rcfmc Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos
ISSN 2965-6575

Rev. Cient. Fac. Med. Campos, v. 20, n. 1, p. 33-48, jan./jun. 2025
doi: 10.29184/1980-7813.rcfmc.1219.vol.20.n1.2025
Faculdade de Medicina de Campos
https://revista.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC

Artigo de revisão

Impacto da interação fármaco-alimento na eficácia do tratamento de doenças da comunidade

Impact of drug-food interaction on the effectiveness of community disease treatment

Yasmin Moraes Gomes de Almeida[1], Laidy Vittória Acien Pereira[1], Maycon Bruno de Almeida[2]

1 Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.
2 Docente do Curso de Graduação em Medicina e Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.
Autor correspondente: Yasmin Moraes Gomes de Almeida
Contato: yasminmed2023@gmail.com

Palavras-chave:
Doenças Crônicas.
Farmacoterapia.
Interações Medicamentosas.

Keywords:
Chronic Diseases.
Drug interactions.
Pharmacotherapy.

Recebido em:
08/09/2024

Aprovado em:
25/02/2025

Publicado em:
26/06/2025

RESUMO

As interações medicamentosas ocorrem quando os efeitos de um medicamento são alterados por outro fármaco ou alimento, podendo ser físico-químicas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Interações fármaco-alimento envolvem enzimas do citocromo P450 e glicoproteína P, impactando a eficácia e segurança do tratamento de doenças da comunidade. Alimentos como toranja, laticínios e álcool podem modificar os efeitos de anti-hipertensivos, antidepressivos, AINEs e anticoagulantes, entre outros. As interações entre medicamentos (*drug-drug interactions* - DDIs) representam 26% dos eventos adversos, aumentando hospitalizações. Dos 1658 artigos encontrados no PubMed, 40 foram selecionados, destacando que alimentos podem interferir na eficácia e segurança de anti-hipertensivos, antidepressivos, AINEs e anticoagulantes, aumentando riscos de toxicidade e diminuindo absorção, demonstrando a importância de considerar a dieta ao prescrever medicamentos para otimizar a eficácia do tratamento e minimizar riscos. A capacitação dos profissionais de saúde é crucial para garantir um tratamento seguro e eficaz na comunidade.

ABSTRACT

Drug interactions occur when the effects of a drug are altered by another drug or food, and may be physicochemical, pharmacokinetic or pharmacodynamic. Drug-food interactions involve cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein, impacting the efficacy and safety of the treatment of diseases in the community. Foods such as grapefruit, dairy products and alcohol can modify the effects of antihypertensives, antidepressants, NSAIDs and anticoagulants, among others. Drug-drug interactions (DDIs) account for 26% of adverse events, increasing hospitalizations. Of the 1658 articles found in PubMed, 40 were selected, highlighting that food can interfere with the efficacy and safety of antihypertensives, antidepressants, NSAIDs and anticoagulants, increasing the risk of toxicity and decreasing absorption, demonstrating the importance of considering diet when prescribing medications to optimize treatment efficacy and minimize risks. Training healthcare professionals is crucial to ensuring safe and effective treatment in the community.

Esta obra esta licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas ocorrem quando os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou agente químico-ambiental[1]. Essas interações podem ser classificadas como físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Interações farmacocinéticas envolvem os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção de um medicamento, impactando na sua eficácia e segurança terapêutica. A farmacodinâmica envolve o mecanismo de ação do fármaco, podendo reduzir ou amplificar seu efeito terapêutico[2].

As interações farmacocinéticas envolvem enzimas do citocromo P450 e P-glicoproteínas. Essa glicoproteína P atua como uma bomba de efluxo para os fármacos que são substrato dela, afetando a biodisponibilidade e absorção[2]. As interações farmacodinâmicas ocorrem quando alimentos ou outros medicamentos modificam o efeito clínico de um fármaco no organismo de forma a causar efeitos aditivos, sinérgicos ou antagônicos. Alimentos como frutas (especialmente toranja), laticínios, vitamina K, alimentos contendo tiramina e álcool podem interagir com medicamentos, alterando sua eficácia e segurança[3].

As interações medicamento-medicamento ocorrem quando um fármaco potencializa ou reduz o efeito de outro, sendo responsáveis por 26% de todos os eventos adversos a medicamentos e associadas a um aumento nas hospitalizações[1]. Entre as mais comuns, destacam-se aquelas decorrentes de efeitos aditivos, como a combinação de fármacos que elevam o risco de convulsões, prolongam o intervalo QT, intensificam a depressão do sistema nervoso central e aumentam a probabilidade de síndrome serotoninérgica.

Diante desse cenário, o aconselhamento ao paciente e a colaboração entre equipes de saúde são essenciais para prevenir interações indesejadas. O suporte à decisão clínica relacionado a medicamentos tem se mostrado eficaz na melhoria da qualidade do cuidado ao paciente e na redução das taxas de efeitos adversos. No entanto, os alertas gerados por esses sistemas devem ser interpretados com julgamento clínico, considerando os riscos e benefícios dos medicamentos no contexto individual de cada paciente. Nesse sentido, médicos de família desempenham um papel crucial na identificação e prevenção de interações clinicamente significativas, podendo otimizar a segurança do tratamento por meio do uso de *softwares* de interação medicamentosa e da colaboração com farmacêuticos, garantindo, assim, maior segurança ao paciente[4].

Dentre os tipos de interações medicamentosas, a interação entre fármacos e alimentos tem grande impacto no tratamento de doenças na comunidade, causando diversas consequências clínicas, alterando a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos no organismo. Além disso, o efeito socioeconômico dessas interações envolve aumento de custos de saúde com hospitalizações evitáveis e piora da qualidade de vida dos pacientes. A falta de informação por parte da população, a carência de uma boa qualificação de profissionais de saúde e a falta de discussão acerca dessa temática são fatores que agravam o quadro, interferindo na eficácia e segurança dos medicamentos e no tratamento de doenças comuns que afetam a população, como diabetes e hipertensão[1].

Os alimentos interagem com os fármacos em nível molecular por meio da composição natural do alimento. Os compostos são biologicamente ativos e, por isso, interagem com o medicamento[2]. Os alimentos impactam na farmacocinética dos medicamentos, principalmente na absorção, além de atrasar o esvaziamento gástrico, alterar o pH gastrointestinal, aumentar o fluxo de sangue para o fígado e alterar o metabolismo hepático. Cada alimento possui uma composição nutricional e calórica diferentes, com variação de quantidade de proteínas, gorduras e carboidratos, gerando diversos efeitos na dissolução e permeabilidade do

fármaco. Desse modo, certos alimentos têm impacto significativo na disponibilidade sistêmica de fármacos essenciais para o controle de doenças crônicas[5].

Sob esse viés, é extremamente importante compreender as possíveis interações para instruir os pacientes sobre a alimentação e o que devem evitar, além de prevenir efeitos adversos e assegurar máxima efetividade. Nesse sentido, é importante que os médicos sejam orientados sobre estratégias de gerenciamento e minimização de riscos de interação na prática clínica. Isso porque nem sempre a melhor conduta é aumentar a dose de fármacos em uma tentativa de melhorar a efetividade, mas sim corrigir a interação do fármaco com o alimento. Neste trabalho, serão abordadas as interações fármaco-alimento em populações específicas, como hipertensos, pacientes com depressão, pacientes que fazem uso de AINEs e anticoagulantes.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão foi um estudo realizado por meio de um levantamento bibliográfico de material científico obtido na base de dados PubMedline. O termo de busca inicial foi "drug--nutrient interaction" (Interações entre fármacos e alimentos), o que resultou em um total de 4266 artigos. Outro termo de busca utilizado foi "food-drug interaction", com um total de 1658 resultados. Posteriormente, foram feitas pesquisas mais específicas com as patologias abordadas, como "Interações entre anti--hipertensivos e alimentos", "Interações entre antidepressivos e alimentos", "Interações entre AINEs e alimentos" e "Interações entre anticoagulantes e alimentos". A seleção dos artigos seguiu um processo criterioso. Inicialmente, foram analisados os títulos e os resumos. Na etapa seguinte, os estudos remanescentes passaram por uma avaliação crítica, considerando sua adequação ao tema, a clareza das informações e a relevância clínica. Foram excluídos artigos duplicados, aqueles sem resumo, os que não apresentavam relação direta com o objetivo da revisão e os publicados há mais de 15 anos. Ao final do processo, 40 artigos foram selecionados para compor a base deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 40 artigos selecionados para análise, os principais resultados são apresentados nas **tabelas 1 a 4.:**

Tabela 1. Interações medicamentosas entre alimentos e anti-hipertensivos

AUTORES	RESULTADOS
Choi&Ko, 2017; Mason, 2010[6,7]	A biodisponibilidade e a eficácia dos anti-hipertensivos são influenciadas pelo sistema enzimático citocromo P450, especialmente pela enzima CYP3A4, que metaboliza cerca de 50% desses medicamentos. Alimentos que inibem a CYP3A4 aumentam a biodisponibilidade dos fármacos, elevando o risco de toxicidade.
Nicoletti et al., 2023[8]	A administração de doxazosina com alimentos ricos em gordura aumenta a concentração do fármaco no sangue, enquanto betabloqueadores como metoprolol e timolol não são significativamente afetados por alimentos. Propranolol tem sua biodisponibilidade aumentada quando ingerido com dietas ricas em proteínas e em combinação com alho.
Choi&Ko, 2017[6]	Diuréticos como furosemida e bumetanida têm sua biodisponibilidade reduzida quando administrados com alimentos, enquanto espironolactona e hidroclorotiazida têm sua absorção aumentada.
Nicoletti et al., 2023; Jáuregui-Garrido& Jáuregui-Lobera, 2012[8,9]	Suco de toranja inibe a CYP3A4 e aumenta a biodisponibilidade de vários bloqueadores de canal de cálcio, exceto amlodipina, podendo causar toxicidade.

Tabela 2. Interações medicamentosas entre alimentos e AINEs.

AUTORES	RESULTADOS
Mattiello et al., 2011; Kim et al., 2022[10,11]	A ingestão de café e cafeína suprime a expressão de Mrp4, um transportador de efluxo de aspirina e ácido salicílico, sem afetar P-gp e BCRP.
Kim et al., 2022; Kim D.H., 2018[11,12]	A microbiota intestinal metaboliza a aspirina em ácido salicílico e outros compostos, afetando sua reabsorção e eficácia.
Kim et al., 2022[11]	A acidez gástrica favorece a absorção da aspirina, mantendo-a na forma não ionizada.

Tabela 3. Interações medicamentosas entre alimentos e antidepressivos.

AUTORES	RESULTADOS
Siwek et al., 2023[13]	O líquido utilizado para ingerir antidepressivos pode afetar sua eficácia, com água muito quente causando dissolução prematura do revestimento entérico. Taninos e polifenóis presentes em café ou chá diminuem a absorção dos antidepressivos. Inibidores do citocromo P450, como suco de toranja, frutas cítricas, suco de cranberry, tomates, alho e pimentas, aumentam a concentração dos antidepressivos no corpo, potencializando seus efeitos.
Gezmen-Karadağ et al., 2018; Mrozek et al., 2023[14,15]	Fibras alimentares e refeições ricas em gordura podem adsorver ou aumentar a absorção de antidepressivos, respectivamente, alterando sua concentração no sangue e intensificando efeitos colaterais.
Siwek et al, 2023[13]	Alimentos como vegetais da família das Brassicaceae, carne assada na brasa, soja, gengibre e especiarias como pimenta preta, canela, cravo-da-índia e noz-moscada são indutores do citocromo P450, reduzindo a eficácia dos antidepressivos.
Mrozek et al., 2023[15]	Suplementos como a Erva de São João não devem ser usados com ISRS e TCAs devido ao aumento do risco de efeitos colaterais. *Ginkgo biloba,* Kavakava, Ginseng e *Valeriana officinalis* podem intensificar os efeitos dos antidepressivos.
Gezmen-Karadağ et al., 2018[14]	iMAOs interagem com alimentos ricos em tiramina, como queijos e carnes defumadas, podendo causar crises hipertensivas.

Tabela 4. Interações medicamentosas entre alimentos e anticoagulantes.

AUTORES	RESULTADOS
Yang et al., 2017[16]	A ingestão de café e cafeína suprime a expressão de Mrp4, um transportador de efluxo de aspirina e ácido salicílico, sem afetar P-gp e BCRP.
Di Minno et al., 2017[17]	Afirmaram que a varfarina tem uma margem terapêutica estreita, o que exige monitoramento constante do INR e ajustes frequentes na dosagem. • Toranja: A CYP3A4 é inibida, podendo elevar a INR e causar hematomas. • Chá verde: Pode reduzir significativamente o INR em doses altas, mas o consumo moderado é considerado seguro devido ao baixo teor de vitamina K. • Camomila: Inibe CYP1A2, CYP3A4, e CYP2C9 *in vitro*, com um caso relatado de hemorragia em uma paciente consumindo grandes quantidades enquanto em terapia com varfarina.

Tabela 4. Continuação.

	• Soja: Inibe CYP3A4 e CYP2C9 *in vitro*, podendo reduzir a atividade anticoagulante da varfarina devido ao teor de vitamina K. • Manga: Contém retinol, um inibidor do CYP2C19, podendo elevar clinicamente o INR. • Ginseng: A metabolização e eficácia da varfarina não sofrem alteração. • Erva-de-São-João: Induz CYP1A2, CYP2C9, e CYP3A4, aumentando a depuração da varfarina e reduzindo sua eficácia. • *Ginkgo biloba*: Pode aumentar o risco de hemorragia; alguns flavonoides presentes no Ginkgosp inibem o CYP2C9
Güllü&Dede., 2016[18]	Timoquinona: Inibe significativamente a hidroxilação do tolbutamida catalisada pelo CYP2C9, sugerindo que pode interferir no metabolismo de fármacos processados por essa enzima.

Anti-hipertensivos

A hipertensão é uma doença que pode ser tratada com medidas de estilo de vida, como controle de estresse, redução da ingesta excessiva de sal e prática de atividade física. Entretanto, aliado a isso, deve ser feito um tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos, como diuréticos, alfa e betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da angiotensina II, entre outros[8].

A biodisponibilidade e a eficácia desses fármacos dependem da metabolização feita pelo sistema enzimático citocromo P450 do fígado e do trato gastrointestinal, sendo a principal isoforma a enzima CYP3A4 que remove cerca de 50% desses medicamentos. Quanto menor a metabolização e ação enzimática, maior a biodisponibilidade do fármaco, elevando os riscos de efeitos colaterais e toxicidade, principalmente em medicamentos com janela terapêutica estreita[6]. Alguns alimentos inibem a CYP3A4 e alteram o metabolismo do medicamento, aumentando a biodisponibilidade. Logo, se o paciente ingere um alimento que utilize a CYP para ser metabolizado também, isso pode levar à toxicidade.

Além disso, a glicoproteína P da borda em escova das membranas dos enterócitos é um transportador de membrana que age nos medicamentos anti-hipertensivos. Há alimentos que inibem a glicoproteína P (bomba de efluxo para o lúmen intestinal). A inibição desse transportador aumentará a absorção do anti-hipertensivo[7].

A administração de diuréticos de alça, como furosemida e bumetanida, por via oral junto com alimentos causa redução da biodisponibilidade desses fármacos. Porém, em pacientes com desnutrição proteico-calórica, a biodisponibilidade da furosemida administrada por via oral se eleva devido à diminuição do metabolismo de primeira passagem hepático. No caso da espironolactona, esse fármaco interage com alimentos aumentando sua absorção e reduzindo o metabolismo de primeira passagem[8]. Esse aumento da biodisponibilidade também ocorre com a hidroclorotiazida. A indapamida não é afetada mesmo com a ingestão de alimentos[9].

O mecanismo de ação dos bloqueadores dos receptores α1-adrenérgicos e dos β-adrenérgicos é realizar um bloqueio competitivo e reversível desses receptores, diminuindo as ações das catecolaminas que não conseguem agir nesses receptores. Além disso, alguns liberam óxido nítrico ou bloqueiam receptores α-adrenérgicos, provocando vasodilatação[9].

A administração de doxazosina com alimentos ricos em gordura gera uma concentração máxima aumentada se comparada ao em jejum. Os betabloqueadores metoprolol e timolol não são afetados significativamente pela ingestão simultânea de alimentos. A biodispo-

nibilidade do propranolol é aumentada se for ingerida com dieta rica em proteínas, enquanto em dietas ricas em carboidratos e pobre em proteínas não alteram a biodisponibilidade desse fármaco. Outra interação fármaco-alimento desse medicamento é com o alho, que é uma planta que contém enxofre que atua de forma semelhante aos betabloqueadores, potencializando sua ação, mas sem causar efeitos clínicos graves[8].

Além disso, betabloqueadores como o propranolol são metabolizados pela CYP2D6 que é afetada pelo alho. Inibidores anti-hipertensivos da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de canal de cálcio também têm seus efeitos de hipotensão aumentados[7].

O Gengibre contém substâncias com ação vasodilatadora que causam hipotensão, como terpineol. Se for utilizado um medicamento anti-hipertensivo com gengibre pode ter aumento do efeito anti-hipertensivo[8].

O suco de toranja é um alimento rico em vitaminas e tem forte efeito antioxidante, contudo pode induzir altas taxas de interações e toxicidade com anti-hipertensivos e antiarrítmicos[8]. O suco de toranja afeta a metabolização de fármacos ao inibir enzimas do citocromo P450(CYP3A4), aumentando a biodisponibilidade dos fármacos e seus efeitos podem durar mesmo após 24 horas da ingestão. Anlodipina não sofre interação com o suco de toranja[9].

O suco de laranja e o suco de maçã provocam grande redução da biodisponibilidade do atenolol, fornecendo menor eficácia anti-hipertensiva. O suco de maçã possui flavonoides que interferem na absorção intestinal do atenolol por meio da sensibilidade do transportador de monoamina da membrana plasmática (PMAT/SLC29A4) a essa substância. Portanto, é necessário o ajuste da dose do medicamento na administração de atenolol com suco de laranja e de maçã ou pode-se ingerir o suco separadamente do fármaco. O suco de laranja também diminui de forma significativa as concentrações do celiprolol. A ingestão de suco de laranja, um alimento com pH ácido (3,5) diminui o pH do lúmen intestinal, reduzindo a quantidade do fármaco não ionizado, que é a forma absorvível desse medicamento básico e hidrofílico[19]. O chá verde inibe o transportador de ânions orgânicos (OATP1A2), o que reduz a concentração plasmática do beta-bloqueador nadolol[2].

A felodipina é um dos bloqueadores de canal de cálcio com alta interação com suco de toranja e suco amargo de laranja Sevilla. Para evitar isso, o paciente pode tomar suco de toranja pelo menos 2 a 3 dias antes da administração do medicamento. Mas a melhor recomendação para evitar essas interações é retirar o suco de toranja da dieta de pacientes com distúrbios cardiovasculares[9].

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são um dos medicamentos mais utilizados no mundo e estão presentes na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS devido à sua grande importância[20]. Os AINEs auxiliam no tratamento de doenças como osteoartrose, artrite reumatóide, gota aguda e cefaleias. Esses fármacos possuem ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Omecanismo de ação é por meio da inibição da via da ciclo-oxigenase (COX), que produz prostaglandinas e outras substâncias que intensificam o processo inflamatório[21].

Fármacos muito comuns no cotidiano são ácido acetilsalicílico (aspirina), dipirona, diclofenaco e ibuprofeno. O uso inadequado e de longa duração dos AINEs pode aumentar risco de efeitos gastrointestinais, cardiovasculares, hepáticos, cerebrais e renais[20]. Por isso, é preciso muito cuidado com o tempo de uso desses fármacos e as doses para um uso racional desses medicamentos[21].

A eficácia desses fármacos é determinada pela concentração plasmática que eles conseguem alcançar. É comum que os pacientes sejam aconselhados a administrarem os AINEs

junto com alimentos, a fim de reduzir efeitos adversos gastrointestinais. Entretanto, é preciso considerar as possíveis interações fármaco-alimento que podem reduzir a biodisponibilidade plasmática ou retardar a absorção desses anti-inflamatórios, diminuindo seus efeitos farmacológicos no tratamento da dor e inflamação[22].

Desse modo, é preciso evitar tais interações para um alívio precoce e mais duradouro da dor, reduzindo a necessidade de utilizar o fármaco novamente com doses maiores e evitando a substituição desses AINEs por fármacos mais potentes que podem provocar mais efeitos adversos e danos à saúde do paciente, com comprometimento renal e hepático.

A aspirina, conhecida como ácido acetilsalicílico, é amplamente empregada no tratamento de dor, febre reumática e inflamação. Quando ingerida, ela é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e se encontra na corrente sanguínea predominantemente como ácido salicílico e acetilsalicílico. Durante e após essa absorção, o ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico. A redução da acidez gástrica favorece essa absorção, pois mantém o fármaco em sua forma não ionizada. O ácido salicílico resultante é responsável pelo alívio da dor, febre e inflamação. No fígado, o ácido salicílico é metabolizado por enzimas conjugadoras, como a UDP-glucuronosiltransferase, sendo então excretado principalmente na urina (mais de 80%) ou pela bile (menos de 5%). Os conjugados de salicilato que são secretados no intestino via bile podem ser novamente metabolizados em salicilatos pela microbiota intestinal e reabsorvidos na corrente sanguínea. Fatores do ambiente gastrointestinal, como o pH intestinal e a microbiota, que decompõem a aspirina em formas ionizadas, podem influenciar essa reabsorção dos conjugados de salicilato. A administração de ampicilina em ratos aumenta a absorção de aspirina na corrente sanguínea e potencializa sua ação analgésica[11].

A maioria dos medicamentos tomados por via oral é absorvida diretamente do intestino para o sangue, sendo geralmente resistente aos ambientes gástrico e biliar, bem como à microbiota intestinal[23].

No entanto, alguns fármacos podem ser transformados em metabólitos ativos, inativos ou tóxicos por enzimas digestivas e pela microbiota intestinal. A microbiota pode metabolizar medicamentos hidrofílicos e fitoquímicos, como a sulfassalazina e o ginsenosídeo Rb1, transformando-os em compostos hidrofóbicos, como o ácido 5-acetilsalicílico e o composto K. A microbiota intestinal humana, presente tanto no intestino delgado quanto no grosso, transforma componentes alimentares e medicamentos que não são absorvidos no trato gastrointestinal[12].

Alterações na composição da microbiota intestinal, influenciadas por medicamentos e dietas, podem afetar a absorção de fármacos na corrente sanguínea em humanos e animais. A aspirina administrada por via oral pode ser transformada em ácido salicílico e ácido 5-hidroxisalicílico pela microbiota fecal e pelas enzimas hepáticas de humanos e roedores. Assim, quando a aspirina é administrada por via oral em roedores e humanos, tanto a aspirina quanto o ácido salicílico podem ser detectados no sangue. Se a aspirina é metabolizada em ácido salicílico no intestino, este metabólito não é facilmente absorvido no sangue. No entanto, a administração de ampicilina em camundongos antes da aspirina aumenta a absorção de ambos. Isso sugere que a atividade de hidrólise da aspirina pela microbiota intestinal pode ser inibida pela ampicilina. Além disso, a administração de aspirina com cafeína aumenta significativamente a absorção de aspirina no sangue, devido ao aumento da secreção de ácido gástrico causado pela cafeína. A ingestão de café pode modificar a microbiota intestinal e seus metabólitos *in vivo*, mas os efeitos na farmacocinética mediada pela microbiota intestinal da aspirina ainda não são claros[11].

No estudo em questão, observou-se que

o pré-tratamento com café por 5 dias aumentou a área sob a curva (AUC) da aspirina e do ácido salicílico em camundongos tratados oralmente com aspirina. A administração oral de café alterou significativamente a composição da microbiota intestinal em camundongos: aumentou a diversidade α e mudou a diversidade β (análise de coordenadas principais, PCoA). Além disso, o tratamento com café diminuiu a atividade de hidrólise da aspirina pela microbiota intestinal. O tratamento combinado de aspirina com cafeína aumentou significativamente a AUC do ácido salicílico em humanos em comparação com aqueles que receberam apenas aspirina. Esses resultados sugerem que a ingestão de café pode aumentar a absorção de ácido salicílico e aspirina, que é rapidamente hidrolisada em ácido salicílico durante e após a absorção, ao inibir a atividade de hidrólise da aspirina pela microbiota intestinal[12].

O tratamento combinado de aspirina com cafeína aumentou significativamente a AUC do ácido salicílico em humanos em comparação com aqueles que receberam apenas aspirina. Foi sugerido que a ingestão de cafeína poderia aumentar a absorção de aspirina administrada por via oral em humanos devido ao aumento da secreção de ácido gástrico. A administração oral de aspirina com cafeína aumentou significativamente a atividade analgésica em pacientes com dor de garganta e dor pós-operatória em cirurgia oral em comparação com aqueles tratados apenas com aspirina. No entanto, o pré-tratamento com café ou cafeína suprimiu a expressão de *Mrp4*, que é um transportador de efluxo de aspirina e ácido salicílico, enquanto a expressão de *P-gp* e *BCRP* não foi afetada. A microbiota fecal de camundongos tratados com café suprimiu a expressão de *Mrp4* em células Caco-2 em comparação com aquelas tratadas com o veículo[10].

O tratamento com extrato de café ou cafeína não afetou diretamente a expressão de *Mrp4* em células Caco-2. Esses resultados sugerem que a ingestão de café e seu componente, cafeína, podem aumentar a absorção de aspirina ao inibir a expressão de *Mrp4*, um transportador de efluxo[11].

Além disso, foi relatado que a microbiota intestinal hidrolisa aspirina em ácido salicílico, e a supressão de sua atividade hidrolítica por meio do tratamento com antibióticos eleva a absorção de aspirina e ácido salicílico na corrente sanguínea dos roedores[24].

O tratamento com cafeína suprimiu a absorção de aspirina e ácido salicílico no sangue. Esses resultados sugerem que a ingestão de café pode aumentar a absorção de ácido salicílico e aspirina ao inibir a atividade de hidrólise da aspirina pela microbiota intestinal e a expressão de *Mrp4*. Além disso, a ingestão de café pode aumentar a absorção de medicamentos dependentes do transportador *Mrp4* no sangue. Mais pesquisas sobre o efeito da ingestão de café na farmacocinética mediada pela microbiota intestinal de medicamentos dependentes do transportador *Mrp4* e a diferença na atividade de metabolização da aspirina mediada pela microbiota intestinal entre homens e mulheres e entre humanos tratados com antibióticos, com e sem medicamentos, incluindo antibióticos e aspirina, são necessárias[11].

Antidepressivos

A depressão é uma das condições mentais mais frequentes no mundo[25]. Nos últimos anos, houve um aumento notável na incidência dessa doença relacionado à pandemia de COVID-19[26]. Essa doença está relacionada à hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desregulação das concentrações de neurotransmissores, redução dos fatores neurotróficos e desequilíbrio do sistema imunológico. Sua fisiopatologia se baseia na deficiência de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e norepinefrina, com aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias que elevam o estresse metabólico, como interleucina-6 (IL-6), interleucina (IL-1β) e o fator de necrose

tumoral α (TNF- α). Os medicamentos utilizados no tratamento são inibidores seletivos de recaptação de serotonina, inibidores de recaptação serotonina-norepinefrina e antidepressivos tricíclicos[27].

Os antidepressivos como inibidores seletivos de recaptação de serotonina podem reduzir os sintomas depressivos, mas causar sintomas indesejados ao aumentar a atividade da serotonina (5-HT) e reduzir a atividade da norepinefrina e dopamina[28]. Tais efeitos adversos podem diminuir a adesão ao tratamento e atrasar a reabilitação do paciente e o retorno às suas atividades habituais. Alguns estudos mostraram que pacientes em terapia antidepressiva apresentaram ganho de peso de 5%, sendo um efeito adverso significativo que possui o potencial de desencadear diversas comorbidades e reduzir a expectativa de vida[29]. Além disso, o início tardio da ação dos medicamentos é outro fator que dificulta a adesão ao tratamento[27].

Essa condição tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e na participação na sociedade. Se não tratada, pode ser fatal, sendo uma das principais causas de tentativas de suicídio. Pessoas com transtorno depressivo maior (TDM) têm uma propensão a episódios recorrentes de depressão ao longo da vida[30]. Se a remissão não ocorrer por pelo menos dois meses dentro de um período de dois anos, a condição é conhecida como transtorno depressivo persistente ou distimia. Por outro lado, quando um paciente apresenta sintomas depressivos leves, são chamados de sintomas depressivos subclínicos. Nesses casos, é crucial evitar que esses sintomas evoluam para uma depressão grave[15].

Uma dieta adequada e bons hábitos de estilo de vida desempenham um papel essencial na prevenção da depressão e pode ser um complemento valioso ao tratamento psicológico e farmacológico. Por exemplo, a suplementação de vitamina D tem se mostrado muito efetiva na diminuição de sintomas depressivos e na prevenção da depressão, principalmente em mulheres. No sistema nervoso central, há complexos de receptores nucleares para a vitamina D (VDRs) que exercem efeito genômico no cérebro. Sua ação envolve a síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina, adrenalina e noradrenalina, regulação de neutrofinas como fator de crescimento nervoso que é importante para a diferenciação de neurônios. Além disso, essa vitamina auxilia no controle da inflamação com redução de citocinas pró-inflamatórias, sendo neuroprotetora. A modulação feita no sistema serotoninérgico tem efeito antidepressivo. A deficiência de vitamina D gera alterações estruturais e funcionais do hipocampo, região essencial para os mecanismos fisiopatológicos da depressão e onde estão distribuídos diversos receptores VDR[31].

Em contrapartida, uma alimentação inadequada pode diminuir a eficácia dos antidepressivos ou aumentar seus efeitos colaterais, resultando em sintomas potencialmente perigosos[15].

Os antidepressivos podem ser negativamente afetados pelo líquido utilizado para ingeri-los – água muito quente pode causar a dissolução prematura do revestimento entérico do comprimido ou cápsula. Recomenda-se tomar antidepressivos com água morna e fervida[13]. Taninos e polifenóis presentes em café ou chá podem diminuir a absorção e eficácia desses medicamentos. Interações entre alimentos e medicamentos podem ocorrer durante a absorção no trato gastrointestinal. Antiácidos, sementes de linhaça (*Linum usitatissimum*), plantago (*Plantago psyllium e Plantago ovata)* podem reduzir a eficácia dos antidepressivos, especialmente os tricíclicos (TCAs) como amitriptilina e doxepina. Fibras alimentares como farelo, aveia, leguminosas, cevada e trigo-sarraceno podem adsorver antidepressivos tricíclicos, diminuindo sua eficácia. Para evitar isso, recomenda-se um intervalo de 1-2 horas entre a ingestão desses alimentos e a administração dos medicamentos[15].

A absorção de antidepressivos lipofílicos

é alterada por refeições ricas em gordura, como ovos fritos, bacon, manteiga, leite integral e banha, aumentando a absorção dos medicamentos no trato gastrointestinal[14]. Isso pode elevar a concentração do medicamento e seus metabólitos no sangue, intensificando efeitos colaterais como distúrbios da consciência, problemas de sono, transtornos do sistema nervoso, taquicardia, hipotensão, convulsões, agitação e midríase[15].

Antidepressivos são metabolizados no fígado, influenciando a atividade das isoenzimas do citocromo P450. Durante o metabolismo hepático, ocorrem muitas interações entre diferentes medicamentos tomados simultaneamente[31]. Tomar antidepressivos com indutores do citocromo P450 aumenta seu metabolismo e reduz a eficácia da terapia. Antidepressivos como TCAs e fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina têm um efeito inibitório sobre as isoenzimas CYP450, aumentando o risco de interações medicamentosas[15].

Nutrientes e estimulantes podem ser inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450. Indutores incluem vegetais da família das Brassicaceae, carne assada na brasa, soja, gengibre e especiarias como pimenta preta, canela, cravo-da-índia e noz-moscada. Os ingredientes ativos desses alimentos afetam várias isoenzimas, intensificando a degradação dos medicamentos e reduzindo seu efeito terapêutico, exceto para pró-fármacos que necessitam das enzimas do citocromo P450 para se converterem na forma ativa, especialmente as isoenzimas CYP3A4 e CYP2D614.

A fumaça do tabaco é um importante indutor das isoenzimas do citocromo P450, reduzindo a eficácia do tratamento em pacientes fumantes. Muitos inibidores das enzimas do citocromo P450 interagem com antidepressivos, incluindo suco de toranja, frutas cítricas e seus sucos, suco de *cranberry*, leguminosas, tomates, salsa, tomilho, alho, raiz de alcaçuz, mel natural, pimentas, chili, cúrcuma, pimenta preta e longa. Inibidores do citocromo P450 reduzem o metabolismo dos antidepressivos, potencialmente intensificando seus efeitos terapêuticos ou adversos. O tratamento com antidepressivos requer a restrição ou abstenção de consumir esses alimentos e a manutenção de um intervalo de tempo adequado entre a administração de medicamentos e refeições contendo inibidores ou indutores do citocromo P450[15].

Deve-se ter cuidado especial ao consumir suco de toranja, frutas cítricas e pimentas chili, pois contêm bergamotina, naringina, narigin (cítricos) e capsaicina (pimentas), que inibem fortemente a atividade do citocromo P450 e aumentam a concentração do medicamento no corpo. O suco de toranja deve ser consumido pelo menos 4 horas antes ou depois da administração dos medicamentos[13].

O uso de suplementos à base de plantas e suplementação de vitaminas no tratamento da depressão é uma questão relevante. O extrato de Erva de São João (*Hypericum perforatum*) é um dos exemplos desses suplementos utilizado para depressão leve e moderada ao inibir a recaptação de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e norepinefrina[15]. A Erva de São João não deve ser usada com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos (TCAs). Suplementos contendo *Ginkgo biloba,* Kavakava *(Piper methysicum*), Ginseng (*Panax* ginseng) e *Valeriana officinalis* podem aumentar o efeito dos antidepressivos, elevando o risco de efeitos colaterais. *Ginkgo biloba* pode aumentar os efeitos colaterais da fenelzina e trazodona a ponto de causar coma em alguns casos. Kava kava intensifica os efeitos da fluoxetina, amitriptilina, clomipramina e sedativos[15]. Além da fluoxetina e amitriptilina, a *Valeriana officinalis* também inibe o metabolismo da duloxetina, aumentando o risco de efeitos colaterais como náuseas, constipação, ganho de peso e aumento da frequência cardíaca[32].

Os iMAOs (como a moclobemida) bloqueiam a atividade da monoamina oxidase, inibindo o metabolismo da tiramina presente nos

alimentos[14]. Durante a terapia com esses medicamentos, produtos contendo tiramina devem ser eliminados da dieta, como salame, pepperoni, queijos (cheddar, emmentaler, camembert, brie, azul, mozzarella, parmesão, roquefort, stilton, gruyère), peixes (marinados, defumados), fígado de boi (armazenado), fígado de frango (armazenado), molho de soja, caviar, linguiça à bolonhesa, concentrado de carne (em molhos e sopas), abacate, bananas (maduras), chocolate, figos (enlatados ou maduros), favas, suplementos de levedura, extrato de levedura, cafeína (em grandes quantidades), vermute, vinho chianti e licores de chartreuse. A interação dos iMAOs com alimentos ricos em tiramina pode causar agitação psicomotora, taquicardia vasoconstritora e hipertensão, o que pode ser uma ameaça à vida e à saúde, às vezes resultando em crise hipertensiva[15].

Anticoagulantes

A varfarina, um antagonista da vitamina K, é amplamente prescrita como anticoagulante oral para a prevenção e tratamento de distúrbios tromboembólicos e ataques isquêmicos transitórios recorrentes, além de reduzir o risco de infarto do miocárdio recorrente. Sendo uma substância ácida (pKa = 4,94), a varfarina existe como ânion no corpo. Recentemente, foi comprovado que o transporte das formas S- e R-varfarina ocorre por meio da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP)16, um transportador da classe *ATP-binding cassette* com uma ampla gama de substratos. Na prática clínica, a varfarina é administrada como uma mistura racêmica (1:1), onde a S-varfarina é de 2 a 5 vezes mais potente em termos de efeito anticoagulante do que a R-varfarina. Do ponto de vista farmacocinético, a S-varfarina é metabolizada principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 2C9, enquanto a R-varfarina é metabolizada pelo CYP1A2 e CYP3A4[17].

A varfarina possui margem terapêutica estreita, o que torna a definição de sua dose ideal um desafio na prática clínica. Os pacientes em início de tratamento frequentemente enfrentam eventos adversos, como hemorragias, o que exige um monitoramento constante do índice internacional normatizado (INR) e ajustes frequentes na dosagem. Diversos fatores podem influenciar a dose apropriada, como a dieta do paciente, função hepática, comorbidades e o uso simultâneo de outros medicamentos[17]. Além disso, os níveis de INR podem ser impactados por respostas individuais imprevisíveis e pela ampla gama de alimentos e fármacos conhecidos por interagir com a varfarina[33].

Componentes da toranja, como as furanocumarinas, inibem a atividade do CYP3A4. Embora poucos casos de INR elevado e hematomas tenham sido relatados, pacientes e médicos devem estar atentos a essa possível interação com a varfarina. O chá verde, apesar dos benefícios à saúde, em doses altas pode reduzir significativamente o INR, como relatado em casos onde o valor do INR caiu de 3,8 para 1,4, indicando uma possível interação significativa entre o chá verde e os antagonistas da vitamina K (AVKs). No entanto, o consumo moderado de chá verde provavelmente não afeta a terapia anticoagulante, pois contém pouca vitamina K, e as quantidades de outros compostos, como catequinas e flavonoides, são geralmente insuficientes para alterar significativamente o INR[17].

Ademais, a camomila, usada como tratamento fitoterápico (herbal) para desconforto gástrico e ansiedade, inibe *in vitro* o CYP1A2 e, em menor grau, o 3A4 e o 2C9. Para ilustrar esse cenário, um caso grave de hemorragia foi observado em uma paciente de 70 anos em terapia com varfarina que consumia grandes quantidades de camomila. A soja, utilizada para tratar sintomas da menopausa e hipercolesterolemia, inibe *in vitro* os CYP3A4 e CYP2C9, podendo reduzir a atividade anticoagulante da varfarina, devido ao seu teor significativo de vitamina K. O consumo de manga, que contém altas concentrações de retinol, um inibidor conhecido do CYP2C19, pode elevar clinicamente

o INR, mesmo em pequenas quantidades, sendo necessário alertar pacientes e médicos sobre essa interação. O ginseng não afeta a farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina[17].

A erva-de-São-João, usada para tratar depressão leve, distúrbios do sono e ansiedade, induz os CYP1A2, 2C9, e 3A4, aumentando a depuração e reduzindo as concentrações plasmáticas da varfarina. O consumo prolongado dessa erva aumenta a depuração das formas S (+29%, via CYP2C9) e R (+23%, via CYP3A4/CYP1A2) da varfarina, resultando em uma redução significativa do efeito farmacológico da varfarina. O *Ginkgo biloba* pode aumentar o risco de hemorragia em pacientes cirúrgicos. Embora um estudo não tenha detectado diferença na anticoagulação da varfarina com o uso concomitante de *Ginkgo sp*, estudos *in vitro* mostraram que vários flavonoides presentes no *Ginkgo biloba* são inibidores potentes do CYP2C9[17].

Foi relatado que a timoquinona pode apresentar um risco potencial de interações medicamentosas ao influenciar a atividade das enzimas que metabolizam drogas. Por exemplo, acredita-se que a timoquinona pode aumentar os níveis plasmáticos de glibenclamida ao reduzir a atividade das enzimas CYP3A2 e CYP2C11 em ratos[34].

Além disso, outro estudo demonstrou que a timoquinona pode inibir significativamente a hidroxilação da tolbutamida catalisada pelo CYP2C9[18]. Estudos mais recentes indicaram que a timoquinona pode também diminuir a hidroxilação da fenitoína mediada pelo CYP2C9[35]. No entanto, os efeitos inibidores contra o CYP2C9 parecem variar de acordo com o substrato, possivelmente devido à presença de múltiplas regiões de ligação dentro do sítio ativo do CYP2C9[36]. Os autores então realizaram uma determinação simultânea das formas S e R da varfarina no plasma, utilizando um método LC/MS[16]. Os perfis discrepantes observados entre S e R-varfarina indicam uma farmacocinética estereosseletiva, em concordância com estudos anteriores[37]. A S-varfarina, que é a forma mais ativa, apresentou perfis mais elevados do que a R-varfarina, sugerindo que a S-varfarina foi absorvida em maior quantidade, metabolizada menos, ou excretada mais lentamente do que a R-varfarina.

Ademais, os resultados do estudo farmacocinético mostraram que a ingestão de CJ (suco de *cranberry*) antes da varfarina diminuiu o C_{max} e AUC0-t de ambas as formas S e R-varfarina, indicando que o CJ reduziu a biodisponibilidade de ambas as formas de varfarina, o que está em acordo com a redução da eficácia da varfarina relatada em alguns estudos clínicos. Especificamente, a AUC0-t da S-varfarina foi reduzida em 34%, enquanto a da R-varfarina foi reduzida em 52%, sugerindo que o CJ impacta menos na biodisponibilidade da S-varfarina. A ingestão de CJ 10 horas após a varfarina, projetada para evitar sua influência na absorção, resultou em um perfil de S-varfarina mais elevado na fase terminal, enquanto o perfil de R-varfarina não foi alterado, sugerindo que o CJ inibiu a eliminação da S-varfarina, mas não da R-varfarina. Isso é semelhante às interações observadas entre a varfarina e o metronidazol e cimetidina[38].

A comparação dos parâmetros farmacocinéticos revelou que o CJ aumentou a meia-vida e a exposição terminal (AUC48-96) da S-varfarina, confirmando a inibição de sua eliminação. Essa diminuição na eliminação da S-varfarina causada pelo CJ pode levar a um aumento no INR ou até a sangramentos, o que é consistente com os alertas de vários estudos clínicos[39].

A avaliação farmacodinâmica subsequente revelou que o INR foi significativamente elevado 24 horas após a administração de varfarina quando o CJ foi ingerido 10 horas depois, o que pode refletir os alertas clínicos anteriores de sangramento ou aumento do INR devido à interação entre *cranberry* e varfarina[39]. Combinando os dados farmacocinéticos, conclui-se que a ingestão retardada de CJ aumenta o INR ao inibir a eliminação da S-varfarina. Em con-

traste, quando o CJ foi ingerido antes da varfarina, o INR não apresentou diferenças em relação ao controle.

Quanto à inibição da eliminação da S-varfarina pela ingestão retardada de CJ, foi identificado que os polifenóis, metabolizados para formar conjugados como glucuronídeos e sulfatos, inibem o transportador BCRP, o que pode explicar, em parte, a diminuição da excreção da S-varfarina. A inibição da BCRP por esses conjugados é semelhante à modulação observada com os metabólitos do resveratrol[40]. Supõe-se que a ingestão retardada de CJ possa aumentar a exposição sistêmica de vários fármacos que são substratos do BCRP.

No caso da redução da absorção da S- e R-varfarina com a ingestão concomitante de CJ, foi sugerido que o CJ ativa o efluxo do BCRP, o que pode explicar parcialmente a redução na absorção das duas formas de varfarina no intestino. Além disso, este estudo inovador empregou moléculas virtuais (CMs) para avaliar a modulação de enzimas metabolizadoras pelo CJ. Descobriu-se que os CMs inibem a CYP2C9, que é a principal enzima responsável pela metabolização da S-varfarina. Isso explica a redução da eliminação da S-varfarina após ingestão retardada de CJ. Embora as atividades de CYP1A2 e CYP3A4 também tenham sido inibidas pelos CMs, não foi observada nenhuma alteração significativa na farmacocinética da R-varfarina. A partir dessas descobertas, sugere-se que a farmacocinética, eficácia e segurança de outros fármacos que são substratos de CYP1A2, CYP2C9 ou CYP3A4 também possam ser alteradas pelo cranberry[38].

Esta revisão evidencia a complexidade e a relevância das interações fármaco-alimento no contexto clínico. Essas interações impactam significativamente a eficácia, a segurança e a adesão ao tratamento de diversas doenças, exigindo atenção por parte dos profissionais de saúde. Podem ocorrer, por exemplo, devido à inibição ou indução de enzimas do citocromo P450, responsáveis pela metabolização dos medicamentos, ou por interferências na glicoproteína P, que afetam a absorção do fármaco e seus níveis plasmáticos.

As interações entre anti-hipertensivos e alimentos podem alterar a biodisponibilidade dos medicamentos, comprometendo o controle da pressão arterial e exigindo monitorização rigorosa, bem como orientações dietéticas específicas para minimizar efeitos adversos. Essas variações na eficácia dos fármacos reforçam a necessidade de educação contínua dos pacientes para garantir a manutenção da pressão arterial em níveis controlados.

No caso dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), as interações com alimentos influenciam sua absorção e biodisponibilidade, aumentando o risco de efeitos adversos gastrointestinais. Dessa forma, a prescrição e o uso desses medicamentos devem considerar a dieta do paciente, adotando uma abordagem integrada para reduzir riscos.

Já as interações entre antidepressivos e alimentos podem comprometer a biodisponibilidade dos fármacos, interferindo na absorção e no metabolismo, o que pode retardar a resposta ao tratamento ou provocar acúmulo do medicamento no organismo, elevando o risco de toxicidade. Em especial, os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) apresentam interações alimentares potencialmente graves, capazes de desencadear reações adversas severas, como a síndrome de Stevens-Johnson, uma condição cutânea rara e potencialmente fatal. Assim, a conscientização sobre essas interações é essencial para garantir a eficácia e a segurança do tratamento antidepressivo.

As interações entre anticoagulantes e alimentos também são de grande relevância, pois podem comprometer a eficácia terapêutica e aumentar o risco de complicações. Portanto, pacientes em uso desses fármacos devem receber orientações para manter uma dieta equilibrada e evitar variações bruscas no consumo de alimentos que possam interferir na ação dos anticoagulantes.

Diante desse cenário, a capacitação dos

profissionais de saúde para o gerenciamento e a minimização dos riscos dessas interações é fundamental. O aprimoramento das estratégias clínicas nesse sentido contribuirá para um tratamento mais seguro e eficaz das doenças que afetam a comunidade, promovendo o bem-estar e a saúde coletiva.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:

YMGA realizou a concepção e desenho do estudo, análise dos dados, redação do manuscrito. LVAP realizou a coleta de dados, análise estatística, revisão crítica do manuscrito. MBA realizou suporte técnico, revisão bibliográfica, revisão final do texto. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito e concordam em se responsabilizar por seu conteúdo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Desejamos confirmar que não há conflitos de interesse conhecidos associados a esta publicação e que não houve apoio financeiro significativo para este trabalho que pudesse ter influenciado seus resultados.

DECLARAÇÃO QUANTO AO USO DE IA GENERATIVA

Os autores declaram que não utilizaram ferramentas de inteligência artificial generativa (como ChatGPT, Grammarly, Deepseek, etc) no manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Ryu JY, Kim HU, Lee SY. Deep learning improves prediction of drug–drug and drug–food interactions. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. maio de 2018 [citado 12 de maio de 2025];115(18). Disponível em: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1803294115
2. Jensen K, Ni Y, Panagiotou G, Kouskoumvekaki I. Developing a Molecular Roadmap of Drug-Food Interactions. Tan K, organizador. PLoS Comput Biol [Internet]. 10 de fevereiro de 2015 [citado 12 de maio de 2025];11(2):e1004048. Disponível em: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1004048
3. Vuong M, González Aragón C, Montarroyos SS. Common Food and Drug Interactions. Pediatrics In Review [Internet]. 1o de fevereiro de 2023 [citado 12 de maio de 2025];44(2):68–80. Disponível em: https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article/44/2/68/190480/Common-Food-and-Drug-Interactions
4. McQuade BM, Campbell A. Drug Prescribing: Drug-Drug Interactions. FP Essent. setembro de 2021;508:25–32.
5. Li M, Zhao P, Pan Y, Wagner C. Predictive Performance of Physiologically Based Pharmacokinetic Models for the Effect of Food on Oral Drug Absorption: Current Status. CPT Pharmacom & Syst Pharma [Internet]. fevereiro de 2018 [citado 12 de maio de 2025];7(2):82–9. Disponível em: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp4.12260
6. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. J Lifestyle Med [Internet]. 31 de janeiro de 2017 [citado 12 de maio de 2025];7(1):1–9. Disponível em: http://www.jlifestylemed.org/journal/DOIx.php?id=10.15280/jlm.2017.7.1.1
7. Mason P. Important drug–nutrient interactions. Proc Nutr Soc [Internet]. novembro de 2010 [citado 12 de maio de 2025];69(4):551–7. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665110001576/type/journal_article
8. Nicoletti MA, Ricci EL, Delorenzi JC, Waziry PAF, Muñoz JWP, Fukushima AR. Foods and Herbs That May Interact with Medications Used for Arterial Hypertension and Dyslipidemia. FNS [Internet]. 2023 [citado 12 de maio de 2025];14(01):18–25. Disponível em: https://www.scirp.org/journal/doi.aspx?-doi=10.4236/fns.2023.141002
9. B. Jáuregui-Garrido y I. Jáuregui-Lobera -. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y ALIMENTOS. NUTRICION HOSPITALARIA [Internet]. 1o de novembro de 2012 [citado 12 de maio de 2025];(6):1866–75. Disponível em: https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6127
10. Mattiello T, Guerriero R, Lotti LV, Trifirò E, Felli MP, Barbarulo A, et al. Aspirin Extrusion From Human Platelets Through Multidrug Resistance Protein-4–Mediated Transport. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. agosto de 2011 [citado 12 de maio de 2025];58(7):752–61. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711018808
11. Kim JK, Choi MS, Yoo HH, Kim DH. The Intake of Coffee Increases the Absorption of Aspirin in Mice by Modifying Gut Microbiome. Pharmaceutics [Internet]. 30 de março de 2022 [citado 12 de maio de 2025];14(4):746. Disponível em: https://www.mdpi.com/1999-4923/14/4/746
12. Kim DH. Gut microbiota-mediated pharma-

cokinetics of ginseng saponins. Journal of Ginseng Research [Internet]. julho de 2018 [citado 12 de maio de 2025];42(3):255–63. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S122684531630241X
13. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA. Brexpiprazole—Pharmacologic Properties and Use in Schizophrenia and Mood Disorders. Brain Sciences [Internet]. 25 de fevereiro de 2023 [citado 12 de maio de 2025];13(3):397. Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-3425/13/3/397
14. Gezmen-Karadağ M, Çelik E, Kadayifçi FZ, Yeşildemir Ö, Öztürk YE, Ağagündüz D. Role of food-drug interactions in neurological and psychological diseases. Acta Neurobiologiae Experimentalis [Internet]. 2018 [citado 12 de maio de 2025];78(3):187–97. Disponível em: https://ane.pl/index.php/ane/article/view/2141
15. Mrozek W, Socha J, Sidorowicz K, Skrok A, Syrytczyk A, Piątkowska-Chmiel I, et al. Pathogenesis and treatment of depression: Role of diet in prevention and therapy. Nutrition [Internet]. novembro de 2023 [citado 12 de maio de 2025];115:112143. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900723001727
16. Yang MS, Yu CP, Chao PDL, Lin SP, Hou YC. R- and S-Warfarin Were Transported by Breast Cancer Resistance Protein: From In Vitro to Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Studies. Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. maio de 2017 [citado 12 de maio de 2025];106(5):1419–25. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354917300151
17. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Reviews [Internet]. julho de 2017 [citado 12 de maio de 2025];31(4):193–203. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X16300352
18. GÃ¼llÃ¼ A, Dede S. THE SERUM PROTEIN FRACTIONS IN THYMOQUINONE TREATED RATS. Afr J Tradit Complement Altern Med [Internet]. 29 de setembro de 2016 [citado 12 de maio de 2025];13(6):27–31. Disponível em: http://journals.athmsi.org/index.php/ajtcam/article/view/4413
19. Chen M, Zhou S yi, Fabriaga E, Zhang P hong, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. Journal of Food and Drug Analysis [Internet]. abril de 2018 [citado 12 de maio de 2025];26(2):S61–71. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1021949818300371
20. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochemical Pharmacology [Internet]. outubro de 2020 [citado 12 de maio de 2025];180:114147. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000629522030383X
21. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. AIAAMC [Internet]. 1o de setembro de 2012 [citado 12 de maio de 2025];11(1):52–64. Disponível em: http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871=5230-&volume11=&issue1&spage=52
22. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrone, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. Brit J Clinical Pharma [Internet]. setembro de 2015 [citado 12 de maio de 2025];80(3):381–8. Disponível em: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12628
23. Boulenc X, Barberan O. Metabolic-based drug-drug interactions prediction, recent approaches for risk assessment along drug development. dmdi [Internet]. 1o de dezembro de 2011 [citado 12 de maio de 2025];26(4):147–68. Disponível em: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/DMDI.2011.031/html
24. Kim IS, Yoo DH, Jung IH, Lim S, Jeong JJ, Kim KA, et al. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. Biochemical Pharmacology [Internet]. dezembro de 2016 [citado 12 de maio de 2025];122:72–9. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295216303069
25. Sabella D. Antidepressant Medications. AJN, American Journal of Nursing [Internet]. setembro de 2018 [citado 12 de maio de 2025];118(9):52–9. Disponível em: https://journals.lww.com/00000446-201809000-00031
26. Pérez-Cano HJ, Moreno-Murguía MB, Morales-López O, Crow-Buchanan O, English JA, Lozano-Alcázar J, et al. Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. CIRU [Internet]. 6 de outubro de 2020 [citado 12 de maio de 2025];88(5):4511. Disponível em: https://www.cirugiaycirujanos.com/frame_esp.php?id=357
27. Jarończyk M, Walory J. Novel Molecular Targets of Antidepressants. Molecules [Internet]. 14 de janeiro de 2022 [citado 12 de maio de 2025];27(2):533. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/27/2/533
28. Blier P. Neurobiology of Depression and Mechanism of Action of Depression Treatments. J Clin Psychiatry [Internet]. 23 de março de 2016 [citado 12 de maio de 2025];77(03):e319–

e319. Disponível em: https://www.psychiatrist.com/jcp/neurobiology-depression-mechanism-action-depression
29. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. Obesity Reviews [Internet]. dezembro de 2019 [citado 12 de maio de 2025];20(12):1680–90. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12934
30. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Sig Transduct Target Ther [Internet]. 9 de fevereiro de 2024 [citado 12 de maio de 2025];9(1):30. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41392-024-01738-y
31. Jeon GH. The Associations of Vitamin D with Ovarian Reserve Markers and Depression: A Narrative Literature Review. Nutrients [Internet]. 27 de dezembro de 2023 [citado 12 de maio de 2025];16(1):96. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6643/16/1/96
32. Rizea-Savu S, Duna SN, Ghita A, Iordachescu A, Chirila M. The Effect of Food on the Single-Dose Bioavailability and Tolerability of the Highest Marketed Strength of Duloxetine. Clinical Pharm in Drug Dev [Internet]. outubro de 2020 [citado 12 de maio de 2025];9(7):797–804. Disponível em: https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpdd.759
33. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Ann Hematol [Internet]. outubro de 2011 [citado 12 de maio de 2025];90(10):1191–200. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s00277-011-1267-3
34. Javidi S, Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of Neuropharmacology Effects of Nigella sativa and Its Main Component, Thymoquinone. Phytotherapy Research [Internet]. agosto de 2016 [citado 12 de maio de 2025];30(8):1219–29. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.5634
35. Elbarbry F, Ragheb A, Marfleet T, Shoker A. Modulation of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes by Dietary Doses of Thymoquinone in Female New Zealand White Rabbits. Phytotherapy Research [Internet]. novembro de 2012 [citado 12 de maio de 2025];26(11):1726–30. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.4628
36. Wang Z, Wang Z, Wang X, Lv X, Yin H, Jiang L, et al. Potential food-drug interaction risk of thymoquinone with warfarin. Chemico-Biological Interactions [Internet]. setembro de 2022 [citado 12 de maio de 2025];365:110070. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279722002757
37. Maddison J, Somogyi AA, Jensen BP, James HM, Gentgall M, Rolan PE. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of single dose (R)- and (S)-warfarin administered separately and together: relationship to VKORC1 genotype. Brit J Clinical Pharma [Internet]. janeiro de 2013 [citado 12 de maio de 2025];75(1):208–16. Disponível em: https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04335.x
38. Yu CP, Yang MS, Hsu PW, Lin SP, Hou YC. Bidirectional Influences of Cranberry on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin with Mechanism Elucidation. Nutrients [Internet]. 16 de setembro de 2021 [citado 12 de maio de 2025];13(9):3219. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6643/13/9/3219
39. Hamann GL, Campbell JD, George CM. Warfarin-Cranberry Juice Interaction. Ann Pharmacother [Internet]. março de 2011 [citado 12 de maio de 2025];45(3):420–420. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1P451
40. Huang TY, Yu CP, Hsieh YW, Lin SP, Hou YC. Resveratrol stereoselectively affected (±)warfarin pharmacokinetics and enhanced the anticoagulation effect. Sci Rep [Internet]. 28 de setembro de 2020 [citado 12 de maio de 2025];10(1):15910. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-020-72694-0