

# Efeito dos alimentos na biodisponibilidade de medicamentos antirretrovirais: uma revisão sistemática da literatura

## *Effect of food on the bioavailability of antiretroviral drugs: a systematic review of literature*

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of the present study was to identify drug-food interactions in patients on antiretroviral therapy reported in the literature. **Data source:** It is a systematic review that used the databases Medline and LILACS from 1998 until 2012, with the following descriptors: *food and bioavailability of antiretroviral drugs, food and antiretroviral failure, and food and antiretroviral pharmacokinetic*. The search was limited to English, Portuguese and Spanish. **Data synthesis:** Eleven articles were selected, with the design of cohort studies. Of these, six studies were performed in the United States, two in Spain, one in Australia, one in Germany, and one in Switzerland. The assessment of agreement among raters in classifying the quality of the articles showed good agreement ( $k=0.74$ ), this factor being significant ( $p<0.05$ ). None of the studies analyzed was considered as quality A, seven (59.0%) were quality B, and five (41.0%) were quality C. All studies consider the effects of the interaction between food and drug that may result in increase, decrease, delay, or that do not affect drug absorption. Certain components of food, especially fat, are known to significantly affect the absorption of antiretroviral drugs, and adverse effects provided by the drug may result in worsening of treatment adherence. **Conclusions:** Scarce are the prospective studies with quality that have described the association between the interference of food on the bioavailability of antiretroviral drugs, and those who have investigated this association are contradictory. No studies were found that meet more than 80% of the quality criteria set by the Cochrane.

**Keywords:** Acquired immunodeficiency syndrome. Anti-HIV agents. Food. Biological availability.

### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi identificar as interações medicamento-alimento em pacientes em uso de terapia antirretroviral descritas na literatura. **Fonte de dados:** Trata-se de uma revisão sistemática utilizando os bancos de dados Medline e LILACS, no período de 1998 até 2012, com os seguintes descritores: *food and bioavailability of antiretroviral drugs, food and antiretroviral failure and food and antiretroviral pharmacokinetic*. A busca foi restrita aos idiomas inglês, português e espanhol. **Síntese dos dados:** Foram selecionados 11 artigos, tendo como desenho estudos de coorte. Destes, seis estudos foram realizados nos Estados Unidos, dois na Espanha, um na Austrália, um na Alemanha e um na Suíça. A avaliação da concordância entre os avaliadores na classificação da qualidade dos artigos demonstrou boa concordância ( $k=0,74$ ), sendo este dado significativo ( $p<0,05$ ). Do total de estudos analisados, nenhum foi considerado de qualidade A, sete (59,0%) foram de qualidade B e cinco (41,0%) de qualidade C. Todos os estudos consideraram os efeitos da interação entre o alimento e o medicamento que possam resultar em aumento, decréscimo, atraso ou que não afetem a absorção do medicamento. Certos componentes dos alimentos, principalmente a gordura, são conhecidos por afetar significativamente a absorção de medicamentos antirretrovirais e efeitos adversos proporcionados pelo medicamento podem acarretar piora na adesão ao tratamento. **Conclusões:** Escassos são os estudos prospectivos de qualidade que tenham descrito a associação entre a interferência dos alimentos na biodisponibilidade dos medicamentos antirretrovirais, sendo, os que investigaram esta associação, contraditórios. Não foram encontrados estudos que atendam a mais de 80% dos critérios de qualidade estabelecidos pelo Cochrane.

**Palavras-chave:** Síndrome da imunodeficiência adquirida. Fármacos anti-HIV. Alimentos. Disponibilidade biológica.

Daiane Spitz de Souza<sup>1,2\*</sup>, Tamyres Furtado da Hora<sup>1</sup>, Patrícia de Carvalho Padilha<sup>3</sup>, José Carlos Saraiva Gonçalves<sup>4</sup>, Wilza Arantes Ferreira Peres<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Nutrição Josué de Castro – INJC, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>3</sup>Departamento de Nutrição e Dietética, Instituto de Nutrição Josué de Castro – INJC, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>5</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

### \*Dados para correspondência:

Daiane Spitz de Souza  
Instituto de Nutrição Josué de Castro – INJC, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Av. Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Bloco J/ 2º andar, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-590, Rio de Janeiro-RJ, Brasil  
E-mail: daianespitz@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome - Aids*) é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*). Ao afetar o sistema imunológico do indivíduo, este fica sujeito a infecções oportunistas causadas por vírus, bactérias, fungos e protozoários.<sup>1</sup>

O Relatório Global sobre a Epidemia de Aids do ano de 2011, publicado pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UnAids) registra uma estabilidade na incidência na maioria das regiões do mundo. O número de contágios diminuiu em 33 países, 22 deles situados na África subsaariana, região mais afetada. Na América Latina, a evolução permanece estável desde o início dos anos 2000 (0,4% de prevalência). Até o fim de 2010, 34 milhões de pessoas viviam com o HIV e ocorreram 1,8 milhões de óbitos por conta de complicações ligadas à doença no mundo.<sup>2</sup>

A evolução do quadro clínico dos pacientes portadores do HIV ocorre devido à própria infecção e/ou aos efeitos adversos impostos pelos medicamentos antirretrovirais tais como: perda de peso, caquexia, imunossupressão, incapacidade funcional, dislipidemias, hipotrofia muscular, lipodistrofia, doenças coronarianas, *diabetes mellitus* tipo 2, acidose lática e depressão.<sup>3</sup>

O tratamento da infecção pelo HIV inicia-se antes do desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência, com o objetivo de controlar a replicação do vírus, haja vista que a erradicação ainda não é obtida. O acesso ao tratamento com antirretrovirais é de 47% em países de baixa e média rendas, ou seja, 6,6 milhões de pessoas estão recebendo atualmente o coquetel de medicamentos.<sup>2</sup>

A farmacoterapia é comumente denominada como: terapia antirretroviral (TARV), terapia antirretroviral potente (TARP) ou *Highly active antiretroviral therapy* (HAART). O esquema farmacoterapêutico mais adotado é composto por três classes de medicamentos antirretrovirais: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) e inibidores de protease (IPs).<sup>3</sup>

Desde a introdução da HAART, as taxas de mortalidade devido a infecções oportunistas em pacientes HIV declinaram drasticamente.<sup>4</sup>

Para controle da replicação viral, a adesão ao tratamento é essencial. Considerando que a adesão dos pacientes seja um problema recorrente, a busca de novos medicamentos antirretrovirais tem se concentrado, não só em potência, mas também na facilidade de administração e de tolerância<sup>5,6</sup>, já que um dos fatores que torna difícil a TARV é a alta incidência de efeitos colaterais, dentre eles os gastrointestinais causados pelos medicamentos atualmente disponíveis.<sup>7</sup> A TARV, incluindo esquemas com baixa carga de comprimidos, tem sido o principal avanço nos últimos anos.<sup>4</sup>

Nutrientes e medicamentos dividem o mesmo processo de digestão, absorção, metabolismo e excreção, e ambos dependem dos mesmos sistemas de biotransformação, como o citocromo P450. Além disso, a biotransformação de medicamentos depende de sistemas metabólicos que necessitam de nutrientes essenciais fornecidos pela dieta, tais como vitaminas, minerais, ácidos graxos, dentre outros.<sup>8</sup>

Dentro do contexto da farmacocinética e farmacodinâmica, várias interações podem ocorrer, sendo as interações farmacocinéticas as mais estudadas, observando-se influência dos alimentos na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos, as quais podem reduzir ou aumentar os efeitos dos medicamentos, resultando em falha terapêutica ou aumento da toxicidade.<sup>9</sup>

## OBJETIVOS

Considerando-se a relevância e o desconhecimento relacionado à magnitude do tema, os objetivos desta revisão sistemática foram identificar as interações medicamento-alimento descritas em pacientes em uso de TARV e discutir a necessidade de realização de estudos que verifiquem a presença de interação em diferentes regimes dietéticos, além daquelas classicamente descritas na literatura.

## MÉTODO

Trata-se de estudo de revisão sistemática da literatura com seleção criteriosa de artigos a partir de estratégia de busca definida e passível

de reprodução sobre o efeito dos alimentos na biodisponibilidade de medicamentos antirretrovirais.

#### **AValiação PRELIMINAR DOS ESTUDOS PARA ESSA REVISÃO**

A revisão foi realizada seguindo as etapas de colaboração do Cochrane. Os tipos de estudos considerados na inclusão foram transversais, caso-controle e longitudinal. Estudos de caso, estudos não controlados, estudos com animais, *in vitro*, de revisão, estudos não conclusivos e com metodologia não definida, foram excluídos da análise. Participaram do estudo adultos de ambos os sexos com infecção pelo HIV e em tratamento antirretroviral. Artigos com população infantil foram excluídos. A variável de desfecho é o efeito dos alimentos na biodisponibilidade de medicamentos antirretrovirais.

#### **ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS**

Os artigos foram identificados por meio de busca na base de dados eletrônica *Medline* (Versão PubMed 1998 - fevereiro 2012) e LILACS – *Latin American and Caribbean Centre on Health Sciences Information* – 1998-2008, com restrição aos idiomas inglês, português e espanhol. Os descritores utilizados na busca foram: *food and bioavailability of antiretroviral drugs, food and antiretroviral failure and food and antiretroviral pharmacokinetic*.

#### **SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Os resultados das buscas foram rastreados independentemente por dois nutricionistas qualificados, usando títulos dos artigos e resumos. Identificados os estudos relevantes, a publicação completa foi adquirida e revisada independentemente por dois autores para determinar a elegibilidade para inclusão final. Os dois revisores selecionaram artigos, independentemente, para inclusão de acordo com critérios de seleção pré-especificados, e a concordância das escolhas foi medida pelo cálculo do coeficiente de Kappa tradicional ( $k$ , IC95%). Discordâncias foram resolvidas por consenso e, quando o consenso não pôde ser alcançado, definidas por um terceiro julgador.

#### **AValiação DA QUALIDADE**

A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada independentemente por dois revisores/autores, usando as recomendações do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement*)<sup>10</sup>, com especial consideração no viés de seleção, viés de detecção e perda de seguimento. Três categorias para avaliação da qualidade foram estabelecidas: A – quando o estudo preenchia mais de 80% dos critérios estabelecidos no STROBE; B – quando 50%-80% dos critérios do STROBE eram preenchidos; C – quando menos de 50% dos critérios foram preenchidos. A concordância entre os avaliadores foi novamente medida para a escala de qualidade, usando o cálculo do coeficiente de Kappa e as divergências resolvidas por consenso.

#### **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As informações foram analisadas utilizando o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 13.0. Os dados foram apresentados em percentual, de acordo com as prevalências descritas. Para a avaliação qualitativa dos estudos entre os revisores, foi calculado o coeficiente de concordância baseado no cálculo do coeficiente de Kappa tradicional (IC95%). A concordância medida pelo Kappa seguiu a orientação da literatura especializada:  $kappa < 0,10$ , ausência de concordância;  $< 0,40$ , fraca concordância; de  $0,40$  a  $0,75$ , boa concordância; e  $>$  de  $0,75$ , excelente concordância.

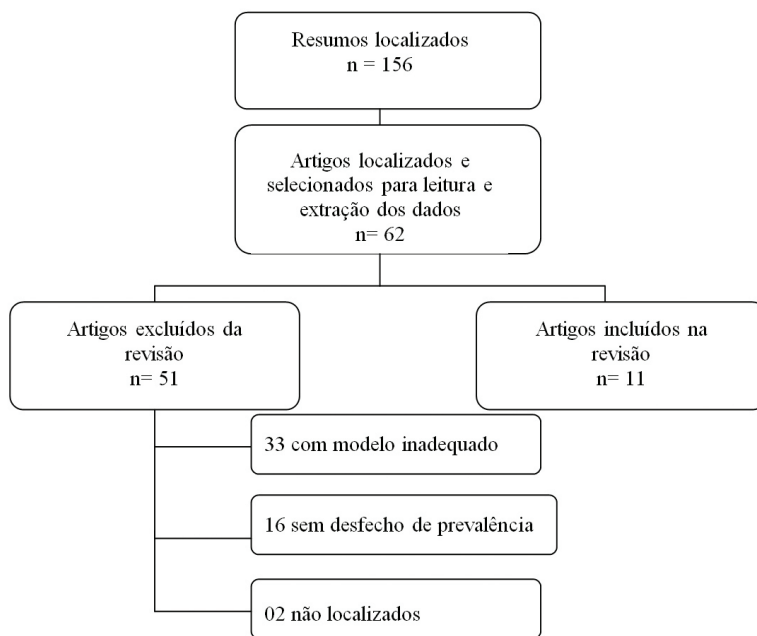
#### **REVISÃO**

A pesquisa inicial realizada nas bases de dados eletrônicas com os descritores citados acima identificou 156 referências. Depois de análise criteriosa dos artigos identificados, exclusão dos artigos de revisão e artigos repetidos, foi feita uma nova seleção, sendo totalizados 62 trabalhos. Posteriormente, na leitura dos artigos selecionados na íntegra, 51 artigos foram excluídos com base nos critérios de inclusão e 2 não foram localizados (Figura 1).

Todos os 11 artigos incluídos na pesquisa foram realizados por meio de estudo de coorte. Em relação à localização dos estudos, seis foram realizados nos Estados Unidos, dois na Espanha,

**Tabela 1.** Características dos estudos selecionados: tipo de estudo, local e ano (1998-2008).

Autor	Tipo de estudo	Local do estudo	Ano
Kakuda et al. <sup>11</sup>	Coorte	Austrália	2008
Sánchez-Conde et al. <sup>4</sup>	Coorte	Espanha	2007
López et al. <sup>6</sup>	Coorte	Espanha	2006
Nettles et al. <sup>12</sup>	Coorte	EUA	2006
Winston et al. <sup>13</sup>	Coorte	EUA	2005
Rodriguez-French et al. <sup>14</sup>	Coorte	EUA	2004
Bharat et al. <sup>15</sup>	Coorte	EUA	2002
Falcoz et al. <sup>16</sup>	Coorte	Alemanha	2002
Sadler et al. <sup>17</sup>	Coorte	EUA	1999
Kupferschmidt et al. <sup>18</sup>	Coorte	Suíça	1998
Yeh et al. <sup>19</sup>	Coorte	EUA	1998

**Figura 1.** Etapas de inclusão e exclusão dos estudos.

em na Austrália, um na Alemanha e um na Suíça (Tabela 1).

Estimou-se o coeficiente de Kappa, levando-se em conta a avaliação dos dois profissionais nutricionistas. A seleção independente dos artigos para inclusão nesta revisão demonstrou excelente concordância entre as escolhas dos

avaliadores ( $\kappa=1,00$ ), com intervalo de confiança de 95%, variando de (0,71; 1,00), sendo este dado significativo ( $p<0,001$ ). A avaliação da concordância entre os avaliadores na classificação da qualidade dos artigos demonstrou boa concordância ( $\kappa=0,74$ ), sendo este dado significativo ( $p<0,05$ ). Do total de estudos analisados nenhum foi

considerado de qualidade A, 7 (64,0%) foram de qualidade B e 5 (36,0%) de qualidade C.

As características dos estudos selecionados com relação ao tipo de estudo, local e ano encontram-se na Tabela 1. As características sobre a qualidade do estudo, tamanho amostral, interação fármaco-nutriente e características da dieta encontram-se na Tabela 2.

Os estudos são consensuais sobre a importância na realização de pesquisas que considerem os efeitos da interação entre o alimento e o medicamento que possam resultar em aumento, decréscimo, atraso ou que não afetem a absorção. A maioria expõe a interação entre a dieta e os IPs, que varia de acordo com o tipo de medicamento utilizado.

Dentre os autores, Falcoz et al.<sup>16</sup> (2002) e Yeh et al.<sup>19</sup> (1998) defendem que certos componentes dos alimentos são conhecidos por afetar significativamente a absorção de medicamentos antirretrovirais, destacando-se o teor de gordura que, por meio do retardo no esvaziamento gástrico e alteração do pH, pode ocasionar precipitação do medicamento.

Na maioria dos estudos, constataram-se efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais,

proporcionados pelo manuseio da droga antirretroviral, sendo associados a baixa aderência a TARV e a deterioração do estado nutricional em pacientes portadores do HIV, ocasionando prejuízo no controle da replicação viral.<sup>6,20</sup>

Os efeitos da interação medicamento-alimento variam de acordo com o medicamento utilizado e podem ser classificados como: os efeitos durante o trânsito no aparelho gastrointestinal, os efeitos durante a absorção e os efeitos no metabolismo dos medicamentos.<sup>17,21</sup>

Concentrações subterapêuticas dos medicamentos antirretrovirais causam falha virológica; e a interação medicamento-alimento pode contribuir de maneira significativa para a variabilidade intraindividual das concentrações séricas dos medicamentos da TARV, sendo os IPs os que apresentaram maior variabilidade em pacientes virológicamente suprimidos.<sup>12</sup>

Os IPs são recomendados como parte de uma combinação de vários medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV: como terapia inicial para recém-infectados; como terapia para os indivíduos cronicamente infectados (sintomáticos e assintomáticos); e como terapia para pessoas com Aids. Pode se constatar que o alimento não apresenta efeito na

**Tabela 2.** Características dos estudos selecionados: qualidade do estudo, tamanho amostral, interação fármaco-nutriente e característica da dieta.

Autor	Qualidade do Estudo	Amostra (n)	Interação fármaco-nutriente	Característica da dieta
Kakuda et al. <sup>11</sup>	C	28	Sim	Hipolipídica/ normolipídica
Sánchez-Conde et al. <sup>4</sup>	B	103	Sim	Hipolipídica/ normolipídica
López et al. <sup>6</sup>	B	668	Sim	Normolipídica
Nettles et al. <sup>12</sup>	C	10	Sim	Normolipídica
Winston et al. <sup>13</sup>	B	100	Sim	Normolipídica
Rodriguez-French et al. <sup>14</sup>	C	116	Sim	Normolipídica
Bharat et al. <sup>15</sup>	B	30	Sim	Normolipídica/hiperlipídica
Falcoz et al. <sup>16</sup>	B	10	Sim	Hiperlipídica
Sadler et al. <sup>17</sup>	B	18	Sim	Hiperlipídica
Kupferschmidt et al. <sup>18</sup>	C	8	Sim	Normolipídica
Yeh et al. <sup>19</sup>	B	28	Sim	Normolipídica/hiperlipídica

absorção do IP ritonavir. O aumento na área sob a curva de concentração plasmática obtido após a administração do medicamento em concomitância com alimento é de apenas 15%, quando as cápsulas são administradas com refeição, no entanto, aumenta significativamente (2-3 vezes) a absorção do saquinavir e nelfinavir.<sup>22</sup> Já Nettles et al.<sup>12</sup> (2006) defendem que a biodisponibilidade tanto do ritonavir quanto do nelfinavir e saquinavir é alterada pelos alimentos.

Deve ser levado em consideração que a baixa biodisponibilidade é uma grande desvantagem do saquinavir, resultando em um grande número de cápsulas a ser ingerida e um alto custo. Assim, os métodos para aumentar a sua biodisponibilidade são de fundamental importância. Kupferschmidt et al.<sup>18</sup> (1998) relatam que sua absorção é aumentada quando ingerido com uma refeição, resultando em absorção lenta pelo trato gastrointestinal, com a fase de eliminação terminal sendo atingida cerca de 9 horas após a ingestão das cápsulas.

Já o indinavir, outro IP, é rapidamente absorvido com alimento, com o tempo de concentração máxima no plasma ocorrendo em 0,8h em todas as doses estudadas. Dietas hipocalóricas, hipolipídicas e hipoproteicas não interferem na sua absorção, sendo o perfil farmacocinético comparável ao apresentado no estado de jejum, no qual é liberado em sua forma protonada rapidamente do estômago e eficientemente absorvido. Por ser um fármaco básico, sua absorção ocorre predominantemente na parte proximal do intestino delgado. Porém, refeições com alto conteúdo calórico e ricas em gordura, proteína e carboidrato causaram um significativo decréscimo no fluxo e na absorção do medicamento (6.86mMzh em jejum versus 1.54mMzh com alimento) devido ao efeito tampão e retardo do esvaziamento gástrico. A concentração máxima no plasma (C<sub>max</sub>) apresentou redução de 86%. Constatou-se ainda um aumento do metabolismo de primeira passagem e uma redução na fração do fármaco na circulação geral.<sup>19</sup>

Com relação ao amprenavir, Rodriguez-French et al.<sup>14</sup> (2004) avaliaram a combinação da administração de uma baixa carga de comprimidos e a ausência de alimentos e líquidos no estômago,

encontrando resultados favoráveis na absorção do fármaco em jejum, quando comparados com a presença do alimento.

Esses resultados vão de encontro aos estudos citados por Winston et al.<sup>13</sup> (2005) e Falcoz et al.<sup>16</sup> (2002), que defendem que a exposição do amprenavir a uma refeição rica em gordura diminui as concentrações em apenas 5% em comparação à administração em jejum. Esses resultados são corroborados por Sadler et al.<sup>17</sup> (1999) que, ao compararem o amprenavir administrado com e sem alimento, mostraram que o alimento obteve um efeito mínimo sobre sua absorção, e que uma refeição com alto teor de caloria e gordura produzia uma pequena diminuição na taxa e extensão da absorção do amprenavir, sendo essas diferenças de pequena relevância clínica.

Com relação aos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, a didanosina foi um dos primeiros a ser utilizado na prática clínica. Desde então, tem sido recomendado em condições de jejum, pois o manuseio com alimento reduz a concentração plasmática e os pacientes apresentam redução na resposta ao tratamento antirretroviral, resultando em um período mais longo de infecção pelo HIV e maior exposição às drogas antirretrovirais.<sup>6</sup>

Embora a administração da didanosina com revestimento entérico seja recomendada sem alimento para melhorar a tolerância, algumas vezes, observa-se na prática clínica que ela é prescrita com alimentos.<sup>6</sup> Sánchez-Conde et al.<sup>4</sup> (2007) defendem que a didanosina administrada com alimento causou um impacto mínimo sobre a absorção gastrointestinal da cápsula de revestimento entérico, não influenciando no desfecho terapêutico.

No que diz respeito aos medicamentos da classe dos inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, Kakuda et al.<sup>11</sup> (2008) descrevem que a etravirina apresentou um ligeiro atraso na absorção quando utilizada com alimentos, independente da formulação. Já Nettles et al.<sup>12</sup> (2006) constataram que a biodisponibilidade do efavirenz não é significativamente alterada pelos alimentos.

Além das alterações farmacocinéticas avaliadas durante o trânsito e a absorção dos

medicamentos na presença ou ausência de alimentos, a metabolização hepática por meio do sistema citocromo (CYP) 450 é de fundamental importância. A interferência no metabolismo do CYP P450 parece ser o mecanismo mais seletivo, no qual componentes dietéticos exercem seus efeitos no metabolismo dos medicamentos.<sup>8</sup>

Raiten<sup>23</sup> (2011) observou que a isoforma mais abundante do sistema CYP 450, CYP3A4, no fígado humano, é responsável pelo metabolismo em torno de 60% dos medicamentos antirretrovirais, sendo crítico e necessário estudar o potencial de interação tanto na inibição quanto na indução dessas enzimas na utilização concomitante de alimentos e medicamentos.

Há um conhecimento histórico baseado na função de nutrientes específicos na farmacodinâmica, por exemplo, no sistema metabólico Fase I, nas funções da enzima oxigenase/CYP 450, responsável pela ativação, transporte e excreção dos medicamentos.<sup>23</sup>

Embora o efeito geralmente observado nas deficiências vitamínicas seja um decréscimo nas funções metabólicas e redução das atividades dependentes do P450, deficiências leves podem aumentar a atividade do P450. Portanto, dependendo do grau de deficiência, efeitos opostos podem ser observados. Tais exceções são constatadas com a tiamina e riboflavina. Dietas deficientes em tiamina apresentam maiores concentrações do P450, citocromo b5 e atividade do NADPH:citocromo c redutase em microsomos hepáticos do que naqueles com dieta adequada em tiamina. Já a riboflavina em estado carencial inicial pode aumentar o metabolismo.<sup>8</sup>

Além da tiamina e riboflavina, a vitamina C tem sido considerada, por afetar significativamente a regulação de várias enzimas-chave do CYP, encontrando-se diminuídas em estágios de deficiência do referido micronutriente; a vitamina D, devido à regulação gênica responsável pela produção de enzimas-chave (incluindo CYP3A4) responsáveis pela detoxificação e metabolismo dos medicamentos; e a vitamina A, devido à indução da expressão do CYP3A no RNAm, assim como da atividade enzimática tanto no fígado quanto nas células intestinais.<sup>23</sup>

Além da influência dos micronutrientes, os macronutrientes da dieta têm sido associados a alterações no sistema CYP 450.

É descrito que dietas com baixo conteúdo ou baixa qualidade proteica geralmente resultam em redução do metabolismo quando comparado a uma dieta normoproteica, possivelmente pelas alterações hormonais ocasionadas por um estado carencial, afetando conseqüentemente as concentrações das enzimas CYP P450.<sup>8</sup>

Recentes estudos indicam que a dieta com maior conteúdo de lipídio apresenta maiores concentrações de CYP P450 e acetona no sangue, sendo consistente com a hipótese de que os corpos cetônicos e a cetose são fatores-chave para a regulação do CYP P450 2E1, o qual é induzido em situações de privação da glicose, vista em casos de jejum e diabetes, possivelmente em função da cetose produzida. Em contrapartida, a alta ingestão de sacarose pode reduzir a ingestão dietética de proteína e outros nutrientes e, assim, afetar a atividade da enzima mono-oxigenase.<sup>8</sup>

Deve ser levado em consideração que a manipulação dietética pode causar efeitos distintos ao aumentar os níveis de certas enzimas do CYP P450s, mas diminuir outras dependendo do substrato utilizado no estudo. Além disso, a maioria dos estudos foi desenvolvida usando microsomos de camundongos e ratos. Portanto, cautela ao extrapolar as informações obtidas para tecidos não hepáticos e para humanos!<sup>8</sup>

## COMENTÁRIOS E RECOMENDAÇÕES

A presente revisão demonstrou que a interação medicamento-nutriente é de extrema importância na terapia antirretroviral, pois interfere diretamente na biodisponibilidade e pode proporcionar falha na resposta terapêutica.

Uma das limitações constatada seria a escassez de estudos que considerem a interação medicamento-nutriente propriamente dita, sendo explorado de forma prevalente as características da dieta, principalmente no que diz respeito à administração de medicamentos antirretrovirais e o consumo concomitante de alimentos ricos em gordura.

Ademais, deve ser levada em consideração a ausência de estudos classificados com qualidade A,

podendo algumas inconsistências e contradições relacionadas à associação das variáveis serem atribuídas em parte à seleção inadequada do tipo de estudo, à não inclusão de grupo de comparação, à falta de análise das taxas de perda de seguimento, ausência de controle para variáveis de confusão e falta de avaliação da homogeneidade entre os grupos estudados, contribuindo para a falta de uniformidade nos resultados em função da ausência de rigor metodológico. A realização de estudos cuidadosamente desenhados com recrutamento de indivíduos com características similares e utilização de critérios diagnósticos uniformes poderá contribuir para a produção de novas evidências acerca da interação medicamento-

nutriente em pacientes portadores do HIV em tratamento antirretroviral.

Além disso, abordagens sobre a farmacodinâmica que avaliem a interação medicamento-nutriente nos receptores e no sistema de biotransformação CYP 450 constituem fundamental ferramenta para análise propriamente dita da interferência na absorção e metabolização.

Essas evidências são de fundamental importância para subsidiar o profissional de saúde na aplicação de uma abordagem adequada no enfrentamento do problema e desenvolvimento de novas estratégias com o intuito de aconselhar, direcionar e proporcionar uma maior segurança na conduta terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Barbour SD. Acquired immunodeficiency syndrome of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(1):47-68.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS - UnAids. How to get to zero: Faster. Smarter. Better. 2011. [cited 2012 Set 7]. Available from: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf).
3. Chen LF, Hoy J, Lewin S. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust.* 2007;186(3):146-51. PMID:17309405.
4. Sánchez-Conde M, Palacios R, Sanz J, Rodríguez-Novoa S, Rivas P, Santos J, et al. Efficacy and safety of a once daily regimen with Efavirenz, Lamivudine, and Didanosine, with and without food, as initial therapy for HIV infection: the ELADI study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23(10):1237-41. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2006.0029>
5. Torres TL, Camargo BV. Representações sociais da AIDS e da Terapia Anti-retroviral para pessoas vivendo com HIV. *Psicol Teor Prat.* 2008;10(1):64-78.
6. López JC, Moreno S, Jiménez-oñate F, Clotet B, Rubio R, Hernández-Quero J. A Cohort study of the food effect on virological failure and treatment discontinuation in patients on HAART containing didanosine enteric-coated capsules (FOODDIE Study). *HIV Clin Trials.* 2006;7(4):155-62. PMID:17065027. <http://dx.doi.org/10.1310/hct0704-155>
7. Melo EB, Bruni AT, Ferreira MMC. Inibidores da HIV-integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da AIDS. *Quím. Nova.* 2006;29(3):555-62. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000300026>
8. Yang CS, Brady JF, Hong JY. Dietary effects on cytochromes P450, xenobiotic metabolism, and toxicity. *FASEB J.* 1992;6(2):737-44. PMID:1537464.
9. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481-502. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200262100-00005>
10. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement - STROBE. [cited 2012 Mar 7]. Available from: <http://www.strobe-statement.org/PDF/STROBE-checklist-version3.pdf>.
11. Kakuda TN, Schöller-gyüre M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, Smedt G, et al. Single and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2008;13(5):655-61. PMID:18771049.
12. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco JJR, Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1189-96. PMID:16575741. <http://dx.doi.org/10.1086/501458>
13. Winston A, Bloch M, Carr A, Amin J, Mallon PWG, Ray J, et al. Atazanavir trough plasma concentration monitoring in a cohort of HIV-1-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(2):380-7. PMID:15996972. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki235>



14. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, Nadler JP, Quinones AR, Sepulveda GE, et al. The NEAT Study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(1):22-32. PMID:14707788. <http://dx.doi.org/10.1097/00126334-200401010-00003>
15. Bharat DD, Jing-he Y, Behr D, O'Mara E, Nichola P, Kaul S, et al. Effect of Food on the Oral Bioavailability of Didanosine from Encapsulated Enteric-Coated Beads. *J Clin Pharmacol* 2002;42:419-27. <http://dx.doi.org/10.1177/00912700222011472>
16. Falcoz C, Jenkins JM, Bye C, Hardman TC, Kenney KB, Studenberg S, et al. Pharmacokinetics of GW433908, a prodrug of amprenavir, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(8):887-98. PMID:12162471. <http://dx.doi.org/10.1177/009127002401102803>
17. Sadler BM, Hanson CD, Chittick GE, Symonds WT, Roskell NS. Safety and pharmacokinetics of Amprenavir (141W94), a Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Protease Inhibitor, following oral administration of single doses to HIV-Infected Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1686-92. PMID:10390223 PMCid:PMC89344.
18. Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha HR, Follath F, Krahenbuhl S. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(4):355-9. PMID:9578182 PMCid:PMC1873963. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00687.x>
19. Yeh KC, Deutsch PJ, Haddix H, Hesney M, Hoagland V, Ju WD, et al. Single-dose pharmacokinetics of Indinavir and the effect of food. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(2):332-8. PMID:9527781 PMCid:PMC105409.
20. Mccorkindale C, Dybevik K, Coulston AM, Sucher KP. Nutritional status of HIV-infected patients during early disease stages. *J Am Diet Assoc*. 1990;90(9):1236-41. PMID:2168908.
21. Damble BD, Yan JH, Behr D, O'Mara E, Nichola P, Kaul S, et al. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(4):419-27. <http://dx.doi.org/10.1177/00912700222011472>
22. Shaw TM, Williams PEO, Nuirhead GJ, Harris S, Watson N, Nimmo W. Effect of timing of food and gastric pH on exposure to Ro31-8959, HIV proteinase inhibitor in healthy subjects. In: Abstracts of the International AIDS Conference; 1993.
23. Raiten DJ. Nutrition and pharmacology: general principles and implications for HIV. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1697S-1702S. PMID:22089445 PMCid:PMC3225603. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.019109>

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Souza DS: Nutricionista, Mestranda em Nutrição Humana e Pós-Graduada em Nutrição Clínica, INJC, UFRJ. Pós-Graduada em Nutrição Oncológica, INCA

Hora TF: Nutricionista, Pós-Graduada em Nutrição Clínica, INJC, UFRJ

Padilha PC: Professora Adjunta, Departamento de Nutrição e Dietética, Doutora em Ciências Nutricionais, INJC, UFRJ

Gonçalves JCS: Professor Titular, Faculdade de Farmácia, Departamento de Medicamentos, UFRJ

Peres WAF: Professora Adjunta, Departamento de Nutrição e Dietética, INJC. Doutora em Ciências, Faculdade de Medicina, UFRJ.

**Local de realização:** Instituto de Nutrição Josué de Castro – INJC, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Declaração de conflito de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido: Maio 15, 2013

Aprovado: Fev. 21, 2014