



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nutriente e Fármaco – Possíveis Interações

Nutrient and Drug – Possible Interactions

Mariana Alexandra Guerreiro de Almeida

Orientado por: Dr.^a Júlia Alina Gonçalves Fernandes

Coorientado por: Prof.^a Dr.^a Diana Maria Veloso e Silva

Revisão Temática

Ciclo de estudos: 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da

Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

Na rotina hospitalar a relação entre a alimentação e a administração farmacológica é uma realidade constante que incessantemente tende a ser desvalorizada pela comunidade médica. Os alimentos possuem nutrientes na sua composição capazes de interferir na farmacocinética e na farmacodinâmica dos fármacos. Contudo, o próprio fármaco pode similarmente desencadear efeitos nos nutrientes. Nomeadamente na forma como este é utilizado pelo organismo, podendo inclusive alterar o estado nutricional do indivíduo.

As interações entre nutrientes e fármacos são bastante frequentes, principalmente em crianças, mulheres e idosos. Assim sendo, a atenção perante estes grupos deveria ser redobrada.

O doente deveria ser notificado previamente, por parte da equipa técnica de saúde, do tipo de reação a que está sujeito aquando da toma concomitante do fármaco com certos alimentos. Uma vez que existe a possibilidade de terminar em benefícios para o doente – como o aumento da velocidade com que se instala o efeito terapêutico previsto; ou terminar em malefícios para o mesmo – como o aumento do risco de toxicidade no organismo.

Não raras vezes, as interações intensificam-se com a idade devido à maior aptidão para situações de comorbilidade. Contudo, na maioria dos casos, as interações não apresentam complicações clínicas significativas.

Assim sendo, seria prudente elaborarem-se estratégias de modo a minimizar e a antever esta problemática. Realçando que, aliada à terapêutica farmacológica, deve existir uma alimentação regrada e equilibrada.

Palavras-Chave: Interação; Nutriente; Fármaco; Ingestão; Efeito;

Abstract

On a hospital's daily routine, the relationship between nutrition and drug administration is a reality that tends to be constantly disregarded by the medical community. Foods are composed by nutrients that can interfere in the pharmacokinetics and in the pharmacodynamics of certain drugs. However, in the same manner, drugs themselves can also affect certain nutrients, namely in the way that the latter are utilized by the body. Moreover, they can alter the nutritional state of the individual.

Children, women and the elderly are especially affected by nutrient-drug interactions. Therefore, the care for this groups should be reinforced.

The type of reactions that may occur when a drug is administered simultaneously with certain foods, should be notified beforehand to the patient by the healthcare providers. As certain benefits – like increase of the drug's therapeutic effect speed; or detriments – like increased risk of toxicity in the body - may arise.

It is also worth mentioning that this type of interactions might be influenced by the age of the individual, since the intake of various drugs, due to comorbidity, tends to increase with age. Nevertheless, in the majority of cases, these interactions do not cause significant clinical complications.

In light of the above, the outlining of strategies intended to foresee and minimize this problematic would most certainly be beneficial and advantageous towards the patients. Notwithstanding that the pharmacological therapy must always be accompanied by a proper and well-balanced diet.

Keywords: Interaction; Nutrient; Drug; Ingestion; Effect

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

A.R. – Artrite Reumatóide

CYP3A4 – Enzima Citocromo P450 3A4

DCV – Doença Cardiovascular

INF – Interação entre Nutrientes e Fármacos

INR – *International Normalized Ratio*

KH2 – Vitamina Hidroquinona

MTX – Metotrexato

ST – Sumo de Toranja

VB12 – Vitamina B12

VK – Vitamina K

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução	1
Metodologia	2
Interação entre Nutrientes e Fármacos	2
1. Varfarina e Vitamina K	6
2. Metformina e Vitamina B12	8
3. Captopril e Zinco	10
4. Metotrexato e Ácido Fólico	11
5. Outras interações	13
5.1 Sumo de toranja e Felodipina	13
Análise crítica e conclusões	14
Referências	15

Introdução

A alimentação é um dos elementos fulcrais para o estabelecimento de um estilo de vida saudável. É através da alimentação que o ser humano obtém inúmeros nutrientes essenciais ao seu metabolismo.

O excesso ou défice de ingestão alimentar acarreta impactos no estado nutricional, uma vez que condiciona diretamente a disponibilidade dos nutrientes no organismo. O estado nutricional de um indivíduo consiste no balanço entre a ingestão de nutrientes e a sua excreção⁽¹⁾. Um bom estado nutricional controla e previne o surgimento de doenças. No entanto, um deficiente estado nutricional pode potenciar o aparecimento de inúmeras patologias⁽²⁾.

Perante determinados quadros clínicos patológicos surge a necessidade da utilização de fármacos, sendo estes também um fator de alteração do estado nutricional⁽³⁾. Posto isto, são necessárias precauções aquando da toma conjunta com determinados alimentos, visto que podem suscitar o desencadeamento de interações.

As interações podem surgir entre fármacos, fármacos e alimentos (incluindo bebidas e suplementos alimentares), assim como entre fármacos e nutrientes⁽³⁾.

A interação entre fármacos e nutrientes pode ocorrer de duas formas: 1) através do impacto que o fármaco acarreta no nutriente, alterando a sua biodisponibilidade no organismo; ou 2) pela interferência do nutriente na farmacocinética ou farmacodinâmica do fármaco⁽³⁾. Ambas as interações são condicionadas por diversos fatores, tais como a idade, o género, a composição corporal, o estado nutricional, a condição clínica, o tipo e o número de fármacos utilizados. Ademais, padecem de uma componente pessoal que dificulta a antevisão das consequências que daí possam surgir⁽⁴⁾.

Nos locais clínicos de prestação de cuidados de saúde, onde são administrados fármacos e alimentos, existem equipas constituídas por médicos, nutricionistas, enfermeiros e farmacêuticos que compõem os membros que maior importância tem na comunicação e na consciencialização desta problemática. Estes profissionais devem estar cientes das interações e do impacto que estas podem causar no estado de saúde do indivíduo⁽⁵⁾. Cabe inteiramente ao profissional de saúde a responsabilidade de se manter atualizado acerca desta temática. No que ao doente diz respeito, caso tais informações não lhe sejam devidamente transmitidas, este deverá ter em especial atenção a informação contida nos folhetos informativos dos fármacos prescritos.

Metodologia

Para a elaboração desta monografia foram usados como motores de busca o PubMed, o Science Direct e o Scopus. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: *nutrient and drug interaction, diet-drug interactions, pharmacodynamics, pharmacokinetics, warfarin and vitamin K, metformin and vitamin B12, captopril and zinc, methotrexate and folic acid* e *grapefruit juice and felodipine*. Apesar de dar preferência aos artigos redigidos em Inglês, também consultei alguns de língua Portuguesa e Espanhola. Por fim, incluí apenas estudos realizados em humanos, tendo excluído os executados em animais e *in vitro*.

Interações entre Nutrientes e Fármacos

Existem inúmeras interações entre nutrientes e fármacos, porém, nem todas acarretam complicações clínicas significativas. Uma interação torna-se significativa se determinado nutriente modificar a resposta terapêutica do fármaco ou se o fármaco alterar o estado nutricional de um indivíduo. Assim sendo, podem

desencadear-se efeitos negativos associados ao fármaco como a diminuição da eficácia terapêutica e o aumento do risco de toxicidade. Por sua vez, também poderão desencadear-se efeitos positivos, como a otimização do efeito terapêutico. Ademais, estas interações poderão provocar alterações de apetite, má absorção, depleção vitamínica e mineral, que proporcionam alterações no estado nutricional⁽⁶⁾.

O nutriente pode interferir com a atividade farmacológica ao nível da farmacocinética – percurso que o fármaco concretiza no organismo desde que é administrado; bem como ao nível da farmacodinâmica – relação entre os mecanismos de ação e quantidade de fármaco ingerida^(6,7).

Fazem parte da **farmacocinética** os processos de absorção, distribuição, metabolismo (biotransformação) e excreção. Estes processos variam de pessoa para pessoa, sendo que a biotransformação é a mais afetada por esta variável⁽⁸⁾.

Absorção – o efeito da alimentação tende a ser mais proeminente nesta etapa. A absorção pode ser **diminuída**, o que provoca uma redução da concentração do fármaco na corrente sanguínea. Por conseguinte, fará com que chegue uma menor quantidade do respetivo fármaco ao local de ação, comprometendo assim o seu efeito terapêutico. Contudo, em alguns casos, esta diminuição é benéfica – é o exemplo do Misoprostol, que, quando administrado com alimentos, minimiza situações de diarreia que por este são induzidas^(9–12). Seguindo a mesma cronologia factual, a absorção poderá também ser **aumentada** quando se verifique uma elevada concentração do fármaco nas células alvo. Caso esta seja muito elevada, poderá desencadear efeitos colaterais que podem findar em toxicidade. Porém, se apenas sofrer um ligeiro aumento, geralmente é proporcionada uma melhoria no efeito terapêutico, como é o caso do Mebendazol,

da Nitrofurantoína, do Saquinavir e da Isotretinoína. Por fim, poderá ainda ser **atrasada**, permitindo um maior tempo de permanência do fármaco no organismo; e **inibida**, consequência da competição pelo mesmo transportador^(6,8).

Distribuição – consiste na passagem das moléculas farmacológicas do espaço intravascular para o extravascular, não sendo gravemente afetada pela alimentação. Todavia, poderá ser afetada por fatores inerentes à própria substância, tais como as suas características físicas (i.e. tamanho e solubilidade), químicas (i.e. capacidade de ligação a substâncias bioquímicas), relativas ao sistema fisiológico (i.e. permeabilidade capilar, débito cardíaco, entre outros), idade e respetiva patologia^(6,8).

Metabolismo – é composto por duas fases de reações que ocorrem principalmente no fígado: as reações de fase I (oxidação, redução, hidrólise e hidratação) e de fase II (conjugação)⁽¹³⁾. As principais enzimas que metabolizam os fármacos na fase I pertencem à família do citocromo P450, da qual faz parte a enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A). Esta enzima é sensível à ação de nutrientes e agentes farmacológicos que podem promover ou inibir a atividade enzimática e consequentemente, aumentar ou diminuir o metabolismo^(6,8).

Excreção – pode aumentar por alteração do pH urinário, como é o caso das dietas hipoproteicas⁽⁶⁾. Esta etapa está sobretudo dependente da função renal.

Relativamente à **farmacodinâmica**, esta consiste no reconhecimento do fármaco pelo recetor, que poderá ser condicionado por nutrientes. Quando assim o é, o nutriente interage com o fármaco favorecendo ou antagonizando o seu efeito, o que condiciona a sua eficácia terapêutica^(3,13–15).

A atividade farmacológica afeta o estado nutricional de um indivíduo através de alterações na absorção, no metabolismo ou na excreção de nutrientes⁽¹¹⁾. A

etapa da absorção é a etapa mais propícia a interações, em especial ao nível da mucosa intestinal, visto que a absorção do fármaco e do nutriente ocorre de forma similar e, por vezes, também competitiva^(4,13). Deste último caso, é exemplo a Levodopa (utilizada no tratamento da doença de Parkinson) que, perante uma dieta hiperproteica, os aminoácidos competem com esta inibindo a sua ação terapêutica^(16,17).

Além do já referido, o estado nutricional poderá também ser alterado pelo efeito orexigénico (estimulação do apetite) ou anorexigénico (inibição do apetite) do fármaco que influencia a quantidade de alimentos a ingerir. Não obstante, a terapêutica farmacológica pode incitar indiretamente impactos na nutrição através da secura da boca, perda da sensação gustativa (disgeusia), náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, entre outros⁽⁶⁾.

As propriedades físico-químicas dos fármacos são potenciais fatores de interação com os alimentos. Note-se que alguns fármacos do mesmo grupo terapêutico podem ter propriedades diferentes, o que poderá dar lugar a interações distintas⁽⁶⁾.

Além do efeito individual de cada alimento, as características das refeições como um todo não deverão ser desvalorizadas. As interações podem surgir devido ao tamanho e composição da refeição, bem como ao momento da ingestão do fármaco. A título de exemplo, uma refeição rica em gorduras aumenta a solubilidade e a absorção de fármacos como o Albendazol, o Atovaquona e o Griseofulvina^(5,18). Note-se que a administração da maioria dos fármacos não deve ocorrer em jejum, pois aumenta a agressão e o desconforto gástrico⁽⁹⁾.

Dentro da população com maior suscetibilidade para interações, o grupo etário dos idosos (≥ 65 anos) é o mais afetado^(15,19). Com o passar dos anos, tem-se verificado em Portugal um tendencial envelhecimento da população, sendo que, em 2017, 21% desta correspondia a idosos⁽²⁰⁾. Consequentemente, tem-se também verificado um aumento exponencial no aparecimento de doenças, o que aumenta o número e a duração de fármacos administrados.

A ingestão múltipla de fármacos (polifarmácia)⁽²¹⁾, o seu uso prolongado, o incumprimento das suas instruções, a automedicação mediante a venda sem prescrição médica, o consumo excessivo de suplementos nutricionais e vitamínicos, os alimentos fortificados, bem como o tabaco e a ingestão excessiva de álcool, são fatores de risco associados à interação entre nutrientes e fármacos (INF). Ademais, algumas patologias, como a insuficiência hepática e renal, aumentam a probabilidade destas interações, pois proporcionam alterações no metabolismo e na excreção de fármacos^(15,22,23). O metabolismo hepático diminui com a idade, sendo que as principais mudanças sucedem na fase I (enzima Citocromo P450), maioritariamente nas reações de oxidação, que resultam na acumulação do fármaco e dos metabolitos ativos no organismo, desencadeando efeitos adversos⁽²⁴⁾.

1. Varfarina e Vitamina K

A Varfarina é um anticoagulante oral utilizado na prevenção e tratamento de trombozes e de tromboembolismos. Atua contrariando a tendência do sangue para coagular impedindo a obstrução dos vasos sanguíneos⁽²⁵⁾.

Os coágulos sanguíneos são formados através de reações químicas, nas quais a vitamina K (VK) se afigura essencial. A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel que se apresenta sob variadas formas. A filoquinona (vitamina K1),

principal forma da VK, é encontrada majoritariamente em hortícolas de folha verde⁽²⁶⁾; a menaquinona (vitamina K₂), sintetizada essencialmente por bactérias⁽²⁷⁻²⁹⁾; e a menadiona (vitamina K₃), capaz de se transformar na menaquinona no intestino delgado^(28,30-33).

O ciclo da VK é considerada uma via de recuperação da própria vitamina⁽³⁴⁾. Neste ciclo, a quinona é reduzida a vitamina hidroquinona (KH₂) através de duas enzimas, a NAD(P)H-dependente da epoxi da vitamina K e a tiol dependente da redutase epoxi da vitamina K. Esta última é sensível à ação do antagonista da vitamina K, a Varfarina. Assim sendo, perante a ação da Varfarina esta via fica comprometida⁽²⁸⁾. Consequentemente, não se dá a formação da KH₂. Contudo, caso esta se formasse, seria convertida na forma epóxi da vitamina pela enzima *gama*-glutamylcarboxilase que, paralelamente, transformaria os resíduos de ácido glutâmico (Glu) em resíduos de ácido *gama*-carboxiglutâmico (Gla)^(28,34,35). Contribuindo assim para a ativação dos fatores de coagulação (II, VII, IX e X) e proteínas C e S, o que possibilita a adesão das proteínas aos fosfolípidos, acelerando desta forma o processo de coagulação⁽²⁹⁾. Contudo, tal não se verifica na presença de Varfarina que atua prolongando o tempo necessário à formação de um coágulo^(6,36-38).

A vitamina K é constantemente reciclada devido à presença das enzimas redutases. A enzima epóxi redutase transforma a forma epóxi em quinona que também é condicionada pela presença de anticoagulantes orais, alterando-se assim a razão entre as formas quinona e epóxi⁽²⁸⁾. Este efeito resulta na deficiência de VK, que, por sua vez, aumenta a incidência de problemas ósseos^(6,38). Isto porque a vitamina de coagulação participa na síntese de proteínas inerentes ao metabolismo ósseo e do cálcio, como é o caso da proteína Gla da matriz (MGP) e

da osteocalcina^(28,30). Tal, foi avaliado num estudo em grávidas sob tratamento terapêutico do anticoagulante, no primeiro trimestre de gravidez, que originou 30% dos bebés com deficiências ósseas graves⁽²⁸⁾.

O *International Normalized Ratio* (INR) é um exame sanguíneo que avalia o estado de coagulação através do cálculo do tempo que o sangue demora a coagular. O INR deve ser avaliado em indivíduos sob tratamento com anticoagulantes, uma vez que esta medida padrão permite demonstrar a eficácia do tratamento. Perante a toma de anticoagulantes como a Varfarina, o valor do INR deve variar entre 2 e 3. Contudo, este intervalo não é fixo, podendo variar consoante a idade, o sexo, a condição de saúde inerente, entre outros⁽⁴⁰⁾.

Após a estabilização dos valores do INR, no contexto de tratamento com o anticoagulante, é importante manter uma ingestão constante de vitamina K⁽³⁶⁾, pois também é um fator que contribui para a eficácia terapêutica da Varfarina. Contudo, o súbito aumento ou diminuição dos níveis de VK, pode respetivamente, antagonizar ou amplificar o efeito do anticoagulante, condicionando a estabilidade da terapêutica farmacológica⁽³⁶⁾.

2. Metformina e Vitamina B12

Segundo o Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, o número de doentes diabéticos aumenta com a idade. Em 2015, a prevalência de diabetes em indivíduos idosos (65 - 74 anos) foi de 23,8%^(41,42).

A Metformina, é um antidiabético oral que pertence à classe das biguanidas⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. O tratamento terapêutico com metformina está associado à diminuição dos níveis séricos e ao défice de vitamina B12 (VB12)⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

A absorção de VB12 ocorre pela captação do complexo formado pelo fator intrínseco e a VB12 aos recetores de superfície ileal, esta ação depende da

presença de cálcio. Todavia, a metformina antagoniza o catião de cálcio inibindo a absorção da vitamina⁽⁴⁸⁾. Alguns autores sugerem que a molécula de metformina protonada se dirige para a membrana celular do íleo, deslocando os catiões de cálcio por forças de repulsão, prejudicando a ligação do complexo ao recetor⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

A VB12 está envolvida na via da mutase do metilmalonil-CoA e na da síntese da metionina. Assim sendo, a sua deficiência fomentada pela metformina pode contribuir para o aumento dos níveis da homocisteína e do ácido metilmalônico⁽⁵²⁾.

Ainda que sem grande relevância clínica associada a esta interação, a deficiência vitamínica pode desencadear consequências clínicas, tais como alterações neurológicas (neuropatia periférica) e anemia⁽⁵²⁻⁵⁶⁾.

Em adultos saudáveis esta deficiência não é muito frequente. Uma vez que existem reservas corporais da vitamina no fígado, que teoricamente são suficientes para assegurar os níveis da vitamina durante meses. Contudo, no caso dos idosos, este acontecimento pode acontecer mais facilmente devido a situações de má absorção intestinal⁽⁵⁶⁾.

Mesmo assim, a análise dos níveis de VB12 tem sido recomendada a pessoas que realizam esta terapia^(54,57), em especial quando é realizada a longo prazo^(46,54).

Existem 4 métodos principais utilizados na avaliação/diagnóstico da deficiência da VB12, sendo estes o teste sérico da VB12 e da Holotranscobalamina (Holo-TC-II) – que medem a vitamina B12 circulante; e a homocisteína e o ácido metilmalónico (MMA) que são biomarcadores. Estes últimos representam a deficiência metabólica da vitamina através do aumento da sua concentração no sangue⁽⁴⁹⁾. Contudo, ainda não existe concordância entre os biomarcadores mais adequados para avaliar a deficiência.

3. Captopril e Zinco

O Captopril é um agente antihipertensor que pertence à classe de fármacos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs). Ou seja, impede a conversão da angiotensina I em II, evitando assim que a angiotensina II se ligue aos recetores dos vasos sanguíneos aumentando a pressão arterial por estreitamento dos vasos. Além do mais, é utilizado no tratamento de indivíduos com antecedentes de enfarte miocárdio, insuficiência cardíaca e nefropatia diabética⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Este fármaco é constituído por um grupo sulfídrico (-SH) que tem a capacidade de quelar o zinco sérico, isto é, de se ligar ao mineral induzindo o aumento da sua excreção urinária($\mu\text{g}/24\text{h}$)⁽⁵⁹⁻⁶²⁾ e de inibir a sua reabsorção tubular. Ambos os acontecimentos favorecem a zincúria⁽⁶³⁾, que consiste na presença de zinco na urina. O aumento da zincúria confere uma diminuição dos níveis de zinco intracelular devido ao deslocamento do mineral para o exterior das células^(21,59,60,62), bem como uma depleção dos seus níveis intraeritrocitários em indivíduos hipertensos^(59,60,63).

O zinco é um elemento essencial para o ser humano, pois uma pequena carência deste mineral pode desencadear diversos efeitos significativos⁽⁶³⁾. Assim sendo, a deficiência do zinco induzida pelo Captopril promove alterações no paladar, a ausência de apetite, anorexia, dificuldades de cicatrização e compromete a função imunológica^(10,21,59,60,63). Este fármaco é frequentemente utilizado de forma crónica. Por esse motivo, torna-se essencial a monitorização dos níveis de zinco para atenuar possíveis deficiências^(21,59,63).

Não existe um biomarcador capaz de detetar com precisão a deficiência de zinco em humanos⁽⁶⁴⁾. Visto que a concentração de zinco plasmático varia

facilmente perante situações de stresse, infeção, jejum prolongado e com o uso da pílula⁽⁶³⁾, tornando-a muito inconstante. Ainda assim, alguns estudos têm optado por avaliar o estado do zinco através da medição das concentrações do zinco plasmático (do soro ou circulante) e do zinco das células sanguíneas (leucócitos e eritrócitos)⁽⁵⁹⁾. Certos artigos advogam que a deficiência de zinco pode ser diagnosticada pelo controlo dos níveis de monócitos, visto que foi verificado que no início do tratamento com Captopril a concentração de zinco nos monócitos era de 5.8 ± 2.4 $\mu\text{g/g}$, passando para uma concentração de 3.9 ± 1.2 $\mu\text{g/g}$ após o tratamento^(59,65). O que sugere que os níveis de monócitos estão relacionados com o nível de zinco.

De uma forma geral, os alimentos reduzem a biodisponibilidade do Captopril. Assim sendo, é recomendado o seu consumo fora das horas das refeições⁽¹⁵⁾ uma hora antes ou duas horas depois⁽⁶⁶⁾.

4. Metotrexato e Ácido Fólico

O Metotrexato (MTX) é um fármaco antineoplásico utilizado no tratamento do cancro, da psoríase e da artrite reumatóide (A.R.)^(67,68).

O MTX é um antimetabólito de análoga estrutura ao seu metabólito (ácido fólico), que atua inibindo-o, sendo desta forma conhecido como um antagonista desta vitamina^(68,69).

O ácido fólico (ou folato) juntamente com o dihidrofolato dão origem ao tetrahydrofolato por intermédio da enzima dihidrofolato redutase. O MTX liga-se a esta enzima inibindo-a. Por este motivo, a via do tetrahydrofolato fica bloqueada, contribuindo para a depleção dos cofatores do folato e para a inibição da síntese de purinas e pirimidinas que, desta forma, inibe a proliferação de células malignas^(67,68,70).

A consequente diminuição de folato e a inibição de enzimas dependentes de folato, associada a este agente quimioterápico, desencadeia toxicidade no organismo. A toxicidade tende a manifestar-se em tecidos não alvo através de sintomas como a diarreia, náuseas, vômitos, problemas gastrointestinais, erupções cutâneas, estomatites, entre outros, que são semelhantes a alguns dos sintomas presentes em caso de deficiência desta vitamina⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾.

Segundo um estudo realizado em indivíduos com A.R., foram observadas reduzidas concentrações de folato plasmático perante o tratamento com MTX^(68,75,76). Isto deve-se ao facto de a homocisteína se converter em metionina por intermédio da enzima síntase da metionina dependente de folato⁽⁷²⁾. Os níveis elevados de homocisteína, a longo prazo, podem contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares (DCV)^(68,77). De acordo com *Landewe. R, et.al.*, os doentes com DCV a realizarem tratamento com este fármaco sem suplementação de ácido fólico, exibem maior risco de mortalidade⁽⁷⁸⁾. Contudo, através de outros estudos foi possível perceber que a suplementação com ácido fólico ou ácido fólinico (derivado de folato) tem a capacidade de solucionar tal problema e minimizar a toxicidade associada ao fármaco. Uma vez que a dieta, por si só, não é suficiente para prevenir tal ação^(68,71,79,80). Todavia, permanece a dúvida acerca da dose ideal/frequência adequada de ácido fólico capaz de diminuir a toxicidade do MTX, sem interferir na sua eficácia. Sendo que a maioria aconselha uma dose diária de 1 a 5mg^(68,80). Contrariamente, alguns artigos sugerem que existe um risco associado à suplementação com ácido fólico que pode diminuir a eficácia do MTX no tratamento da A.R.^(72,81). Contudo, esta perspectiva não é unânime em todos os estudos⁽⁸⁰⁾.

Por fim, tem-se concluído que altas doses de MTX, bem como o seu uso prolongado, agravam esta deficiência⁽⁶⁸⁾.

5. Outras interações

5.1 Sumo de toranja e Felodipina

A Felodipina pertence ao grupo de fármacos bloqueadores de cálcio utilizado para o tratamento da hipertensão⁽⁸²⁾.

De acordo com a *American Pharmacists Association*, mais de 85 fármacos têm a capacidade de interagir com o sumo de toranja^(83,84). A 6,7-*dihidroxi bergamotina* é uma furanocumarina presente no sumo de toranja (ST) capaz de inibir a CYP3A4 que metaboliza a Felodipina⁽⁸⁴⁾. Assim sendo, a biodisponibilidade inata da Felodipina que por norma é reduzida a cerca de 15% da dose oral ingerida⁽⁸⁵⁾, fica sujeita a um aumento. Neste sentido, verifica-se um aumento da concentração sistémica de Felodipina e do tempo de permanência no organismo, resultado da diminuição da atividade enzimática. Consequentemente, o risco de overdose fomentado pelo ST aumenta⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Num adulto estas interações são acompanhadas pela vasodilatação das artérias e por um ligeiro aumento da frequência cardíaca. Ademais, podem surgir efeitos adversos como a dor de cabeça e o rubor facial. Não obstante, o cenário pode ser diferente para indivíduos idosos, grupo que mais utilizam este fruto/sumo^(89,90), pois os reflexos dos seus baroreceptores apresentam menor eficácia para responder às alterações da pressão arterial⁽⁸⁴⁾.

Comparando com a ingestão de água, a concentração de Felodipina plasmática aumenta cinco a seis vezes quando administrada com o ST^(87,91). O ST tem um largo período de ação - um copo de sumo (200 mL) ou uma toranja inteira é suficiente para potenciar o aumento da concentração sistémica do fármaco e

subsequentes efeitos adversos^(92,93). Contudo, a ingestão concomitante com fármacos acarreta uma componente pessoal, isto é, quanto maior a expressão da enzima CYP3A4 do indivíduo, maior é a magnitude do efeito. O mesmo se aplica à quantidade de sumo ingerida^(94,95). Nesta situação, a única medida preventiva é a interrupção da ingestão de toranja e de todos os produtos alimentares que possam conter toranja na sua composição, durante o período de tratamento^(82,84).

Análise crítica e conclusões

A interação da alimentação com os componentes farmacológicos é muito frequente na comunidade hospitalar. Assim sendo, os profissionais de saúde devem trabalhar em equipa, de modo a preservar ou beneficiar a qualidade de vida do doente. Desde a década de 80 a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* tem incentivado esta prática com vista a monitorizar e a orientar os doentes, quer em internamento, quer em domicílio⁽⁹⁶⁾.

Primeiramente, deve avaliar-se se a administração é verdadeiramente imprescindível, isto é, se o benefício associado ao fármaco é suficiente para justificar os riscos que daí possam advir. Ademais, deve verificar-se previamente se a implementação de hábitos alimentares saudáveis é capaz de dispensar a administração do fármaco^(6,97).

Desta forma, e sem descurar as competências dos profissionais de saúde, os nutricionistas poderão ter um papel colossal nesta adversidade. Seria relevante agir de forma a atenuar a incidência destes efeitos, começando-se por desenvolver ações de formação para os responsáveis de saúde que contactam diariamente com o doente. No que diz respeito aos médicos, seria imprescindível incentivá-los a questionar os utentes sobre os seus hábitos alimentares para que, posteriormente,

os informem sobre as possíveis interações inerentes à respetiva prescrição médica⁽¹¹⁾.

A comunicação entre doente e médico é essencial para o tratamento da doença, bem como para a consciencialização dos resultados que possam advir da medicação prescrita. Neste sentido, seria de igual forma relevante sistematizar a informação, através da criação de fichas informativas para disponibilizar ao doente, juntamente com a prescrição do fármaco, explicando de seguida todas as interações possíveis. A meu ver, as fichas deveriam existir igualmente em suporte informático. Estas fichas informáticas poderiam ser compostas por uma tabela de classificação dos fármacos, com as respetivas interações associadas a cores que demonstrem a gravidade da interação. Como por exemplo: vermelho – alto risco de mortalidade ou complicações muito graves; laranja – alto risco de complicações graves; amarelo – risco moderado de efeitos adversos; e verde – livre ou baixo risco de complicações adversas. Desta forma, a leitura seria de mais fácil e rápida compreensão. Sendo assim possível aumentar o conhecimento neste campo e minimizar o impacto que a interação pode acarretar.

Em jeito de síntese, uma consciencialização maior para esta temática seria um mais-valia para o Serviço Nacional de Saúde e para a comunidade em geral.

Referências

1. Mello ED de. O que significa a avaliação do estado nutricional. J Pediatr (Rio

- J). 2002 Sep;78(5):357–8.
2. Graça P, Sousa S, Correia A, Salvador C, Filipe J, Carriço J, et al. Portugal – Alimentação Saudável em números – 2015. Direção-Geral da Saúde , Lisboa. 2016;99.
 3. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. 2011;26(2):77–83.
 4. Péter S, Navis G, de Borst MH, von Schacky C, van Orten-Luiten ACB, Zhernakova A, et al. Public health relevance of drug–nutrition interactions. *Eur J Nutr*. 2017;56(2):23–36.
 5. Kathleen L SE-S. Krause’s, *Food and Nutrition Therapy*. 2008. 432-453 p.
 6. Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions, 2nd Edition (Nutrition and Health)*. Springer S. Boullata J, Armenti V, editors. 2004. 27-43 p.
 7. Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of Terms, Style, and Conventions Used in A.S.P.E.N. Guidelines and Standards. *Nutr Clin Pract*. 2005 Apr 6; 20(2):281–5.
 8. Golan DE. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. Guanabara Koogan; 2009. 71-131 p.
 9. Nekvindová J, Anzenbacher P. Interactions of food and dietary supplements with drug metabolising cytochrome P450 enzymes. *Ces a Slov Farm*. 2007;56(4):165–73.
 10. Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions, 2nd Edition (Nutrition and Health)*. 2004. 319 p.
 11. Trovato A, Nuhlicek DN, Midtling JE. Drug-nutrient interactions. *Am Fam Physician*. 1991 Nov; 44(5):1651–8.

12. Vaquero MP, Sánchez Muniz FJ, Jiménez Redondo S, Prats Oliván P, Higuera FJ, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp.*; 25(2):193–206.
13. Moura M, Reyes F. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev Nutr.* 2002 Aug; 15(2):223–38.
14. Schmidt LE, Dalhoff K. Food - Drug Interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481–502.
15. Costa C, Ricardo F, Querido R, et al. Interações entre alimentos e medicamentos no idoso. *Medicam Aliment e Plantas As Interações esquecidas.* 2014;120–54.
16. Welling P. Influence of Food and Diet on Gastrointestinal Drug Absorption: A Review. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977; 5(4).
17. Fracasso B, Morais M, Gomez R, Hilbig A, Rabito E. Protein intake and the use of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Rev Chil Nutr.* 2013 Jun; 40(2):102–6.
18. Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions, Second Edition (Nutrition and Health).* 2004. 303-333 p.
19. World Health Organization. WHO | Active ageing: a policy framework. WHO [Internet]. 2002; Available from: http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/
20. PORDATA - População residente: total e por grandes grupos etários [Internet]. [cited 2018 May 18]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/População+residente+total+e+por+grandes+grupos+etários-513-2545>

21. Little MO. Updates in nutrition and polypharmacy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(1):4–9.
22. Kinosian B, Knight-Klimas T. Drug-Interactions in the Elderly. In: *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. second edi. 2010. p. 617–22.
23. McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004 Jan; 7(1):21–6.
24. Chutka DS, Evans JM, Fleming KC, Mikkelson KG. Symposium on geriatrics-
-Part I: Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 1995 Jul; 70(7):685–93.
25. Infarmed. Folheto Informativo: informação para o utilizador da Varfine [Internet]. 2016. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=fi
26. Booth SL, Suttie JW. Dietary Intake and Adequacy of Vitamin K. *J Nutr*. 1998 May 1; 128(5):785–8.
27. Kathleen L SE-S. Krause's, *Food and Nutrition Therapy*. 2008. 80-82 p.
28. Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM, Soute B a, Dhore CR, Cleutjens JP, et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Z Kardiol*. 2001; 90 Suppl 3:57–63.
29. Klack K, de Carvalho JF, El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. *RevBras Reum*. 2006;v.46:p.398-406.
30. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: A review. *Oman Med J*. 2014;29(3):172–7.

31. Mourão DM, Sales NS de, Coelho SB, Pinheiro-Santana HM. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev Nutr.* 2005 Aug;18(4):529–39.
32. Bentley R, Meganathan R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. *Microbiol Rev.* 1982 Sep; 46(3):241–80.
33. Giachelli CM. Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec 1;15(12):2959–64.
34. Dôres S, Paiva S, Campana Á. Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Rev Nutr.* 2001 Dec; 14(3):207–18.
35. Asmar M, Naoum J, Arbid E. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: A review. *Oman Med J.* 2014;46(3):398–406.
36. De Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin K-guided strategy: A randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;120(12):1115–22.
37. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: Prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med.* 2004;116(10):651–6.
38. Important Drug and Food Information From the National Institutes of Health Clinical Center Drug-Nutrient Interaction Task Force. *Natl Institutes Heal Clin Cent* [Internet]. 2012; Available from: https://clinicalcenter.nih.gov/ccc/patient_education/medications.html
39. Pettifor JM, Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr.* 1975 Mar; 86(3):459–62.

40. McDowell T-Y, Lawrence J, Florian J, Southworth MR, Grant S, Stockbridge N. Relationship between International Normalized Ratio and Outcomes in Modern Trials with Warfarin Controls. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2018 Jun 19;
41. Barreiro M, Gaio V, Kislaya I, Antunes L. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde. (INSA) IN de SDRJ, editor. Lisboa; 2015.
42. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010 Apr 26; 27(8):879–81.
43. Infarmed. Folheto Informativo: informação para o utilizador da Metformina. [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 28]; Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48145&tipo_doc=fi
44. Tavares Bello C, Capitão RM, Sequeira Duarte J, Azinheira J, Vasconcelos C. [Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus]. *Acta Med Port* 2017;30(10):719–26.
45. Gilligan MA. Metformin and vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):484–5.
46. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015 Feb 13; 10(1):93–102.
47. KW Liu, DLK Dai, W Ho, E Lau JW. Metformin associated vitamin B12 deficiency in the elderly. *Asian J Gerontol Geriatr.* 2011;6:82–7.
48. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased

- intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000 Sep; 23(9):1227–31.
49. Ahmed M. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;382–98.
 50. Schäfer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol*. 1976 Sep 15; 25(18):2015–24.
 51. Carmel R, Rosenberg AH, Lau KS, Streiff RR, Herbert V. Vitamin B12 uptake by human small bowel homogenate and its enhancement by intrinsic factor. *Gastroenterology*. 1969 Mar; 56(3):548–55.
 52. Crandall JP. Metformin and vitamin B12—What’s missing from this picture? *J Diabetes Complications*. 2018 Feb; 32(2):129.
 53. Ahmed MA, Muntingh GL, Rheeder P. Perspectives on Peripheral Neuropathy as a Consequence of Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in T2DM. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017:1–6.
 54. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181.
 55. Ko S-H, Ko S-H, Ahn Y-B, Song K-H, Han K-D, Park Y-M, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* . 2014 Jul; 29(7):965–72.
 56. Higdon J, Drake V, Delage B, Miller J. Vitamin B12 | Linus Pauling Institute | Oregon State University [Internet]. 2015. Available from: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B12>

57. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016 Nov; 42(5):316–27.
58. Infarmed. Folheto Informativo: informação para o utilizador do Captopril. 2014; Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1473&tipo_doc=fi
59. Golik A, Zaidenstein R, Dishy V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, et al. Effects of Captopril and Enalapril on Zinc Metabolism in Hypertensive Patients. *J Am Coll Nutr.* 1998 Feb; 17(1):75–8.
60. Samaras D, Samaras N, Lang P-O, Genton L, Frangos E, Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told. *Nutrition.* 2013 Apr; 29(4):605–10.
61. Golik A, Averbukh Z, Cohn M, Maor J, Berman S, Shaked U, et al. Effect of diuretics on captopril-induced urinary zinc excretion. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 38(4):359–61.
62. Trasobares E, Corbatón A, González-Estecha M, Lopez-Colón JL, Prats P, Olivan P, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) on zinc metabolism in patients with heart failure. *J Trace Elem Med Biol.* 2007 Dec 11; 21:53–5.
63. Braun LA, Rosenfeldt F. Pharmaco-nutrient interactions - a systematic review of zinc and antihypertensive therapy. *Int J Clin Pract.* 2013 Aug; 67(8):717–25.
64. Higdon J, Drake V, Ho E. Zinc | Linus Pauling Institute | Oregon State University. 2015.

65. Fenton R, Brook-Barclay L, Delaney CL, Spark JI, Miller MD. Do Medications Commonly Prescribed to Patients with Peripheral Arterial Disease Have an Effect on Nutritional Status? A Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* 2016 Apr; 32:145–75.
66. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Diaz L-E, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Omaha).* 2013 Jun 6; 35(3):839–60.
67. Rider BJ. Methotrexate. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet] 2007 Jan 1 [cited 2018 May 5];1–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978008055232362152X>
68. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005 Jun 1; 57(2):163–72.
69. Zhu Z, Wu H, Wu S, Huang Z, Zhu Y, Xi L. Determination of methotrexate and folic acid by ion chromatography with electrochemical detection on a functionalized multi-wall carbon nanotube modified electrode. *J Chromatogr A.* 2013 Mar 29; 1283:62–7.
70. Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions, Second Edition (Nutrition and Health).* 2004. 324-326 p.
71. van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, Boers GHJ, Haagsma CJ, Thomas CMG, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2002 Jun 1; 41(6):658–65.
72. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology.* 2003 Nov 17; 43(3):267–71.
73. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal

- toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1998 Jan; 25(1):36–43.
74. Shea B, Swinden M V., Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic Acid and Folinic Acid for Reducing Side Effects in Patients Receiving Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Jun 1; 41(6):1049–60.
 75. Hansen DK, Inselman AL. Folic Acid. *Encycl Toxicol*. 2014 Jan 1;616–8.
 76. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcón GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol*. 1998 Mar;25(3):441–6.
 77. Fisher MC, Cronstein BN. Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms affecting methotrexate toxicity. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):539–45.
 78. Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1616–7.
 79. Rodríguez Flores J, Peñalvo GC, Mansilla AE, Gómez MJR. Capillary electrophoretic determination of methotrexate, leucovorin and folic acid in human urine. *J Chromatogr B*. 2005 May 5; 819(1):141–7.
 80. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007; 65(3):168–73.
 81. Cline A, Jorizzo JL. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatol Online J*. 2017 Nov 15;23(11).

82. Infarmed. Folheto Informativo: informação para o utilizador da Felodipina [Internet]. 2012. [cited 2018 Apr 7] Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33994&tipo_doc=fi
83. Maria G. Tanzi. Juice interactions: What patients need to know | American Pharmacists Association. American Pharmacists Association. 2013.
84. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Can Med Assoc J*. 2013 Mar 5;185(4):309–16.
85. Edgar B, Regårdh CG, Johnsson G, Johansson L, Lundborg P, Löfberg I, et al. Felodipine kinetics in healthy men. *Clin Pharmacol Ther*. 1985 Aug [c;38(2):205–11
86. National consumers league and US food and drug administration. Avoid Food-Drug Interactions. US Dep Heal Hum Serv. 2010;
87. Frank H. Bellevue, Patrick M. Woster, David J. Edwards, Kan He PFH. Synthesis and biological evaluation of 6',7'-dihydroxybergamottin (6,7-DHB), a naturally occurring inhibitor of cytochrome P450 3A4. 1997.
88. Bailey DG. Predicting clinical relevance of grapefruit–drug interactions: a complicated process. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):125–7.
89. Genser D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(1):29–32.
90. Johannot L, Somerset SM. Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. *Public Health Nutr*. 2006 Dec;9(8):1045–54.
91. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug

- interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Aug;46(2):101–10.
92. Edgar B, Bailey D, Bergstrand R, Johnsson G, Regårdh CG. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine- and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 42(3):313–7.
 93. Bailey D, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit-felodipine interaction: Effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov;68(5):468–77.
 94. Dresser G, Bailey DG, Carruthers SG. Grapefruit juice–felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Jul;68(1):28–34.
 95. Lundahl J, Regårdh CG, Edgar B, Johnsson G. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995; 49(1–2):61–7.
 96. onkoski D, Flanders J, Kerestes-Smith J, Ginsberg S. Meeting Joint Commission Standards for Drug/Food Interactions Utilizing Computers and Existing Personnel. *J Am Diet Assoc*. 1996 Sep 1;96(9):A81.
 97. Guimarães S, Moura D, Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 2014. 14-36 p.