



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**RESPOSTA DO TRATO GASTROINTESTINAL À INGESTÃO DE
ALIMENTOS E O SEU IMPACTO NA CINÉTICA DE FÁRMACOS
ADMINISTRADOS POR VIA ORAL**

Trabalho submetido por
Ana Catarina Palma dos Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Profª Doutora Maria Deolinda F. Santos Auxtero

outubro de 2015

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

DEDICATÓRIA

*Para a minha querida avó Ermelinda.
Sem a avó não teria sido possível chegar até aqui.
Muito obrigada por tudo o que me proporcionou e por tudo o que me ensinou e, acima
de tudo, por nunca me ter deixado desistir dos meus sonhos!*

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer à minha querida orientadora Professora Doutora Deolinda Auxtero. Sem a sua preciosa ajuda não teria sido possível redigir tal trabalho. O seu conhecimento e orientação foram a chave para tudo! Muito obrigada professora!

Quero agradecer ao meu pai e à minha mãe pelo apoio, incentivo, confiança e, acima de tudo, pelo amor e carinho que sempre me deram. Vocês são os meus pilares e sem vocês nada teria sido possível! Vocês são os meus exemplos de vida e quando crescer quero ser como vocês! Amo-vos do fundo do meu coração, meus amores! Obrigada!

Ao meu namorado Hugo, por me ter acompanhado ao longo desta jornada, por nunca me ter deixado desistir e, sobretudo, pelo amor, compreensão e paciência para me aturar nas piores alturas!! É mais uma batalha que venço contigo a meu lado e sem ti nada fazia sentido porque esta batalha é nossa! Obrigada fofinho! Amo-te!

Aos meus queridos futuros: Carlos e Marina! O vosso apoio foi fundamental e só vos posso agradecer pela ajuda, amor e carinho que sempre me deram! Obrigada!

Às minhas queridas avós, Isabel e Ermelinda, e demais família pelo amor e por sempre me terem incentivado a seguir em frente! Obrigada!

É verdade que os amigos são a família que nós escolhemos e eu tenho os melhores! Alguém um dia disse que: “Estes anos são o melhor que levamos desta vida” e a verdade é que foi com vocês que partilhei os melhores anos da minha vida! Sem dúvida que sem vocês nada teria sido igual! Somos uma família unida e acima de tudo, e apesar dos quilómetros que nos separam, não perdemos a nossa cúmplice e amizade. Obrigada por terem aparecido na minha vida e por a terem completado: André Calejo, Andreia, Inês, João Rodrigues, João Carlos, Laura, Leonor, Luís Martins, Maria, Mariana, Mafalda, Rita, Sandra.

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

RESUMO

A via oral é a mais utilizada para a administração de fármacos, especialmente por ser cómoda para o utilizador, porém diversos fatores podem contribuir para a alteração da biodisponibilidade dos fármacos administrados por esta via.

O processo digestivo leva a alterações pós-prandiais ao longo do trato gastrointestinal, como alteração de pH, do tempo de esvaziamento gástrico, da motilidade intestinal, entre outras. A presença de alimentos no trato gastrointestinal estimula a produção de sais biliares e de sucos pancreáticos e a sua excreção no lúmen intestinal.

Tratando-se de uma via partilhada por fármacos e alimentos, ficam criadas as condições para eventuais interações entre ambos, aquando da toma concomitante.

Atualmente, a alimentação de cada indivíduo é muito variada e multicultural, permitindo a ingestão de variados nutrientes que podem, interferir com o transporte membranar, solubilidade e permeabilidade, afetando a absorção.

Alguns fármacos vêem a sua absorção ser favorecida, porém, para outros, o mesmo não ocorre, podendo ocorrer falha da terapêutica instituída.

Este trabalho descreve os efeitos fisiológicos pós-prandiais que determinadas refeições induzem, consoante a sua composição, e o respetivo impacto na absorção de fármacos administrados por via oral.

Palavras-chave: Interação fármaco-nutriente; Alterações pós-prandiais; Absorção por via oral.

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

ABSTRACT

The most common way of drug administration is the oral route, specially for being comfortable to the user. However, several factors may change the bioavailability of drugs administrated orally.

The digestive process origins post-prandial changes through the gastrointestinal tract, such as pH modification, change in the gastric emptying time and intestinal motility, among others. The presence of food in the gastrointestinal tract stimulates the production of biliary salts and pancreatic juice and its excretion in the intestinal lumen.

Because it is a route shared by drugs and food, many interactions may occur between them, upon drug intake.

Nowadays, food habits include a wide variety of products, from different cultures, contributing to the ingestion of different nutrients that may interfere with the flow across the membrane and with solubility and permeability of the drug, resulting in interference on the absorption process.

Some drugs may have an enhanced absorption as a result of this interaction; while others, can show a significant decrease of absorption with potential therapeutic failure.

This dissertation describes the post prandial physiological effects induced by food intake, regarding food composition and its impact in the absorption of orally administered drugs.

Keywords: Drug-nutrient interaction; Post prandial changes; oral absorption

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	3
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	7
ABSTRACT	9
ÍNDICE GERAL	11
ÍNDICE DE FIGURAS	15
ÍNDICE DE TABELAS	17
LISTA DE ABREVIATURAS.....	19
1. INTRODUÇÃO.....	21
2. TRATO GASTROINTESTINAL (TGI)	23
2.1. Anatomofisiologia do TGI	23
Cavidade oral.....	25
Faringe.....	25
Esófago.....	25
Estômago	26
Intestino Delgado.....	27
Fígado e vesícula biliar.....	28
Pâncreas	30
Intestino grosso.....	31
2.2 Enzimas e hormonas do tubo digestivo	31
2.3. Transporte membranar no TGI.....	34
2.3.1. Difusão	35
2.3.2. Transporte ativo.....	36
2.3.3. Transportadores Intestinais.....	36
2.4. Metabolização intestinal	37

3. DIETA	39
3.1 Alimentos ultraprocessados	41
3.2 Alimentos grelhados e fritos	42
4. IMPACTO DA DIETA NO TGI	43
4.1. Alteração do pH	43
4.2. Alteração do esvaziamento gástrico	45
4.3. Alteração da motilidade intestinal	46
4.4. Alteração da irrigação portal	46
4.5. Alteração da produção/libertação de bÍlis	46
4.6. Alteração do transporte membranar e da metabolização intestinal	47
4.7. Alteração da libertação de sucos pancreáticos	50
4.8 Alteração do volume e da viscosidade dos fluidos do TGI	51
5. ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ORAL	53
5.1. Classificação BCS	54
5.2. Classificação BDDCS	56
5.2.1. Impacto dos transportadores e do CYP3A4 nos fármacos do modelo BDDCS	57
5.2.2. Comparação entre BCS e BDDCS	60
5.3. Classificação ABΓ	62
6. INTERAÇÃO ENTRE OS ALIMENTOS E OS FÁRMACOS	65
6.1. pH do TGI	66
6.2. Esvaziamento Gástrico	67
6.3. Motilidade Intestinal	68
6.4. Secreção Biliar	69
6.5. Fluidos e viscosidade	69
6.6. Transportadores	70
7. IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PROVOCADAS PELOS ALIMENTOS NO TGI, NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS	75

8. CONCLUSÃO.....	81
BIBLIOGRAFIA	83

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Trato gastrointestinal.....	23
Figura 2: Cavidade oral	25
Figura 3: Anatomia do estômago.....	26
Figura 4: Circulação entero-hepática.....	29
Figura 5: Pâncreas	30
Figura 6: Diferentes tipos de transporte membranar	35
Figura 7: Transportadores da família SLC (azul) e ABC (verde), expressos na membrana do enterócito, no intestino	36
Figura 8: Estrutura química do resveratrol	40
Figura 9: Estrutura química de alguns flavonóides	40
Figura 10: Diferença do pH pós-prandial obtido com diferentes refeições: pequeno-almoço, almoço picante e jantar rico em gorduras	44
Figura 11: pH duodenal antes e depois da ingestão de alimentos	44
Figura 12: Curva de esvaziamento gástrico após ingestão de uma refeição líquida e uma sólida.....	45
Figura 13: Classificação BDDCS	57
Figura 14: Classificação biofarmacêutica com base na fração de dose absorvidas. A tracejado temos os fármacos que aparecem em menor quantidade, enquanto que a bold os mais representados. As duas letras dizem respeito à solubilidade e permeabilidade, sendo que o L significa baixo, o M, médio e o H, elevado.....	63

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Funções do aparelho digestivo	24
Tabela 2: Funções das secreções digestivas	32
Tabela 3: Função das Hormonas Digestivas na Digestão	34
Tabela 4: Alguns exemplos de substratos e inibidores, de origem alimentar, de alguns transportadores SLC	49
Tabela 5: Alguns exemplos de substratos e inibidores, de origem alimentar, de alguns transportadores ABC	49
Tabela 6: Sistema de classificação biofarmacêutica (BCS)	55
Tabela 7: Exemplos de fármacos que constam da classe II segundo o modelo BCS	56
Tabela 8: Exemplos de fármacos que constam da classe III segundo o modelo BCS ...	56
Tabela 9: Ação dos transportadores intestinais nas diversas classes da classificação BDDCS	58
Tabela 10: Fármacos classificados consoante a sua classe segundo o BCS e/ou BDDCS. A itálico encontram-se os fármacos que constam em mais que uma classe, dependendo do modelo: a-BCS; b-BDDCS. A negrito encontram-se os fármacos constantes no modelo BDDCS.....	61
Tabela 11: Potenciais efeitos fisiológicos do trato gastrointestinal na absorção dos fármacos	66
Tabela 12: Alguns exemplos de Substratos, Inibidores e Indutores dos transportadores pertencentes à família SLC, sendo que os fármacos que constam na tabela são fármacos administrados por via oral	72
Tabela 13: Alguns exemplos de Substratos, Inibidores e Indutores dos transportadores pertencentes à família ABC, sendo que os fármacos que constam na tabela são fármacos administrados por via oral	73
Tabela 14: Tabela resumo sobre o aconselhamento farmacológico de alguns fármacos/classes farmacoterapêuticas abordados ao longo deste trabalho	75

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC – ATP-Binding Cassett Transporters

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADME – Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ARN – Ácido ribonucleico

ASBT/SLC10 – Apical Na⁺-Dependent Bile Salt Transporters

ATP – Adenosina trifosfato

BCRP/ABCG – Organic Anion Transporting Polypeptides

BCS – Biopharmaceutics Classification System

BDDCS – Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System

CNT/SLC28 – Concentrative Nucleoside Transporters

CYP – Citocromo

CYP1 – Subfamília de citocromos

CYP2 – Subfamília de citocromos

CYP3 – Subfamília de citocromos

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

DGS – Direção geral de saúde

ENT/SLC29 – Equilibrative Nucleotide Transporters

Fa – Fração de dose absorvida

GI – Gastrointestinal

Gp-P/ABCB1 – P-Glycoprotein

Gp-P – Glicoproteína P

HC – Hidratos de carbono

HCl – Ácido clorídrico

MCT/SLC16 – Monocarboxylate Transporters

MDR1 – Multidrug Resistance 1

MRP/ABCC – Multidrug Resistance Proteins

Na – Sódio

NaCl – Cloreto de sódio

NT – Neurotransmissor

OATP/SLCO – Organic Anion Transporting Polypeptides

OCT/SLC22 – Organic Cation Transporters

OCTN/SLC22 – Electroneutral Organic Cation Transporters

PAH – Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

PIG – Polipéptido inibitório gástrico

SLC – Solute Carrier Transporters

TGI – Trato gastrointestinal

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO – World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

A farmacocinética é o estudo da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de um fármaco, a partir do momento da sua administração (Eddershaw, Beresford, & Bayliss, 2000).

Referente à administração de fármacos, e de entre todas as vias conhecidas, a via oral é preferencial devido à facilidade e comodidade da administração, baixo custo e boa adesão à terapêutica por parte do doente (Balimane, Chong, & Morrison, 2000). Porém, pode apresentar alguma limitação e variabilidade no que diz respeito à biodisponibilidade do fármaco. A biodisponibilidade é caracterizada pela fração de dose administrada que entra na circulação sanguínea na sua forma original (Shugarts & Benet, 2009).

São diversos os fatores responsáveis pela alteração dos parâmetros farmacocinéticos de um fármaco: (1) propriedades físico-químicas do fármaco (massa molecular, permeabilidade, solubilidade, lipofilia, carga); (2) forma farmacêutica; (3) alterações fisiológicas no trato gastrointestinal (TGI) (Wu & Benet, 2005).

Sendo que a via oral é comum à administração tanto de medicamentos como de alimentos, é importante conhecer o impacto que ambos têm no TGI (Santos & Ramos, 2005).

É comum a administração de medicamentos com alimentos, seja por estes serem agressivos para o TGI, ou por ser mais fácil o regime posológico coincidir com as refeições, aumentando a adesão à terapêutica. O certo é que este procedimento pode comprometer a quantidade de fármaco absorvida, podendo ocorrer falha terapêutica ou, até mesmo, aumento dos efeitos adversos (David Fleisher, Sweet, & Parekh, 2004).

Após a ingestão, o medicamento desintegra-se, dispersa-se e o(s) fármaco(s) é (são) dissolvido(s) nos fluidos gastrointestinais atravessando a membrana intestinal. Os alimentos podem afetar estes processos alterando a cinética, eficácia e segurança através do aumento ou diminuição da absorção do fármaco. Se a ingestão de determinado alimento prejudicar o perfil farmacocinético do fármaco, é difícil prever se este será seguro e se irá surtir o efeito desejado no doente (Yasuji, Kondo, & Sako, 2012).

A presença de alimentos no TGI pode aumentar ou diminuir a taxa de absorção do medicamento, devido às alterações fisiológicas que estes induzem no TGI: (1) alteração do pH estomacal, (2) alteração da motilidade intestinal, (3) aumento da produção de sais biliares (4) alteração do esvaziamento gástrico, (5) alteração da motilidade intestinal, (6) alteração da irrigação portal, (7) alteração no transporte dos

fármacos; (8) alteração da viscosidade e volume dos fluidos. (Perez de la Cruz Moreno et al., 2006). .

A dieta de cada indivíduo varia consoante a sua cultura e a estação do ano e a forma como o alimento é cultivado e cozinhado tem influência na sua composição. A influência que os nutrientes têm ao nível dos transportadores e metabolizadores intestinais, tem sido muito estudada, no últimos anos, de forma a elaborar-se novas estratégias terapêuticas, de modo a que os substratos de ambas não vejam a sua absorção diminuída (Wu & Benet, 2005; Patil, Singh, & Chakraborty, 2011; Zhang & Benet, 2001).

Estas alterações pós-prandiais nem sempre foram consideradas importantes para a avaliação da biodisponibilidade dos fármacos. Atualmente, muitos são os estudos realizados neste campo, de modo a compreender o efeito que a interação entre os alimentos e os fármacos, tem na absorção destes (Wu & Benet, 2005).

Após diversos estudos *in vitro* e *in vivo*, foram desenvolvidos modelos que permitem prever a absorção de determinado fármaco, tendo em conta a sua solubilidade e permeabilidade intestinal, e desta forma, clarificar o efeito que determinados compostos alimentares têm sobre estes, assim como também ajudam a perceber o papel dos transportadores intestinais na absorção (Wu & Benet, 2005).

Ao longo deste trabalho será dada especial atenção ao impacto de alterações pós-prandiais do TGI com impacto na cinética de fármacos administrados por via oral.

Assim, numa primeira fase falar-se-á da anatomofisiologia do TGI, de forma a compreendermos como se procede a digestão dos alimentos, quais as alterações pós-prandiais que dela advêm e qual o impacto que determinados constituintes alimentares têm no TGI.

De seguida, é abordada a via oral, como via preferencial de administração de medicamentos e os modelos que atualmente são utilizados para classificar os fármacos, tendo por base a sua solubilidade, permeabilidade e qual o impacto que o transporte e metabolismo destes têm no momento da absorção.

Para finalizar, é analisado o impacto das alterações pós-prandiais na absorção dos fármacos administrados por via oral.

Todos os propósitos aqui apresentados foram conseguidos através de uma revisão bibliográfica do tema, análise de artigos científicos e livros específicos, recorrendo a motores de busca como B-on, Pubmed, ScienceDirect, no período entre 1993 e 2015.

2. TRATO GASTROINTESTINAL (TGI)

2.1. Anatomofisiologia do TGI

O aparelho digestivo é constituído pelo tubo digestivo e pelas suas glândulas anexas, garantindo, assim, a ingestão, digestão e propulsão dos alimentos.

Os alimentos são degradados e sequencialmente passam pela boca, faringe, esófago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus, onde são eliminadas as porções não digeridas. (Seeley, Stephens, Trent, & Tate, 2003)

O tubo digestivo divide-se em: boca ou cavidade oral; faringe e esófago, ambos com glândulas tubulares mucosas; estômago, com glândulas tubulares; intestino delgado, constituído pelo duodeno, jejuno, íleo e como glândulas anexas o fígado, o pâncreas e vesícula biliar; intestino grosso formado pelo cego, cólon, recto e canal anal; e o ânus (Figura 1).

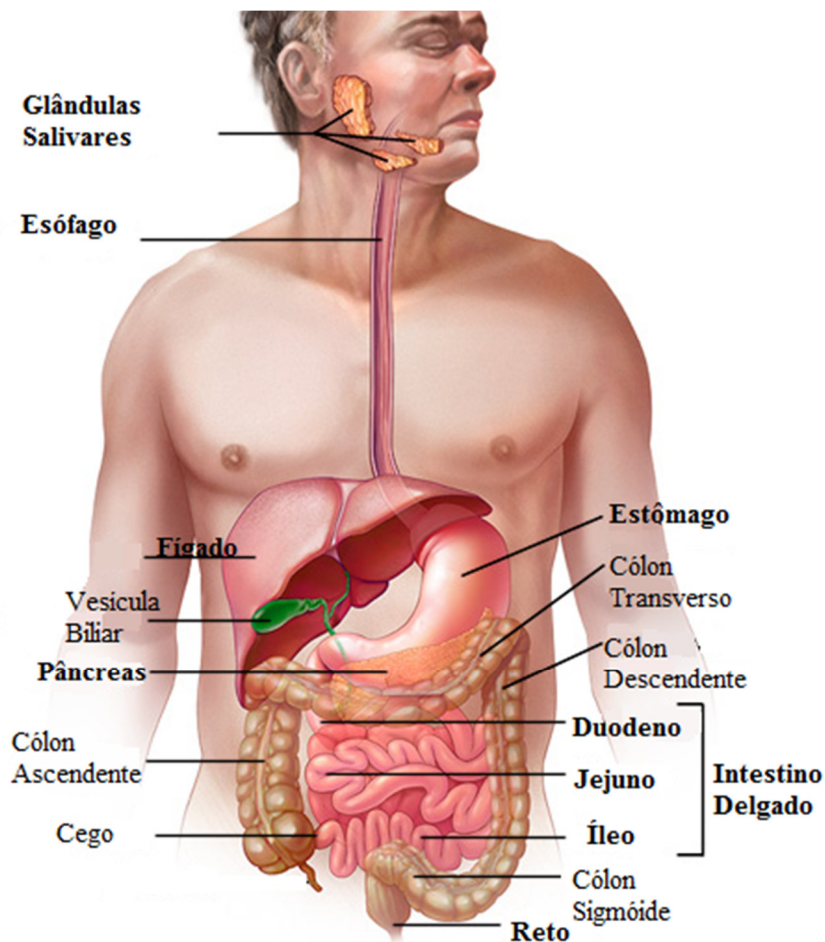


Figura 1: Trato gastrointestinal (adaptado de Mayo clinic, 2015)

As principais funções (Tabela 1) do aparelho digestivo são: ingestão; mastigação; propulsão/movimento dos alimentos pelo tubo digestivo através de movimentos peristálticos ou movimentos de massa; mistura de secreções digestivas através de contrações segmentares no intestino delgado; secreção de muco que vai lubrificando, liquefazendo e digerindo os alimentos ao longo de todo o tubo; digestão mecânica e química realizada pelas enzimas digestivas; absorção da molécula que se encontra no tubo para a corrente sanguínea ou linfática; e eliminação (Seeley et al., 2003).

Tabela 1: Funções do aparelho digestivo (adaptado de Seeley et al., 2003)

Órgão	Função
Cavidade oral	Ingestão; Paladar; Mastigação; Digestão; Deglutição; Proteção.
Faringe	Deglutição; Proteção.
Esófago	Propulsão; Proteção.
Estômago	Armazenamento; Digestão; Absorção; Mistura e Propulsão; Proteção.
Intestino Delgado	Neutralização Digestão; Absorção; Mistura e Propulsão; Excreção.
Intestino Grosso	Absorção. Armazenamento; Mistura e Propulsão; Proteção.

Cavidade oral

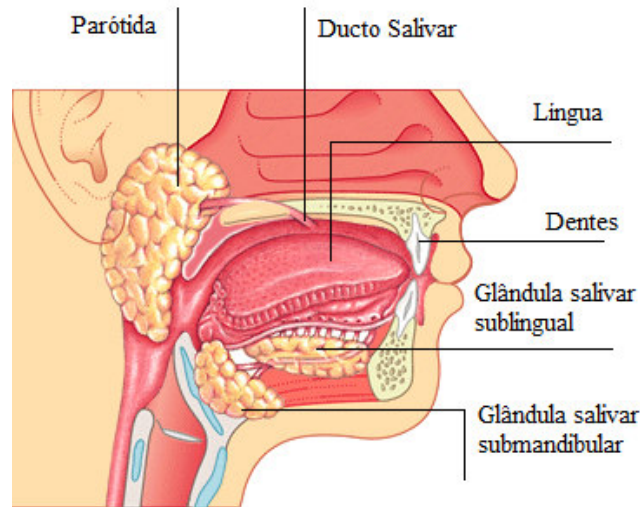


Figura 2: Cavidade oral (adaptado de Kindersley, 2007)

É na cavidade oral que se inicia o processo digestivo com a ação das glândulas salivares e das amígdalas (Seeley et al., 2003).

Na cavidade oral, as diversas glândulas salivares – parótidas, submandibulares, sublinguais entre outras, encontram-se distribuídas (Figura 2). As maiores são as glândulas parótidas que produzem maioritariamente saliva aquosa. As submandibulares são mistas e possuem mais alvéolos serosos do que mucosos, enquanto que as sublinguais são as mais pequenas de todas e igualmente mistas (Guyton & Hall, 2006).

Faringe

A faringe é subdividida em: nasofaringe, orofaringe e laringofaringe. É comum ao aparelho respiratório e ao aparelho digestivo, sendo que normalmente os alimentos passam pela orofaringe e pela laringofaringe (Seeley et al., 2003).

Esófago

O esófago liga a faringe ao estômago conduzindo, desta forma, o bolo alimentar até a este último. Possui um esfíncter esofágico superior e um inferior, que controlam a entrada e saída do conteúdo deste (Seeley et al., 2003).

Estômago

O estômago, do ponto de vista anatômico, é dividido em corpo e antro (Guyton & Hall, 2006). No estômago ocorre digestão e absorção, porém a sua principal função é de armazenamento e mistura de secreções gástricas com os alimentos, formando o quimo.

Este órgão possui uma região de maior dimensão, ao qual se dá o nome de corpo que ao curvar-se para a direita forma a grande curva e a pequena curva. A ligação entre o estômago e o intestino delgado é formada por um estreitamento – região pilórica, com uma abertura circundada por músculo liso espesso – esfíncter pilórico, como podemos observar na Figura 3 (Guyton & Hall, 2006)

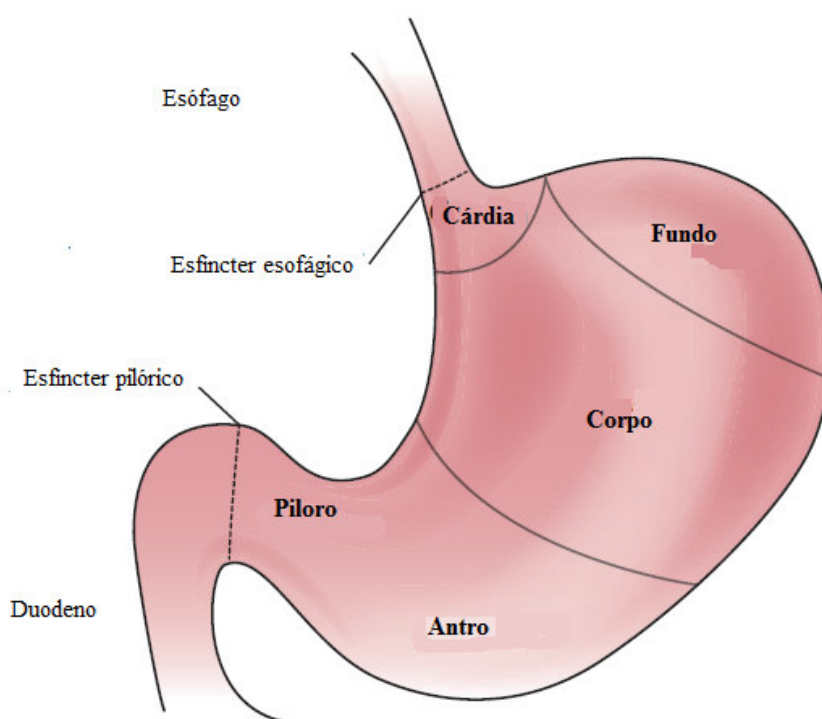


Figura 3: Anatomia do estômago (adaptado de Bornhorst & Paul Singh, 2014)

As células epiteliais deste órgão dividem-se em cinco grupos sendo que do primeiro fazem parte as células mucosas da superfície que produzem um muco que reveste os orifícios gástricos. Esta abertura das glândulas gástricas possui os restantes grupos de células epiteliais, tais como as células mucosas do colo, que produzem o muco e encontram-se mais perto da abertura das glândulas, as células parietais ou oxínticas, que produzem ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco, as células principais ou zimogénicas, que produzem o pepsinogénio e, por fim, as células endócrinas que produzem hormonas reguladoras. O muco alcalino e viscoso, produzido pelas células mucosas da superfície e

pelas células mucosas do colo, cobre a superfície das células epiteliais e forma uma camada espessa que lubrifica e protege-as da ação nociva da pepsina. A mucosa gástrica ao ser irritada provoca um aumento da produção de muco (Seeley et al., 2003).

As células parietais da zona pilórica produzem o fator intrínseco e uma solução muito concentrada de HCl. Este ácido é o responsável pelo pH gástrico se situar entre 1 e 3 e, apesar de ocorrer alguma digestão por parte deste, a sua principal função é destruir algumas bactérias ingeridas (Seeley et al., 2003).

A pH ácido dá-se a inativação da amilase salivar, há desnaturação das proteínas e cria-se um meio ótimo para a pepsina atuar. Esta é formada aquando da entrada do pepsinogénio no lúmen gástrico, pois dá-se a sua conversão por ação do ácido presente. A pepsina tem como função clivar as ligações covalentes das proteínas, desdobrando-as em cadeias menores. Tal só ocorre quando o pH é inferior ou igual a 3, pois a pH mais elevado a pepsina perde a sua ação digestiva (Seeley et al., 2003).

A regulação da secreção gástrica é realizada por mecanismos nervosos e químicos. Estes últimos incluem hormonas, como a gastrina, secretina, polipéptido inibitório gástrico (PIG), colecistoquinina. A regulação pode ser dividida em três fases: a cefálica, a gástrica e a intestinal. Na cefálica, a estimulação parassimpática da mucosa gástrica leva à libertação do neurotransmissor (NT) acetilcolina, que aumenta a atividade secretória das células parietais e principais, estimulando a produção de gastrina e histamina. A primeira é libertada para a corrente sanguínea e quando entra em contacto com as células parietais estimula a secreção de mais HCl e pepsinogénio. A histamina estimula as células parietais, através dos recetores H_2 , a produzir mais HCl (Seeley et al., 2003; Hunt et al., 2015).

É na fase gástrica que se produzem mais secreções devido à presença de aminoácidos, péptidos e à distensão gástrica. Porém, quando o pH gástrico é inferior a 2 há inibição da produção de ácido através da distensão da parede, por um mecanismo de *feedback* negativo, limitando a sua secreção (Seeley et al., 2003).

Intestino Delgado

O intestino delgado estende-se do piloro à válvula íleo-cecal. Divide-se em três partes: duodeno, jejuno e íleo. É aqui que ocorre grande parte da digestão e absorção (Guyton & Hall, 2006).

A mucosa do duodeno é formada por epitélio cilíndrico simples que possui quatro tipos de células: as células de absorção, que produzem enzimas digestivas e absorvem os

alimentos digeridos; as células caliciformes, que produzem muco protetor; células granulares ou de Paneth, as quais parecem ajudar a proteger o epitélio contra bactérias; e as células endócrinas que produzem hormonas reguladoras. É no duodeno e no jejuno que ocorre grande parte da absorção dos nutrientes e fármacos (Guyton & Hall, 2006).

A parede intestinal é constituída por uma camada de enterócitos, todos ligados entre si, cobertos por muco (Guyton & Hall, 2006).

As secreções intestinais são, na sua maioria, muco, eletrólitos e água que vão proteger o intestino contra a acidez do quimo, a ação das enzimas digestivas e lubrificar a parede intestinal. A maioria das secreções que se encontram no intestino provêm do fígado e pâncreas e têm um papel essencial na digestão (Seeley et al., 2003).

A fase intestinal é controlada pela entrada do conteúdo ácido no duodeno. A presença de soluções ácidas no duodeno estimula a libertação da secretina para a corrente sanguínea. Esta hormona inibe a secreção gástrica por inibição das células parietais e principais. A libertação de PIG e de colecistoquinina é estimulada pela presença de ácidos gordos e outros lípidos no duodeno ou na porção proximal do jejuno, inibindo, também, a secreção gástrica. O duodeno também produz a enteroquinase – enzima responsável pela conversão do tripsinogénio em tripsina que, como veremos a seguir, é uma enzima pancreática (Seeley et al., 2003).

A chegada do quimo ao intestino delgado promove uma diminuição do pH, sendo restabelecido para valores normais pelo bicarbonato proveniente dos sucos pancreáticos (Hörter & Dressman, 1997).

Fígado e vesícula biliar

O fígado tem funções digestivas, excretoras, armazena e metaboliza nutrientes, sintetiza novas moléculas e purifica químicos nocivos (Seeley et al., 2003).

Nutrientes como os hidratos de carbono, vitaminas e lípidos provenientes do TGI seguem para o fígado, através da veia porta, e nele podem ser removidos, ou armazenados, até serem necessários (Roberts, Magnusson, Burczynski, & Weiss, 2002).

Este órgão também sintetiza e secreta a bÍlis, uma solução aquosa que tem como função a excreção de compostos endógenos e exógenos, tais como a bilirrubina, fármacos, toxinas, colesterol, entre outros (Roberts et al., 2002).

Muitos compostos são metabolizados de forma a obter-se produtos hidrossolúveis, antes da sua excreção para a bÍlis. Além disso, a presença de ácidos biliares, formadores de micelas, em quantidades superiores à concentração micelar crítica, permite a

solubilização de compostos lipossolúveis nesta, permitindo ao fígado excretar compostos hidrossolúveis e lipossolúveis (Roberts et al., 2002).

A bÍlis atua na digestão e absorção de lípidos, fornecendo ácidos biliares e fosfolípidos para o duodeno. Esta também promove a neutralização do quimo ácido proveniente do estômago (Guyton & Hall, 2006).

Circulação entero-hepática

A circulação entero-hepática ocorre após a absorção de produtos provenientes do TGI para o sangue, através da veia porta (Roberts et al., 2002). Por exemplo, os fármacos chegam ao intestino e podem ser absorvidos para a circulação portal, onde posteriormente podem ser removidos por absorção hepática. Os compostos podem ser excretados para a bÍlis e voltar novamente para o trato intestinal, onde se encontram disponíveis para voltar a entrar no ciclo entero-hepático (Figura 4). A biotransformação que estes sofrem pelos enterócitos e hepatócitos, converte os fármacos nos seus metabolitos que, ou seguem para o ciclo entero-hepático, ou são excretados na urina e nas fezes. Caso se trate de substâncias muito lipofÍlicas, estas poderão não entrar na circulação portal e serem absorvidos na circulação sistémica através do sistema linfático (Roberts et al., 2002).

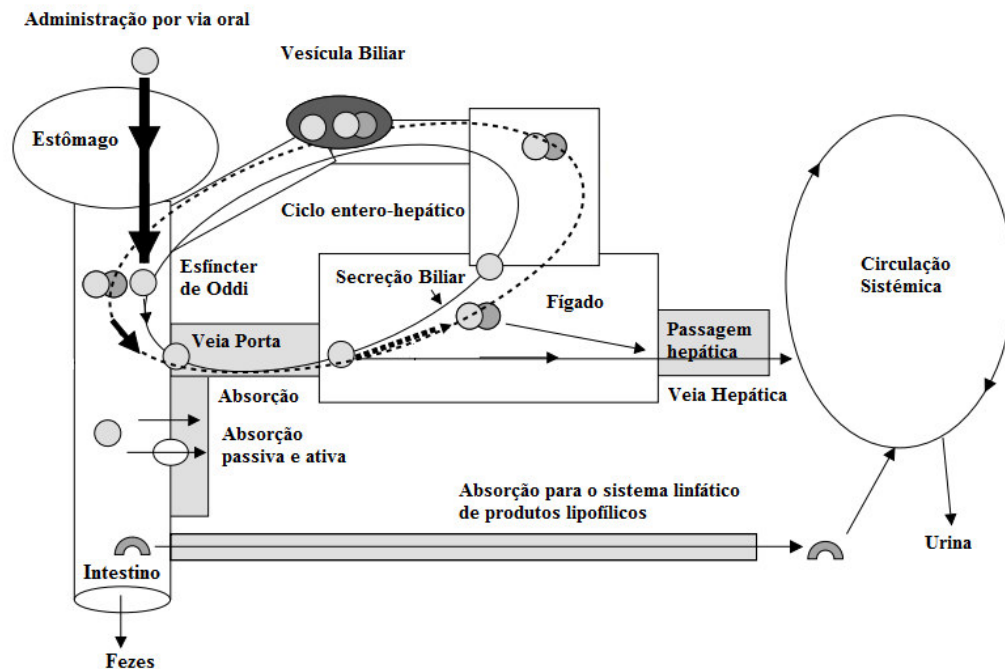


Figura 4: Circulação entero-hepática (adaptado de Roberts, Magnusson, Burczynski, & Weiss, 2002)

A grande maioria dos sais biliares são reabsorvidos no sangue pelo intestino delgado, em que metade é reabsorvido por difusão e a restante por transporte ativo através da mucosa intestinal, na porção distal do íleo (Guyton & Hall, 2006).

Pâncreas

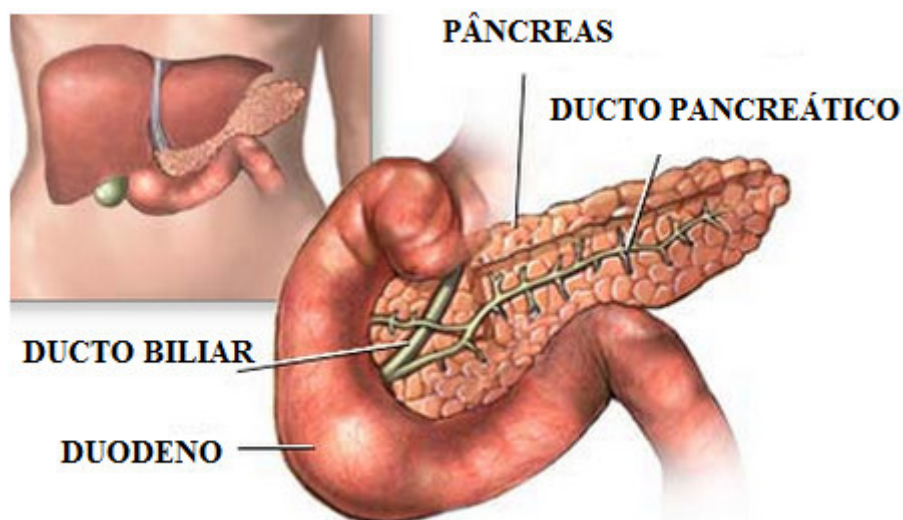


Figura 5: Pâncreas (adaptado de Lambert, 2006)

O pâncreas (Figura 5) é um órgão misto, composto por uma porção endócrina e outra exócrina. É a parte exócrina que é constituída pelos ácinos que produzem enzimas digestivas. As suas secreções constituem o suco pancreático que tem dois componentes: um aquoso e outro enzimático. O aquoso é constituído maioritariamente por iões de bicarbonato, que neutralizam a acidez do quimo que chega ao intestino. As enzimas produzidas pelo suco pancreático desempenham um papel fundamental na digestão dos principais grupos de alimentos. Sem estas enzimas, as proteínas os lípidos e os glícidos não são digeridos de forma adequada (Seeley et al., 2003).

As enzimas proteolíticas pancreáticas mais importantes são a tripsina, a quimiotripsina e a carboxipeptidas. Estas são segregadas na sua forma inativa como tripsinogénio, quimiotripsinogénio e pró-carboxipeptidase, respetivamente (Seeley et al., 2003).

No suco pancreático existe enzimas como a amilase pancreática, que continua a digestão iniciada na cavidade oral; e lipases, que desdobram os lípidos (Seeley et al., 2003).

Intestino grosso

O intestino grosso estende-se desde a junção ileocecal até ao ânus. Os seus movimentos são mais lentos que os do intestino delgado. Este é composto pelo cego, cólon, reto e canal anal.

No intestino grosso a segregação de enzimas digestivas é menor. O cólon possui uma flora bacteriana importante para a síntese de vitamina K, absorvida de forma passiva (Seeley et al., 2003).

2.2 Enzimas e hormonas do tubo digestivo

Ao longo de todo o tubo digestivo, temos diversas enzimas e hormonas que são segregadas e que participam ativamente na digestão dos alimentos, tal como podemos observar na Tabela 2 e Tabela 3 respetivamente.

Tabela 2-Funções das secreções digestivas (adaptado de Seeley et al., 2003)

Fluido/Enzima		Função
Saliva	Serosa	Lisozima: ação bactericida
	Amilase salivar	Digestão do amido
	Muco	Lubrificação Proteção do tubo digestivo
Esófago	Muco	Lubrificação Proteção da mucosa da abrasão
Secreções Gástricas	HCl	Ativação do pepsinogénio pela diminuição do pH
	Pepsinogénio	Pepsina digere as proteínas
Fígado	Bilis	Emulsão das gorduras de forma a que as lipases intestinais possam atuar.
Pâncreas	Tripsina	Digestão proteica
	Quimiotripsina	
	Carboxipeptidase	
	Amilase pancreática	Digestão de glúcidos
	Lipase pancreática	Digestão de gorduras
	Ribonuclease	Digestão do ácido ribonucleico
	Desoxirribonuclease	Digestão do ácido desoxirribonucleico
	Estearase de Colesterol	Hidrolisa ésteres de colesterol
	Iões de bicarbonato	pH favorável à atuação das enzimas pancreáticas
Secreções do Intestino Delgado	Muco	Proteção do duodeno contra acidez gástrica, etc.
	Aminopectidase	Desdobra polipéptidos em a.a.
	Peptidase	Desdobra os a.a. em polipéptidos
	Enteroquinase	Ativa tripsina
	Amilase	Digestão dos glúcidos
	Sacarase	Desdobra a sacarose em glicose e frutose
	Maltase	Desdobra a maltose

Fluido/Enzima		Função
	Isomaltase	Desdobra a isomaltose
	Lactase	Desdobra a lactose
	Lipase	Desdobra as gorduras

Tabela 3: Função das Hormonas Digestivas na Digestão (adaptado de Seeley et al., 2003)

Hormonas	Local de ação	Função
Gastrina	Distensão; Proteínas parcialmente digeridas; Estimulação autónoma; Ingestão de álcool ou cafeína.	Aumento da secreção gástrica.
Secretina	Acidez do quimo.	Inibição da secreção gástrica; Estimulação da secreção pancreática; Aumento da secreção de biliar, da secreção intestinal e de muco.
Colecistoquinina	Ácidos gordos e outros lípidos.	Moderada inibição da secreção gástrica; Estimulação da secreção pancreática; Contração da vesícula biliar.
Péptido Inibidor Gástrico	Ácidos gordos e outros lípidos.	Inibição da secreção gástrica.

2.3. Transporte membranar no TGI

As proteínas membranares apresentam propriedades diferentes no que diz respeito ao transporte de substâncias, sendo que na sua maioria funcionam como proteínas transportadoras. Estas são altamente seletivas e estabelecem ligação com as substâncias que necessitam de transporte através da membrana (Guyton & Hall, 2006).

O transporte membranar pode ocorrer por dois processos: difusão ou transporte ativo (Guyton & Hall, 2006).

2.3.1. Difusão

Difusão é o processo pelo qual as substâncias se movimentam através dos espaços intramoleculares da membrana ou em combinação com proteínas transportadoras, a favor do gradiente de concentração, dividindo-se em dois tipos: difusão simples e difusão facilitada (Guyton & Hall, 2006).

Na difusão simples, o movimento das substâncias ocorre através de uma abertura membranar ou através de um espaço existente na membrana, sem ocorrer ligação às proteínas transportadoras. Este movimento pode ocorrer nos espaços existentes na bicamada lipídica, caso se trate de moléculas lipofílicas, ou através de canais aquosos que atravessam a membrana, como podemos observar na Figura 6). Por outro lado, na difusão facilitada, este movimento é auxiliado por proteínas transportadoras, que se ligam às substâncias e ajudam a sua passagem pela membrana (Guyton & Hall, 2006).

A maioria dos canais proteicos são altamente seletivos para o transporte de uma ou mais moléculas específicas. A sua especificidade está relacionada com o seu tamanho, diâmetro do canal, natureza das cargas elétricas e das ligações químicas ao longo da sua superfície interna (Guyton & Hall, 2006).

Na difusão facilitada, as moléculas difundem através da membrana utilizando proteínas transportadoras de influxo (ou absorção), que favorecem a passagem de moléculas do lúmen intestinal para a célula, ou de efluxo, que permitem a libertação das moléculas para o exterior da célula epitelial (You & Morris, 2006)

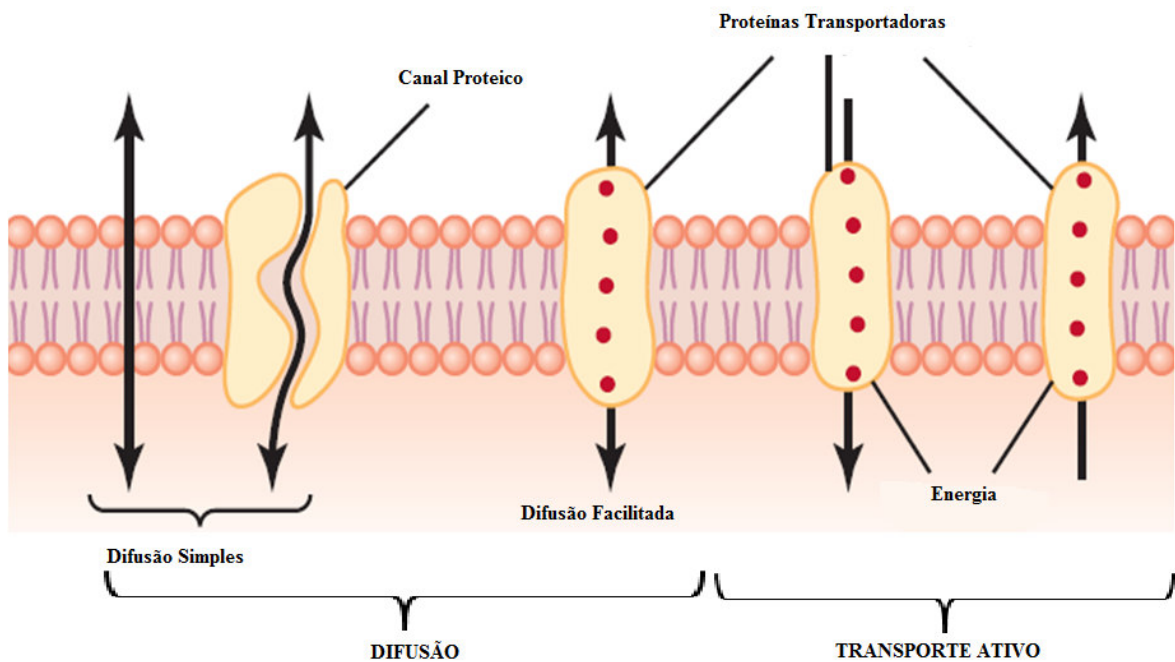


Figura 6: Diferentes tipos de transporte membranar (adaptado de Guyton & Hall, 2006)

2.3.2. Transporte ativo

Transporte ativo é o movimento, através da membrana, de íões ou de outras substâncias combinadas com proteínas transportadores, contra o gradiente de concentração, dependendo da energia resultante da hidrólise de ATP (adenosina trifosfato). As diversas substâncias que são transportadas através das membranas por transporte ativo incluem alguns íões, como o sódio e o potássio; vários açúcares e a maioria dos aminoácidos. Este tipo de transporte ocorre, entre outros, no epitélio do intestino e no epitélio da vesícula biliar (Guyton & Hall, 2006).

2.3.3. Transportadores Intestinais

Os transportadores encontram-se em diversas membranas, nomeadamente do intestino, rim, fígado e barreira hematoencefálica, situando-se na superfície destas (Guyton & Hall, 2006).

Os transportadores de absorção, ou influxo, não dependem de energia mas sim do gradiente osmótico resultante da passagem de íões através da membrana, sendo o seu transporte caracterizado por difusão facilitada. Estes possuem diferentes mecanismos de atuação: uniporte, só ocorre o transporte de uma molécula; simporte, ocorre o transporte de duas moléculas no mesmo sentido; e antiporte que permite a passagem de duas moléculas em sentido oposto uma da outra (You & Morris, 2006).

Os transportadores membranares fazem parte de duas grandes famílias de transportadores: *Solute Carrier Transporters* (SLC) e *ATP-Binding Cassett Transporters* (ABC) (Figura 7) (Matsson et al., 2015).

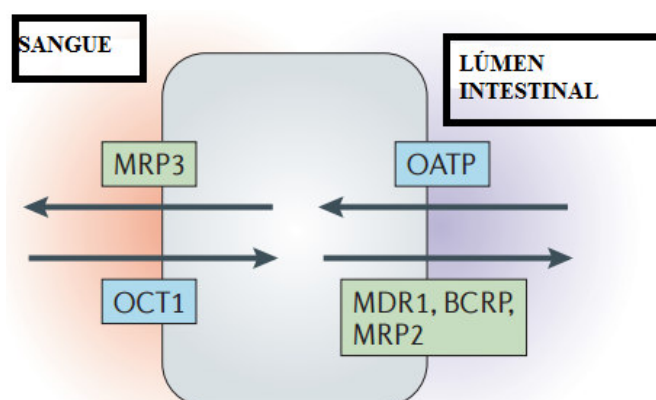


Figura 7: Transportadores da família SLC (azul) e ABC (verde), expressos na membrana do enterócito, no intestino (adaptado de Matsson et al., 2015)

A superfamília SLC abrange as famílias OCT/SLC22 (*Organic Cation Transporters*), OCTN/SLC22 (*Electroneutral Organic Cation Transporters*), ENT/SLC29 (*Equilibrative Nucleotide Transporters*), CNT/SLC28 (*Concentrative Nucleoside Transporters*), ASBT/SLC10 (*Apical Na⁺-Dependent Bile Salt Transporters*), MCT/SLC16 (*Monocarboxylate Transporters*) e OATP/SLCO (*Organic Anion Transporting Polypeptides*). Estes transportadores são de absorção e encontram-se no intestino e fígado (Shugarts & Benet, 2009). Alguns são dependentes de sódio (Na) – CNT/SLC28, ASBT/SLC10 e PEPT/SLC15; enquanto que outros, como o ENT/SLC29 são independentes de Na⁺ (You & Morris, 2006).

Quanto à superfamília ABC, esta diz respeito aos transportadores de efluxo e, também, podemos encontrá-los no intestino e no fígado. Divide-se nas seguintes famílias: Gp-P/ABCB1 (*P-Glycoprotein*), MRP/ABCC (*Multidrug Resistance Proteins*) e BCRP/ABCG (*Breast Cancer Resistance Protein*). Estes transportadores são de transporte ativo pois utilizam o ATP como fonte energética (You & Morris, 2006).

A glicoproteína P (Gp-P) é expressa pelo gene MDR1 (*Multidrug Resistance 1*). Este transportador possui diversos substratos: anfipáticos e lipofílicos ou catiónicos, com tamanhos variados, toxinas, nutrientes e fármacos. (Wu & Benet, 2005).

A Gp-P é o transportador mais estudado, pois a resistência que muitos cancros apresentam à terapêutica é devida à sua expressão exacerbada nas células tumorais e, também, devido à sua difícil saturação, pois, maioritariamente, os seus substratos são de origem lipofílica (Wu & Benet, 2005; Nigam, 2014).

2.4. Metabolização intestinal

A metabolização é levada a cabo por enzimas que alteram a estrutura original dos compostos por elas metabolizados. Estas encontram-se no interior das células (Stenberg, Bergström, Luthman, & Artursson, 2002).

A superfamília de citocromos (CYP) é responsável pela metabolização dos seus substratos, e está dividida em 3 sub-famílias: CYP1, CYP2 e CYP3. Estes são expressos no fígado, no intestino e até nos rins, porém neste trabalho só será dada relevância aos metabolizadores intestinais (Zhang & Benet, 2001).

A indução do CYP3 é realizada por inúmeros compostos (e.g. esteróides, macrólidos e antifúngicos) (Zhang & Benet, 2001).

Dentro da sub-família CYP3 encontra-se o CYP3A4. Este metabolizador é o mais abundante no intestino (representa cerca de 70% dos CYP intestinais), com especificidade

para inúmeras moléculas. Esta é a enzima mais importante para a metabolização de diversos fármacos e encontra-se no jejuno, cólon, fígado e pâncreas (Zhang & Benet, 2001).

3. DIETA

“Nutrição é o processo através do qual determinados componentes dos alimentos são captados e utilizados pelo organismo. Inclui a digestão, absorção, transporte e metabolismo celular. A nutrição é também definida como a avaliação das necessidades do organismo, em termos de alimentos sólidos e líquidos, para o seu normal funcionamento” (Seeley et al., 2003) .

Segundo Seeley (2003), “Nutrientes são compostos químicos, que após entrarem no organismo, são utilizados para produzir energia, fornecer elementos essenciais para a formação de novas moléculas e participar noutras reações químicas.” Assim sendo, os alimentos fornecem ao nosso organismo macronutrientes e micronutrientes. Dentro dos macronutrientes encontramos as proteínas, hidratos de carbono e lípidos; e como micronutrientes temos as vitaminas e minerais (Rosato, 2004).

Os nutrientes são captados pelos transportadores das membrana de forma a serem absorvidos (Lennernäs, 2007), sendo que primeiro sofrem processos enzimáticos antes de poderem ser metabolizados e/ou transportados. A sua digestão ocorre maioritariamente no intestino delgado, tanto no lúmen como nos enterócitos. No interior dos enterócitos existem enzimas que degradam os dipéptidos e tripéptidos em aminoácidos, os triglicéridos em monoglicéridos e ácidos gordos livres, e os hidratos de carbono em monossacáridos (Rosato, 2004).

A roda dos alimentos possui diferentes grupos com proporções diferentes. Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), a alimentação para ser saudável deve ser: completa – contém alimentos de todos os grupos e água; equilibrada – os alimentos ingeridos em maiores quantidades pertencem aos grupos de maior dimensão da roda e menor quantidade dos grupos de menor tamanho; e variada – possui alimentos diferentes pertencentes ao mesmo grupo (Franchini, Rodrigues, Graça, & Vaz de Almeida, 2004).

A alimentação de cada indivíduo varia consoante a sua cultura e a estação do ano. Ao longo deste capítulo encontram-se descritos alguns compostos alimentares e tipos de confeção alimentar com relevância clínica para este trabalho.

As refeições, dependendo do gosto de cada indivíduo, são condimentadas, com sal (cloreto de sódio - NaCl) e/ou especiarias.

A piperina é o constituinte maioritário da pimenta preta (*Piper nigrum L.*) e da pimenta longa (*Piper longum L.*). Este alcalóide está muito presente na alimentação dos povos sul-asiáticos e o seu consumo é variável (Bhardwaj et al., 2002).

O NaCl é o condimento mais utilizado na cozinha. Segundo a World Health Organization – WHO (2012), este deve ser consumido com precaução, limitando o seu uso a 5g/dia, para prevenir doenças cardiovasculares (World Health Organization, 2012). Para além dos alimentos, a refeição, é, muitas vezes, acompanhada de bebidas, tais como água, sumo, vinho, cerveja.

O vinho, possui na sua constituição uma substância chamada resveratrol (Figura 8). Este composto polifenólico encontra-se na pele das uvas, no vinho tinto e ainda nas nozes (Yang, Tsai, Hou, & Chao, 2012).

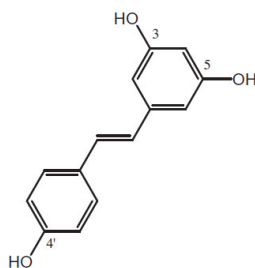


Figura 8-Estrutura química do resveratrol (adaptado de Yang et al., 2012).

Este composto é antioxidante, antibacteriano, anti-inflamatório e é eficaz na prevenção do cancro pois suprime a proliferação celular e induz a apoptose celular (Yang et al., 2012).

Podemos encontrar flavonóides em diferentes alimentos: vegetais (bróculos, rúcula), frutas (manga, toranja) e em algumas bebidas como sumos de fruta, chás (verde) e vinho, sendo que a sua ingestão é muito comum e em quantidades consideráveis (Leslie, Mao, Oleschuk, Deeley, & Cole, 2001; Ross, Ziska, Zhao, & ElSohly, 2000).

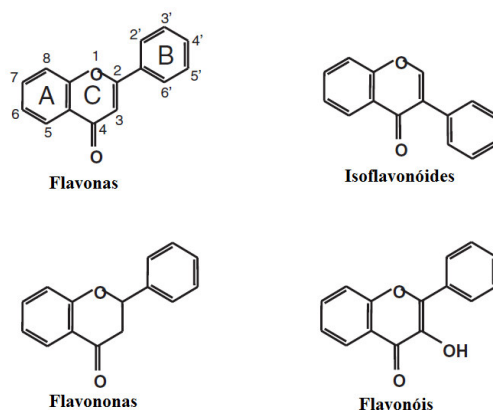


Figura 9: Estrutura química de alguns flavonóides (adaptado de Morris & Zhang, 2006).

Estes compostos são antioxidantes polifenólicos e dividem-se em: flavonas, isoflavonóides, flavononas, flavonóis e antocianinas (Figura 9). Estes são estáveis ao

calor mas, dependendo do modo de confeção do alimento, o teor em flavonóides é difícil de prever caso sejam cozinhados ou fritos (Hertog, Hollman, & van de Putte, 1993; Morris & Zhang, 2006). Assim, a sua quantificação é difícil, dependendo do alimento em questão, do modo de confeção deste e da forma como foi cultivado (Hollman & Katan, 1997).

O alho é um alimento que também possui flavonóides na sua composição, mas a quantidade presente, neste alimento, depende da espécie, se é fresco ou seco, da sua cultura e modo de confeção. Para além dos flavonóides, na sua constituição também encontramos compostos organossulfurados, polissacarídeos, terpenos, prostaglandinas e saponinas (Foster et al., 2001).

As proteínas estão presentes em muitos alimentos, como a carne, peixe, leite, ovos, feijão, algumas frutas e vegetais. Após a sua ingestão, estas chegam ao lúmen intestinal em elevadas quantidades na forma de aminoácidos, dipéptidos e tripéptidos para, posteriormente, serem absorvidas através de diversos processos (Rosato, 2004).

Os lípidos encontram-se nos doces, bolos, queijo, porco, alguns peixes, manteiga, *fast food*, entre outros. Quando chegam ao lúmen intestinal, passam a triglicéridos que posteriormente são degradados em monoglicéridos e em ácidos gordos (Rosato, 2004).

Os isotiocianatos são compostos que resultam da hidrólise das glucorafanina presente em alguns vegetais (e.g. brócolos, repolho, couve-flor). O sulforafano é um isotiocianato com propriedades antimicrobianas e anticancerígenas. O modo como é confeccionado o alimento, como este foi cultivado e o clima a que foi sujeito têm repercursões ao nível da concentração de sulforafano em cada alimento, sendo o brócolo o alimento que contém maior teor deste composto (Campas-Baypoli et al., 2009).

3.1 Alimentos ultraprocessados

Alimentos ultraprocessados são feitos a partir de óleos, gorduras e farinhas extraídas de alimentos que posteriormente sofrem diversas técnicas de processamento. Incluem alimentos e bebidas prontos a comer, alguns com elevado teor de açúcar e de lípidos, baixos teores em fibra e em aminoácios. A grande vantagem destes produtos prende-se ao facto de eles serem económicos e práticos (Monteiro, Moubarac, Cannon, Ng, & Popkin, 2013).

O processamento de alimentos pode ser realizado por diversas técnicas, desde a utilização de fogo, ar, sal, fumo ou fermentação (Monteiro et al., 2013)

Como exemplos de alimentos ultraprocessados temos os *nuggets*, *fast food*, biscoitos, pizza congelada, hambúrgueres, barras de cereais, bebidas gaseificadas e açucaradas, entre outros (Monteiro et al., 2013).

Se estes forem consumidos esporadicamente e inseridos numa alimentação saudável, tornam-se inofensivos para a saúde, porém o seu consumo excessivo pode levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, devido aos seus teores elevados em gorduras saturadas e açúcares (Monteiro et al., 2013).

3.2 Alimentos grelhados e fritos

Com o tratamento térmico dos alimentos formam-se hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), aminas aromáticas heterocíclicas (Has), furanos, nitrosaminas, acrilamida (Viegas, Novo, Pinto, Pinho, & Ferreira, 2012; Ferreira & Pinho, 2008; Ferreira & Pinho, 2008). Estes compostos resultam da combustão incompleta da matéria orgânica e da defumação de alimentos. São altamente carcinogénicos e mutagénicos (Farhadian, Jinap, Abas, & Sakar, 2010; Ferreira & Pinho, 2008).

Os PAH encontram-se em alimentos com elevado teor em proteína, aminoácidos e creatina após tratamento térmico, a uma temperatura superior a 160°C. Uma parte dos PAH é metabolizada e absorvida no intestino delgado, sendo que esta última é dependente da presença de sais biliares. (Ramesh et al., 2004).

Dependendo do tipo de confeção da carne/peixe, se esta for grelhada muito próximo das chamas, a gordura do alimento derrete, por efeito do calor, e intensifica o fumo resultante da combustão. Este fumo contém PAH que aderem à superfície do alimento em questão e quanto mais intenso for o sabor do alimento grelhado, maior é a concentração que este possui em PAH, dependendo diretamente do tempo de cocção e da temperatura (Viegas et al., 2012).

4. IMPACTO DA DIETA NO TGI

Existem dois estados metabólicos: (1) estado de absorção e (2) estado de pós-absorção. O primeiro dura cerca de quatro horas, após cada refeição e corresponde ao período imediatamente a seguir a uma refeição quando os nutrientes são absorvidos através da parede intestinal para a corrente sanguínea e linfática. O segundo estado ocorre no fim da manhã, ao fim da tarde ou durante noite, ou seja, tem início após o término da primeira fase. Nesta fase, são mantidos os níveis de glicémia (Seeley et al., 2003).

A ingestão de alimentos produz alterações ao normal funcionamento do TGI, como o esvaziamento gástrico, o pH estomacal, a motilidade intestinal, a produção ou libertação de bÍlis e de sucos pancreáticos, a irrigação portal, o aumento dos fluidos presentes no TGI, e da sua viscosidade e alterações no transporte membranar (Bushra, Rabia; Aslam, Nousheen; Arshad, 2011; Shimizu, 1999)

4.1. Alteração do pH

Tem sido demonstrado, ao longo dos anos, que o pH gástrico não é uniforme. Tal pode dever ao facto do efeito pós-prandial de cada refeição ser diferente e a sua distribuição no estômago não ser uniforme (Simonian, Vo, Doma, Fisher, & Parkman, 2005)

Na fase pós-prandial, o pH estomacal é superior ao pH em jejum devido ao efeito tampão provocado pelos alimentos (Lourenço, 2001). Assim, há um aumento deste mas ao fim de 3-4 horas é restabelecido para valores característicos da fase de jejum (Hörter & Dressman, 1997).

Nutrientes de origem lipídica inibem a secreção ácida do estômago, elevando o pH gástrico (Borovicka et al., 2000), porém, o aumento do pH gástrico é mais acentuado quando ocorre ingestão de refeições com elevado teor proteico (Gervasio, 2004).

Um estudo realizado em 2005 (Figura 10) demonstrou que após a ingestão de um jantar volumoso rico em lípidos, com elevado teor calórico e proteico induziu um aumento muito significativo do pH gástrico (4.92 ± 0.44) comparativamente com o aumento obtido após um almoço condimentado com especiarias picantes (4.16 ± 0.27) (Simonian et al., 2005).

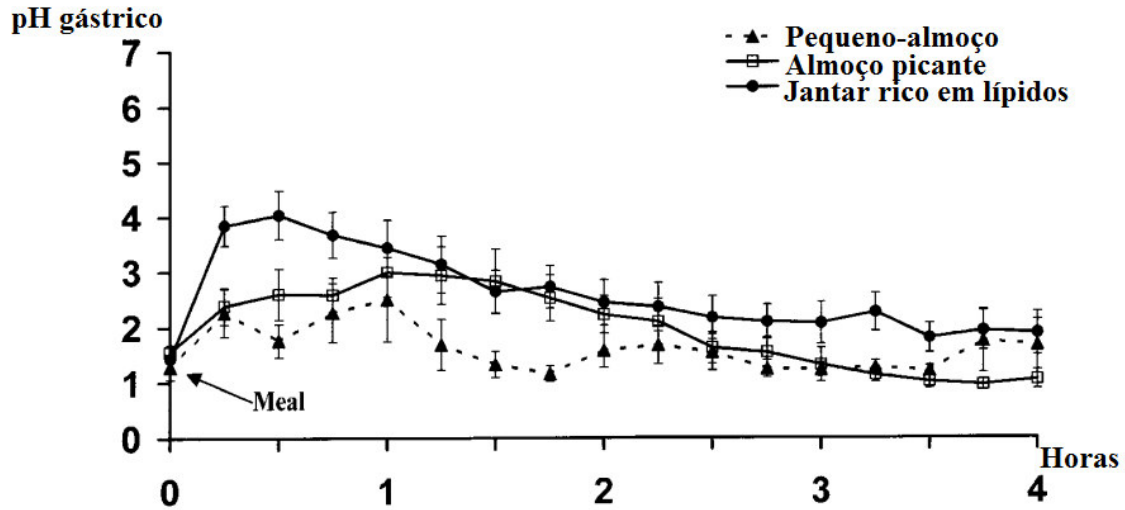


Figura 10: Diferença do pH pós-prandial obtido com diferentes refeições: pequeno-almoço, almoço picante e jantar rico em gorduras (adaptado de Simonian et al., 2005)

Também ao nível do duodeno, ocorre alteração do pH após a ingestão de alimentos (Figura 11) (Hörter & Dressman, 1997).

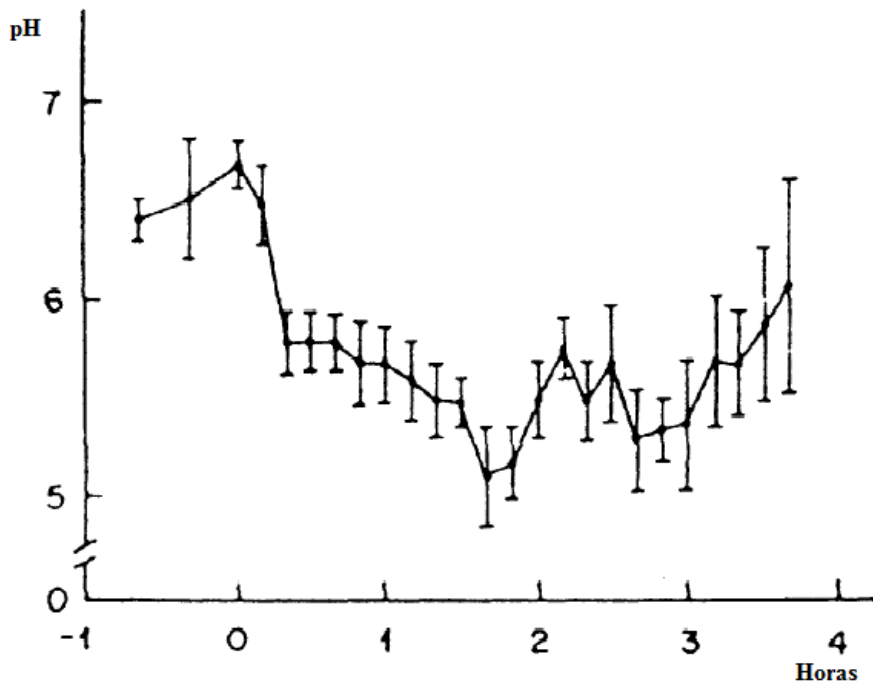


Figura 11: pH duodenal antes e depois da ingestão de alimentos (adaptado de Hörter & Dressman, 1997).

4.2. Alteração do esvaziamento gástrico

A digestão, por si só retarda o esvaziamento gástrico (Wunderlich & Piemonte, 2012) havendo diferença no tempo de esvaziamento de refeições sólidas comparativamente com as líquidas (Keller & Layer, 2005). O esvaziamento gástrico após ingestão de líquidos ocorre de forma imediata, enquanto que o esvaziamento correspondente à ingestão de uma refeição sólida divide-se em duas fases: uma fase *lag* ou estacionária, em que os sólidos se redistribuem e permanecem no estômago enquanto sofrem os processos digestivos; e a fase de esvaziamento, propriamente dito, em que o quimo passa pelo piloro (Figura 12) (Hellström, Grybäck, & Jacobsson, 2006). Esta taxa é regulada pelo estômago e pelo duodeno, sendo que este último é o que possui maior influência pois a passagem não pode ser realizada a uma taxa superior à de absorção e digestão intestinal (Guyton & Hall, 2006).

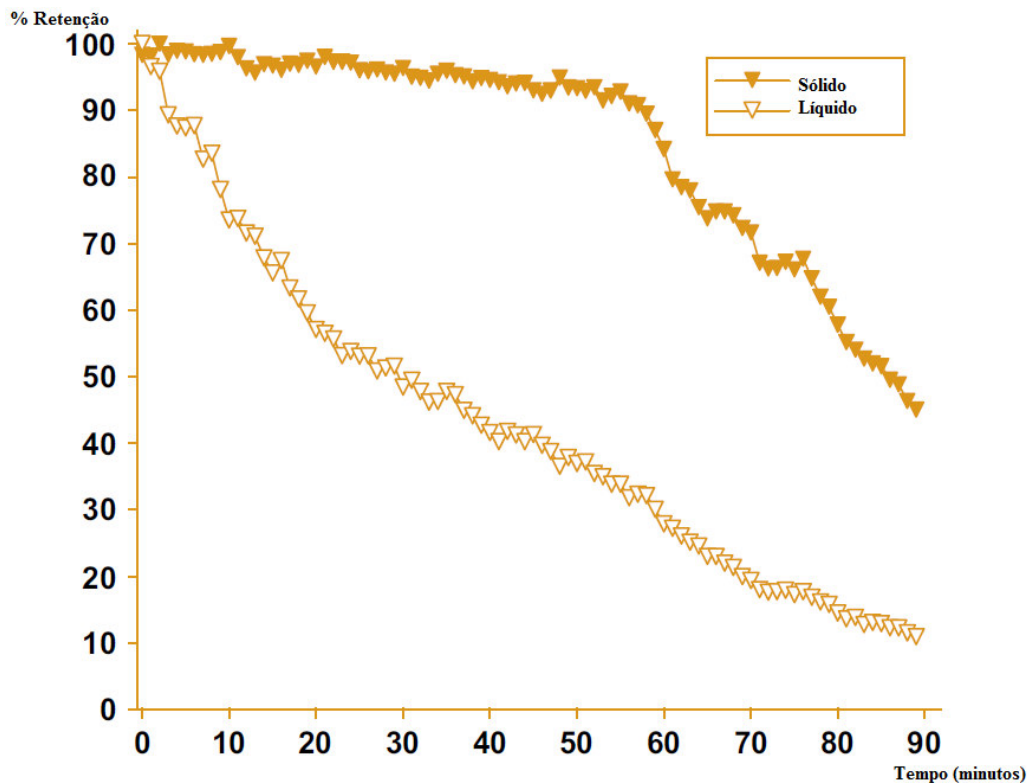


Figura 12: Curva de esvaziamento gástrico após ingestão de uma refeição líquida e uma sólida (adaptado de Hellström et al., 2006)

Refeições que contenham aminoácidos ou fibras atrasam o esvaziamento gástrico, enquanto que os triglicéridos de cadeia média promovem um rápido esvaziamento do conteúdo gástrico (Clegg, Pratt, Markey, Shafat, & Henry, 2012; Lourenço, 2001; Mann et al., 2007).

O aumento da viscosidade dos fluidos, resultante da ingestão de alimentos, tem influência no esvaziamento gástrico, pois se a viscosidade aumenta, aumenta o tempo de esvaziamento (David Fleisher et al., 2004).

4.3. Alteração da motilidade intestinal

O tempo médio do trânsito intestinal (3-4horas) é independente da fase de jejum ou pós-prandial, porém o tipo de refeição ingerida altera a motilidade intestinal (David Fleisher et al., 2004; Lourenço, 2001).

A liberação de colecistoquinina retarda a motilidade intestinal e esta é estimulada durante o processo digestivo aquando da presença de lípidos (Genser, 2008).

Dietas ricas em fibras não solúveis estimulam a motilidade intestinal e diminuem pois a sua passagem pelo trato intestinal é rápida devido à não absorção destas (Mann et al., 2007).

4.4. Alteração da irrigação portal

Durante a digestão, o fluxo sanguíneo aumenta pois há liberação de várias substâncias com ação vasodilatadora, como a colecistoquinina, a gastrina e a secretina (Guyton & Hall, 2006).

A ingestão de refeições condimentadas com pimenta preta altera o fluxo sanguíneo pois a piperina atua como termonutriente, ou seja, há produção de calor no TGI, aumentando a irrigação sanguínea local (Patil et al., 2011).

A ingestão proteica leva ao aumento da irrigação portal no TGI, mais concretamente no intestino delgado. É através da circulação portal que seguem os aminoácidos resultantes da digestão proteica (Savary-auzeloux, Mosoni, Rémond, Dardevet, & Boirie, 2014).

4.5. Alteração da produção/libertação de bÍlis

A bÍlis é secretada para o intestino delgado através do esfÍncter de Oddi quando há estímulo da colecistoquinina, pouco tempo após a refeição (Roberts et al., 2002).

Após a ingestão de uma refeição rica em gorduras, ocorre libertação de sais biliares e colecistoquinina. Os sais biliares funcionam como tensioativos, ou seja, formam micelas de forma a melhorarem a solubilização dos lípidos. Assim, estes entram nos enterócitos e os ácidos gordos passam a membrana da mucosa e entram na veia porta até ao fÍgado (Rosato, 2004).

A mistura de diversas pimentas estimula, durante a digestão, a atividade das enzimas digestivas e a secreção de ácido biliar (Westerterp-Plantenga, Diepvens, Joosen, Bérubé-Parent, & Tremblay, 2006).

4.6. Alteração do transporte membranar e da metabolização intestinal

Tanto os transportadores como o CYP3A4 intestinais possuem especificidade para diversas substâncias. Algumas funcionam como indutores e outras como inibidores. Nas tabelas seguintes (Tabela 4 e Tabela 5), estão presentes alguns exemplos de substratos, indutores e inibidores (provenientes da dieta) de alguns SLC e ABC que realizam o seu transporte.

Após a ingestão de uma refeição rica em proteínas, estas chegam ao lúmen intestinal na forma de aminoácidos, dipéptidos e tripéptidos. De forma a serem absorvidos, utilizam transportadores como o PAT1 (transportador de influxo), que têm a particularidade de necessitarem de consumir proteínas para realizarem o transporte, ou seja, quanto maior for o consumo de proteína, maior o número de transportadores deste tipo (Rosato, 2004).

Os monoglicéridos resultantes da digestão dos lípidos, ingeridos durante uma refeição, inibem os transportadores de efluxo (Gp-P e MRP), alterando o transporte por estes realizado (Custodio, Wu, & Benet, 2008; Wu & Benet, 2005). Tal inibição pode ocorrer por três possíveis mecanismos: (1) competição com o substrato; (2) ligação dos monoglicéridos ao transportador ou à membrana, impedindo a saída de substratos; (3) alteração da atividade da ATPase levando a que o fornecimento de energia necessária, seja diferente (Barta, Sachs-Barrable, Feng, & Wasan, 2008).

Os folatos, ingeridos na dieta, necessitam de transportadores de efluxo para regressarem ao lúmen intestinal de forma a serem absorvidos posteriormente (Kitamura, Kusuhara, & Sugiyama, 2010).

O resveratrol, proveniente da dieta, é um indutor dos transportadores da superfamília ABC, sendo que estimula a Gp-P aumentando o seu transporte (Yang et al., 2012).

Como foi referido no capítulo 2.3, existem alguns transportadores (CNT/SLC28, ASBT/SLC10 e PEPT/SLC15) que são dependentes de Na^+ . Na culinária, o cloreto de sódio (NaCl) é extensamente utilizado e a sua ingestão é, cada vez mais, elevada. Tendo em conta que em todas as refeições consumimos NaCl , o aumento de Na^+ no lúmen

intestinal promove o aumento da absorção promovida pelos transportadores acima referidos (Ishida et al., 2013; Rosato, 2004).

Com a ingestão de alimentos condimentados com piperina, ocorre inibição da Gp-P e do CYP3A4 por parte desta, alterando o seu mecanismo de transporte e metabolização, respetivamente (Bhardwaj et al., 2002). Dependendo da espécie de alho e da sua constituição, este também inibe o transporte realizado pela Gp-P devido aos flavonóides que possui (Foster et al., 2001).

Como referido anteriormente, os flavonóides encontram-se presentes em muitos alimentos consumidos diariamente. São inibidores da Gp-P e MRP1 e substratos do MRP2 e do BCRP. A sua ação sobre este último vai desde a estimulação da ATPase, à influência sobre o local de ligação de nucleótidos e ao de ligação do substrato (Morris & Zhang, 2006). A sua inibição no transportador MRP1 é possivelmente devida à competição pelo local de ligação tanto de nucleótidos como do substrato. Alguns, são também inibidores do transportador OATP2B1 (Leslie et al., 2001).

A toranja possui, entre outros, flavonóides e furanocumarinas. Ambos são inibidores do CYP3A4 e da Gp-P com a capacidade de alterar a metabolização e transporte intestinal realizada por estes (Ho, Saville, & Wanwimolruk, 2001).

Um dos problemas da ingestão preponderante de alimentos com elevado teor em proteína, que sejam sujeitos a tratamento térmico (e.g. grelhados no carvão) é que os PAH formados utilizam transportadores da superfamília ABC, pois necessitam destes transportadores para regressarem ao lúmen intestinal. Por um lado, tal é benéfico pois há maior metabolização destes compostos e a quantidade absorvida é menor, diminuindo o seu potencial efeito cancerígeno. Porém, o facto de este serem substrato deste transportadores, dificulta o transporte de outros compostos que deles necessitem (Ramesh et al., 2004).

Tabela 4: Alguns exemplos de substratos e inibidores, de origem alimentar, de alguns transportadores SLC (adaptado de Estudante, Morais, Soveral, & Benet, 2013)

Transportador		Especificidade dos Substratos	Inibidores
SLC	PEPT1/ SLC15A1	Dipéptidos; Tripéptidos.	Alho.
	OATP1A2/ SLC01A2	Moléculas anfipáticas de elevado peso molecular; Aniões orgânicos.	Alho; Sumo de laranja; Sumo de toranja.
	OATP4A1/ SLC04A1		Alho.
	OATP2B1/ SLC02B1	Aniões orgânicos.	Amora preta; Alho; Isoflavonas.

Tabela 5: Alguns exemplos de substratos e inibidores, de origem alimentar, de alguns transportadores ABC (adaptado de Estudante et al., 2013)

Transp.		Especificidade dos Substratos	Substratos	Inibidores	Indutores
ABC	Gp-P/ ABCB1	Moléculas anfipáticas, hidrófobas ou catiónicas.	Terpenos; Flavonóides.	Flavonas; Flavonóides; Piperina; Sumo de toranja; Sumo de laranja; Goiaba; Chá verde.	Hiperício; Resveratrol.
	MRP1/ ABCC1	Moléculas hidrofóbicas, conjugados ou não com glutathione, ácido glucorónico ou sulfato.		Flavonóides; Monoglicéridos; Sulforafano.	

Transp.		Especificidade dos Substratos	Substratos	Inibidores	Indutores
	MRP2/ ABCC2	Composto lipofílicos; Aniões orgânicos anfipáticos conjugados ou não com glutathione, ácido glucorónico ou sulfato.	Flavonóides; Folatos; Fenóis; Resveratrol.	Chá verde; Monoglicéridos; Sulforafano; Sumo de laranja; Sumo de toranja.	Alho.
	BCRP/ ABCG2	Compostos anfipáticos, bases fracas, aniões orgânicos, conjugados, sulfatos, glucuronido ou glutathione conjugados.	Flavonóides; Resveratrol;		Alho.

4.7. Alteração da libertação de sucos pancreáticos

Na fase de jejum, a secreção pancreática exócrina é cíclica e está intimamente relacionada com a motilidade da parte superior do TGI. Após a ingestão de uma refeição, há interrupção deste ciclo e ocorre segregação de enzimas pós-prandiais (Guyton & Hall, 2006). Quer isto dizer que, as secreções pancreáticas seguem um padrão: em poucos minutos chegam ao duodeno, a sua concentração atinge o pico máximo na primeira hora pós-prandial, de seguida a concentração começa a diminuir para valores normais e estáveis, voltando ao estado jejunal após 3-4 horas. Este ciclo depende sobretudo do teor calórico e composição nutricional da refeição ingerida, sendo que as refeições com elevados teores em lípidos são as que induzem maior segregação de enzimas digestivas provenientes do pâncreas, comparativamente com refeições ricas em hidratos de carbono ou proteínas (Keller & Layer, 2005).

Na presença de ácidos gordos e de outros lípidos há estimulação da libertação de suco pancreático, devido à ação da colecistoquinina (Guyton & Hall, 2006), sendo que a

lipase pancreática é responsável pela digestão dos lípidos ingeridos na alimentação (Borovicka et al., 2000).

4.8 Alteração do volume e da viscosidade dos fluidos do TGI

O volume de fluidos no intestino delgado é fortemente dependente do tipo de refeição ingerida: uma refeição rica em hidratos de carbono aumenta, substancialmente, a absorção de água no lúmen intestinal; a estimulação da secreção de ácidos biliares promovida por refeições ricas em proteínas promove o aumento de volume de fluidos intestinais. Contudo, são as refeições ricas em lípidos que induzem um aumento maior de fluidos intestinais, devido à presença de secreções biliares e pancreáticas (David Fleisher et al., 2004).

Se os fluidos possuem elevada viscosidade, o tempo de residência na porção superior do intestino aumenta (David Fleisher et al., 2004).

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

5. ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ORAL

A via oral é a via preferencial para a administração de medicamentos, em detrimento de outras (Khadra, Zhou, Dunn, Wilson, & Halbert, 2015).

A absorção oral de um fármaco contempla vários fatores e intervenientes, constituindo um complexo processo (Lourenço, 2001). Após a administração oral, o fármaco desintegra-se da sua forma galénica. De seguida, ocorre a sua solubilização nos fluidos do TGI e, posterior a isso, ocorre a permeação deste, através das paredes do TGI. Após o fármaco atravessar os enterócitos, este entra na circulação sanguínea. No decorrer deste processo há intervenção de transportadores (efluxo e/ou influxo) e de enzimas metabólicas intestinais. Como referido no capítulo 2.3, os transportadores auxiliam o transporte dos fármacos através das membranas, enquanto que as enzimas metabólicas intestinais, como o CYP3A4, alteram a estrutura original da molécula, podendo, por vezes, inativa-la (Stenberg, Bergström, Luthman, & Artursson, 2002).

A absorção de fármacos administrados por esta via pode ser afetada por diversos fatores como a forma farmacêutica, características do fármaco, as características fisiológicas do doente (pH do lúmen intestinal, pH gástrico, tempo de esvaziamento gástrico, área de contacto, entre outros) e também pelas características da própria parede intestinal, pois esta constitui uma barreira físico-química e biológica, à passagem do fármaco (Roberts et al., 2002; Schmidt, Lars E.; Dalhof, 2002; Bushra, Rabia; Aslam, Nousheen; Arshad, 2011; Stenberg et al., 2002).

A forma farmacêutica pode limitar a velocidade de absorção do fármaco devido à dissolução deste nos fluidos (Hörter & Dressman, 1997) sendo que a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água é um passo limitante da sua absorção (Porter, Trevaskis, & Charman, 2007).

A maioria dos fármacos, conforme mencionado no capítulo 2.3, está sujeito a transporte membranar por difusão simples, contudo, dependendo das suas características de solubilidade e permeabilidade, outros mecanismos envolvendo transportadores podem ser essenciais. Na absorção de fármacos administrados por via oral, são os transportadores do intestino e do fígado que têm maior relevância (You & Morris, 2006), porém somente os intestinais serão abordados no âmbito deste trabalho, devido ao impacto da dieta nestes e consequente interação com os substratos administrados por via oral.

Os fármacos podem utilizar um ou mais transportadores de diferentes famílias, como é o caso das estatinas (SLC: OATP1A2/SLCO1A2, OATP2B1/SLCO2B1; ABC:

MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2) e dos antirretrovirais (SLC: PEPT1/SLC15A1; ABC: MRP2/ABCC2, Gp-P/ABCB1) (Matsson et al., 2015).

Fármacos hidrofílicos possuem uma solubilidade elevada e por isso dissolvem-se bem nos fluidos, mas a sua permeabilidade já não é tão boa, necessitando de transportadores membranares para que possam ser absorvidos. Por outro lado, fármacos lipofílicos não se dissolvem muito bem, tendo uma solubilidade baixa, mas a sua permeabilidade é elevada, devido à afinidade destes para superfícies apolares, como é o caso das membranas intestinais (David Fleisher et al., 2004)

5.1. Classificação BCS

Em 1990, Gordon Amidon desenvolveu um sistema de classificação biofarmacêutica – *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) que avalia se a velocidade de absorção, após administração oral, se deve às propriedades físicas do fármaco ou às condições fisiológicas do organismo (Yasuji et al., 2012), tendo como objectivo, melhorar o desenvolvimento dos fármacos administrados por esta via, prevendo *in vivo* a biodisponibilidade deste a partir dos resultados *in vitro*, possibilitando prever a eliminação que o fármaco sofre e os efeitos dos transportadores de efluxo e influxo na via oral (Amidon, Lennernäs, Shah, & Crison, 1995; Wu & Benet, 2005).

Este modelo tem por base dois princípios: o mesmo fármaco com o mesmo perfil de concentração terá a mesma extensão de absorção; e o mesmo fármaco com dissolução *in vivo* conhecida em determinadas condições intestinais terá a mesma extensão de absorção. Porém, segundo os autores, não se pode excluir as diferenças na biodisponibilidade tendo em conta as variações intra e interindividuais presentes no lúmen intestinal (Amidon et al., 1995).

Esta classificação divide os fármacos consoante a sua solubilidade e permeabilidade, em quatro classes, tal como ilustra a Tabela 6.

Tabela 6: Sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) (adaptado de Yasuji et al., 2012)

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Elevada	Elevada
II	Baixa	Elevada
III	Elevada	Baixa
IV	Baixa	Baixa

A classe I é constituída por fármacos maioritariamente hidrofílicos. Devido às suas características, a sua absorção é ótima. Pelo contrário, na classe II, III e IV tal já não é expectável (Yasuji et al., 2012).

Na classe II (Tabela 7), o processo que limita e prejudica a absorção é a dissolução, devido a estes fármacos serem pouco solúveis, enquanto que na classe III (Tabela 8) é a permeabilidade que condiciona a absorção destes fármacos (Yasuji et al., 2012).

Os fármacos classificados como classe IV são aqueles que apresentam maiores riscos de falha terapêutica devido à sua solubilidade e permeabilidade serem baixas, comprometendo a sua absorção no TGI (Yasuji et al., 2012).

Este modelo foi adotado pela FDA (*Food and Drug Administration*) e EMA (*European Medicines Agency*) como base para estudos de bioequivalência *in vitro* para novas moléculas, sendo que estes testes são maioritariamente aplicados a fármacos da classe I, quando estes dispõem de rápida dissolução (EMA, 2010; FDA, 2000).

Segundo a FDA (2000) um fármaco só pode ser considerado altamente solúvel quando a maior dose comercializada é solúvel em, pelo menos, 250mL de meio aquoso, num pH entre 1-7.5, à temperatura de 37°C; e é considerado como altamente permeável quando $\geq 90\%$ da dose administrada, em humanos, é absorvida, baseando os resultados na determinação do balanço de massas ou numa dose de referência administrada por via intravenosa.

Tabela 7: Exemplos de fármacos que constam da classe II segundo o modelo BCS (adaptado de Wu & Benet, 2005)

Classe II			
Amiodarona	Danazol	Griseofulvina	Mebendazol
Atorvastatina	Dapsona	Ibuprofeno	Piroxicam
Azitromicina	Diclofenac	Indinavir	Raloxifeno
Carbamazepina	Diflunisal	Indometacina	Ritonavir
Carvedilol	Digoxina	Lansoprazol	Saquinavir
Cetoconazol	Eritromicina	Lovastatina	Tacrolimus
Ciclosporina	Glipizida	Itraconazol	Tamoxifeno
Ciprofloxacina	Flurbiprofeno	Ofloxacina	Terfenadina
Cisaprida	Fenitoína	Nelfinavir	Varfarina
Clorpromazina	Espiranolactona	Naproxeno	

Tabela 8: Exemplos de fármacos que constam da classe III segundo o modelo BCS (adaptado de Wu & Benet, 2005)

Classe III			
Aciclovir	Cetirizina	Furosemida	Penicilinas
Amiloride	Cimetidina	Ganciclovir	Pravastatina
Amoxicilina	Ciprofloxacina	Hidroclorotiazida	Trimetropim
Atenolol	Eritromicina	Lisinopril	Valsartan
Atropina	Famotidina	Metformina	
Captopril	Fexofenadina	Metotrexato	

5.2. Classificação BDDCS

Em 2005 foi criado um sistema de classificação baseado na disposição do fármaco – o *Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System* (BDDCS). Esta classificação surge devido à forte relação entre a permeabilidade e a metabolização dos fármacos (Benet, Broccatelli, & Oprea, 2011).

Wu e Benet (2005), observaram que os fármacos de classe I e II (muito permeáveis), do modelo BCS, eram os primeiros a serem eliminados por metabolização enquanto que os das classes restantes (baixa permeabilidade) eram eliminados pelo via biliar ou renal, sem serem alterados. Estes acreditam que a metabolização do fármaco pode ser uma alternativa à permeabilidade para entender a extensão de absorção deste. Se

pensarmos em termos de lipofilia, esta permite uma boa permeabilidade mas também implica que haja acesso a enzimas metabólicas intestinais e hepáticas, promovendo desta forma uma eliminação facilitada dos metabolitos por via renal.



Figura 13: Classificação BDDCS (adaptado de Wu & Benet, 2005)

Esta classificação agrupa os fármacos com base na sua solubilidade e metabolização (Figura 13) sendo que na classe 1 temos os fármacos com elevada solubilidade e extenso metabolismo, na classe 2 os de baixa solubilidade e extenso metabolismo, na classe 3 enquadram-se os fármacos com elevada solubilidade e fraco metabolismo, e por último, na classe 4 encontram-se os fármacos com baixa solubilidade e fraco metabolismo (Wu & Benet, 2005). O metabolismo é considerado elevado quando a metabolização da dose oral é $\geq 70\%$ (classe 1 e 2). Por sua vez, se a dose oral metabolizada for $< 70\%$, os fármacos são classificados como classe 3 ou 4. (Wu & Benet, 2005)

5.2.1. Impacto dos transportadores e do CYP3A4 nos fármacos do modelo BDDCS

Ao contrário do primeiro modelo apresentado (BCS), o BDDCS prevê o impacto que certos alimentos têm nos fármacos administrados por via oral, a relação entre os

transportadores e enzimas no âmbito das interações entre estes e qual o efeito dos transportadores na absorção destes fármacos (Wu & Benet, 2005).

O grande impacto dos transportadores, sobretudo os de efluxo, na absorção de fármacos prende-se com o facto de, com múltiplos transportes efetuados por ele, as moléculas são metabolizadas repetidamente e muitos dos substratos da Gp-P são também substratos do CYP3A4, existindo uma relação cíclica entre eles. O CYP3A4 metaboliza mais de 50% dos fármacos administrados. Devido à ação dos CYP3A4, a fração não metabolizada de fármaco que pode ser absorvida é menor devido às múltiplas metabolizações (Giacomini et al., 2010; Benet, 2009; Zhang & Benet, 2001).

Tanto a Gp-P como o CYP3A4 podem ser inibidos de forma a não afetarem a absorção dos seus substratos, sendo que muitos dos inibidores são os mesmos para ambos. Assim, quando ambos se encontram inibidos, o seu substrato consegue-se dissolver nos fluidos e a fração absorvida deste é a esperada (Zhang & Benet, 2001).

É de referir que o CYP3A4 metaboliza inúmeros fármacos, como antiarrítmicos, antifúngicos, inibidores da protease utilizados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (saquinavir, indinavir e ritonavir), tal como a Gp-P (Zhang & Benet, 2001).

Na tabela seguinte (Tabela 9), podemos observar a ação dos transportadores intestinais nas várias classes da BDDCS.

Tabela 9: Ação dos transportadores intestinais nas diversas classes da classificação BDDCS (adaptado de Wu & Benet, 2005)

		SOLUBILIDADE	
		ELEVADA	BAIXA
METABOLISMO	EXTENSO	CLASSE 1 Efeitos mínimos em ambos (efluxo e absorção)	CLASSE 2 Predominam os transportadores de efluxo
	FRACO	CLASSE 3 Predominam os transportadores de absorção	CLASSE 4 Transportadores de absorção ou efluxo parecem ser importantes

Classe 1:

Apesar destes fármacos apresentarem condições de solubilidade e permeabilidade ótimas, as concentrações elevadas de fármaco no intestino saturam os transportadores, tanto de efluxo como os de absorção, não permitindo que estes exerçam a sua função de transporte (Custodio et al., 2008; Wu & Benet, 2005).

Classe 2:

Estes fármacos, como possuem elevada permeabilidade para atravessarem a membrana, não são afetados pelos transportadores de absorção. Pelo contrário, os de efluxo são muito importantes para esta classe porque a sua baixa solubilidade limita a sua passagem para os enterócitos pois não há saturação destes, sendo que a concentração de fármaco que entra no enterócito é baixa. Assim, a inibição/indução destes tem impacto no metabolismo e absorção intestinal desta classe, sendo que os fármacos são primeiro substrato das enzimas metabólicas e só depois dos transportadores. (Wu & Benet, 2005).

Como explicado anteriormente, devido à relação cíclica entre o CYP3A4 e a Gp-P, a biodisponibilidade deste fármacos é duplamente afetada pois quando entram na célula podem ser transportados, novamente pela Gp-P, para o lúmen intestinal ou, caso tenham afinidade para ambos, são metabolizados primeiro pelo CYP3A4 e podem sofrer novo transporte pela glicoproteína. Este último processo pode repetir-se inúmeras vezes e quanto mais vezes ocorrer, maior número de moléculas sofrem metabolização e, por sua vez, menor será a sua biodisponibilidade, pois a fração absorvida é menor (Benet, 2009).

Classe 3:

Estes fármacos como possuem elevada solubilidade só necessitam de um transportador de absorção, pois são pouco metabolizado e encontram-se disponível no lúmen intestinal para posterior absorção através da membrana epitelial (Benet, 2009).

Classe 4:

Como foi explicado anteriormente, estes fármacos não têm boas características e, por isso, são substrato de ambos os tipo de transportadores (efluxo e influxo). Como tal, sabe-se que à partida estes possuem uma biodisponibilidade diminuída (Wu & Benet, 2005).

5.2.2. Comparação entre BCS e BDDCS

Em 2009, foi realizado um estudo (Chen & Yu, 2009) com 51 fármacos com elevada permeabilidade e que se desconhecia se possuíam instabilidade intestinal. Foi comparado o grau de metabolização de cada um, com base na pesquisa literária. Concluiu-se que 73% apresentavam extenso metabolismo enquanto que os restantes apresentavam pouco ou nenhum metabolismo, surgindo divergências entre os dois modelos (BCS E BDDCS) no que diz respeito aos critérios de cada um. Todos os fármacos com elevada permeabilidade e descritos como tendo extensa metabolização são na maioria lipofílicos sendo absorvidos por difusão passiva; enquanto que dentro do mesmo grupo encontram-se fármacos hidrofílicos que são transportados por transporte ativo (Lennernäs, 2007).

Pelo facto de surgir um grupo de fármacos com elevada permeabilidade e metabolismo diminuído, não se pode concluir que estes dois modelos são sobreponíveis, pois no primeiro modelo uns fármacos pertencem a uma classe, mas no segundo modelo já pertencem a outra, como é o caso do captopril (Wu & Benet, 2005).

Na tabela seguinte (Tabela 10), estão presentes alguns fármacos classificados consoante os modelos BCS e BDDCS. Alguns fármacos mantêm sua classe segundo os dois modelos, porém há outros que não (ex: hidroclorotiazida).

O modelo presente ainda não foi assumido como classificação a seguir, mas a EMA já incluiu o metabolismo como critério obrigatório para o estudo de permeabilidade dos fármacos (EMA, 2010).

Tabela 10: Fármacos classificados consoante a sua classe segundo o BCS e/ou BDDCS. A *itálico* encontram-se os fármacos que constam em mais que uma classe, dependendo do modelo: a-BCS; b-BDDCS. A **negrito** encontram-se os fármacos constantes no modelo BDDCS (adaptado de Wu & Benet, 2005; Shugarts & Benet, 2009)

				SOLUBILIDADE			
				ELEVADA		BAIXA	
PERMEABILIDADE/METABOLISMO ELEVADO	Abacavir	Imipramina	Amiodarona	Indinavir			
	<i>Aciclovir^a</i>	Isoniazida	Atorvastatina	Indometacina			
	Ácido salicílico	Lidocaína	Azitromicina	Itraconazol			
	Ácido valpróico	Levodopa	Carbamazepina	Lansoprazol			
	Alopurinol	<i>Levofloxacina^a</i>	Carvedilol	Lopinavir			
	<i>Amilorida^a</i>	Metoprolol	Cetoconazol	Lovastatina			
	<i>Atropina^a</i>	Metronidazol	Ciclosporina A	Mefloquina			
	Buspirona	Midazolam	Cisaprida	Naproxeno			
	Cafeína	Misoprostol	Clozapina	Nevirapina			
	<i>Captopril^a</i>	Morfina	Dapsona	<i>Oxfloxacina^a</i>			
	Codeína	Nifedipina	Diclofenac	Piroxicam			
	Dexametasona	Paracetamol	<i>Digoxina^a</i>	Raloxifeno			
	Diazepam	Prazosina	Efavirenz	Rifampicina			
	Dinitrato de isossorbido	Prednisolona	<i>Eritromicina^a</i>	Ritonavir			
	<i>Efedrina^a</i>	Propranolol	Espiranolactona	Saquinavir			
	Enalapril	Quinidina	<i>Fenazopiridina^a</i>	Sirolimus			
	Ergotamina	Quinina	Fenitoína	Sulfametoxazol			
	Fenobarbital	Teofilina	Flurbiprofeno	Tacrolimus			
	Fenilalanina	Verapamil	Griseofulvina	<i>Talinolol^a</i>			
	Fluoxetina	Zidovudina	Haloperidol	Tamoxifeno			
Glucose		Ibuprofeno	Varfarina				

SOLUBILIDADE			
ELEVADA		BAIXA	
PERMEABILIDADE/METABOLISMO BAIXO	<i>Aciclovir^b</i>	Ganciclovir	Acetazolamida
	Ácido fólico	<i>Hidroclorotiazida^{a,b}</i>	Amfotericina
	<i>Amilorida^b</i>	Lamivudina	Ciprofloxacina
	Amoxicilina	<i>Levofloxacina^b</i>	Clorotiazida
	Atenolol	Lisinopril	Colistina
	<i>Atropina^b</i>	Lítio	<i>Fenazopiridina^b</i>
	Bisfosfonatos	Metformina	<i>Furosemida^{a,b}</i>
	<i>Captopril^b</i>	Metoclopramida	Hidroclorotiazida
	Cefazolina	<i>Metotrexato^{a,b}</i>	Hidróxido de alumínio
	Cimetidina	Neostigmina	<i>Metotrexato^a</i>
	Ciprofloxacina	Penicilinas	Neomicina
	Cetirizina	Pravastatina	Nistatina
	<i>Digoxina^b</i>	Ranitidina	<i>Ofloxacina^b</i>
	<i>Efedrina^b</i>	Riboflavina	<i>Talinolol^b</i>
	<i>Eritromicina^{a,b}</i>	Rosuvastatina	
	Famotidina	Tetraciclina	
	Fexofenadina	Trimetopim	
	Fluconazol	Valsartan	
Furosemida ^a			

5.3. Classificação ABΓ

A classificação ABΓ é uma nova classificação biofarmacêutica não-binária. Esta classificação baseia-se na fração de dose absorvida (Fa) dependente da permeabilidade, segundo a solubilidade (Macheras & Karalis, 2014).

A categoria α, ou A, diz respeito a fármacos com $Fa \geq 0.90$, enquanto que na categoria β (ou B), a $Fa \leq 0.20$. Entre estas duas categorias encontra-se a gama (Γ): $0.20 \leq Fa \leq 0.90$. Dentro da categoria Γ encontram-se a maioria dos fármacos das classes II e III da classificação BCS. A categoria α contempla, também, fármacos da classe II (Macheras & Karalis, 2014)

Na Figura 14 podemos observar uma comparação gráfica entre ambas as classificações. As letras dizem respeito às propriedades dos fármacos: a primeira letra é

referente à solubilidade, enquanto que a segunda à permeabilidade. A letra L significa baixo, o M é moderado e o H é de elevado.

Os círculos a *bold* dizem respeito aos fármacos mais comuns e os círculos a tracejado correspondem aos que aparecem em menor quantidade.

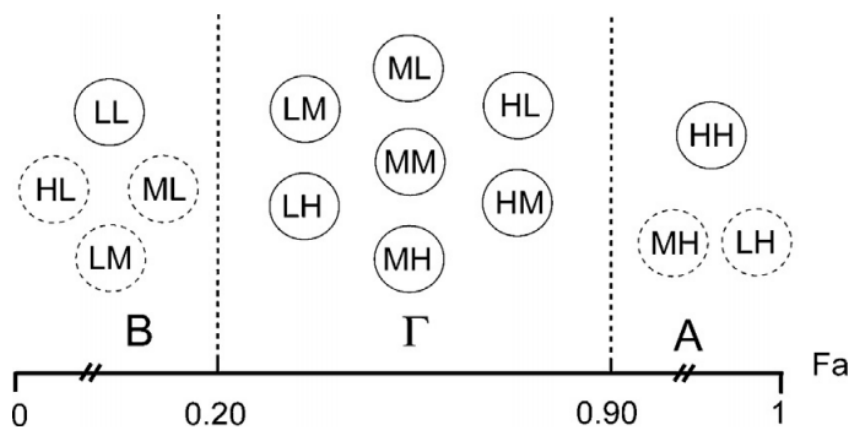


Figura 14: Classificação biofarmacêutica com base na fração de dose absorvida. A tracejado temos os fármacos que aparecem em menor quantidade, enquanto que a bold os mais representados. As duas letras dizem respeito à solubilidade e permeabilidade, sendo que o L significa baixo, o M, médio e o H, elevado (Retirado de Macheras & Karalis, 2014).

Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral

6. INTERAÇÃO ENTRE OS ALIMENTOS E OS FÁRMACOS

As interações fármaco-alimento são muito importantes pois tanto podem aumentar como diminuir os efeitos farmacológicos, farmacocinéticos ou farmacodinâmicos do medicamento, como também podem resultar em novos efeitos (Bushra, Rabia; Aslam, Nousheen; Arshad, 2011)

Se a administração do medicamento se fizer acompanhar de uma refeição não-calórica e de líquidos, com elevado volume (≥ 200 mL), o tempo de esvaziamento gástrico é dependente do volume e não do conteúdo. O atraso provocado por cada refeição é proporcional à densidade calórica da refeição ingerida ou ao aumento de pH resultante dessa ingestão (D Fleisher, Li, Zhou, Pao, & Karim, 1999).

Tendo em conta a classificação BCS, os medicamentos da classe I são os menos afetados pela ingestão de alimentos (Yasuji et al., 2012).

Da classe II fazem parte fármacos como a griseoflúvina, a digoxina, nifedipina e o diazepam (Clarysse et al., 2009). Estes, teoricamente, sofrem uma ação negativa dos alimentos. Porém, tal não ocorre e estes são afetados de forma positiva. Um efeito positivo dos alimentos nos fármacos insolúveis pode ser: um aumento da taxa de dissolução do fármaco, um aumento da circulação linfática ou aumento da motilidade gastrointestinal (Yasuji et al., 2012). A alteração intraluminal que ocorre devido aos alimentos, como a presença de sais biliares e secreções pancreáticas, aumenta a capacidade de dissolução destes fármacos, favorecendo a sua absorção (Clarysse et al., 2009). Estes são favorecidos pela presença de substâncias que inibem os transportadores de efluxo, como a Gp-P, pois, devido à sua baixa solubilidade nos fluidos e elevada permanência nestes, se estes foram substrato da Gp-P serão alvo de transporte repetido para fora do lúmen por parte deste transportador, dificultando a sua absorção. (Wu & Benet, 2005).

Os fármacos da classe III possuem elevada solubilidade e quando são co-administrados com alimentos, principalmente ricos em lípidos, verifica-se uma melhoria na sua permeabilidade (Yasuji et al., 2012).

A classe IV, tal como a II, beneficia da presença de alimentos no TGI pois estes melhoram as suas propriedades (Clarysse et al., 2009; Yasuji et al., 2012).

Ácidos fracos, como a furosemida e a indometacina, são relativamente insolúveis nos fluidos estomacais, antes da ingestão de alimentos, e a sua dissolução ocorre, por isso, na porção superior do intestino delgado. No caso do paracetamol e da hidroclorotiazida,

como estes são ácidos muito fracos, a variação de pH do trato gastrointestinal é pouco relevante para a sua solubilidade (Hörter & Dressman, 1997).

Tendo em conta as propriedades químicas do intestino, fármacos lipofílicos, quando administrados concomitantemente com refeições ricas em gorduras, são facilmente absorvidos. Quando se trata de fármacos hidrofílicos, estes não são afetados pelos alimentos no que toca à sua absorção. Estes utilizam proteínas de transporte, as mesmas que realizam o transporte dos nutrientes através da membrana intestinal, sendo espectável que os fármacos compitam com os nutrientes, nomeadamente com os aminoácidos, para serem absorvidos (David Fleisher et al., 2004).

Na Tabela 11 podemos analisar alguns dos efeitos fisiológicos causados pela ingestão de alimentos que, posteriormente, serão exemplificados e clarificados.

Tabela 11: Potenciais efeitos fisiológicos do trato gastrointestinal na absorção dos fármacos (adaptado de Fleisher et al., 1999)

Função	Possível efeito na absorção do fármaco
Aumento secreção ácida	Aumenta em fármacos básicos; Diminui em fármacos lábeis em meio ácido.
Aumento da motilidade intestinal	Aumenta devido a dissolução mais rápida; Diminui devido à diminuição do tempo do trânsito intestinal.
Aumento secreção biliar	Aumento devido a solubilização micelar; Diminui devido à formação de complexos com os ácidos biliares.
Atraso no esvaziamento gástrico	Diminui em fármacos instáveis; Aumenta em fármacos pouco solúveis.

6.1. pH do TGI

A alteração de pH tem impacto na solubilidade e permeabilidade de fármacos ionizáveis. Caso se trate de ácidos fracos (e.g. aspirina) ou bases fracas, em que o pKa destes se encontra dentro da gama de pH GI, a variação deste, causada pela refeição, irá afetar a sua ionização (David Fleisher et al., 2004). Por exemplo, a maioria dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são ácidos fracos. Se o pH gástrico se encontrar perto

da neutralidade, estes são ionizados e a sua passagem através da mucosa é dificultada devido à sua carga (Rainsford & Bjarnason, 2012). No entanto, estes não podem ser administrados somente com água, pois são altamente irritantes para a mucosa gástrica, devendo-se acompanhar a sua administração com alimentos (David Fleisher et al., 2004).

Os fármacos não ionizáveis possuem maior permeabilidade membranar comparativamente com os ionizáveis. Assim, o efeito que os nutrientes têm ao nível do pH poderá influenciar a absorção dos fármacos ionizáveis (David Fleisher et al., 2004).

O dipiridamol é um antiagregante plaquetar. Tratando-se de uma base fraca, se este for administrado logo após uma refeição, a elevação do pH tem repercussões ao nível da sua solubilidade nos fluidos gástricos, pois se o pH dos fluidos aumenta, a solubilidade do dipiridamol diminui. Contudo, o facto deste permanecer mais tempo em solução, devido ao aumento do tempo de esvaziamento do conteúdo gástrico resultante da ingestão de alimentos, favorece a sua solubilidade (Hörter & Dressman, 1997).

O aumento do pH gástrico pós-prandial, melhora a biodisponibilidade fármacos como o saquinavir – inibidor da protease utilizado no tratamento do VIH, pois há aumento da solubilidade deste, porém, há fármacos que não se dissolvem tão bem, como a isoniazida, devido a esta mudança no pH (Lourenço, 2001; Wunderlich & Piemonte, 2012).

O itraconazol e o cetaconazol, antifúngicos, não devem ser tomados a seguir a uma refeição pois o pH gástrico encontra-se menos ácido e, tratando-se de duas bases fracas, a sua solubilidade no estômago é dificultada (Hörter & Dressman, 1997; Lourenço, 2001).

6.2. Esvaziamento Gástrico

Como consequência da ingestão alimentar, ocorre diminuição do esvaziamento gástrico. Tal é vantajoso para fármacos pouco solúveis nos fluidos gástricos, pois estes passam mais tempo em solução, melhorando, por sua vez, a sua absorção (D Fleisher et al., 1999).

O rivaroxabano é um anticoagulante oral. Um estudo realizado em 2006 demonstrou que a sua absorção é melhorada aquando da toma concomitante com refeições, devido ao aumento do tempo normal de esvaziamento gástrico. Neste estudo compararam-se os resultados obtidos com uma refeição rica em lípidos, outra rica em hidratos de carbono e em jejum. Tratando-se de um fármaco lipofílico, é vantajoso a sua

permanência em solução, de forma a melhorar a sua solubilidade (Kubitza, Becka, Zuehlsdorf, & Mueck, 2006).

A hidroclorotiazida e a espironolactona, fármacos utilizados no tratamento da hipertensão, devem ser administrados com alimentos devido a estes diminuírem o processo de esvaziamento gástrico, favorecendo, desta forma, a sua dissolução e posterior absorção no intestino delgado (Wunderlich & Piemonte, 2012).

Outro fármaco que beneficia da lentificação deste processo, aquando da ingestão de uma refeição, é a nitrofurantoína. Trata-se de um antibiótico utilizado em caso de infeção urinária, que, devido a ser pouco solúvel, ao permanecer mais tempo nos fluidos gástricos (pH relativamente baixo), há melhoria da sua solubilidade, melhorando a sua absorção. A presença de lípidos e de fibras exponenciam a sua absorção pois estamos perante um fármaco com características lipofílicas, enquanto que as últimas aumentam o tempo de permanência desta no estômago (Wunderlich & Piemonte, 2012).

Contudo, há fármacos que se degradam e ficam inativos devido ao tempo de permanência no estômago, a pH baixo, ser relativamente prolongado, devido à ingestão de alimentos. É o caso da digoxina, um cardiotónico utilizado na insuficiência cardíaca, e a L-dopa, fármaco antiparkinsoniano (Wunderlich & Piemonte, 2012).

Para além do efeito do pH na ionização dos AINE, o aumento do tempo normal de esvaziamento gástrico, atrasa a sua absorção, mas não a diminui (Rainsford & Bjarnason, 2012).

6.3. Motilidade Intestinal

Quando há aumento da motilidade intestinal, a taxa de dissolução dos fármacos é aumentada devido aos movimentos do intestino, melhorando a sua absorção. Pelo contrário, se a motilidade diminuir, ocorre diminuição da absorção dos fármacos (D Fleisher et al., 1999).

O consumo de antilipidémicos tem vindo a aumentar, nos últimos anos em Portugal (Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT, 2014). O aumento da motilidade intestinal induzida pelas dietas ricas em fibra, pode interferir na absorção da sinvastatina, lovastatina e pravastatina (Bushra, Aslam, & Khan, 2011).

A digoxina, um cardiotónico utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca, deve ser administrado com refeições normalizadas. Porém, caso se faça acompanhar por uma refeição rica em fibras, devido ao aumento da motilidade intestinal, a sua biodisponibilidade é diminuída (Wunderlich & Piemonte, 2012).

6.4. Secreção Biliar

Como já foi referido anteriormente, os ácidos biliares formam micelas com certos compostos. Quando a ingestão destes compostos, como alimentos ricos em lípidos que após digestão formam os monoglicéridos, é realizada com fármacos lipofílicos, a sua absorção é melhorada (D Fleisher et al., 1999). Porém, se a refeição possuir fibras não absorvíveis, como a lignina, estas ligam-se aos sais biliares, impedindo a sua ligação a fármacos lipofílicos, diminuindo a absorção destes (Mann et al., 2007).

A carbamazepina é um antiepiléptico e anticonvulsivante. O aumento da secreção biliar, melhora a sua absorção. Por isso, este fármaco deve ser administrado em conjunto com alimentos, principalmente os ricos em lípidos, de forma a melhorar a sua dissolução e absorção (Wunderlich & Piemonte, 2012).

No tratamento de afeções da pele, mucosas e unhas provocadas por fungos, utiliza-se, entre outros, a griseofulvina. Este fármaco lipossolúvel não se dissolve bem nos fluidos corporais pelo que a presença de sais biliares, induzidos por refeições lipídicas, favorece a sua absorção. Outro fármaco que beneficia da presença de sais biliares é o albendazol, anti-helmíntico utilizado no tratamento de infeções intestinais resultantes da presença de helmintas ou protozoários, como a *Ascaris lumbricoides*. A sua administração também se deve fazer acompanhar de refeições ricas em lípidos pois a sua absorção por via oral é diminuída (Wunderlich & Piemonte, 2012; Infarmed, 2007).

Devido ao efeito que os lípidos, provenientes da dieta, têm ao nível da secreção biliar, o halofantrina deve ser administrado em jejum pois, como a sua absorção é favorecida pela presença de sais biliares, o aumento da sua biodisponibilidade é considerável, podendo encorrer em toxicidade (Porter et al., 2007).

A fenitoína é um anticonvulsivante utilizado no tratamento da epilepsia. Este fármaco, como foi referido anteriormente, pertence à classe II, segundo a classificação BCS e, por isso, possui baixa solubilidade e elevada permeabilidade. De forma a melhorar a sua solubilidade, este deve ser administrado durante as refeições devido à presença de ácidos biliares no lúmen intestinal, resultantes da digestão (Wunderlich & Piemonte, 2012).

6.5. Fluidos e viscosidade

O aumento da absorção de água no lúmen intestinal, causado pelas refeições ricas em hidratos de carbono, aumenta a concentração de fármaco em solução no intestino (David Fleisher et al., 2004).

O aumento da viscosidade leva a que a dissolução do fármaco nesse fluido seja mais lenta. Por exemplo: a difusão do fármaco (em solução) do lúmen intestinal para o local onde será absorvido, na membrana intestinal, é diminuída devido ao aumento da viscosidade dos fluidos (David Fleisher et al., 2004).

Devido a ocorrer aumento do volume de fluidos pós-prandiais ao nível do estômago, a amoxicilina deve ser administrada fazendo-se acompanhar simplesmente por um copo de água, fora das refeições. Também a penicilina V, ou fenoximetilpenicilina, favorece da ausência de alimentos no estômago, permitindo que o pequeno volume de fluidos que se encontra no estômago, com propriedades ácidas, efetuem a rápida dissolução deste fármaco. Assim, este antibiótico também deve ser administrada fazendo-se acompanhar de um copo de água (Wunderlich & Piemonte, 2012).

6.6. Transportadores

Como já foi referido anteriormente, tanto os fármacos como os nutrientes necessitam de transportadores de modo a ser absorvidos. Uns são substrato, ou indutores ou inibidores de determinado transportador. De forma a facilitar a análise do impacto dos alimentos nestes, as tabelas Tabela 12 e Tabela 13 demonstram a ação que cada um tem no transportador em questão, sendo que os fármacos mencionados nestas tabelas são de administração por via oral.

Analisando o caso dos fármacos da classe II (classificação BDDCS), estes são os mais problemáticos em relação à dieta do doente e às propriedades do fármaco, pois estes maioritariamente utilizam proteínas de transporte do tipo efluxo (e.g. Gp-P) (Custodio et al., 2008). Por exemplo, se o doente estiver a fazer terapêutica com Ciclosporina A, fármaco imunomodulador indicado em caso de transplante de órgãos (Infarmed, 2012), e se ingerir vinho, bebida rica em resveratrol, este como é indutor da Gp-P, reduz o perfil farmacocinético da ciclosporina A, pois estimula o transporte de efluxo, diminuindo a percentagem de fármaco que é absorvido, comprometendo a viabilidade do transplante. Este foi um estudo realizado em 2012 e que comprovou que substâncias indutoras da Gp-P, diminuem a absorção de fármacos que dela são substrato (Yang et al., 2012). Caso se tratasse de um inibidor da Gp-P (e.g. piperina), esta não exercia o seu transporte e a absorção seria melhorada. Tal foi comprovado em 2010, quando investigadores estudaram o efeito que a piperina teria na Gp-P aquando da toma concomitante com fexofenadina, um anti-histamínico H₁. Estes puderam concluir, com base na análise dos

resultados obtidos em ratos, que a piperina ao inibir a Gp-P, originava um melhor perfil farmacocinético, nomeadamente a absorção, da fexofenadina (Jin & Han, 2010).

Como referido anteriormente, os monoglicéridos, entre outros, são inibidores dos transportadores de efluxo. A interação entre os inibidores e os transportadores de efluxo tem elevada relevância clínica para a classe II, pois, segundo Custodio *et al.* (2008), se há inibição da Gp-P, o efluxo encontra-se diminuído, mais fármaco consegue ser absorvido e chegar até à corrente sanguínea, de forma a exercer o seu efeito terapêutico, vendo, então, a sua biodisponibilidade aumentada.

Tabela 12: Alguns exemplos de Substratos, Inibidores e Indutores dos transportadores pertencentes à família SLC, sendo que os fármacos que constam na tabela são fármacos administrados por via oral (adaptado de Estudante et al., 2013)

Transp.		Especificidade dos Substratos	Substratos	Inibidores
SLC	PEPT1/SLC15A1	Dipéptidos; Tripéptidos.	Amoxicilina; Antirretrovirais; Cefalosporinas; IECA; Inibidores da renina; L-Dopa; Valaciclovir.	Alho; Lisinopril.
	OATP1A2/SLCO1A2	Moléculas anfipáticas de elevado peso molecular; Aniões orgânicos.	ARA; Atenolol; Ciprofloxacina; Digitálicos; Estatinas; Fexofenadina; IECA.	Alho; Sumo de laranja; Sumo de toranja; Ciclosporina A; Budesonida; Rifampicina.
	OATP2B1/SLCO2B1	Aniões orgânicos.	Estatinas; Fexofenadina; Glibenclamida.	Amora preta; Alho; Isoflavonas; Budesonida; Ciclosporina A; Rifampicina.

Tabela 13: Alguns exemplos de Substratos, Inibidores e Indutores dos transportadores pertencentes à família ABC, sendo que os fármacos que constam na tabela são fármacos administrados por via oral (adaptado de Estudante et al., 2013)

Transp		Especificidade dos Substratos	Substratos	Inibidores	Indutores
ABC	Gp-P/ABCBI	Moléculas anfipáticas, hidrófobas ou catiónicas.	Ácidos Biliares; Ciclosporina A; Digoxina; Fenitoína; Fexofenadina; Flavonóides; Furosemida; Glibenclamida; Hidrocortisona; Hidroclorotiazida; Inibidores da protease (VIH); Loperamida; Losartan; Metotrexato; Resveratrol; Valsartan.	Flavonas; Flavonóides; Piperina; Sumo de toranja; Sumo de laranja; Goiaba; Chá verde; Verapamil; Itraconazol; Eritromicina; Ritonavir; Hidroclorotiazida.	Hipericão; Resveratrol; Rifampicina
	MRP1/ABCC1	Moléculas hidrofóbicas, conjugados ou não com glutathione, ácido glucorónico ou sulfato.	Indinavir; Metotrexato.	Flavonóides; Monoglicéridos; Sulforafano.	

Transp		Especificidade dos Substratos	Substratos	Inibidores	Indutores
	MRP2/ABCC2	Composto lipofílicos; Aniões orgânicos anfipáticos conjugados ou não com glutathiona, ácido glucorónico ou sulfato.	Flavonóides; Folatos; Fenóis; Resveratrol; Ácidos Biliares; Atorvastatina; Ampicilina; Ceftriaxona; Ezetimibe; Fexofenadina; Furosemida; Inibidores da protease (VIH); Losartan; Metotrexato; Pravastatina; Valsartan.	Chá verde; Monoglicéridos; Sulforafano; Sumo de laranja; Sumo de toranja; Ciclosporina A; Indometacina.	Alho; Espiranolactona; Rifampicina
	BCRP/ABCG2	Compostos anfipáticos, bases fracas, aniões orgânicos, conjugados, sulfatos, glucuronido ou glutathiona conjugados.	Flavonóides; Resveratrol; Ácidos biliares; Ciprofloxacina; Ezetimibe; Fluoroquinolonas; Macrólidos; Metotrexato; Nitrofurantoína; Rosuvastatina; Tetraciclina	Ciclosporina A; Ritonavir.	Alho; Efavirenz.

7. IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PROVOCADAS PELOS ALIMENTOS NO TGI, NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

A Tabela 14 compila, de forma sistemática, toda a informação acerca do impacto dos alimentos na absorção de fármacos. Nesta tabela encontram-se os fármacos e classes farmacoterapêuticas abordados ao longo deste trabalho, de forma simples, de fácil leitura e consulta.

Tabela 14: Tabela resumo sobre o aconselhamento farmacológico de alguns fármacos/classes farmacoterapêuticas abordados ao longo deste trabalho (adaptado de Wunderlich & Piemonte, 2012; Lourenço, 2001; Estudante et al., 2013)

Fármaco	Aconselhamento		Efeito TGI	Consequência
	Evitar	Promover		
Albendazol		Alimentos ricos em gordura	↑ da secreção de ácidos biliares	↑ absorção
Amoxicilina	Administrar às refeições	Administrar com água	↑ dissolução em meio ácido	↑ absorção
	Inibidores PEPT1			↓ absorção
Ampicilina		Inibidores MRP2		↑ absorção
AINE		Administrar com alimentos	↑ esvaziamento gástrico	Absorção mais lenta
Antirretrovirais	Inibidores PEPT1			↓ absorção
ARA	Inibidores OATP1A2			↓ absorção
Atenolol	Inibidores OATP1A2			↓ absorção
Atorvastatina		Inibidores MRP2		↑ absorção

Fármaco	Aconselhamento		Efeito TGI	Consequência
	Evitar	Promover		
Carbamazepina		Alimentos ricos em lípidos		↑ solubilidade; ↑ absorção
Cefalosporinas	Inibidores PEPT1			↓ absorção
Ceftriaxona		Inibidores MRP2		↑ absorção
Cetoconazol	Não administrar às refeições		↑ pH	↓ solubilidade
Ciclosporina A		Inibidores Gp-P		↑ absorção
Ciprofloxacina	Alho; Inibidores OATP1A2			↓ absorção
Digitálicos	Inibidores OATP1A2			↓ absorção
Digoxina	Não administrar às refeições		↑ esvaziamento gástrico; > permanência a pH baixo	Inativação do fármaco; Falha terapêutica
		Inibidores Gp-P		↑ absorção
Dipiridamol	Não administrar às refeições			
Espironolactona		Administrar às refeições	↑ esvaziamento gástrico	↑ solubilidade; ↑ absorção
Estatinas	Inibidores OATP1A2;			↓ absorção

7. IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PROVOCADAS PELOS ALIMENTOS NO TGI, NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Fármaco	Aconselhamento		Efeito TGI	Consequência
	Evitar	Promover		
	Inibidores OATP2B1			
Ezetimibe		Inibidores MRP2		↑ absorção
	Alho			↓ absorção
Fenitoína		Administrar às refeições	↑ secreção ácidos biliares	↑ solubilidade;
		Inibidores Gp-P		↑ absorção
Fexofenadina		Inibidores Gp-P; Inibidore MRP2		↑ absorção
	Inibidores OATP1A2; Inibidores OATP2B1			↓ absorção
Fluoroquinolonas	Alho			↓ absorção
Furosemida		Inibidores Gp-P; Inibidores MRP2		
Glibenclamida		Inibidores Gp-P		↑ absorção
	Inibidores OATP2B1			↓ absorção
Griseofulvina		Alimentos ricos em lípidos	↑ da secreção de sais biliares	↑ absorção

Fármaco	Aconselhamento		Efeito TGI	Consequência
	Evitar	Promover		
Halofantrina	Alimentos ricos em lípidos	Jejum	↑ da secreção de sais biliares	Risco de toxicidade
Hidrocortisona		Inibidores Gp-P		↑ absorção
Hidroclorotiazida		Administrar às refeições; Inibidores Gp-P	↑ esvaziamento gástrico	↑ solubilidade; ↑ absorção
IECA	Inibidores PEPT1; Inibidores OATP1A2			↓ absorção
Indinavir		Inibidores MRP1		↑ absorção
Inibidores da renina	Inibidores PEPT1			↓ absorção
Isoniazida	Alimentos que diminuem o pH gástrico		pH gástrico mais ácido	↓ solubilidade
Itraconazol	Não administrar às refeições		↑ pH	↓ solubilidade
L-Dopa	Não administrar às refeições		↑ esvaziamento gástrico; > permanência a pH baixo	Inativação do fármaco; Falha terapêutica
	Inibidores PEPT1			↓ absorção

7. IMPACTO DAS ALTERAÇÕES PROVOCADAS PELOS ALIMENTOS NO TGI, NA ABSORÇÃO DOS FÁRMACOS

Fármaco	Aconselhamento		Efeito TGI	Consequência
	Evitar	Promover		
Loperamida		Inibidores Gp-P		↑ absorção
Losartan		Inibidores Gp-P; Inibidores MRP2		↑ absorção
Lovastatina	Alimentos ricos em fibra		↑ motilidade intestinal	↓ absorção
Macrólidos	Alho			↓ absorção
Metotrexato		Inibidores Gp-P; Inibidores MRP2; Inibidores MRP1		↑ absorção
	Alho			↓ absorção
Nitrofurantoína		Alimentos ricos em fibra ou lípidos	↑ esvaziamento gástrico	↑ solubilidade; ↑ absorção
	Alho			↓ absorção
Penicilina V	Não administrar às refeições	Administrar com água	↑ dissolução em meio ácido	↑ absorção
Pravastatina	Alimentos ricos em fibra		↑ motilidade intestinal	↓ absorção
		Inibidores MRP2		↑ absorção

Fármaco	Aconselhamento		Efeito TGI	Consequência
	Evitar	Promover		
Rivaroxabano		Administrar às refeições	↑ tempo de esvaziamento gástrico	↑ solubilidade; ↑ absorção
Rosuvastatina	Alho			↓ absorção
Saquinavir		Administrar às refeições	pH gástrico menos ácido	↑ solubilidade
Sinvastatina	Alimentos ricos em fibra		↑ motilidade intestinal	↓ absorção
Tetraciclina	Alho			↓ absorção
Valaciclovir	Inibidores PEPT1			↓ absorção
Valsartan		Inibidores Gp-P; Inibidores MRP2		↑ absorção

8. CONCLUSÃO

A digestão dos alimentos, por si só, altera o normal funcionamento do nosso TGI e são essas alterações que poderão ser benéficas, ou não, para a absorção dos fármacos.

A absorção dos alimentos e dos fármacos administrados por via oral ocorre, maioritariamente, ao nível do intestino, pressupondo a ocorrência de interações entre ambos. Trata-se, ainda, de um tema pouco estudado, mas que tem vindo a ser explorado.

Alterações ao nível do pH gástrico, do esvaziamento do conteúdo gástrico, da motilidade intestinal, da secreção biliar, do volume dos fluidos e viscosidade destes e dos transportadores, ocorrem como resposta à presença de alimentos no TGI.

O modo de confeção dos alimentos, assim como o seu cultivo têm influência na sua composição e, portanto, o impacto destes no TGI é variável.

Alimentos ricos em proteínas que sejam grelhados, com recurso a combustível fóssil, tornam-se prejudiciais para a saúde do Homem devido aos compostos cancerígenos que se formam, a determinada temperatura, e que se depositam à superfície do alimento, como é o caso dos PAH. Estes compostos são especialmente preocupantes pois interagem com os fármacos, ao nível do seu transporte membranar.

No transporte de fármacos por transportadores de efluxo, é vantajosa a administração dos seus substratos com inibidores destes, pois se a função de transporte for inibida, no caso dos fármacos de classe II, estes têm mais tempo para se dissolverem nos fluidos e, por fim, podem atravessar as membranas na concentração adequada, surtindo o efeito desejado. Caso estejamos perante um substrato, pertencente à classe II, comum ao Gp-P e ao CYP3A4, é vantajoso inibir ambos de forma a que a fração de fármaco absorvida produza o efeito terapêutico desejado. Para tal, a dieta do doente tem um papel importante na absorção oral de fármacos, pois muitos nutrientes atuam como inibidores ou indutores de ambos.

Nos últimos anos tem aumentado o consumo de fármacos anti-dislipidémicos no nosso país. Uma alimentação rica em fibras diminui o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal, não estando aconselhada a ingestão de alimentos com elevado teor em fibras em indivíduos que tomam lovastatina, pravastatina e sinvastatina. Caso o doente faça rosuvastatina, este deverá ter especial atenção ao consumo de alho, devido a este alimento induzir o transportador de efluxo (BCRP/ABCG2) e diminuir a absorção deste fármaco, podendo comprometer a terapêutica. Por outro lado, o consumo moderado de

inibidores do transportador MRP2/ABCC2 (transportador de efluxo) é vantajoso para doentes que façam terapêutica com atorvastatina ou pravastatina.

Dependendo do fármaco, há casos em que é aconselhado ingerir-se alimentos ricos em gorduras (e.g. griseofulvina) e outros em que é de todo desaconselhado (e.g. halofantrina) devido ao risco de toxicidade. Os lípidos estão associados ao aumento da secreção de ácidos biliares, o que se traduz num aumento da absorção de fármacos com propriedades lipofílicas, retardam o esvaziamento gástrico, podendo prejudicar a farmacocinética de fármacos como a digoxina. O aumento de pH gástrico, resultante da ingestão de lípidos, dificulta a solubilidade de fármacos que sejam bases fracas, porém, bases em pH mais alcalino estão mais apolares, facilitando a sua difusão através da membrana.

Por vezes o efeito pós-prandial não tem impacto negativo na absorção do fármaco, simplesmente atrasa o processo absorptivo e o efeito terapêutico, e a toma concomitante com alimentos é obrigatória. É o caso dos AINE: estes devem ser administrados com alimentos devido a irritarem a mucosa gástrica, mesmo que tal possa representar um atraso na absorção.

Os farmacêuticos, como profissionais responsáveis pelos medicamentos, no ato da dispensa devem saber o que aconselhar a cada utente e estarem sempre prontos a responder a qualquer questão que por ele seja colocada. No âmbito do impacto dos alimentos na absorção de medicamentos administrados por via oral, é importante que o farmacêutico faça uma dispensa aconselhada e pormenorizada. Para tal, o conhecimento das interações entre alimentos e fármacos é uma prioridade para o profissional de saúde, principalmente se este trabalhar no âmbito de farmácia comunitária, pois cada vez mais o utente procura primeiro estes espaços de saúde para se aconselhar e assim, é possível reduzir estes efeitos e possíveis insucessos terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*. <http://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Balimane, P. V., Chong, S., & Morrison, R. a. (2000). Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(1), 301–312. [http://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00113-1](http://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00113-1)
- Barta, C. a, Sachs-Barrable, K., Feng, F., & Wasan, K. M. (2008). Effects of monoglycerides on P-glycoprotein: modulation of the activity and expression in Caco-2 cell monolayers. *Molecular Pharmaceutics*, 5(5), 863–75. <http://doi.org/10.1021/mp800050q>
- Benet, L. Z. (2009). Predicting Drug Disposition via Application of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 106(3), 162–167. <http://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00498.x>
- Benet, L. Z., Broccatelli, F., & Oprea, T. I. (2011). BDDCS Applied to Over 900 Drugs. *The AAPS Journal*, 13(4), 519–547. <http://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>
- Bhardwaj, R. K., Glaeser, H., Becquemont, L., Klotz, U., Gupta, S. K., & Fromm, M. F. (2002). Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(2), 645–650. <http://doi.org/10.1124/jpet.102.034728>
- Borovicka, J., Schwizer, W., Guttman, G., Hartmann, D., Kosinski, M., Wastiel, C., ... Fried, M. (2000). Role of lipase in the regulation of postprandial gastric acid secretion and emptying of fat in humans: a study with orlistat, a highly specific lipase inhibitor. *Gut*, 46(March 2009), 774–781. <http://doi.org/10.1136/gut.46.6.774>
- Bushra, R., Aslam, N., & Khan, A. Y. (2011). Food-drug interactions. *Oman Medical Journal*, 26(2), 77–83. <http://doi.org/10.5001/omj.2011.21>
- Bushra, Rabia; Aslam, Nousheen; Arshad, Y. K. (2011). Food-Drug Interactions, 26(2), 77–83.
- Campas-Baypoli, O. N., Bueno-Solano, C., Martínez-Ibarra, D. M., Camacho-Gil, F., Villa-Lerma, A. G., Rodríguez-Núñez, J. R., ... Sánchez-Machado, D. I. (2009). Sulforaphane (1-isothiocyanato-4-(methylsulfinyl)-butane) content in cruciferous vegetables. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 59(1), 95–100.
- Chen, M., & Yu, L. (2009). The use of drug metabolism for prediction of intestinal permeability, (1), 413–420.
- Clarysse, S., Psachoulias, D., Brouwers, J., Tack, J., Annaert, P., Duchateau, G., ... Augustijns, P. (2009). Postprandial changes in solubilizing capacity of human

- intestinal fluids for BCS class II drugs. *Pharm Res*, 26(6), 1456–1466. <http://doi.org/10.1007/s11095-009-9857-7>
- Clegg, M. E., Pratt, M., Markey, O., Shafat, A., & Henry, C. J. K. (2012). Addition of different fats to a carbohydrate food: Impact on gastric emptying, glycaemic and satiety responses and comparison with in vitro digestion. *Food Research International*, 48(1), 91–97. <http://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.02.019>
- Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT. (2014). Boletim terapêutico, 1–6.
- Custodio, J. M., Wu, C.-Y., & Benet, L. Z. (2008). Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), 717–733. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.043>
- Eddershaw, P., Beresford, A., & Bayliss, M. (2000). ADME/PK as part of a rational approach to drug discovery. *Drug Discovery Today*, 5(9), 409–414. [http://doi.org/S1359-6446\(00\)01540-3](http://doi.org/S1359-6446(00)01540-3) [pii]
- EMA. (2010). Guideline on the investigation of bioequivalence. *European Medicines Agency*, 1(January), 1–27. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:GUIDELINE+ON+THE+INVESTIGATION+OF+BIOEQUIVALENCE#0>
- Estudante, M., Morais, J. G., Soveral, G., & Benet, L. Z. (2013). Intestinal drug transporters: An overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(10), 1340–1356. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.042>
- Farhadian, A., Jinap, S., Abas, F., & Sakar, Z. I. (2010). Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in grilled meat. *Food Control*, 21(5), 606–610. <http://doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.09.002>
- FDA. (2000). Guidance for Industry, Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. *Washington DC: US Department of Health and Human Services*, (May 2015), 1–2. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidance+for+Industry+Waiver+of+In+Vivo+Bioavailability+and+bioequivalence+studies#0>
- Ferreira, I., & Pinho, O. (2008). Contaminantes Alimentares Resultantes do Processamento Térmico. *Segurança E Qualidade Alimentar*.
- Fleisher, D., Li, C., Zhou, Y., Pao, L. H., & Karim, a. (1999). Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 36(3), 233–254. <http://doi.org/10.2165/00003088-199936030-00004>
- Fleisher, D., Sweet, B., & Parekh, A. (2004). Drug absorption with food. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, 209–241. <http://doi.org/10.1007/978-1-60327-362-6>

- Foster, B. C., Foster, M. S., Vandenhoeck, S., Krantis, a, Budzinski, J. W., Arnason, J. T., ... Choudri, S. (2001). An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 176–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466175>
- Franchini, B., Rodrigues, S., Graça, P., & Vaz de Almeida, M. (2004). A nova Roda dos Alimentos. . . um guia para a escolha alimentar diária! *Nutricias*, 4, 55–56.
- Genser, D. (2008). Food and drug interaction: Consequences for the nutrition/health status. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 52(SUPPL. 1), 29–32. <http://doi.org/10.1159/000115345>
- Gervasio, J. M. (2004). Drug-Induced Changes to Nutritional Status. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*, 243–250. <http://doi.org/10.1007/978-1-60327-362-6>
- Giacomini, K. M., Huang, S.-M. M., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L. R., Chu, X., ... Wah Yee, S. (2010). Membrane transporters in drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(3), 215–236. <http://doi.org/10.1038/nrd3028>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica*.
- Hellström, P. M., Grybäck, P., & Jacobsson, H. (2006). The physiology of gastric emptying. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 20(3), 397–407. <http://doi.org/10.1016/j.bpa.2006.02.002>
- Hertog, M. G., Hollman, P. C., & van de Putte, B. (1993). Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 41(0), 1242–1246. <http://doi.org/10.1021/jf00032a015>
- Ho, P. C., Saville, D. J., & Wanwimolruk, S. (2001). Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 217–227.
- Hollman, P., & Katan, M. (1997). Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 51(8), 305–310. [http://doi.org/10.1016/S0753-3322\(97\)88045-6](http://doi.org/10.1016/S0753-3322(97)88045-6)
- Hörter, D., & Dressman, J. B. (1997). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25(1), 3–14. [http://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00487-5](http://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00487-5)
- Hunt, R. H., Camilleri, M., Crowe, S. E., El-Omar, E. M., Fox, J. G., Kuipers, E. J., ... Tack, J. (2015). The stomach in health and disease. *Gut*, [gutjnl-2014-307595](http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595). <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595>
- Infarmed. (2007). Resumo das características do medicamento - Zentel, 14.

- Infarmed. (2012). RCM-Resumo das características do medicamento, Ciclosporina Generis 25,50,100mg Cápsulas moles, 19.
- Ishida, K., Fukao, M., Watanabe, H., Taguchi, M., Miyawaki, T., Matsukura, H., ... Hashimoto, Y. (2013). Effect of Salt Intake on Bioavailability of Mizoribine in Healthy Japanese Males. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28(1), 75–80. <http://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-NT-043>
- Jin, M.-J., & Han, H.-K. (2010). Effect of Piperine, a Major Component of Black Pepper, on the Intestinal Absorption of Fexofenadine and Its Implication on Food-Drug Interaction. *Journal of Food Science*, 75(3), H93–H96. <http://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01542.x>
- Keller, J., & Layer, P. (2005). Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*, 54 Suppl 6, vi1–i28. <http://doi.org/10.1136/gut.2005.065946>
- Khadra, I., Zhou, Z., Dunn, C., Wilson, C. G., & Halbert, G. (2015). Statistical investigation of simulated intestinal fluid composition on the equilibrium solubility of biopharmaceutics classification system class II drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 67, 65–75. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.10.019>
- Kindersley, D. (2007). Mouth. Retrieved from <http://www.factmonster.com/dk/encyclopedia/mouth.html>
- Kitamura, Y., Kusuhara, H., & Sugiyama, Y. (2010). Basolateral Efflux Mediated by Multidrug Resistance-Associated Protein 3 (Mrp3/Abcc3) Facilitates Intestinal Absorption of Folates in Mouse. *Pharmaceutical Research*, 27(4), 665–672. <http://doi.org/10.1007/s11095-009-0047-4>
- Kubitza, D., Becka, M., Zuehlsdorf, M., & Mueck, W. (2006). Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 46(5), 549–558. <http://doi.org/10.1177/0091270006286904>
- Lambert, J. G. (2006). Pancreas. Retrieved from <http://www.healthcentral.com/diabetes/encyclopedia/pancreas-4010458/>
- Lennernas, H. (2007). *Intestinal permeability and its relevance for absorption and elimination*. *Xenobiotica* (Vol. 37). <http://doi.org/10.1080/00498250701704819>
- Leslie, E. M., Mao, Q., Oleschuk, C. J., Deeley, R. G., & Cole, S. P. (2001). P.Modulation of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) transport and atpase activities by interaction with dietary flavonoids. *Molecular Pharmacology*, 59(5), 1171–1180. <http://doi.org/10.1124/mol.59.5.1171>
- Lourenço, R. (2001). Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition*, 20(2), 187–193. <http://doi.org/10.1054/clnu.2000.0155>

- Macheras, P., & Karalis, V. (2014). A non-binary biopharmaceutical classification of drugs: The ABΓ system. *International Journal of Pharmaceutics*, 464(1-2), 85–90. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.022>
- Mann, J., Cummings, J. H., Englyst, H. N., Key, T., Liu, S., Riccardi, G., ... Wiseman, M. (2007). FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61 Suppl 1, S132–S137. <http://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602943>
- Matsson, P., Fenu, L. a., Lundquist, P., Wiśniewski, J. R., Kansy, M., & Artursson, P. (2015). Quantifying the impact of transporters on cellular drug permeability. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), 255–262. <http://doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.009>
- Mayo clinic. (2015). Gastrointestinal tract. Retrieved from <http://www.mayoclinic.org/gastrointestinal-tract/img-20007468>
- Monteiro, C. a., Moubarac, J.-C., Cannon, G., Ng, S. W., & Popkin, B. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Reviews*, 14(November), 21–28. <http://doi.org/10.1111/obr.12107>
- Morris, M. E., & Zhang, S. (2006). Flavonoid–drug interactions: Effects of flavonoids on ABC transporters. *Life Sciences*, 78(18), 2116–2130. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.003>
- Nigam, S. K. (2014). What do drug transporters really do? *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(1), 29–44. <http://doi.org/10.1038/nrd4461>
- Patil, U. K., Singh, A., & Chakraborty, A. K. (2011). Role of Piperine As A Bioavailability Enhancer. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*, 4(October), 16–23.
- Perez de la Cruz Moreno, M., Oth, M., Deferme, S., Lammert, F., Tack, J., Dressman, J., & Augustijns, P. (2006). Characterization of fasted-state human intestinal fluids collected from duodenum and jejunum. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(8), 1079–1089. <http://doi.org/10.1211/jpp.58.8.0009>
- Porter, C. J. H., Trevaskis, N. L., & Charman, W. N. (2007). Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 6(3), 231–248. <http://doi.org/10.1038/nrd2197>
- Rainsford, K. D., & Bjarnason, I. (2012). NSAIDs: take with food or after fasting? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(4), 465–469. <http://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01406.x>
- Ramesh, A., Walker, S., Hood, D., Guillén, M., Schneider, K., & Weyand, E. (2004). Bioavailability and Risk Assessment of Orally Ingested Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *International Journal of Toxicology* (Vol. 23). <http://doi.org/10.1080/10915810490517063>

- Roberts, M. S., Magnusson, B. M., Burczynski, F. J., & Weiss, M. (2002). Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, *41*(10), 751–790. <http://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00005>
- Rosato, F. E. (2004). Nutrient Disposition and Response, 69–80.
- Ross, S. a, Ziska, D. S., Zhao, K., & ElSohly, M. a. (2000). Variance of common flavonoids by brand of grapefruit juice. *Fitoterapia*, *71*(2), 154–61. [http://doi.org/10.1016/S0367-326X\(99\)00131-8](http://doi.org/10.1016/S0367-326X(99)00131-8)
- Santos, L., & Ramos, F. (2005). Interação alimento-medicamento. *Boletim Do CIM, Ordem Dos Farmacêuticos*, 1, 2. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Interac??o+alimento+-+medicamento#0\nhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Interac??o+alimento-medicamento#0>
- Savary-auzeloux, I., Mosoni, L., Rémond, D., Dardevet, D., & Boirie, Y. (2014). Protein Digestion , Absorption and Metabolism, (September 2015), 1–21.
- Schmidt, Lars E.; Dalhof, K. (2002). *Food-drug interactions*. *Drugs*.
- Seeley, R. R. ., Stephens, Trent, D. ., & Tate, P. (2003). *Anatomia & Fisiologia* (6ª ed.).
- Shimizu, M. (1999). Modulation of intestinal functions by food substances. *Nahrung*, *43*(3), 154–158. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3803\(19990601\)43:3<154::AID-FOOD154>3.0.CO;2-A](http://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3803(19990601)43:3<154::AID-FOOD154>3.0.CO;2-A)
- Shugarts, S., & Benet, L. Z. (2009). The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. *Pharmaceutical Research*, *26*(9), 2039–2054. <http://doi.org/10.1007/s11095-009-9924-0>
- Simonian, H. P., Vo, L., Doma, S., Fisher, R. S., & Parkman, H. P. (2005). Regional Postprandial Differences in pH Within the Stomach and Gastroesophageal Junction. *Digestive Diseases and Sciences*, *50*(12), 2276–2285. <http://doi.org/10.1007/s10620-005-3048-0>
- Stenberg, P., Bergström, C. a S., Luthman, K., & Artursson, P. (2002). Theoretical predictions of drug absorption in drug discovery and development. *Clinical Pharmacokinetics*, *41*(11), 877–899.
- Viegas, O., Novo, P., Pinto, E., Pinho, O., & Ferreira, I. M. P. L. V. O. (2012). Effect of charcoal types and grilling conditions on formation of heterocyclic aromatic amines (HAs) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in grilled muscle foods. *Food and Chemical Toxicology*, *50*(6), 2128–2134. <http://doi.org/10.1016/j.fct.2012.03.051>

- Westerterp-Plantenga, M., Diepvens, K., Joosen, a. M. C. P., Bérubé-Parent, S., & Tremblay, A. (2006). Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiology and Behavior*, 89(1), 85–91. <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.01.027>
- World Health Organization. (2012). Guideline: Sodium intake for adults and children, 1–56.
- Wu, C.-Y., & Benet, L. Z. (2005). Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharmaceutical Research*, 22(1), 11–23. <http://doi.org/10.1007/s11095-004-9004-4>
- Wunderlich, S. M., & Piemonte, J. (2012). Handbook of Drug Interactions, 479–497. <http://doi.org/10.1007/978-1-61779-222-9>
- Yang, S.-Y., Tsai, S.-Y., Hou, Y.-C., & Chao, P.-D. L. (2012). Inductive modulation on P-glycoprotein and cytochrome 3A by resveratrol, a constituent of grapes. *Food Chemistry*, 133(3), 683–688. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.01.069>
- Yasuji, T., Kondo, H., & Sako, K. (2012). The effect of food on the oral bioavailability of drugs: a review of current developments and pharmaceutical technologies for pharmacokinetic control. *Therapeutic Delivery*, 3(1), 81–90. <http://doi.org/10.4155/tde.11.142>
- You, G., & Morris, M. E. (2006). Overview of Drug Transporter Families. *Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition*, 1–10. <http://doi.org/10.1002/9780470140505.ch1>
- Zhang, Y., & Benet, L. Z. (2001). The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(3), 159–168. <http://doi.org/10.2165/00003088-200140030-00002>