology	O objetivo desse estudo foi caracterizar a influência da modulação intestinal do CYP3A4 com suco de toranja e suco de laranja de Sevilha na farmacocinética do indinavir.	Clínico	13 indivíduos saudáveis (11 gênero masculino e 1 feminino).	A administração de suco de toranja não resultou em alterações na farmacocinética do indinavir.	EUA	2002
22	Evidence of reduced oral bioavailability of paracetamol in rats following multiple ingestion of grapefruit juice.	MEDLINE	European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics.	Avaliar a capacidade do suco de toranja de modular o perfil farmacocinético do paracetamol após administrações únicas ou repetidas	Pré clínico	Ratos Sprague-Dawley	A administração frequente do suco de toranja modula a farmacocinética do paracetamol em ratos, reduzindo sua biodisponibilidade.	Jordânia	2016

23	Quercetin, an in vitro inhibitor of CYP3A, does not contribute to the interaction between nifedipine and grapefruit juice.	MEDLINE	British Journal Of Clinical Pharmacology	Avaliar a capacidade do flavonóide quercetina em inibir a CYP3AR e alterar o metabolismo do nifedipino.	Clínico	8 indivíduos saudáveis (7 gênero masculino, 1 feminino).	Doses orais de quercetina, não produzem inibição in vivo do metabolismo da nifedipino mediado pelo CYP3A.	Reino Unido	1992

24	Effect of ciprofloxacin and grapefruit juice on oral pharmacokinetics of riluzole in Wistar rats.	MEDLINE	Journal Of Pharmacy And Pharmacology	Explorar possíveis interações medicamentosas / alimentares de ciprofloxacina e suco de toranja.	Pré Clínico	Ratos Wistar	A administração concomitante de ciprofloxacina com riluzol aumenta os níveis sistêmicos de riluzol.	Índia	2012
25	Dose–response relationship for the pharmacokinetic interaction of grapefruit juice with dextromethorphan investigated by human urinary metabolite profiles	MEDLINE	Food And Chemical Toxicology	Investigar o farmacocinética em matrizes biológicas da interações dos sucos de toranja com o dextrometorfano.	Clínico	19 indivíduos saudáveis (13 gênero feminino e 6 masculino).	Atraso na depuração dos metabólitos do dextrometorfano.	Alemanha	2009

26	Cranberry juice suppressed the diclofenac metabolism by human liver microsomes, but not in healthy human subjects	MEDLINE	British Journal Of Clinical Pharmacology	Investigar uma possível interação entre suco de cranberry e diclofenaco, um substrato do CYP2C9	Clínico e Pré Clínico	8 indivíduos saudáveis (6 gênero masculino e 2 feminino)	O suco de cranberry inibiu o metabolismo do diclofenaco pelos microsomas do fígado humano, mas não em seres humanos	Japão	2009
27	Effect of pomegranate juice on intestinal transport and pharmacokinetics of nitrendipine in rats	MEDLINE	Phytotherapy Research	Investigar se o suco de romã altera a cinética de absorção do nitredipino	Pré Clínico	Ratos Wistar	O Suco de romã inibe o metabolismo intestinal da nitrendipino sem inibir o metabolismo hepático em ratos. Portanto, o uso concomitante do suco, como suplemento alimentar e nitrendipino deve ser evitado.	Índia	2012

28	Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans	Cochrane Library	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Investigar se o suco de pomelo, um citrino, interage com a ciclosporina, um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A e P-glicoproteína (P-gp) cuja biodisponibilidade aumenta quando administrada com suco de toranja.	Clínico	12 indivíduos saudáveis (gênero masculino).	O suco de pomelo aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina, possivelmente inibindo a atividade da CYP3A ou da P-gp (ou ambas) na parede intestinal. No entanto, um copo de suco de cranberry não parece influenciar significativamente a disposição da ciclosporina.	Canadá	2006

29	A follow-up report on potential drug interactions with clementines: Two single case experiments show no effect on CYP3A-dependent midazolam clearance.	Cochrane Library	European Journal Of Pharmaceutical Sciences	Avaliar relevância clínica das interações dos sucos de laranja clementina com midazolam substrato da CYP3A4, através também de fenotipagem dos tipos de CYP.	Clínico	1 indivíduo saudável (gênero masculino).	O suco de laranja clementina não leva necessariamente a inibição relevante na atividade do CYP3A.	Alemanha	2019
30	Grapefruit juice inhibits the metabolic activation of clopidogrel.	Cochrane Library	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Avaliar se o suco de toranja influencia na ativação do clopidogrel, visto que as enzimas do citocromo P450 (CYP), incluindo CYP2C19 e CYP3A4, participam da bioativação do clopidogrel e podem ser inibidas pelo suco.	Clínico	14 indivíduos saudáveis (8 gênero masculino e 6 feminino).	O suco de toranja inibe acentuadamente a bioativação do clopidogrel.	Finlândia	2013

31	Grapefruit juice markedly increases the plasma concentrations and antiplatelet effects of ticagrelor in healthy subjects.	Cochrane Library	British Journal Of Clinical Pharmacology	Investigar os efeitos do suco de toranja nas concentrações plasmáticas do ticagrelor.	Clínico	10 indivíduos saudáveis (4 gênero feminino e 6 masculino).	O suco de toranja aumentou a exposição ao ticagrelor em mais de duas vezes, levando a um efeito antiplaquetário plongado.	Finlândia	2013

32	Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil.	Cochrane Library	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Verificar a influência do suco de toranja na farmacocinética do sildenafil.	Clínico	24 indivíduos saudáveis (gênero masculino).	O suco de toranja aumenta a biodisponibilidade do sildenafil e tende a atrasar a absorção do sildenafil.	Alemanha	2002
33	Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin	Cochrane Library	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Avaliar o tempo que dura o efeito inibitório do suco de toranja utilizando sinvastatina como fármaco de escolha.	Clínico	10 indivíduos saudáveis (9 gênero masculino e 1 feminino).	O potencial de interação de com substratos do CYP3A4 se dissipa dentro de 3 a 7 dias após a ingestão da última dose de suco de toranja.	Finlândia	2000

34	Interaction between grapefruit juice and hypnotic drugs: comparison of triazolam and quazepam.	Cochrane Library	European Journal Of Clinical Pharmacology	Determinar se existe efeito do suco de toranja na farmacocinética de dois fármacos hipnóticos (triazolam e quazepam).	Clínico	9 indivíduos saudáveis (gênero masculino).	O impacto do suco de toranja na farmacocinética do triazolam são maiores que os do quazepam.	Japão	2006
35	Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone.	Cochrane Library	European Journal Of Clinical Pharmacology	Investigar se a farmacocinética das concentrações de metilprednisolona e cortisol no plasma administradas por via oral é afetada pela administração de suco de toranja.	Clínico	10 indivíduos saudáveis (8 gênero masculino e 2 feminino).	O significado clínico da interação suco de toranja-metilprednisolona é pequeno, mas em alguns indivíduos sensíveis, altas doses de suco de toranja podem aumentar os efeitos da metilprednisolona oral.	Finlândia	2000

36	Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam.	Cochrane Library	Psychopharmacology.	Investigar a influência da ingestão repetida de suco de toranja na farmacocinética do alprazolam após administração de doses únicas e múltiplas.	Clínico	8 indivíduos saudáveis (gênero masculino).	O suco de toranja não alterou a farmacocinética do alprazolam.	Japão	2000
37	Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review.	Scopus	Journal Of Food And Drug Analysis	Reunir sistematicamente a literatura todos os achados provenientes de artigos originais sobre interações de sucos de frutas que não sejam de toranja com fármacos.	Revisão Sistemática	Revisão Sistemática – artigos originais.	Inúmeros sucos podem influenciar na farmacocinética dos fármacos. Farmacêuticos e outros profissionais da saúde devem atuar minimizando esse risco.	Japão	2018

38	Food-drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats.	Scopus	Drug Metabolism And Pharmacokinetics	Avaliar a influência do suco de pomelo, açafrão e gengibre na farmacocinética do tacrolimus.	Pré Clínico	Ratos Wistar	O suco de pomelo aumenta a biodisponibilidade do tacrolimus porém a interação pomelo-tacrolimus mostrou dependência de concentração. O açafrão e o gengibre também podem ter influência, porém mais estudos devem ser realizados.	Japão	2012
39	Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans	Scopus	European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics	Investigar os efeitos do suco de toranja nas concentrações plasmáticas de diazepam.	Clínico	8 indivíduos saudáveis (5 gênero masculino e 3 feminino).	O suco de toranja aumentou a biodisponibilidade do diazepam.	Turquia	1998

40	Effects of grapefruit juice on pharmacokinetic exposure to indinavir in HIV-positive subjects	Scopus	The Journal Of Clinical Pharmacology	Determinar os efeitos do suco de toranja na biodisponibilidade sistêmica do indinavir em indivíduos infectados pelo HIV em tratamento com este fármaco.	Clínico	14 indivíduos portadores de HIV (gênero masculino).	A administração concomitante de suco de toranja aumenta o pH gástrico e atrasa a absorção do indinavir, mas não afeta uniformemente a sua biodisponibilidade sistêmica.	EUA	2001
41	Effect of grapefruit juice on serum voriconazole concentrations in the mouse.	Scopus	Medical Mycology	Avaliar os efeitos do suco de toranja nas concentrações de voriconazol em camundongos, modelo in vivo para compostos antifúngicos.	Pré Clínico	Camundongos	A administração de suco de toranja, um inibidor conhecido das enzimas do citocromo P450, é eficaz na produção de concentrações séricas mensuráveis do voriconazol.	EUA	2000

42	Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers.	Scopus	Therapeutic Drug Monitoring	Estudo cruzado randomizado com objetivo de avaliar se o suco de toranja altera a farmacocinética da losartana.	Clínico	9 indivíduos saudáveis (2 gênero feminino e 7 masculino).	A biodisponibilidade do metabólito E3174 losartana aumentou significadamente com a ingestão simultânea com suco de toranja.	Israel	2000

43	Effect of the grapefruit flavonoid naringin on pharmacokinetics of quinine in rats.	Scopus	Drug Metabolism And Drug Interactions	Avaliar o efeito inibitório do flavonóide naringinina presente no suco de toranja na farmacocinética de quinine a partir de um estudo <i>in vivo</i> .	Pré Clínico	Ratos Wistar Fêmeas	A biodisponibilidade oral da quinidina aumentou significadamente após tratamento com naringinina.	Nova Zelândia	2000
44	Effect of pomegranate juice pre-treatment on the transport of carbamazepine across rat intestine	EMBASE	Journal Of Faculty Of Pharmacy	Investigar o efeito do pré-tratamento com suco de romã no transporte de carbamazepina através do intestino de ratos	Pré Clínico	Ratos Wistar Machos	O pré-tratamento com suco de romã diminuiu a permeação intestinal da carbamazepina, que pode ser devido à indução da enzima CYP3A4.	Teerã	2010

45	Pharmacokinetic interaction between Linezolid and grapefruit juice in rats	EMBASE	Synthesis	Verificar a interação entre suco de toranja e linezolina e desenvolver uma metodologia analítica por LC-MS/MS para quantificar o fármaco em plasma de rato.	Estudo Pré Clínico	Ratos Wistar Machos	O estudo demonstra que o suco de toranja aumenta a biodisponibilidade da linezolida por estatisticamente aumentar sua concentração plasmática.	Romênia	2010
46	Effect of Low-Furanocoumarin Hybrid Grapefruit Juice Consumption on Midazolam Pharmacokinetics	EMBASE	The Journal Of Clinical Pharmacology	Os objetivos deste estudo foram investigar o efeito do suco de toranja com baixo teor de furanocumarinas sobre a atividade do CYP3A e resumir os achados anteriores de inibição enzimática medida pelo metabolismo do midazolam após a ingestão de suco de toranja.	Estudo Clínico	12 indivíduos saudáveis (8 gênero feminino e 4 masculino).	Os resultados deste estudo clínico demonstraram que a atividade in vivo do CYP3A medida pelo metabolismo do midazolam foi fracamente inibida pelo consumo de suco de toranja com baixo teor de furanocumarinas.	EUA	2017

47	Effect of fruit/vegetable-drug interactions on CYP450, OATP and p-glycoprotein: A systematic review	EMBASE	Tropical Journal Of Pharmaceutical Research	Revisar sistematicamente o uso concomitante de certos medicamentos com sucos de frutas / vegetais que podem ocasionar a interações medicamento - suco de frutas.	Revisão Sistemática	Revisão Sistemática – artigos originais.	As frutas podem inibir enzimas e transportadores de drogas. Anti-hipertensivos, antidiabéticos, estatinas, analgésicos e antipsicóticos foram os medicamentos mais comuns interagindo com frutas e vegetais	Nigeria	2015
48	Effect of Pomelo Juice on the Pharmacokinetics of Simvastatin, CYP3A2 Activity and Mdr1a, Mdr1b and Slc21a5 Expressions in Rats	EMBASE	Pharmaceutical Sciences	Investigar os efeitos do suco de pomelo sobre a farmacocinética da sinvastatina, atividade do CYP3a2 e expressões de Mdr1a, Mdr1b e Slc21a5 em ratos.	Estudo Pré Clínico	Ratos Wistar Machos	A administração oral de suco de pomelo por 7 dias alterou os perfis farmacocinéticos da sinvastatina e seu principal metabólito ativo, ácido de sinvastatina, em ratos. A análise de RT-PCR em tempo real revelou que o suco de pomelo suprimiu significativamente a expressão de Mdr1a e Mdr1b intestinal e Slc21a5 hepático. A atividade catalítica hepática do CYP3a2 em ratos também foi inibida após a administração de suco de pomelo.	Tailândia	2019

49	Interaction of erythromycin and clarithromycin with orange juice	EMBASE	Medical Journal Of Indonesia	Estudar o efeito da co-administração de nosso suco de laranja local (laranja Siam) na biodisponibilidade dos antibacterianos eritromicina e claritromicina.	Estudo Clínico	12 indivíduos saudáveis - estudo eritromicina .13 indivíduos saudáveis - estudo claritromicina.	A co-administração de suco de laranja Siam com eritromicina ou claritromicina reduziu a biodisponibilidade dos antimicrobianos, em quase metade.	Indonésia	2005
50	Interaction of citrus juices with cyclosporine: systematic review and meta-analysis	EMBASE	European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics	Avaliar o efeito de qualquer suco cítrico sobre o Farmacocinética da ciclosporina em comparação com a água ou Placebo em voluntários saudáveis usando a metodologia de revisão sistemática da literatura.	Revisão Sistemática	Revisão Sistemática – artigos originais.	Um total de 57 estudos foram obtidos com a pesquisa estratégia, das quais sete foram consideradas elegíveis para serem incluídas nessa revisão que demonstrou que suco de laranja não alterou significadamente a biodisponibilidade da ciclosporina, contudo suco de toranja e pomelo outra variação citríca influencia na farmacocinética do imunossupressor.	Suíça	2016

51	Drug Interactions Reported with Grapefruit Juice	EMBASE	Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control	Revisar sistematicamente a literature para resumir os efeitos farmacocinéticos e clínicos dos medicamentos quando administrados com suco de toranja.	Revisão Sistemática	Revisão Sistemática – artigos originais.	Diversos medicamentos interagem com sucos de toranja e tem atividade de influenciar a farmacocinética tais como agentes antiepiléticos, agentes antimicrobianos, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da HMG-CoA redutase, hormônios, agentes imunossupressores entre muitos outros descritos na literatura.	Australia	2000
----	--	--------	--	--	---------------------	--	--	-----------	------