

Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos

Fruit juices influence in the bioavailability and half-life of drugs

Rosane Maria Salvi¹, Caroline de Oliveira Riella², Cristine Saldanha Souto²,
Juliana Krunitzki Bueno², Rosane Ramos Guimarães², Carolina Mariante de Abreu³

RESUMO

Introdução: A administração de medicamentos juntamente com sucos de frutas pode determinar variações na farmacocinética e farmacodinâmica, comprometendo a biodisponibilidade e meia-vida dos compostos envolvidos.

Objetivo: Verificar e classificar informações sobre ocorrências de interações que resultam da co-administração de medicamentos e sucos de frutas.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma revisão na literatura a cerca do tema proposto. Os dados sobre interações foram obtidos de pesquisa em diferentes bancos de dados e livros relacionados, realizada no período de 2008/2009. O método utilizado no estudo incluiu a análise de informações obtidas a partir de bases de dados como PUBMED, SCIELO, BDENF, BBO e *natural medicine comprehensive database*, sendo que os descritores utilizados consistiram em: interações, *interactions*, sucos de frutas, *fruit juice*, CYP 450, P-glicoproteínas e OATP (*organic anion transporter polypeptide*).

Resultados: Ficou evidente a existência de um número significativo de interações, identificadas a partir de estudos experimentais, casos-controle e relatos de caso. Referências sobre agravamento de um efeito ou ineficácia terapêutica, decorrentes da associação de fármacos com sucos de frutas, foram citadas por diversos autores.

Conclusão: O estudo evidenciou que interações entre sucos de laranja e toranja consistem nas ocorrências mais comumente citadas, muitas vezes responsáveis por variações sobre a biodisponibilidade e meia-vida de fármacos o que, em última instância, determina variações na resposta terapêutica.

Palavras-chave: Interações; suco de fruta; sistema enzimático do Citocromo P-450; glicoproteínas-P.

ABSTRACT

Introduction: Administering medications together with fruit juice may lead to pharmacokinetic and pharmacodynamic variations with repercussions on the bioavailability and half life of the associated compounds.

Objective: To verify and classify information about the occurrence of interactions involving the co-administration of medications and fruit juices.

Materials and Methods: A literature review on the topic proposed was performed. Data on interactions were obtained from research performed in different databases and related books during 2008/2009. The method used in the study included analysis of information obtained from databases such as PUBMED, SCIELO, BDENF, BBO and *natural medicine comprehensive database*, and the descriptors used consisted of: *interactions*, *fruit juice*, CYP 450, P-glycoproteins and OATP (*organic anion transporter polypeptide*).

Results: The existence of a significant number of interactions became clear, identified in experimental studies, case-control and case reports. References on the worsening of an effect or therapeutic inefficacy, resulting from the association of drugs with fruit juice, were mentioned by several authors.

Conclusion: The study showed that interactions involving orange and grapefruit juice are the most commonly mentioned occurrences, often responsible for repercussions on the bioavailability and half life of drugs, which, ultimately, determines variations in the therapeutic response.

Keywords: *Interactions; juices; cytochrome P-450 enzyme system; P-Glycoproteins.*

¹Médica. Doutora Ciências Biológicas (UFRGS). Professora Adjunta da Faculdade de Biociências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

²Nutricionistas. PUCRS.

³Médica. Doutora em Pneumologia. PUCRS.

INTRODUÇÃO

Sucos de frutas frequentemente são utilizados como veículo na administração de medicamentos. Entretanto, a ingestão simultânea destes pode ser responsável por alteração no efeito do fármaco presente na associação. Grande parte destas situações resulta em interferência na farmacocinética, sendo representada por variações na biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos envolvidos. Os mecanismos apontados consistem na inibição e indução das enzimas transportadoras de mucosa, como P-glicoproteínas e OATP (*organic anion transporter polypeptide*) e por modificações sobre a atividade das isoenzimas do citocromo P- 450 (CYP), localizadas nos enterócitos intestinais e fígado¹⁻⁴.

Informações referentes a efeitos de interações entre sucos e medicamentos são divulgadas de forma sistemática, algumas delas acompanhadas por interferência na resposta terapêutica. Bailey, Dresser e Bend¹⁶ foram responsáveis pelos primeiros relatos onde foi observado aumento substancial da AUC (*área under the curve*) dos bloqueadores de canais de cálcio (felodipina e diltiazem) quando do uso simultâneo com suco de toranja (*grape fruit*), respectivamente em 18% e 34%. A partir desta constatação, novos achados de interações, em avaliações *in vivo* e *in vitro*, foram publicados.

Os mecanismos farmacocinéticos envolvidos nas interações entre sucos e medicamentos são responsáveis por variações sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos fármacos e podem, resumidamente, ser expressos por: a) interferência sobre a atividade das enzimas hepáticas do CYP 450; b) mudanças sobre a expressão de isoenzimas intestinais envolvidas no metabolismo de primeira passagem dos medicamentos; c) quelação do medicamento e d) alterações sobre atividade de enzimas transportadoras de membrana, como OATP e P- glicoproteínas (P-gp).

Estudos voltados ao papel dos transportadores de mucosa tem sido foco crescente de investigação^{2,5-7}. Existem evidências de que a P-gp é responsável pelo transporte ativo de uma grande variedade de compostos exógenos, através das membranas do intestino, túbulos proximais renais, cérebro e testículos. A P-gp intestinal impede que alguns medicamentos alcancem a

circulação sistêmica e, ao mesmo tempo, remove outros desta, muitas vezes atuando em combinação com as isoenzimas CYP 3A4, responsáveis pela oxidação de agentes exógenos.

Conforme descrito, o objetivo do presente estudo se volta para a busca e classificação de informações referentes a interações entre medicamentos e sucos de diferentes frutas, com a finalidade de alertar os profissionais da saúde, bem como a comunidade, para este fenômeno, muitas vezes responsável por inadequação da resposta terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo se fundamenta em uma revisão na literatura, realizado no período de 2008 a 2009, onde foram incluídos artigos publicados a partir do ano 2000, nas línguas inglesa e portuguesa. Os dados obtidos, quando o número de ocorrências permitiu, foram dispostos em tabelas, relacionando os achados com os autores envolvidos no estudo. Na busca do referencial teórico, a seleção dos dados foi fundamentada em informações obtidas de relatos de casos, bem como de estudos *in vivo* e *in vitro* e artigos de revisão, totalizando 32 periódicos, os quais seguiram os critérios apontados acima.

No método utilizado no estudo, foi procedida a análise das informações obtidas de bases de dados como PUBMED, SCIELO, BDNF, BBO e *natural medicine comprehensive database*, sendo que os descritores utilizados consistiram em: interações, *interactions*, sucos de frutas, *fruit juice*, CYP 450, P-glicoproteínas, *P-glicoproteins*, OATP e *organic anion transporter polypeptide*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As interações entre sucos e medicamentos nem sempre correspondem a fenômenos que conduzem a repercussões clínicas relevantes. Entretanto, o resultado de algumas associações evidenciou mudança significativa na resposta terapêutica.

Interações envolvendo sucos obtidos a partir de frutas como abacaxi, lima, limão, maçã e melão foram avaliados por diversos autores, conforme expresso na

Tabela 1, onde são descritas ocorrências observadas na prática clínica. A presença de bromelaína no abacaxi foi indicada como responsável por interferências na farmacocinética (variações na absorção) e na farmacodinâmica, onde a atividade antiplaquetária do alcalóide foi responsabilizada por sinergia no efeito anticoagulante, quando da administração de fármacos com igual mecanismo⁹.

Em relação aos sucos de lima, a inibição das enzimas do CYP 3A4 promovida por estes compostos poderia, teoricamente, elevar os níveis plasmáticos dos substratos desta isoenzima como ciclosporina, indinavir, ritonavir, saquinavir, lovastatina, eritromicina e claritromicina, entre outros¹⁶. Foi apontado, igualmente, que o suco de lima elevaria o efeito de fotossensibilização quando utilizado em associação com tetraciclina e sulfas, devido à sinergia de efeito adverso¹⁷.

Estudos conduzidos por Dresser et al.¹⁸ e Farkas et al.¹² evidenciaram redução de aproximadamente 30% da AUC de fexofenadina, quando este fármaco foi administrado juntamente com suco de maçã. Como mecanismo responsável pela interação, os autores sugeriram que a presença do suco promoveria inibição do transporte realizado pela OATP intestinal^{12,18}. Em pesquisa subsequente, realizada por Farkas et al.¹², foi detectada inibição do CYP 3A4, efeito apontado pelo autor como igualmente responsável pela interação deste suco com medicamentos.

Altman et al.²⁰ observou, em humanos, que uma fração ativa isolada do extrato aquoso de melão, promoveu a inibição da agregação plaquetária. Este efeito, teoricamente, poderia resultar em sinergia com outros fármacos anticoagulantes, elevando o risco de sangramento, conforme descrito na Tabela 1.

Estudos *in vitro* e *in vivo* apontam para a interferência do suco de laranja sobre P-glicoproteínas transportadoras de mucosa, sendo relatada redução na biodisponibilidade de fármacos como fexofenadina, celiprolol e atenolol, entre outros. Entretanto, outros autores citam mecanismos distintos como responsáveis pela interação entre suco de laranja e medicamentos, sendo estes expressos na Tabela 2, onde são identificadas variações na biodisponibilidade dos fármacos envolvidos na associação.

Da mesma forma, o suco de toranja tem sido implicado em um número significativo de interações medicamentosas, envolvendo diferentes mecanismos relacionados às isoenzimas do CYP 450, bem como com interferências sobre enzimas transportadoras de mucosa (Tabela 3).

Compostos presentes no suco podem promover inibição da expressão de isoenzimas intestinais (CYP 3A4), levando a um decréscimo da primeira passagem do metabolismo e, conseqüentemente, aumentando a biodisponibilidade oral de fármacos substratos. O nível de comprometimento enzimático é variável, sendo descritas situações em que a redução da expressão

TABELA 1 - Exemplos de interações entre diferentes sucos e medicamentos, com possíveis repercussões na resposta terapêutica.

Suco	Fármaco	Resultado
Abacaxi	Amoxicilina	↑ concentração plasmática do fármaco
	Tetraciclina	↑ absorção do fármaco
Lima / Limão	Substratos do CYP 450	↑ concentração plasmática do fármaco
	Fármacos fotossensibilizantes	Sinergia no efeito de fotossensibilização
Maçã	Fexofenadina	↓ AUC (30%)
Melão	Anticoagulantes	Sinergia no efeito anticoagulante

Fonte: As autoras (2009)

Legenda: AUC: *área under the curve*; (↑): aumento; (↓): redução

TABELA 2 - Exemplos de interações entre suco de laranja e medicamentos, com possíveis repercussões na resposta terapêutica.

Fármaco	Mecanismo	Resultado	Autor(es)
Antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina)	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Antifúngicos (cetoconazol, itraconazol)	substrato da P-glicoproteína	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Bloqueadores B1			
Atenolol	Inibição da atividade de P-glicoproteínas; Inibição da OATP (?)	↓ CP	Lilja et al. (2005) ¹¹ ; Farkas et al. (2008) ¹²
Celiprolol	inibição da OATP-B intestinal	↓ AUC (40%)	
Bloqueadores de canais de cálcio (diltiazem, verapamil)	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Ciclosporina	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Corticosteróides	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Eritromicina	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Fexofenadina	inibição OATP-B intestinal	↓ AUC (30%)	Lilja et al. (2005) ¹¹ ; Farkas et al. (2008) ¹²
Glibenclamida	inibição OATP-B intestinal	↓ B	Satoh et al. (2005) ⁵
Inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir)	substrato P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Ivermectina	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Vanapalli et al. (2003) ¹³
Pravastatina	interferência na atividade de P-glicoproteínas; interferência na OATP (?)	↑ B	Koitaishi et al. (2006) ¹⁴
Quimioterápicos (etoposido, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vindesina)	interferência na atividade de P-glicoproteínas; OATP (?)	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Quinidina	interferência na atividade de P-glicoproteínas	↓ B	Lilja et al. (2005) ¹¹
Quinolonas	?	↓ B	Huang, Lesko (2004) ¹⁵

Fonte: As autoras (2009)

Legenda: (?): mecanismo ainda não-definido; AUC: *area under the curve*; B: Biodisponibilidade; CP: Concentração Plasmática; (↑): aumento; (↓): redução

TABELA 3 - Exemplos de interações possíveis entre o suco de toranja (*grapefruit*) e medicamentos, apontadas na literatura, resultando em modificações na biodisponibilidade e/ou concentração plasmática de fármacos.

Fármaco	Interferência na B ou CP	Resultado possível	Autor(es)
Amiodarona	↑ B	arritmias cardíacas	Kiani; Imam (2007) ⁶ ; Farkas (2008) ¹² ; Maskalyk (2002) ²¹
Amlodipina	↑ B	taquicardia, hipotensão	Josefsson; Ahlner (2002) ²² ; Maskalyk (2002) ²¹ ; Fuhr et al. (2002) ²³
Atorvastatina	↑ B	miopatia, cefaléia, rabdomiólise	Maskalyk (2002) ²¹
Buspirona	↑ B	redução na performance psicomotora	Farkas; Greenblatt (2008) ¹² ; Maskalyk (2002) ²¹ ; Lilja et al. (1998) ²⁴
Carbamazepina	↑ B	sonolência, ataxia, náuseas	Maskalyk (2002) ²¹
Cafeína	↑ B	redução da depuração da cafeína	Natural (2007) ²⁵
Carvedilol	↑ B	possível bradicardia, hipotensão	Maskalyk (2002) ²¹
Cerivastatina	↑ B	miopatia, cefaléia, rabdomiólise	Maskalyk (2002) ²¹
Ciclosporina	↑ B	aumento da disfunção hepatorenal	Schwarz et al. (2006) ²⁶ ; Farkas (2008) ¹²
Clomipramina	↑ CP	sonolência, depressão respiratória	Maskalyk (2002) ²¹
Corticosteróides	↑ B	monitorar possíveis efeitos adversos	Maskalyk (2002) ²¹
Dextrometorfano	↑ CP	aumento no risco efeitos adversos	DiMarco et al. (2002) ²⁷
Diazepam	↑ B	aumento no risco de sedação	Ozdemir et al. (1998) ²⁸
Diltiazem	↑ B	monitorar possíveis efeitos adversos	Fuhr et al. (2002) ²³
Escopolamina	↑ B e ↑ CP	monitorar possíveis efeitos adversos	Ebert et al. (2000) ²⁹
Etoposídeo	↑ B e ↑ CP	monitorar possíveis efeitos adversos	Reif et al. (2002) ³⁰
Felodipina	↑ B	taquicardia	Schmiedlin-Ren et al. (1997) ³¹
Fexofenadina	↓ B e CP	monitorar efeitos terapêuticos	Dresser et al. (2002) ¹⁸
Lovastatina	↑ B	miopatia, cefaléia, rabdomiólise	Maskalyk (2002) ²¹
Metadona	↑ B	depressão respiratória, hipotensão	Maskalyk (2002) ²¹
Midazolam	↑ B	aumento no risco de sedação	Ozdemir et al. (1998) ²⁸
Nicardipina	↑ B	monitorar possíveis efeitos adversos	Fuhr et al. (2002) ²³
Nifedipina	↑ B	taquicardia	Maskalyk (2002) ²¹ ; Fuhr et al. (2002) ²³
Nimoldipina	↑ B	taquicardia	Maskalyk (2002) ²¹ ; Fuhr et al. (2002) ²³
Omeprazol	↑ CP	monitorar possíveis efeitos adversos	Unger; Frank (2004) ³²
Pravastatina	↑ B	miopatia, cefaléia, rabdomiólise	Natural (2007) ²⁵
Saquinavir	↑ B	monitorar possíveis efeitos adversos	Maskalyk (2002) ²¹
Sildenafil	↑ B	cefaléia, rubor, dispepsia	Maskalyk (2002) ²¹
Sinvastatina	↑ B	miopatia, cefaléia, rabdomiólise	Farkas et al. (2008) ¹² ; Natural (2007) ²⁵
Tacrolimus	↑ B	aumento da imunossupressão	Farkas et al. (2008) ¹²
Terfenadina	↑ B	arritmias, prolongamento QT	Maskalyk (2002) ²¹
Triazolam	↑ CP	sedação	Farkas et al. (2008) ¹²
Verapamil	↑ CP	monitorar possíveis efeitos adversos	Fuhr et al. (2002) ²³ ; Unger; Frank (2004) ³²

Fonte: As autoras (2009)

Legenda: B: Biodisponibilidade; CP: Concentração Plasmática; (↑): aumento; (↓): redução.

enzimática persistiu por um período de até 24 horas. Este dado confirma a observação de que a ingestão de toranja e de medicamentos, a intervalos distintos, não evitaria a ocorrência da interação^{6,7}.

Diversos fatores contribuem para alteração do efeito farmacológico, salientando-se a prática da automedicação, prescrição de regimes terapêuticos múltiplos, faixa etária, sexo, co-morbidades e diferenças interindividuais relacionadas a polimorfismos enzimáticos. Estes, por si só, já se constituem em variáveis significativas interferentes na resposta aos medicamentos, podendo ser agravado pela administração simultânea de componentes da dieta. As interações entre fármacos e sucos de frutas permanecem pouco valorizadas por muitos profissionais da saúde e comunidade, submetendo o paciente, em algumas situações, a redução da resposta terapêutica ou agravamento de um efeito adverso. Interações farmacocinéticas, como observadas na atividade de sistemas enzimáticos (CYP 450) bem como sobre as enzimas transportadoras de mucosa (P-glicoproteínas, OATP) demonstraram ser os mecanismos mais comumente presentes nas ocorrências envolvendo estas associações⁴. Embora estudos *in vitro*, fundamentados na medida da AUC e na avaliação da expressão das isoenzimas hepáticas e intestinais, evidenciem a possibilidade de que alguns sucos interfiram na biodisponibilidade e na meia-vida de medicamentos, os mesmos achados não demonstraram promover repercussões clínicas significativas, na mesma intensidade, em humanos. Fatores como dose, concentração, frequência de ingestão, diferentes suscetibilidades enzimáticas (intestinais e hepáticas) aos sucos foram questões indicadas como responsáveis pela disparidade entre os dados obtidos.

Embora estudos *in vitro* fundamentados na AUC e na avaliação da expressão das isoenzimas hepáticas e intestinais evidenciem a possibilidade de que alguns sucos interfiram na farmacocinética de medicamentos, os mesmos achados não demonstraram promover repercussões clínicas significativas em humanos. Fatores como dose, concentração, frequência de ingestão, diferentes suscetibilidades enzimáticas aos sucos foram questões indicadas como responsáveis

pela disparidade dos dados obtidos.

Os achados referentes a repercussões dos sucos de toranja e de laranja, sobre a biodisponibilidade e meia-vida de fármacos, são significativos o bastante para justificar o prosseguimento nos estudos voltados aos fenômenos de interações. Estas ocorrências evidenciaram, em relatos clínicos e estudos *in vivo* e *in vitro*, a possibilidade de culminar em falência terapêutica. Assim, condutas voltadas à educação, no sentido de desestimular esta prática, são pertinentes, uma vez que reduzem a distância, ainda existente, entre a prescrição e o uso racional de medicamentos.

REFERENCIAS

1. Fugh-Berman, A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000 Jan; 355(9198):134-8.
2. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Interações medicamentosas. 2ª ed. Barueri (SP): Manole; 2006.
3. Haller CA. Clinical approach to adverse events and interactions related to herbal and dietary supplements. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44(5):605-10.
4. Salvi, RM, Heuser ED. Interações entre fármacos e fitoterápicos: em busca de uma prescrição racional. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2008.
5. Satoh H, Yamashita F, Tsujimoto M, Murakami H, Koyabu N, Ohtani H et al. Citrus juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos*. 2005 Apr; 33(4):518-23.
6. Kiani J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J*. 2007 Oct; 6:33.
7. Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St John's Wort - and beyond. *Nephrology (Carlton)*. 2008 Jun; 13(4):337-47.
8. Tinozzi, S, Venegoni, A. Effect of bromelain on serum and tissue levels of amoxicillin. *Drug Exptl Clin Res*. 1978; 4(1):39-44.
9. Bush TM, Rayburn KS, Holloway SW, Sanchez-Yamamoto DS, Allen BL, Lam T. Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Altern Ther Health Med*. 2007 Mar-Apr; 13(2):30-5.
10. Bradbrook, ID, Morrison, PJ, Rogers, HJ. The effect of bromelain on the absorption or orally administered tetracycline. *Br J Clin Pharmacol*. 1978; 6(6):552-4.
11. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul; 61(5-6):337-40.
12. Farkas D, Greenblatt DJ. Influence of fruit juices on drug disposition: discrepancies between *in vitro* and clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Apr; 4(4):381-93.
13. Vanapalli SR, Chen Y, Ellingrod, VL, D. Kitzman, Lee Y, Hohl RJ et al. Orange juice decreases the oral bioavailability of ivermectin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 73:94.

14. Koitabashi Y, Kumai T, Matsumoto N, Watanabe M, Sekine S, Yanagida Y, et al. Orange juice increased the bioavailability of pravastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitor, in rats and healthy human subjects. *Life Sci*. 2006 May; 78(24):2852-9.
15. Huang SM, Lesko LJ. Drug-drug, drug-dietary supplement, and drug-citrus fruit and other food interactions: what have we learned? *J Clin Pharmacol*. 2004 Jun; 44(6):559-69.
16. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Jun; 73(6):529-37.
17. Naganuma M, Hirose S, Nakayama Y, Nakajima K, Someya T. A study of the phototoxicity of lemon oil. *Arch Dermatol Res*. 1985; 278(1):31-6.
18. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, Kim RB. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan; 71(1):11-20.
19. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J Ethnopharmacol*. 2001 Dec; 78(2-3):165-70.
20. Altman R, Rouvier J, Weisenberger H. Identification of platelet inhibitor present in the melon (*Cucurbitacea cucumis melo*). *Thromb Haemost*. 1985 Jun 24; 53(3):312-3.
21. Maskalyk J. Grapefruit juice: potential drug interactions. *CMAJ*. 2002 Aug 6; 167(3):279-80.
22. Josefsson M, Ahlner J. Amlodipine and grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Apr; 53(4):405.
23. Fuhr U, Müller-Peltzer H, Kern R, Lopez-Rojas P, Jünemann M, Harder S et al. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Apr; 58(1):45-53.
24. Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Dec; 64(6):655-60.
25. Natural Medicines Comprehensive Database. Jun 2007. [capturado 2009 Jul 27]. Disponível em: <http://www.naturaldatabase.com>.
26. Schwarz UI, Johnston PE, Bailey DG, Kim RB, Mayo G, Milstone A. Impact of citrus soft drinks relative to grapefruit juice on ciclosporin disposition. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Oct; 62(4):485-91.
27. Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP. The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci*. 2002 Jul;71(10):1149-60.
28. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*. 1998 Jan-Mar; 23(1):55-9.
29. Ebert U, Oertel R, Kirch W. Influence of grapefruit juice on scopolamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male and female subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000 Nov; 38(11):523-31.
30. Reif S, Nicolson MC, Bisset D, Reid M, Kloft C, Jaehde U, McLeod HL. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Oct; 58(7):491-4.
31. Schmedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, Thummel KE, Fisher JM, Hollenberg PF, Watkins PB. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. *Drug Metab Dispos*. 1997 Nov; 25(11):1228-33.
32. Unger M, Frank A. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2004; 18(19):2273-81.

Endereço para correspondência:

Prof^ª. Dr^ª. Rosane Salvi
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 12. Bairro Partenon.
Porto Alegre/RS - CEP: 90619-900
Telefone: + 55 51 33434169
E-mail: rosane.salvi@pucrs.br