



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NATHÁLIA REGINA PIRES

**INTERAÇÕES FÁRMACO-ALIMENTO/ NUTRIENTE NA
TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA: UMA REVISÃO**

RECIFE

2022

NATHÁLIA REGINA PIRES

INTERAÇÕES FÁRMACO-ALIMENTO/ NUTRIENTE NA TERAPIA ANTI-HIPERTENSIVA: UMA REVISÃO

Monografia de conclusão de curso
apresentado à disciplina de TCC2 do Curso
de Graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco como parte dos requisitos
para obtenção do grau de farmacêutico.

Orientadora: Profª. Ms. Marina Maria
Barbosa de Oliveira

RECIFE
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo
autor, através do programa de geração automática do
SIB/UFPE

Pires, Nathália Regina.

Interações fármaco-alimento/nutriente na terapia anti-hipertensiva: uma
revisão / Nathália Regina Pires. - Recife, 2022.

40p

Orientador(a): Marina Maria Barbosa de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Farmacocinética. 2. Hipertensão. 3. Interações droga-nutriente. 4.
Suplementos. I. Oliveira, Marina Maria Barbosa de. (Orientação). II. Título.

540 CDD (22.ed.)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

Aprovada em: 22 / 12/ 2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 MARINA MARIA BARBOSA DE OLIVEIRA
Data: 27/12/2022 13:23:30-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª. Ma. Marina Maria Barbosa de Oliveira
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 FRANCISCA SUELI MONTE MOREIRA
Data: 02/01/2023 12:40:52-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª. Dra. Francisca Sueli Monte Moreira
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTANA
Data: 27/12/2022 18:28:55-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profª. Dra. Danielle Cristine Almeida de Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Francisco Henrique Santana da Silva
(Suplente) Universidade de São Paulo

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar tamanha força de vontade em concluir o curso e não me deixar desistir ao longo do caminho;

Ao meu esposo Guilherme, por me dar todo o suporte, segurança e amor, sempre me encorajando a concluir essa fase acadêmica;

Às minhas filhas, Elis e Clarice, que me dão a alegria de todos os dias;

À Dani, que me deu um suporte master com minhas filhas;

Aos meus pais, por sempre me incentivarem no caminho dos estudos;

Aos meus amigos, por me darem força e confraternização para aliviar os momentos de tensão;

E a minha professora, Marina, que como uma mãe, segurou a minha mão e disse: -Vamos! Muito obrigada!

EPÍGRAFE

“O que aqui está é, mal comparando, semelhante à pintura que se põe na barba e nos cabelos, e que apenas conserva o hábito externo, como se diz nas autópsias; o interno não aguenta tinta.”

(Dom Casmurro – Machado de Assis)

RESUMO

Foi realizada uma revisão da literatura considerando artigos de pesquisa nos últimos 10 anos nas bases de dados eletrônicas: BVS, Science Direct e PubMed. Verificou-se a escassez de trabalhos que elucidem os prováveis mecanismos relacionados à interação entre anti-hipertensivos e alimentos e suplementos alimentares. Ainda assim, foram relatadas interações com macronutrientes, principalmente a gordura, interações com suplementos de micronutrientes (cálcio, vitamina D e potássio) e compostos bioativos (compostos fenólicos). Alimentos como alcaçuz, café e chá verde também foram citados. Os mecanismos vão desde as interações em nível intestinal à competição por sítio ativo em proteínas, repercutindo sobre a eficácia do fármaco. É de suma importância o conhecimento sobre os mecanismos relacionados às interações medicamentosas com alimentos e suplementos alimentares especialmente na terapia anti-hipertensiva a fim de direcionar de forma mais efetiva o aconselhamento farmacoterápico. A hipertensão arterial é considerada uma verdadeira epidemia global, afetando principalmente a população idosa, com isso, o uso da polifarmácia nesse público é muito presente, levando a um consumo múltiplo de medicamentos para tratamento de comorbidades, levando a interações farmacológicas, seja com interação medicamento-medicamento, e/ou medicamento-alimento. Este trabalho teve por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e alimentos/suplementos alimentares a fim de fornecer aos profissionais de saúde informações sobre interações medicamentosas significativas e suas repercussões especialmente em pacientes polimedicados.

Palavra-chave: farmacocinética; hipertensão; interações droga-nutriente; suplementos.

ABSTRACT

A literature review was carried out considering research articles from the last 10 years in electronic databases: VHL, Science Direct and PubMed. There was a scarcity of works that elucidate the probable mechanisms related to the interaction between antihypertensive drugs and food and food supplements. Still, interactions with macronutrients, mainly fat, interactions with micronutrient supplements (calcium, vitamin D and potassium) and bioactive compounds (phenolic compounds) have been reported. Foods such as licorice, coffee and green tea were also mentioned. The mechanisms range from interactions at the intestinal level to competition for the active site in proteins, with repercussions on the effectiveness of the drug. Knowledge about the mechanisms related to drug interactions with food and food supplements is of paramount importance, especially in antihypertensive therapy, in order to more effectively direct pharmacotherapeutic advice. Arterial hypertension is considered a real global epidemic, affecting mainly the elderly population, with this, the use of polypharmacy in this public is very present, leading to multiple consumption of medications to treat comorbidities, leading to pharmacological interactions, whether with drug interaction -drug, and/or drug-food. This study aimed to carry out a literature review on drug interactions between antihypertensive drugs and food/dietary supplements in order to provide health professionals with information on significant drug interactions and their repercussions, especially in polymedicated patients.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1	ENVELHECIMENTO: PROCESSO DE SAÚDE-DOENÇA NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS.....	14
3.2	POLIFARMÁCIA EM DOENÇAS CRÔNICAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	17
3.3	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO: IMPLICAÇÕES À SAÚDE.....	21
4	METODOLOGIA.....	28
4.1	TIPO DE TRABALHO.....	28
4.2	PERGUNTA NORTEADORA.....	28
4.3	MATERIAL DE ESTUDO.....	28
4.4	MÉTODO DE SELEÇÃO ELETRÔNICA.....	28
4.5	SELEÇÃO ELETRÔNICA E COLETA DE DADOS.....	29
4.6	COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
6	CONCLUSÕES.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Envelhecer é um processo natural do organismo, que gradativamente as células perdem suas funções, ou diminuem a capacidade de regeneração celular, provocando inúmeros efeitos no organismo e com isso possibilitando o surgimento de doenças características, como as doenças crônicas e comorbidades que comumente surgem a partir da segunda metade da fase adulta. Ainda não foi desenvolvido um mecanismo que possa retardar significadamente, ou que reverta o processo do envelhecimento celular (MASCARELO *et al*, 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a população de pessoas idosas em 2050 seja maior que a população de jovens, esta porcentagem já é realidade em alguns países como o Japão, Portugal, Itália. No Brasil, estima-se que em 2025 o número de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos será de 32 milhões, e ainda, estudos apontam que em 2031 haverá 102,3 idosos para cada cem jovens (CORTEZ, *et al*, 2019).

O crescimento populacional de idosos é acometido por vários fatores, podendo destacar a qualidade de vida proporcionada à pessoa idosa, seja com mais acesso à medicamentos, com melhor acessibilidade à saúde voltada para a população idosa e profissionais da saúde capacitados para atender a esse público; em contra partida, também é relatado o aumento no número de casos de internações hospitalares por doenças crônicas em pessoas idosas. Fazendo com que o indivíduo faça uso da polifarmácia, quando há a administração de 5 medicamentos ou mais concomitantemente (SECOLI, 2010), seja para tratamento de doenças crônicas e comorbidades, como também por automedicação.

As consequências do amplo uso de medicamentos têm impacto no âmbito clínico e econômico repercutindo na segurança do paciente (SECOLI, 2010). Os medicamentos utilizados por pessoas idosas podem ser mais ou menos absorvidos, de acordo com seu estado nutricional ou com as condições de consumo, ou seja, se estes medicamentos estão associados ou não às refeições (WEIGEL & LEPPER, 2012). Dessa forma entender quais possíveis interações podem potencialmente estar ocorrendo na população e como podem interferir na resposta ao tratamento de doenças crônicas podendo auxiliar no sucesso da terapia e favorecer o engajamento da equipe multidisciplinar em atenção primária.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida por um aumento severo e abrupto da pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (Mills et al. 2016, 2020), com dano agudo iminente ou progressivo de órgãos-alvo (WALLBACH et al, 2018).

Terapias farmacológicas e não farmacológicas como tratamento para indivíduos que começam a apresentar oscilações na normalidade da pressão arterial, é necessário que seja prescrita por um médico e inicie o tratamento com uma droga de primeira linha em monoterapia, e analisar como o organismo do paciente irá se beneficiar no tratamento e aos poucos ir ajustando sua posologia, tanto na quantidade da dosagem, como na escolha da melhor classe terapêutica versus custo benefício (POTON, A., 2021). Por se tratar de uma doença crônica não transmissível e que não tem cura, mas tem controle, é pouco provável que o tratamento não farmacológico por si só irá conseguir controlar a pressão arterial do indivíduo a longo prazo, mas uma mudança de vida nos hábitos diários, como a ingesta de alimentos mais saudáveis, a prática de atividades físicas, cessar o consumo do tabagismo e a ingesta de álcool, reduzir o consumo de sal, são alguns exemplos de bons hábitos que atuam concomitantemente com os fármacos para uma manutenção normotensa.

Se tratando de idosos, é preciso ter uma maior cautela quanto à escolha da classe de medicamentos para tratamento da hipertensão arterial, pois além dos efeitos adversos que podem acometer esse público com maior intensidade, o uso da polifarmácia eleva a chance de interação medicamentosa, e/ou interação fármaco-alimento, podendo assim intensificar alguns efeitos adversos indesejados (JARDAN *et al*, 2021).

A ingestão simultânea de alimentos e medicamentos pode ter forte impacto na liberação, absorção, distribuição, metabolismo e/ou eliminação dos medicamentos e, consequentemente, na eficácia e segurança da farmacoterapia. Como tal, as interações medicamentosas são um dos principais desafios na administração oral de medicamentos. Enquanto as interações fármaco-alimentos farmacocinéticas (PK) podem ter uma variedade de causas, as interações farmacodinâmicas (PD) as interações medicamentoalimento ocorrem devido a interações farmacológicas específicas entre um medicamento e determinadas bebidas ou alimentos (KOZIOLEK, et al, 2019).

Dados sobre interações medicamentosas com alimentos geralmente são escassos, apesar de algumas exceções bem documentadas (por exemplo, suco de toranja e estatinas), pois o consumo de alimentos e chás/bebidas à base de ervas geralmente não são monitorados pelos pacientes.

As interações ocorrem após a ingestão concomitante de alimentos e medicamentos, com impactos na absorção e/ou metabolismo da substância ativa. Em alguns casos, os efeitos das interações podem beneficiar os pacientes, mas frequentemente prejudicam a eficácia do medicamento ou induzem reações adversas (López-Yerena et al, 2020).

O sucesso do tratamento farmacológico na terapia anti-hipertensiva deve-se também a redução de possíveis desvios e efeitos adversos sobre o mecanismo a que se propõe o(s) fármaco(s) elegidos, especialmente em pacientes que fazem uso de polimedicamentos. Neste sentido compreender possíveis interações medicamentosas com alimentos e suplementos alimentares e anti-hipertensivos é de suma importância para o aconselhamento farmacêutico.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar levantamento bibliográfico sobre estudos que tratem de interações medicamento-alimento com anti-hipertensivos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar dados experimentais de estudos que tratem de uso medicamentos antihipertensivos concomitante a alimentos;
- Analisar possíveis interações, medicamento-alimento e medicamento-suplemento alimentar;
- Identificar a classe do medicamento e substâncias alimentares envolvidas e seus possíveis mecanismos de interação;
- Descrever os mecanismos das interações sobre fármaco-alimento/ suplemento e implicações sobre a terapia anti-hipertensiva e possíveis efeitos adversos;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ENVELHECIMENTO: PROCESSO SAÚDE-DOENÇA NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma pessoa considerada idosa, é estabelecida conforme o nível socioeconômico de cada nação. Em países em desenvolvimento é considerado **idoso** a partir dos 60 anos, e nos países **desenvolvidos**, a idade sobe para 65 anos (OMS). No Brasil, são consideradas pessoas idosas com idade igual ou superior a 60 anos (ESTATUTO DO IDOSO, 2013). Há cerca de quatro décadas tem sido observado o aumento da população idosa, particularmente nos países em desenvolvimento (OMS, 2019). O Brasil é um exemplo típico dessa afirmativa, onde o envelhecimento populacional tem revelado crescimento exponencial e cuja projeção para o ano de 2025 mostra que o número de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos será de 32 milhões (CORTEZ, *et al*, 2019).

Desde 2016, o Brasil tem a quinta maior população idosa do mundo, com mais de 28 milhões de pessoas com 60 anos ou mais. Isso representa 13% da população do país, que já ultrapassa a marca dos 210 milhões de habitantes (IBGE, 2017). O cenário segue uma tendência mundial: segundo a OMS, os idosos poderão somar dois bilhões até 2050, correspondendo a um quinto da população mundial, atualmente estimada em 7,7 bilhões. Uma projeção da população atualizada pelo IBGE em 2018 prevê que o número de idosos vai ultrapassar o de jovens no Brasil em 2031. Em 12 anos, haverá 42,3 milhões de jovens (de zero a 14 anos) e 43,3 milhões de idosos (pessoas com 60 anos ou mais). Pela primeira vez, o Índice de Envelhecimento – cálculo da razão entre o número de pessoas idosas sobre os jovens – será maior do que cem. Isso significa dizer que, em 2031, haverá 102,3 idosos para cada cem jovens (IBGE).

Os dados obtidos para a previsão no aumento populacional de pessoas idosas é um somatório de causa e efeito no estilo de vida, desde o nascimento até a fase idosa, como os fatores intrínsecos e extrínsecos, pois estes contribuirão para um envelhecimento precoce ou tardio. Fatores intrínsecos pode ser definido principalmente com relação à própria pessoa, todo o funcionamento do organismo, metabolismo e função celular, funcionamento correto dos órgãos vitais e relacionados ao DNA; e processos extrínsecos, pode ser relacionado ao ambiente, como exposição excessiva à luz solar, toxinas que

compõem o ar (poluição), qualidade da água ingerida, dieta e atividade física e, causam mudanças na estrutura e na função das moléculas e das células do organismo (KAUSHIK, 2021). Ao longo dos anos, naturalmente essas mudanças promovem o declínio e fica cada vez mais aparente a mudança física, tal como o enrugamento da pele, o descoloramento dos cabelos, encurvamento da coluna, flacidez dos músculos, são processos naturais do funcionamento celular do corpo humano e, posteriormente, a falência de todo o organismo (autofagia), o chamado ciclo da vida (HEIBY & ORI, 2022).

Biologicamente, não se conhece bem o mecanismo exato do envelhecimento. Mas, com o passar dos anos, o corpo acumula danos genéticos sob a forma de lesões no DNA, as quais ocorrem naturalmente não só quando o DNA é replicado, como também em células que não se dividem. O organismo humano tem mecanismos de defesa contra as alterações genéticas ao longo da vida, como as células tronco, que estão presentes em muitos tecidos, podendo recuperar outras células, e as mitocôndrias, que são organelas vulneráveis a este tipo de dano (MENESINI, 2020). As mitocôndrias, produzem adenosina-trifosfato (ATP), a principal fonte de energia para todos os processos celulares, e, além disso, regulam muitas e diversas atividades celulares e têm um papel importante na morte programada da célula. Se a função mitocondrial se degrada, então as células e, posteriormente, todos os órgãos, também se deterioram. E com o envelhecimento, o número de células-tronco diminui, diminuindo também o seu potencial regenerativo, afetando a renovação de tecidos e funções originais dos órgãos (HEIBY & ORI, 2022).

O envelhecimento do corpo, como um todo, é diferente entre os sexos. Fisicamente, a mulher aparenta envelhecer mais rapidamente que o homem, pois ao longo da vida passa por várias oscilações hormonais, como a menarca, que marca o início da menstruação, a gravidez em idade reprodutiva, e por último a menopausa, que é quando os ovários da mulher para de produzir estrogênio e progesterona, e consequentemente cessa a menstruação (PARAMSOTHY, *et al*, 2017). A não produção desses hormônios acarreta uma consequência no funcionamento de renovação celular, como por exemplo a diminuição na produção de colágeno e elastina, e assim fisicamente a pele aparenta ser mais fina e aparecendo as ‘rugas’, a renovação das células dos ossos também fica comprometida, causando uma diminuição na densidade óssea, deixando os ossos mais fracos (AVIS, *et al*, 2015).

Para os homens, o mecanismo biológico do envelhecimento é mais brando, pois, além de não produzirem em igual quantidade os mesmos hormônios que as mulheres (progesterona), o principal hormônio masculino, a testosterona, não cessa a produção ao longo da vida, mas diminuem de acordo com o avanço da idade adulta. Em contrapartida, as células do organismo são programadas para serem resilientes, ou seja, tem a capacidade de recuperação após um dano do estado fisiológico normal, e a robustez, que se entende pela capacidade de suportar danos ou perturbações sem ser destruído ou alterado o padrão fisiológico, protegendo-se de efeitos adversos à saúde (UKRAINTSEVA, *et al*, 2021); uma possível razão pela qual os homens possuem uma maior robustez, menos frágeis e doentes do que as mulheres na meia-idade, mas suas células se tornam menos resilientes nas idades mais avançadas, com a teoria de que os homens gastem mais ativamente as reservas corporais para manter o nível mais alto de robustez em sua juventude, e assim esgotam essas reservas e diminuem sua resiliência mais rapidamente com a idade em comparação com o sexo feminino (HOFMEIER, *et al*, 2017), somado ao fato de que os homens, ao longo de toda sua vida, tendem a procurar com menor frequência um profissional da saúde para avaliação médica de rotina.

O corpo humano é uma máquina em trabalho constante, porém, uma máquina com vida útil limitada, e estas limitações se dá ao fato que a regeneração celular, a essência da vida, diminui com a idade, trazendo consequências do envelhecimento, são chamadas de doenças crônicas. A OMS define as patologias crônicas de lento desenvolvimento e uma longa duração, podendo acompanhar a pessoa durante toda a vida, não são infectocontagiosas, ou seja, não são transmitidas de pessoa para pessoa, e requer tratamento contínuo.

É mais comum o surgimento dessas patologias em pessoas idosas, pois na terceira fase cronológica da vida, as células já não desempenham a mesma função com a mesma qualidade e resiliência quando jovem, naturalmente perdem sua elasticidade e a capacidade de regeneração celular, ou perdem a noção de replicação e passam a se multiplicar demasiadamente, a exemplo do câncer (PIMENTA, *et al*, 2015). As doenças crônicas prevalecem na população idosa, não somente por um fator acometido ou escolhido, mas por um processo heterogêneo influenciado por aspectos biológicos,

sociais, psicológicos e econômicos quando somados causam consequências no nosso organismo.

É interessante ressaltar que a pessoa idosa dificilmente terá uma única doença, ou uma única síndrome geriátrica (incapacidade cognitiva, incapacidade comunicativa, instabilidade postural, incontinência esfincteriana, iatrogenia, imobilidade e insuficiência familiar) comprometendo a saúde plena do idoso, levando-os ao consumo múltiplo de medicamentos (SILVA, *et al*, 2021). Pode-se afirmar que a polifarmácia é caracterizada quando o indivíduo faz uso de 5 ou mais medicamentos concomitantemente e de uso contínuo, embora não haja consenso na literatura quanto à quantidade de medicamentos necessária à configuração de sua prática (SECOLI, 2010). Além da comorbidade, estão implicados na gênese da polifarmácia o número de médicos consultados, a ausência de perguntas sobre os medicamentos em uso durante a consulta médica e a automedicação. Assim, a polifarmácia pode contribuir para o uso de medicamentos inadequados e não essenciais para o tratamento. Cria também uma barreira para a adesão ao tratamento, na medida em que torna mais complexos os esquemas terapêuticos, favorecendo com isso as interações medicamentosas e reações adversas.

Os efeitos da polifarmácia são numerosos e devem preocupar médicos e formuladores de políticas, tanto em termos financeiros (devido a custos significativos de saúde) quanto de consequências médicas (devido a múltiplas interações medicamentosas) (LALIC *et al*, 2016). Há um aumento no número de interações medicamentosas em pacientes idosos que recebem medicamentos prescritos por médicos diferentes e que são diagnosticados com condições que podem afetar a farmacocinética dos medicamentos prescritos (devido a doença hepática ou renal) (MUNGER, 2010). Ao mesmo tempo, as interações podem representar um fator de risco adicional para a polifarmácia e podem ser interpretadas como novas patologias que requerem medicação adicional, formando assim um círculo vicioso do qual o paciente mais sofre (DOROBANTU, *et al.*, 2021). Além disso, a literatura aponta as correlações entre a polifarmácia e o risco de comprometimento cognitivo e funcional, considerado fator de mau prognóstico, devido ao impacto das interações medicamentosas, internações prolongadas e risco de diminuição da adesão ao tratamento

3.2 POLIFARMÁCIA EM DOENÇAS CRÔNICAS E INTERAÇÕES

MEDICAMENTOSAS

As doenças crônicas ganharam destaque no estilo de vida moderno; quando antes, no séc. XX, eram poucos os casos registrados por morte relacionado à uma patologia crônica, e há registros mais acentuados a partir das décadas de 1970 e 1980, na América do Norte, na região Ásia-Pacífico, e mais recentemente no Brasil, Rússia, Índia e China (CORTEZ, *et al*, 2019).

Após a revolução industrial (séc. XVIII), a automatização na produção de alimentos houve um aumento significativo na oferta de produtos industrializados (LIMA & NETO, 2017), influenciando a preferência do consumidor por estes tipos de produtos por conta do baixo preço oferecido ao consumidor e a praticidade no preparo das refeições, produtos estes, em sua grande maioria, com um maior teor de sódio, açúcar, carboidratos, conservantes e gorduras hidrogenadas, dando um marco significativo no novo modo em consumir alimentos. A tecnologia também permitiu a fabricação e comercialização de alimentos ultraprocessados, que saem da prateleira dos mercados direto para a mesa do consumidor (INFO ESCOLA).

Não colocando a comida como vilã e única causadora de doenças crônicas, mas o mau hábito alimentar é um dos principais fatores de risco para a propensão a ter algumas dessas doenças, somado ao sedentarismo, transformando-se numa cascata de fatores para o surgimento das doenças crônicas. O organismo ao longo de toda a vida tem memória celular, acumulando danos e realizando reparos, porém, em um momento o organismo não conseguirá mais reparar-se adequadamente, podendo entender um pouco o porquê de a população idosa ser o público mais acometido pelas DCNTs.

A hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal, acidente vascular cerebral (AVC), câncer e diabetes (Ministério da Saúde, 2021), são as principais doenças crônicas acometidas pelos idosos no Brasil e nos principais países da América e Europa (OMS, 2014), e com o rápido aumento da população idosa, resulta na necessidade cada vez maior por serviços públicos de saúde, não somente no tratamento, como também na prevenção, e a necessidade de estudos direcionados para este tipo de gasto, avaliando o impacto econômico (SILVA, *et al*, 2021).

No Brasil, em 2019, foram realizadas aproximadamente 1,8 milhões de autorização de internação hospitalar (AIH) por doenças crônicas no Sistema Único de

Saúde (SUS), e R\$8,8 bilhões em gastos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). As DCNT's constituem o grupo de doenças de maior magnitude no mundo, atingindo, especialmente, as populações mais vulneráveis, como as de média e baixa renda e escolaridade, devido à maior exposição aos fatores de risco ou ao acesso restrito às informações e aos serviços de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Com dados crescente da população idosa e doenças crônicas, associada à comorbidades, também cresce a quantidade de medicamentos que o indivíduo idoso ingere concomitantemente, por ser um tratamento complexo e contínuo, sempre irá somar as quantidades de medicação, contribuindo para a polifarmácia (DIACONU, *et al.*, 2021).

A polifarmácia é um problema de saúde pública global e um dos maiores desafios relacionados à população que envelhece, com ônus para pessoas idosas, famílias e sistemas de saúde (STUCHI, 2016). Em todo o mundo, as taxas de prescrição de medicamentos apresentam tendência crescente devido ao aumento da população idosa e à disponibilidade de fármacos. A prevalência de polifarmácia relatada na literatura varia de 10% até cerca de 90%, em estudos que consideram diferentes faixas etárias, definições de polifarmácia e localizações geográficas (MASCARELO, *et al.*, 2021).

As doenças crônicas, o estado funcional e as alterações fisiológicas próprias do envelhecimento causam mudanças, tanto na ação do organismo sobre os fármacos como dos fármacos sobre o organismo. A redução da água corporal, da albumina sérica e do fluxo sanguíneo hepático e renal, assim como, o aumento da gordura corporal são exemplos de transformações fisiológicas que levam à alteração do volume, concentração e distribuição dos medicamentos (MENESINI, 2020).

A utilização de vários medicamentos é importante para o tratamento das comorbidades dos idosos, não podendo ter a opção de escolha sobre qual medicação irá administrar, mas é importante que saiba para qual finalidade é o medicamento, o horário correto, e se há interação com algum alimento ou até mesmo com outro medicamento de uso contínuo deste indivíduo. No Brasil, ainda é pouco discutido sobre esse assunto, mas há um avanço significativo por parte das instituições de ensino para que seja alcançado as informações corretas sobre o uso de polifarmácia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA).

A literatura não trata com clareza um consenso definido sobre polifarmácia e a partir de quantos medicamentos exatos define como “polifarmácia”, talvez por isso, há uma carência de informação sobre a polifarmácia e seus possíveis riscos, podendo transmitir essa informação de forma adequada aos idosos, cuidadores e familiares. O uso concomitantemente de medicamentos nem sempre será ruim para o paciente, sendo até necessário a terapia, mas pode acontecer interação entre o fármaco (medicamento) e a alimentação (MASCARELO, *et al*, 2021) ou entre os medicamentos administrados naquele tratamento, visto que por exemplo o idoso tem um metabolismo diferenciado para a farmacocinética.

A farmacocinética é dividida em quatro etapas: absorção, distribuição, metabolismo e excreção; quando um fármaco é administrado por via oral, passa por todas as etapas da farmacocinética, passando pelo órgão alvo, até a total excreção (PAUCAR & ROJAS, 2020). Sendo o idoso um público alvo das doenças crônicas e comorbidades, a ingestão de vários medicamentos para tratamento é comum, e pode acontecer de um fármaco não ser absorvido como esperado por conta da alimentação que divide a mesma via de metabolização primária que o medicamento – a intestinal, ou que demore a ser absorvido pelo organismo pois é um fármaco que se deve ingerir em jejum, por exemplo, ou ainda provocar um efeito colateral potencializado (MASCARELO, *et al*, 2021). Ou seja, o tratamento pode ser comprometido, ou até mesmo ineficaz pelo simples fato de uma interação com a alimentação neste caso.

Os alimentos atrapalham a ação de um medicamento, e isso porque o consumo de alimentos pode afetar o funcionamento do sistema digestório, levando a alterações na secreção biliar e enzimática, aumento ou diminuição do tempo de esvaziamento gástrico, ocasionar alterações na motilidade intestinal e no fluxo sanguíneo. Assim a biodisponibilidade de alguns fármacos pode ser alterada, ocasionando aumento, redução ou demora na absorção, levando à falha no tratamento ou elevar o risco de efeitos colaterais (PA SKO, 2018).

Compreender que possíveis mecanismos estariam envolvidos nessas condições que podem afetar especialmente doenças crônicas como a hipertensão arterial sistêmica e outras doenças cardiovasculares, podendo orientar quais possíveis condições, compostos envolvidos versus fármacos e repercussões sobre as terapias empregadas.

3.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO: IMPLICAÇÕES À SAÚDE

A pressão arterial (PA) elevada, ou hipertensão arterial, ou seja, PA sistólica (PAs) ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAd) ≥ 90 mmHg, é o principal fator de risco cardiovascular modificável para doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral em estágio final doença renal, morte prematura e incapacidade e, em geral, para mortalidade por qualquer causa (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020). Atualmente, a hipertensão arterial é considerada uma verdadeira epidemia global, com as últimas estimativas mostrando que cerca de 1 bilhão de pessoas sofrem dessa doença no mundo, com prevalência geral em torno de 30 a 45% (KUMAR, 2013). No Brasil, a prevalência de hipertensão de acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2013), mostraram que a prevalência de hipertensão aferida a partir dos 18 anos de idade foi 22,8% (IC 95%, 22,1 - 23,4%) em uma amostra de 59.402 indivíduos. Naqueles com mais de 75 anos, a prevalência estimada foi de 47,1%. No grupo etário de 18 a 74 anos, a prevalência foi maior entre os homens, tendo as mulheres apresentado leve predominância apenas a partir dos 75 anos de idade. A análise por região mostrou que o Sudeste (25%) e o Sul (25%) apresentaram as maiores prevalências em ambos os sexos (ESTATÍSTICA CARDIOVASCULAR – BRASIL, 2021).

A prevalência da hipertensão aumenta com o envelhecimento da população, afetando mais da metade de todas as pessoas com idade entre 60 e 69 anos e mais de três quartos de todas as pessoas com mais de 70 anos. Além disso, aproximadamente 90% das pessoas com idade entre 55 e 65 anos que não têm hipertensão desenvolverão hipertensão por volta dos 80 a 85 anos. Em termos de sexo, a prevalência de hipertensão é geralmente maior em homens (24%) do que em mulheres (20%). Mesmo que os homens tenham valores de PA mais altos começando em uma idade mais jovem, após os 60 anos, as mulheres têm valores de PA mais altos em comparação aos homens (UNGER et al, 2020; WHO, 2022).

Com o aumento do número de casos em todo o mundo e suas várias formas de comprometer a saúde, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos fármacos, e com isso, cresceu também a variabilidade dos fármacos na escolha da farmacoterapia para esta comorbidade. Nem toda hipertensão será tratada de forma igual para todos que a possuem, mas os medicamentos escolhidos devem ser bem tolerados e eficazes por via

oral, e deve-se prezar pelo conforto posológico, sempre que possível. Ou seja, deve-se reduzir o número de tomadas diárias e adequar os horários das tomadas a momentos propícios do dia do paciente para garantir uma boa adesão e aderência. Por isto foi desenvolvido fármacos mais eficazes, diminuindo seus efeitos colaterais, e dando escolhas para um melhor tratamento, evitando seu progresso e retardar e/ou prevenir a ocorrência de suas complicações, pois quando a hipertensão arterial é mal controlada ou não tratada pode ocasionar uma série de problemas, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, entre outras doenças ainda mais graves. Já o tratamento correto, leva o indivíduo uma melhor qualidade de vida.

Existem, basicamente, sete classes de anti-hipertensivos mais usadas na prática clínica, os principais são: os diuréticos (DIU), os antagonistas adrenérgicos, os vasodilatadores diretos, os bloqueadores de canal de cálcio (BCC), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), e os inibidores diretos da renina. As principais classes na escolha para tratamento da hipertensão arterial, mecanismo de ação e exemplos de fármacos estão dispostos no Quadro 1.

Quadro 1 -

Tipos	Mecanismos de ação	Exemplos de farmacos
Diuréticos	Atuam no aumento da diurese, aumentando a quantidade de sódio na urina, diminuição da volemia e da resistência vascular periférica, consequentemente, reduzindo a pressão arterial. Os tiazídicos, entretanto, são os mais escolhidos para o tratamento da hipertensão do que os outros, sendo, por isso, opções de primeira linha. Isso se deve, provavelmente, ao fato de terem ação mais prolongada do que os demais, sendo eficazes com uma dose única diária, o que leva a menos efeitos colaterais. É comum esta classe de medicamento ser administrado concomitantemente a mais uma classe de antihipertensivo.	-Tiazídicos: Hidroclorotiazida, Indapamida, Clortalidona. - De Alça: Furosemida, Bumetanida. - Poupadores de K+: Espironalactona, Amilorida, Triantereno.
Antagonistas Adrenérgicos	Os antagonistas centrais agem estimulando os receptores α -2 adrenérgicos no sistema nervoso central, que têm efeito de inibição do sistema simpático. Os β -bloqueadores diminuem a contratilidade do miocárdio (inotropismo negativo) e a frequência cardíaca (cronotropismo negativo), reduzindo o débito cardíaco e diminuindo a pressão. Também agem sobre os receptores β -adrenérgicos nos rins, diminuindo a liberação de renina, reduzindo os níveis de angiotensina II no sangue. Os bloqueadores de receptores α -1 adrenérgicos são antagonistas competitivos de receptores pós-sinápticos e seu efeito principal é a redução da resistência vascular periférica (RVP). Não exercem muita influência no débito cardíaco e não são tão eficazes em monoterapia.	- Antagonistas α -2 centrais: Metildopa, Clonidina - β -bloqueadores: Propranolol, atenolol, Carvedilol, Nebivolol. - α -bloqueadores: Prozosina, Doxazosina.
Vasodilatadores Diretos	Os vasodilatadores diretos agem diretamente sobre a musculatura lisa vascular, levando ao seu relaxamento por mecanismos ainda não elucidados, com consequente redução da RVP.	- Hidralazina; - Minoxidil.

Bloqueadores do Canal de Cálcio	Os bloqueadores do canal de Ca^{++} (BCC) agem impedindo o aumento da concentração intracelular desse íon nas células do músculo liso dos vasos, inibindo sua contração e levando à diminuição da RVP. Seu sítio alvo são os canais de Ca^{++} sensíveis à voltagem, que promovem o movimento transmembrana do cátion para o meio intracelular.	- Diidropiridínicos: Anlodipino, Nifedipino. - Não diidropiridínicos: Verapamil, Diltiazem.
---------------------------------	---	--

23

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina	Os IECA agem interrompendo o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), que é hipertensor. As drogas desta classe de medicamentos, inibem a enzima que converte Angiotensina I em Angiotensina II, que é um composto ativo que causa vasoconstrição.	- Captopril; - Enalapril; - Lisinopril; - Ramipril.
Bloqueadores Do Receptor de Angiotensina II	Os BRA agem no mesmo sistema Renina Angiotensina Aldosterona que os IECA, a diferença é que, ao invés de impedir a síntese de Angiotensina II, eles impedem que se liguem ao seu receptor AT1, localizado nos vasos sanguíneos, miocárdio, cérebro, rins e células glomerulosas das suprarrenais, secretoras de aldosterona.	- Losartana; - Valsartana; - Candesartana.
Inibidores diretos da Renina	O Alisquireno é o único representante dessa classe. Seu mecanismo também é a interferência no SRAA, porém, desta vez, inibindo competitivamente a atividade catalítica da renina. A consequência é a diminuição da síntese de Angiotensina e Aldosterona, com consequente queda na pressão arterial.	- Alisquireno

Fonte: <<https://blog.jaleko.com.br/anti-hipertensivos-quais-sao-as-principais-classes/>>

Tratando-se de idosos, é preciso ter uma maior cautela quanto à escolha da classe de medicamentos para tratamento da hipertensão arterial, pois além dos efeitos adversos que podem acometer esse público com maior intensidade, o uso da polifarmácia eleva a chance de interação medicamentosa, e/ou interação fármaco-alimento, podendo assim intensificar alguns efeitos adversos indesejados. O que leva uma frequente consequência na terapia desse público, é a descontinuação por conta própria dos medicamentos, e só voltando à terapia quando percebe uma elevação na pressão arterial, ou substituições de medicamentos sem consultar o médico responsável.

Uma interação alimento-medimento é a consequência de uma relação física, química ou fisiológica entre um medicamento e um produto consumido como alimento ou um nutriente presente em um alimento de origem botânica ou suplemento dietético. (WON, OBERLIES, PAINE, 2012)

Influência das substâncias dietéticas na disposição do fármaco depende de inúmeras variáveis, desde as propriedades físico-químicas do fármaco até alterações pósprandiais no trato gastrointestinal. Os componentes da dieta que modulam o citocromo P450 intestinal e as enzimas de conjugação de fase II, bem como as proteínas de absorção e transporte de efluxo, constituem contribuintes cada vez mais reconhecidos para os efeitos dos alimentos na disposição de drogas (WON, OBERLIES, PAINE, 2012)

Interações medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concorrente com alimentos. As interações podem acontecer de várias formas, os principais tipos de interação são a interação medicamento-medimento e interação medicamento-alimento, ambas podem acontecer das respostas decorrentes da interação acarretar na potencialização do efeito terapêutico, na redução da eficácia, no aparecimento de reações adversas com distintos graus de gravidade ou ainda, não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento, portanto, a interação entre medicamentos pode ser útil (benéfica), causar respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico (adversa), ou apresentar pequeno significado clínico (STUCHI, 2016).

A varfarina pode sofrer interação medicamentosa com antidepressivos, diminuindo seu efeito anticoagulante, também pode retardar a absorção intestinal quando há presença de alimentos (TELES, *et al*, 2012). A sinvastatina, por exemplo,

quando ingerida com o suco de toranja, tem o pico médio de concentração sérica ($C_{Máx}$) e a área sob a concentração sérica de tempo (AUC) da sinvastatina aumentaram 12,0 vezes e 13,5 vezes, respectivamente, em comparação com o controle de água (. Dando a conclusão que, um comprimido de sinvastatina administrado com um copo de suco de toranja, é o mesmo que tomar 12 comprimidos com um copo de água, aumentando o risco de danos no fígado e nos músculos (CHEN, *et al*, 2018).

As principais classes farmacológicas que podem ocorrer interação medicamento-alimento são as classes dos anti-hipertensivos, quimioterápicos, anticoagulantes, antiarrítmicos, anti-convulsivantes, glicosídeos cardíacos, hipoglicemiantes, e alguns imunossupressores (MOULY, *et al*, 2016).

Suco de toranja é comumente estudado sobre interações com medicamentos, pois em algumas classes de medicamentos, o suco de toranja tem a capacidade de aumentar a concentração plasmática de todos os anticoagulantes orais diretos (WALLBACH *et al*, 2018).

A descoberta da interação da toranja com drogas foi um resultado inesperado de um estudo de interação com foco em etanol e felodipina (um antagonista do canal de cálcio) que visava mascarar o sabor do etanol com suco de toranja. Os resultados mostraram um aumento na biodisponibilidade da felodipina e na $C_{máx}$, como consequência da degradação irreversível de um CYP3A intestinal pelos compostos da toranja (PETRICK *et al*, 2021). Além da toranja, outros sucos cítricos, como laranja, limão, pomelo e lima, também foram relatados como causadores de IMs em alguns estudos clínicos conforme revisão recente (ABDELKAWY *et al*, 2016).

A temática sobre a interação medicamento-alimento no paciente idoso é de extrema relevância por, além de se submeter a terapias com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado, o déficit de nutrientes nesta fase da vida também pode requerer o uso de suplementos alimentares e promover interações que podem comprometer na eficácia dos medicamentos para tratamento das doenças e comorbidades (DIACONU, *et al.*, 2021).

A população idosa geralmente carrega uma carga de sabedoria adquirido ao longo dos anos sobre culturas populares, a exemplo dos chás e seus benefícios, porém, a mal elaboração do chá, ou o não conhecimento farmacológico da erva, pode acarretar na interação medicamento-alimento, e comprometer a terapia farmacológica a qual o idoso

está submetido, nem tão pouco um medicamento pode ser substituído por um chá, principalmente quando se trata da terapia constante de uma doença crônica (PAUCAR & ROJAS, 2020).

Compreender os mecanismos pelos quais essas substâncias dietéticas alteram os resultados farmacocinéticos e de DP dos medicamentos é fundamental para avaliar a significância clínica e o manejo.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE TRABALHO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, apresentandose como uma parte indispensável no processo de investigação com o intuito de localizar, analisar, sintetizar e interpretar trabalhos mais recentes já publicados sobre o tema (BENTO, 2012).

4.2 PERGUNTA NORTEADORA

Esse trabalho tem a finalidade de responder a seguinte pergunta norteadora: “Quais as possíveis interações fármaco-alimento/ nutriente/ suplemento alimentar em pacientes que façam uso de anti-hipertensivos e possíveis repercussões sob a farmacoterapia?”

4.3 MATERIAL DE ESTUDO

A pesquisa bibliográfica foi composta por artigos de pesquisa dos últimos 10 anos obtidos nas seguintes bases de dados: BVS, Science Direct e PubMed.

A consulta eletrônica foi realizada no período de setembro a novembro de 2022.

4.4 MÉTODO DE SELEÇÃO ELETRÔNICA

Para a realização da pesquisa, foram consultados descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Os descritores utilizados durante a pesquisa foram: “*Food-Drug Interactions*”, “*Antihypertensive Agents*” e “*Dietary Supplements*”. Esses descritores permitem a utilização da terminologia para os idiomas: português, inglês e espanhol. Os descritores foram cruzados através da utilização de operador booleano AND entre as palavras.

Como critérios de inclusão foram utilizados para seleção eletrônica:

- a) estudos de caráter experimental, disponíveis na íntegra de modo gratuito;
- b) nos idiomas português, inglês ou espanhol;
- c) publicados no período de 2012 a 2022;

- d) Títulos e resumos deveriam se remeter aos descritores selecionados.

Para exclusão de artigos considerou-se:

- a) artigos de revisão, enciclopédias, capítulos de livros, *mini review*, *short communications*, artigos tipo opinião de editor;
- b) repetições dos estudos em mais de uma base de dados, sendo considerado apenas uma única vez;
- c) publicações que tratem de outras doenças cardíacas e hipertensão que não seja arterial;
- d) publicações que tratem de interações com fitoterápicos.

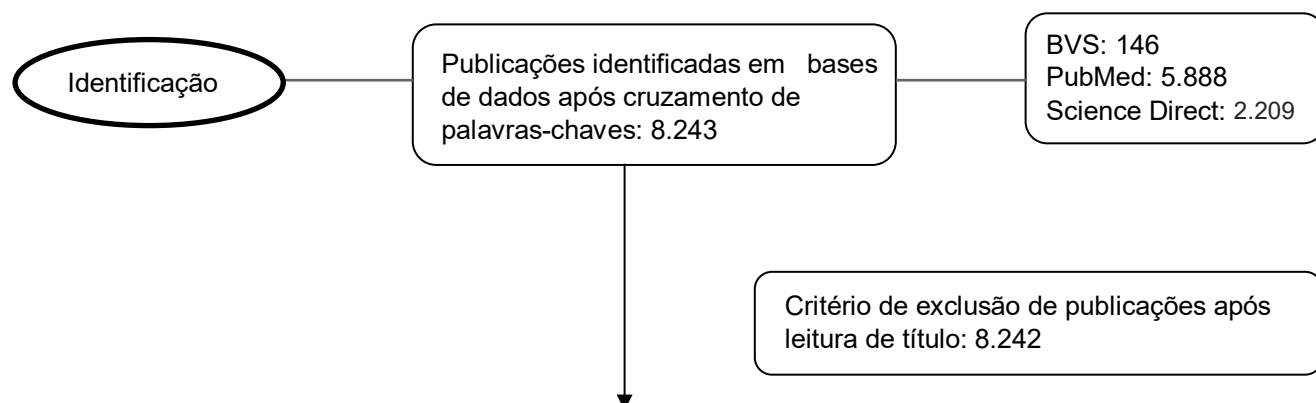
4.5 SELEÇÃO ELETRÔNICA E COLETA DE DADOS

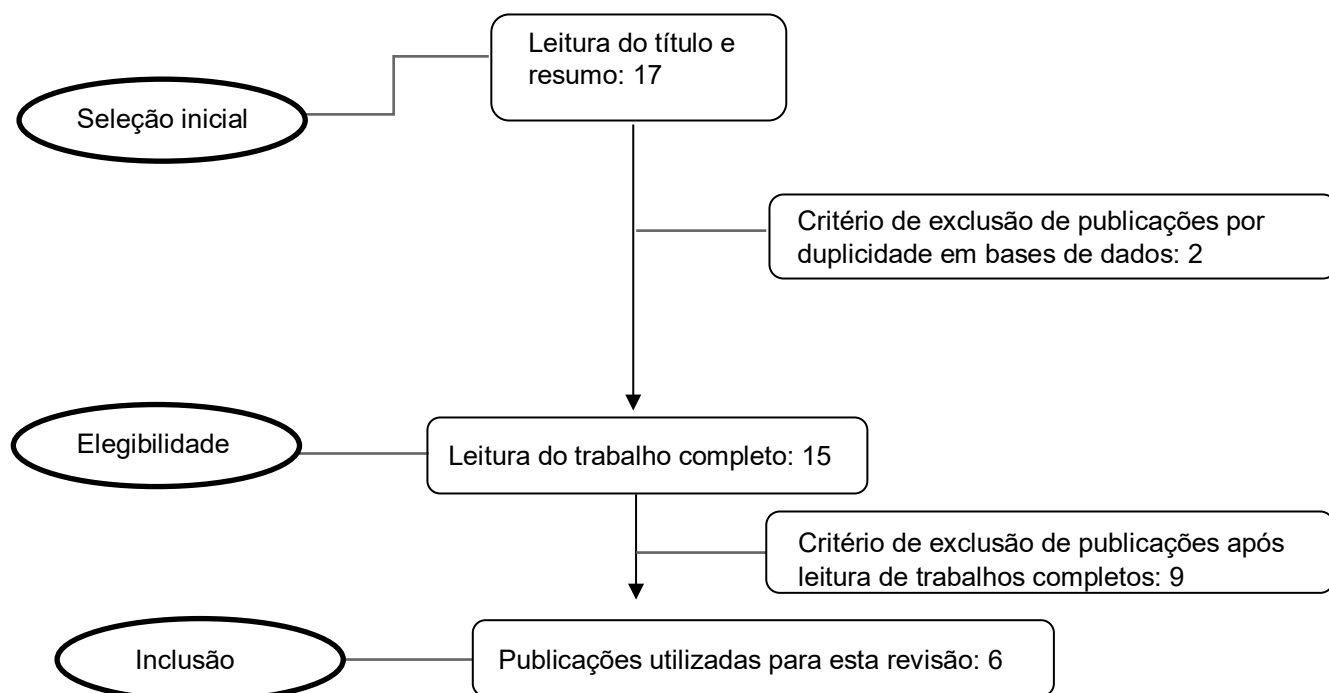
Para a seleção dos estudos, primeiramente, foi realizada a leitura dos títulos de artigos, excluindo aqueles conforme o que foi elencado como critérios para inclusão e exclusão. Além disso, artigos que se apresentaram duplicados nas diferentes bases de dados foram considerados uma única vez no quantitativo final.

Uma segunda análise foi realizada com a leitura dos resumos, sendo estes classificados a fim de atender ao objetivo central do trabalho e critérios de inclusão. Aqueles que não atenderam ao objetivo também foram excluídos da pesquisa.

Por fim, os trabalhos foram lidos na íntegra e selecionados de acordo com os métodos e resultados obtidos, relacionando-os aos objetivos previstos para a revisão. A figura 1 mostra o caminho percorrido e o número final de trabalhos incluídos nesta revisão.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção eletrônica em bases de dados para inclusão de publicações em revisão de literatura.





Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

4.6 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Relacionou-se informações quanto a: tipo de estudo, fármacos estudados, metodologia empregada, mecanismos envolvidos nas interações e tipos de interações.

Buscou-se evidenciar assim, alimentos e suplementos alimentares que pudessem estar envolvidos em interações, quais possíveis situações e repercussões sobre a ação do fármaco e sobre a terapia anti-hipertensiva.

A partir daí, os resultados foram elencados na perspectiva entender os mecanismos envolvidos nas possíveis interações e suas repercussões sobre a ação do fármaco e respectivas recomendações.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coleta de dados permitiu verificar que tanto interações com alimentos dentro de uma refeição/ dieta quanto o uso de substâncias na forma de suplementos alimentares foram avaliados nos estudos apresentados nesta revisão. Os resultados obtidos nesta revisão estão apresentados no Quadro 1.

As características da alimentação assim como o consumo concomitante a medicamentos anti-hipertensivos podem afetar a eficácia da farmacoterapia. Assim como quaisquer outras substâncias, os componentes dietéticos afetam as atividades dos antihipertensivos, pois alteram a eficácia terapêutica e podem levar a possíveis efeitos adversos. O termo Interação durante o metabolismo pode ser definido como qualquer alteração, farmacocinética e/ou farmacodinâmica, produzida por diferentes substâncias como outros tratamentos medicamentosos, fatores dietéticos e hábitos como beber e fumar (JÁUREGUI-GARRIDO & JÁUREGUI-LOBERA, 2012).

Quadro 2. Interações fármaco-alimento e possíveis mecanismos relacionados a medicamentos utilizados em terapia anti-hipertensiva.

Fármaco x substância alimentar	Tipo de estudo	Metodologia	Mecanismo proposto	Efeito	Tipo de interações	Referência
Azilsartan e clortalidona x alimentos (comprimidos separados e FDC)	Observacional e <i>in vitro</i>	Estudo de coorte (2), amostras de sangue coletadas em diferentes tempos após ingestão do fármaco separado e FDC com determinação da concentração plasmática a partir do plasma. LC-MS/MS para quantificação das concentrações de azilsartan e clortalidona em amostras de plasma.	Refeição com alto teor de gordura teve efeito maior na farmacocinética. Uma possível explicação seria a de que os ingredientes ativos dos comprimidos foram micronizados.	A ingestão de alimentos não apresentou eventos adversos quando administrados junto com os fármacos. A ingestão de alimentos teve um efeito um pouco maior na farmacocinética plasmática após a administração do comprimido FDC do que após a administração de comprimidos separados.	Farmacocinética	DUDKOWSKI; KARIM; MUNSAKA, 2016.
23 tipos de medicamento anti-hipertensivos (ramipril, enalapril, benazepril, valsartan, irbesartan, losartan, metoprolol, bisoprolol, propranolol, lercanidipina, amlodipina, felodipina, nitrendipina, verapamil, urapidil, torasemida, furosemida, piretanida, hidroclorotiazida,	transversal prospectivo, incluindo 100 pacientes com crise hipertensiva internados e que já faziam uso de pelo menos 2 medicamentos anti-hipertensivos.	Amostras de urina coletadas e analisadas CG-espectro de massa	Detectou potenciais estimulantes ou compostos nutricionais que influenciam a PA: cafeína (n=92), Nicotina (n=20) e alcaçuz (n=10).	O alcaçuz foi detectado em 10% dos pacientes e a cafeína em 92%. Para ambos os componentes, foi demonstrado um efeito de aumento da PA. Houve um aumento estatisticamente significativo na pressão arterial sistólica média em 5 mm Hg e na pressão arterial diastólica em 3 mm Hg após a ingestão crônica de um produto contendo ácido glicirrízico (2 casos).	Farmacocinética	WALLBACH et al, 2018.

xipamida, triantereno, eplerenona e espironolactona)						
Besilato de amlodipina (AML) e quercetina	Experimental	A ligação competitiva foi investigada por espectroscopia de fluorescência na presença de albumina sérica humana (HSA). Alterações conformacionais da HSA foi obtida pela implementação de técnicas de dicroísmo circular e FT-IR e estudos de docking molecular complementares.	Ambas as drogas se ligam ao mesmo sítio primário de ligação na HSA e existe uma interação competitiva entre elas. A quercetina liga-se com maior afinidade e é capaz de deslocar a amlodipina do seu local de ligação.	O deslocamento da amlodipina pela quercetina pode elevar a concentração da amlodipina não ligada no soro, o que pode causar flutuações na pressão arterial do paciente ou risco elevado de efeitos colaterais adversos.	Farmacocinética	VANEKOVÁ <i>et al.</i> 2019
Tiazidas com vitamina D; bloqueadores dos receptores de angiotensina II com potássio.	Transversal	Interações droga-suplemento dietético com base no banco de dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2013–2014 (NHANES). Utilizando regressão logística para avaliar os fatores associados.	Os diuréticos tiazídicos podem causar aumento da reabsorção de cálcio. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são poupadores de potássio e podem ter efeitos hipercalêmicos.	Tiazídicos: os pacientes podem sofrer alcalose metabólica. Bloqueadores dos receptores da angiotensina II: a função cardíaca pode ser afetada.	Farmacocinética	AZNAR-LOU, <i>et al.</i> 2019

Diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos receptores de angiotensina (total = 415)	Retrospectivo	Revisão de 249 prontuários de pacientes com hipertensão primária e normotensos que faziam uso de cinco ou mais medicamentos por dia. A interação fármaco-alimento foi investigada por um instrumento online denominado “<i>Drug Interactions Checker</i>”. Banco de dados dos registros médicos eletrônicos.	Componente alimentar: uso de suplementos de vitaminas e minerais (14,4%) e avaliação de interações medicamento alimento (2,64%) maior em hipertensos que normotensos devido a polifarmácia.	Alterações na biodisponibilidade das substâncias, podem alterar o efeito clínico. Diets com grandes quantidades de gorduras, proteínas ou fibras causam efeitos colaterais por alterar a absorção dos fármacos. O perindopril (inibidor da ECA) tem sua biodisponibilidade reduzida em 35 % devido a ingestão de alimentos. Suplementos dietéticos devem ser evitados em pacientes que façam uso de diuréticos, pois aumentam a retenção de sódio.	Farmacocinética	DIACONU, <i>et al.</i> 2021
Lisinopril e catequinas	Randomizado e <i>in vitro</i>	Estudo aberto, randomizado, de centro único, cruzado em 2 fases. Extrato de chá verde (GTE) descafeinado concentrado em EGCG foi administrado aos pacientes e 10 mg de lisinopril, 1-4 horas após lanche padronizado e uma refeição de almoço foram fornecidos, respectivamente. Determinação da concentração de lisinopril por cromatografia de alta eficiência com espectrometria de massa em tandem e posterior análise estatística.	O estudo indica que o EGCG iniba principalmente a absorção intestinal do lisinopril. Diminuição acentuada nas concentrações plasmáticas e na excreção urinária de lisinopril quando comparada com o controle (água) em voluntários saudáveis.	O lisinopril quando administrado concomitantemente com o chá verde tem sua exposição oral diminuída. Diminuiu significativamente a biodisponibilidade oral do lisinopril sem alterar a depuração renal.	Farmacocinética	MISAKA, <i>et al.</i> 2021

FONTE: A autoria própria, 2022.

Reconhecimento recente dos efeitos de certos alimentos, sucos, e suplementos alimentares, em muitas drogas transportadas por proteínas transportadoras de drogas, como polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs), proteínas associadas à resistência a múltiplas drogas (MRP), P-glicoproteínas (PGP) e metabolizado pelas famílias CYP450 fez com que aumentasse o interesse pela conscientização e prevenção quanto às interações medicamento-medicamento e medicamento-alimento (JARDAN *et al.*, 2021).

Em três estudos foram considerados fatores dietéticos como possíveis interferentes para as interações com anti-hipertensivos, especialmente em nível intestinal. O alto teor de gordura (DUDKOSKI; KARIM; MUNSAKA, 2016) presença de alimentos como alcaçuz e cafeína (WALLBACH *et al.*, 2018) e dietas ricas em gorduras, proteínas ou fibras causam efeitos colaterais por alterar a absorção dos fármacos (DIACONU, *et al.* 2021).

De acordo com a farmacocinética do fármaco, alterações na eficiência do peristaltismo esofágico e esfinteriano, aumento do pH gástrico, diminuição do esvaziamento gástrico, diminuição do débito cardíaco com subsequente diminuição do fluxo sanguíneo gastrointestinal e redução da área de superfície do intestino delgado podem ter influência significativa sobre a absorção do fármaco (AKAMINE *et al.*, 2007). Condições fisiológicas do envelhecimento podem também somar-se as condições de interação em nível intestinal e trazerem repercussões sob a biodisponibilidade do fármaco.

Substância dos alimentos podem alterar a absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção de drogas por meio de mecanismos fisiológicos e físico-químicos. Acredita-se que as interações medicamento-alimento se limitam à influência do tipo ou horário das refeições na absorção de um medicamento. A depender da composição da refeição, realmente pode-se retardar o esvaziamento gástrico, elevar o pH do intestino delgado proximal, aumentar o fluxo sanguíneo hepático e prolongar o tempo de trânsito gastrointestinal, em comparação com o jejum. Uma refeição reduz em até 70% as concentrações plasmáticas de isoniazida, rifampicina, etambutol, valsartan, furosemda e hidralazina, exigindo condições de jejum e espaçamento entre as refeições para manter a eficácia dessas drogas (BOER *et al.*, 2015).

Um papel importante no que é atualmente considerado clinicamente como a mais relevante droga-interações alimentares é ao se considerar que alimentos como sucos cítricos, alguns suplementos dietéticos e remédios fitoterápicos ou os chamados produtos “naturais” podem modular *in vitro* e *in vivo* a atividade de algumas das enzimas metabolizadoras de drogas e os transportadores de influxo e efluxo expressos ao longo da borda em escova dos enterócitos no intestino delgado (MOULY et al, 2017).

O tratamento bem-sucedido da hipertensão é possível com efeitos colaterais limitados, dada a disponibilidade de várias classes de medicamentos anti-hipertensivos (LAURENT, 2017). O uso da dieta como complemento à ingestão de medicamentos tornou-se muito popular devido aos efeitos colaterais que ocorrem ao longo do tempo, porém no planejamento terapêutico o uso de forma adequada de medicamento frente a refeições e deve ser pensado no manejo clínico (AJEIGBE, ADEMOSUN, OBOH, 2021).

Ao analisar possíveis interações em banco e dados clínicos DIACONU, et al. 2021 descreveu potenciais interações com alimentos e suplementos e possíveis efeitos relacionados:

- Amiodarona/atorvastatina/repaglinida–toranja/suco de toranja: que pode levar a um aumento na concentração plasmática da droga;
- Metformina/rosiglitazona/sitagliptina–álcool: risco de acidose láctica;
- Perindopril/valsartan/candesartan/ramipril – alimentos ricos em potássio: risco de hipercalemia;
- Acenocoumarol – alimentos ricos em vitamina K: em particular “fígado bovino, brócolis, couve de Bruxelas, repolho, alface, soja, espinafre, agrião e outros vegetais de folhas verdes”.

Chá verde, chá preto e extratos de componentes ativos em ambos demonstraram redução da PA em humanos e por isso são muito utilizados como terapias complementares, na forma de extratos e também podem ser veiculados na forma de suplementos (Houston, 2013 b). Compostos fenólicos presentes no chá verde podem interagir com o Lisinopril (inibidor da ECA) e inibir a absorção intestinal reduzindo ainda a biodisponibilidade oral (MISAKA, et al. 2021)

Uma das principais preocupações de saúde relacionadas ao uso de medicamentos prescritos é o risco potencial de eventos adversos e interações. Podem ocorrer também entre medicamentos e suplementos dietéticos principalmente com medicamentos amplamente utilizados, como agentes anti-hipertensivos e antibióticos. As consequências dessas interações podem variar entre medicamentos e suplementos dietéticos.

Muitos compostos naturais em alimentos, suplementos nutracêuticos ou minerais funcionam de maneira semelhante a uma classe específica de medicamentos antihipertensivos. Espera-se que esses compostos possam ter efeitos o efeito anti-hipertensivo é aditivo ou sinérgico (Houston, 2013 a). Assim, a associação de suplementos vem sem recorrente, especialmente em idosos, porém possíveis efeitos adversos e interações precisam ser detalhadas.

A quercetina é um flavonol antioxidante encontrado em maçãs, frutas vermelhas e cebolas que reduz a PA em indivíduos hipertensos, e por isso estudos são conduzidos sobre o uso em doenças cardiovasculares (Houston, 2013 b). Segundo o que foi demonstrado por VANEKOVÁ et al. (2019) que a quercetina pode ligar-se de maneira mais eficiente no mesmo sítio de ligação na albumina com a amilodpina e existe uma interação competitiva e com isso trazer risco de causar flutuações na pressão arterial e feitos adversos.

No estudo de Aznar-lou, *et al.* 2019, entre os usuários de tiazídicos, 54% e 52% faziam uso de cálcio e vitamina D, respectivamente. Em 26% dos consumidores de bloqueadores dos receptores do antagonista II apresentaram potencial interação devido ao uso concomitante de potássio. No geral, 49% dos participantes estavam em risco de pelo menos uma das interações estudadas. Os diuréticos tiazídicos podem causar aumento da reabsorção de cálcio nos túbulos distais dos rins, o que contribui para a hipercalcemia. Outra causa de hipercalcemia é o excesso de vitamina D, por exemplo, através de altas doses de suplementos orais, que aumentam a absorção de cálcio no intestino. Devido à retenção de cálcio no corpo, a alcalose metabólica pode ser desenvolvida (BAXTER et al, 2009).

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II são poupadores de potássio e podem, portanto, ter efeitos hipercalêmicos adicionais quando combinados com suplementos de potássio ou uso na dieta de substitutos do sal (p.ex. sal *light*) contendo

potássio. O uso de suplementos de potássio é o principal fator de risco para o desenvolvimento de hipercalemia, pois causa um rápido aumento nos níveis séricos de potássio. Se associados a outros fatores de risco contributivos, como função renal deficiente, insuficiência cardíaca e diabetes, podem ser associados ao rápido progresso da hipercalemia (BAXTER et al, 2009).

A exemplo de interações com minerais, estudos clínicos sugerem que o mecanismo de interação de zinco com anti-hipertensivos tem uma base farmacocinética e é provavelmente causado pela inibição da reabsorção renal de zinco, resultando em zincúria. Ainda não se sabe se o tratamento medicamentoso também afeta a absorção de zinco pelo trato gastrointestinal ou outras vias de excreção, como fezes ou pele (BRAUN, ROSENFELDT, 2012).

Tendo em vista que o consumo de suplementos alimentares raramente é supervisionado por profissionais de saúde, as informações coletadas aqui podem auxiliar esses profissionais em sua prática de prescrição e aconselhamento medicamentoso e até ser previsto na construção de um padrão alimentar associado a farmacoterapia.

6 CONCLUSÕES

As interações medicamentosas com alimentos são uma grande ameaça à farmacoterapia oral segura e eficaz. Compreender os mecanismos subjacentes é essencial para evitá-los ao máximo.

Pode-se concluir que interações com anti-hipertensivos podem estar relacionadas a interações farmacocinéticas, alterações desde nível intestinal até efeitos competitivos sob proteínas transportadoras plasmáticas.

Efeitos como a redução do efeito pretendido na farmacoterapia ocasionando flutuações de PA podendo configurar riscos cardiovasculares. Suplementos de nutrientes põem estar associados a altos níveis séricos de compostos como Calcio e potássio e compostos bioativos podem competir por sítios de absorção ou de transporte de fármacos anti-hipertensivos.

Mais estudos devem ser conduzidos sobre possíveis efeitos adversos e que elucidem os mecanismos envolvidos sob outros componentes alimentícios.

REFERÊNCIAS

ABDELKAWY, K.S.; DONIA, A.M.; TURNER, R.B.; ELBARBRY, F. Effects of lemon and seville orange juices on the pharmacokinetic properties of sildenafil in healthy subjects. **Drugs R D** 2016, 16, 271–278.

AJEIGBE, O. F.; ADEMOSUN, A. O.; OBOH, G.; Relieving the tension in hypertension: Food-drug interactions and anti-hypertensive mechanisms of food bioactive compounds. **J Food Biochem.** 2021 Mar;45(3):e13317.

AVIS, N.E. *et al.*; Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Intern Med.** 175 (4):531-539, 2015.

AZNAR-LOU, I. *et al.*; Prevalence of Medication-Dietary Supplement Combined Use and Associated Factors. **Nutrients** 2019, 11, 2466.

BAXTER, K.; Stockley Interacciones Farmacológicas (Stockley's Drug Interactions) , 3^a ed.; Pharma, E., Ed.; Pharmaceutical Press: Londres, Reino Unido, 2009.

BOER, A. *et al.* Adverse food–drug interactions. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 73, Issue 3, December 2015, Pages 859-865.

CHEN, M. *et al.* Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. **Journal of Food and Drug Analysis.** 2018.

CORTEZ, A. C. L. *et al.*; Aspectos gerais sobre a transição demográfica e epidemiológica da população brasileira. **Revista de Enfermagem Brasileira.** P. 1-10, 18 (5); 700-9, 2019.

DIACONU, C.C., *et al.*; Polypharmacy in the Management of Arterial Hypertension—Friend or Foe? **Medicina**, 2021, 57, 1288.

DUDKOWSKI, C.; KARIM, A.; MUNSAKA, M.; Effects of Food Intake on the Pharmacokinetics of Azilsartan Medoxomil and Chlorthalidone Alone and in FixedDose Combination in Healthy Adults. **Clinical Pharmacology in Drug Development** 2016, 5(5) 393–398.

ESTATUTO DO IDOSO. **Ministério da Saúde.** p. 1-72, 3^a edição, 2013.

HEIBY, J. C.; ORI, A.; Organelle dysfunction and its contribution to metabolic impairments in aging and age-related diseases. **Current Opinion in Systems Biology**. 30:100416, 2022.

HOFMEIER, S. M. *et al.*; Body Image, Aging, and Identity in Women Over 50: The Gender and Body Image (GABI) Study. **Journal of Women & Aging**. 29(1): 3-14, 2017.

HOUSTON, M (a). Nutrition and Nutraceutical Supplements for the Treatment of Hypertension: Part I. **The Journal of Clinical Hypertension**, Volume15, Issue10, October 2013, .Pages 752-757.

HOUSTON, M. (b). Nutrition and Nutraceutical Supplements for the Treatment of Hypertension: Part I. **The Journal of Clinical Hypertension**, Volume15, Issue10, October 2013, .Pages 931-937

GOMES, C.; Revolução Industrial. **Info escola**. Disponível em: <https://www.infoescola.com/historia/revolucao-industrial/> Acessado em: 17 de novembro de 2022.

JARDAN, Y.A.B., *et al.*; Effects of garden cress, fenugreek and black seed on the pharmacodynamics of metoprolol: an herbdrug interaction study in rats with hypertension. **Pharmaceutical Biology**, 2021, 59:1, 1086-1095.

JÁUREGUI-GARRIDO, B., & JÁUREGUI-LOBERA, I. (2012). Interactions between antihypertensive drugs and food. **Nutrición hospitalaria**, 27(6), 1866–1875.

KAUSHIK, S. *et al.* Autophagy and the hallmarks of aging. **Ageing Research Reviews**. p. 1-20, 2021.

KOZIOLEK, M. *et al.* The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Volume 134, 15 June 2019, Pages 31-59 2019.

KUMAR, J. Epidemiology of Hypertension. **Clin. Queries Nephrol**. 2013, 2, 56–61.

LAURENT, S.; Antihypertensive drugs. **Pharmacol Res**. 2017 Oct; 124:116-125.

BRAUN, L. A.; ROSENFELDT, F. Pharmaco-nutrient interactions – a systematic review of zinc and antihypertensive therapy. **The International Journal of Clinical Practice**, Volume67, Issue8, August 2013, Pages 717-725.

LIMA, E. C.; NETO, C. R. O.; Revolução Industrial: considerações sobre o pioneirismo industrial inglês. **Revista Espaço Acadêmico**. N.194, 2017.

MASCARELO, A. *et al.*; Prevalência e fatores associados à polifarmácia excessiva em pessoas idosas institucionalizadas do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. p. 1-12, 24(2) e210027, 2021.

MENESINI, M. “Por que nossos corpos envelhecem?”. **Portal do envelhecimento e longeviver**, 2020.

MILLS, K.T.; STEFANESCU, A.; He, J. The Global Epidemiology of Hypertension. **Nat. Rev. Nephrol.** 2020, 16, 223–237.

MISAKA, S., *et al.*; Impact of Green Tea Catechin Ingestion on the Pharmacokinetics of Lisinopril in Healthy Volunteers. **Clin Transl Sci**, 2021, 14, 476–480.

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** 118. P. 1-11, 2016.

OLIVEIRA, G.M.M, *et al.*; Estatística Cardiovascular – Brasil. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2021.

PARAMSOTHY, P. *et al.* Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: The Multi-ethnic Study of Women’s Health Across the Nation. **Menopause**. 24(2):142-149,2017.

PA SKO, P.; **Drugs and Food Interactions: Food–Drug Interactions Among the Elderly: Risk Assessment and Recommendations for Patients**

Encyclopedia of Biomedical Gerontology, 2020, pages 107- 114.

PAUCAR, Adriana Orellana; ROJAS, Daniela Vintimilla. Interactions of clinical relevance associated with concurrent administration of prescription drug and food or medicinal plants: a systematic review protocol. **Systematic Reviews**. p. 1-6, 2020.

PETRIC, Z.; ZUNTAR, I.; PUTNIK, P.; Bursać Kovačević, D. Food–Drug Interactions with Fruit Juices. **Foods** 2021, 10, 33. <https://doi.org/10.3390/foods10010033>

PIMENTA, F. B. *et al.*; Fatores associados a doenças crônicas em idosos atendidos pela

Estratégia de Saúde da Família. **Ciência e Saúde Coletiva**. p. 1-10, 20(8):2489-2498, 2015.

PLANO DE AÇÕES ESTRATÉGICAS PARA O ENFRENTAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS NO BRASIL 2021 - 2030. **Ministério da Saúde**. 2021.

POTON, A.; **Anti-hipertensivos: quais são as principais classes?** Blog Jaleko Acadêmico. Disponível em <https://blog.jaleko.com.br/anti-hipertensivos-quais-sao-asprincipais-classes/> acessado em 18 de dezembro de 2022.

SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idoso. **Revista brasileira de enfermagem**. 63(1): 136-40, 2010.

SILVA, R. L. *et al.*; Internação hospitalar de pessoas idosas de um grande centro urbano brasileiro e seus fatores associados. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. p. 1-11, 24(2), e200335, 2021.

STUCHI, Bruno Pereira. Polifarmácia em idosos na atenção primária. **Especialização em Saúde da Família**. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, p. 1- 21, 2016.

TELES, J. S. *et al.* Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. **einstein**. 10(1):110-5, 2012.

UKRAINTSEVA, S. *et al.*; Decline in biological resilience as key manifestation of aging: Potencial mechanisms and role in health and longevity. **Mechanisms of Ageing and Development**. p. 1-12, 2021.

UNGER, T.; *et al.* 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension** 2020, 75, 1334–1357.

VANEKOVÁ, Z., *et al.*; Study of Interactions between Amlodipine and Quercetin on Human Serum Albumin: Spectroscopic and Modeling Approaches. **Molecules**, 2019, 24, 487.

WALLBACH, M.M.D., *et al.*; Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis—A cross-sectional study in the Emergency Department. **Wiley**, 2018, DOI: 10.1111/jch.13448.

WEIGEL, Júlia Andressa; LEPPER, Luciano. Resposta da Interação Entre Alimento e Medicamento em Idosos Hipertensivos do Projeto Pet-Saúde, em Santa Cruz do Sul-RS. **UNOPAR Cient Ciênc Bol Saúde**, 14(3):141-8, 2012.

WON, C.S.; OBERLIES, N.H.; PAINE, M. F. Mechanisms underlying food–drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. **Pharmacology & Therapeutics**, Volume 136, Issue 2, November 2012, Pages 186-201.

WORLD HEALTH ORGANIZATION HYPERTENSION FACT SHEETS. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (accessed on 19 december 2022).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on communicable diseases**. Geneva, 2014.