



## INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTES ESTÃO ADEQUADAMENTE DESCRITAS EM BULAS DE MEDICAMENTOS BRASILEIROS?

**Resumo:** Este estudo avaliou o conteúdo de 35 bulas de medicamentos cardiovasculares brasileiros com registro ativo, destinadas a pacientes e a profissionais de saúde, quanto à adequação das informações sobre interações fármaco-alimento. As informações das bulas analisadas acerca das interações com alimentos e nutrientes foram comparadas com os respectivos dados obtidos em literatura científica e assim foram categorizadas em: completas, incompletas, ausentes ou discrepantes. Somente 17,14% (n=6) das bulas analisadas, tanto aquelas destinadas ao paciente como as destinadas ao profissional de saúde, foram classificadas como completas em relação ao conteúdo analisado. A maior parte das bulas foi classificada como incompleta, sejam aquelas destinadas ao paciente (n=18, 51,43%) e também aquelas destinadas ao profissional de saúde (n=19, 54,28%). Identificou-se que a maioria das bulas analisadas não descreve adequadamente as interações fármaco-nutriente, salientando a importância de avaliações periódicas pela agência reguladora nacional e constante adequação desses documentos pelas indústrias farmacêuticas.

**Descritores:** Bulas de Medicamentos, Interações Alimento-Droga, Interações Ervas-Drogas.

### Are drug-nutrient interactions adequately described in brazilian package inserts?

**Abstract:** This study evaluated the content of 35 package inserts of brazilian cardiovascular medicines with active registration, destined for patients and health professionals, regarding the adequacy of information on drug-food interactions. The information of the analyzed leaflets about interactions with food and nutrients was compared with the respective data obtained in scientific literature and was categorized as: complete, incomplete, absent or discrepant. Only 17.14% (n=6) of the analyzed leaflets, both those destined for patients and those destined for healthcare professionals, were classified as complete in relation to the analyzed content. Most of the leaflets were classified as incomplete, whether those intended for the patient (n=18, 51.43%) or those intended for the health professional (n=19, 54.28%). It was identified that the majority of analyzed leaflets do not adequately describe drug-nutrient interactions, highlighting the importance of periodic evaluations by the national regulatory agency and constant adaptation of these documents by pharmaceutical industries.

**Descriptors:** Medicine Package Inserts, Food-Drug Interactions, Herb-Drug Interactions.

### ¿Se describen adecuadamente las interacciones entre fármacos y nutrientes en los prospectos de información farmacológica brasileños?

**Resumen:** Este estudio evaluó el contenido de 35 prospectos de medicamentos cardiovasculares brasileños con registro vigente, dirigidos a pacientes y profesionales de la salud, en cuanto a la adecuación de la información sobre interacciones fármaco-alimento. La información de los prospectos analizados sobre interacciones con alimentos y nutrientes se comparó con los datos respectivos obtenidos en la literatura científica y, por lo tanto, se categorizó como: completa, incompleta, ausente o discrepante. Solo el 17,14% (n=6) de los prospectos analizados, tanto los dirigidos a pacientes como los dirigidos a profesionales de la salud, se clasificaron como completos en relación con el contenido analizado. La mayoría de los prospectos se clasificaron como incompletos, tanto los dirigidos a pacientes (n=18, 51,43%) como los dirigidos a profesionales de la salud (n=19, 54,28%). Se identificó que la mayoría de los prospectos analizados no describen adecuadamente las interacciones fármaco-nutriente, lo que resalta la importancia de las evaluaciones periódicas por parte del organismo regulador nacional y la adaptación constante de estos documentos por parte de las industrias farmacéuticas.

**Descriptores:** Prospectos de Medicamentos, Interacciones Alimento-Droga, Interacciones de Hierba-Droga.

**Beatriz Rosa de Oliveira Aguiar**

Nutricionista. Residente do Hospital  
Universitário da Universidade Federal de Juiz  
de Fora (UFJF).

E-mail: [beatrizrosa.o@hotmail.com](mailto:beatrizrosa.o@hotmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7487-9561>

**Thiago Vinicius Ávila**

Doutor. Docente do Departamento de  
Farmacologia. Instituto de Ciências Biológicas  
(ICB) da Universidade Federal de Juiz de Fora  
(UFJF).

E-mail: [thiago.avila@ufjf.br](mailto:thiago.avila@ufjf.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-9867>

**Sharlene Lopes Pereira**

Doutora. Docente do Departamento de  
Farmacologia. Instituto de Ciências Biológicas  
(ICB) da Universidade Federal de Juiz de Fora  
(UFJF).

E-mail: [sharlene.pereira@ufjf.br](mailto:sharlene.pereira@ufjf.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4545-7798>

Submissão: 13/05/2026

Aprovação: 04/07/2026

Publicação: 23/07/2026



Como citar este artigo:

Aguiar BRO, Ávila TV, Pereira SL. Interações fármaco-nutrientes estão adequadamente descritas em bulas de medicamentos brasileiros? São Paulo: Rev Remecs. 2026; 11(17):198-208. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2026.11.17020>

## Introdução

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte no Brasil e no mundo, contribuindo significativamente para a perda da qualidade de vida, bem como para o aumento de custos nos sistemas de saúde<sup>1</sup>.

As doenças cardiovasculares são a causa principal de morte no Brasil, com prevalência estimada de 6,1% da população neste período<sup>3</sup>. Dados do SUS indicam um número significativo de realização de procedimentos cardiovasculares clínicos e cirúrgicos pagos<sup>2</sup>.

Somente em 2016 foram realizadas 1,1 milhão de internações pelo SUS decorrentes de doenças do sistema cardiovascular, tais como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC. A venda de medicamentos utilizados no tratamento dessas doenças liderou o ranking da indústria farmacêutica no Brasil em 2016. Estima-se que até 2040 haja um aumento de até 250% de eventos cardiovasculares no país<sup>3</sup>.

A bula é um documento sanitário que contém informações técnico-científicas e informativas sobre os medicamentos para sua utilização segura e eficaz<sup>4</sup>. Embora existam diferenças acerca das regras exigidas pelas entidades regulatórias de cada país a respeito do conteúdo e formato das bulas, diversos estudos apontam que estes dados não estão satisfatórios em vários países.

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 47/2009 estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pela análise pré-comercialização e

aprovação de materiais informativos produzidos pela indústria farmacêutica. Esta avaliação é baseada em informações presentes nos registros de medicamentos, bem como em informações de bancos de dados<sup>4</sup>.

Neste contexto, a comparação das informações apresentadas nas bulas com a descrita pela literatura científica constitui um elemento fundamental para otimizar a disseminação atualizada das informações presentes nestes folhetos.

A dieta tem importância em todas as fases e ciclos da vida, promovendo o aporte de nutrientes necessários para a subsistência do organismo humano. As interações fármaco-nutriente podem resultar em eficácia reduzida da terapia farmacológica, aumento dos efeitos adversos, depleção e/ou má absorção de nutrientes e alterações no estado nutricional<sup>5</sup>.

O conhecimento e a divulgação dessas informações entre pacientes, cuidadores e profissionais de saúde são fundamentais e representam um item obrigatório no conteúdo das bulas no Brasil<sup>4</sup>. Além disso, contribuem para um melhor controle da administração de medicamentos, assim como para a adoção de terapias mais eficazes<sup>5</sup>.

O presente estudo avaliou o conteúdo de bulas de medicamentos cardiovasculares selecionados, destinadas a pacientes e a profissionais de saúde, quanto à adequação das informações sobre interações farmacológicas com alimentos, nutrientes, suplementos alimentares e plantas medicinais em comparação ao postulado em literatura científica.

## Material e Método

Neste estudo documental, foram analisadas informações sobre interações medicamentosas com alimentos, nutrientes, suplementos e plantas medicinais contidas em bulas eletrônicas de medicamentos de uso cardiovascular disponibilizadas pela ANVISA através do sítio eletrônico: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Posteriormente, esses dados pesquisados nas bulas foram comparados com as respectivas informações descritas em literatura científica, de acordo com o levantamento bibliográfico realizado.

No presente estudo, 35 medicamentos cardiovasculares de referência de amplo uso clínico no Brasil e com registro ativo na ANVISA foram selecionados para avaliação. As informações contidas nas bulas eletrônicas destinadas aos profissionais de saúde e ao paciente foram analisadas. Quando indisponíveis no bulário da ANVISA, as bulas foram consultadas no aplicativo “ProDoctor Medicamentos”.

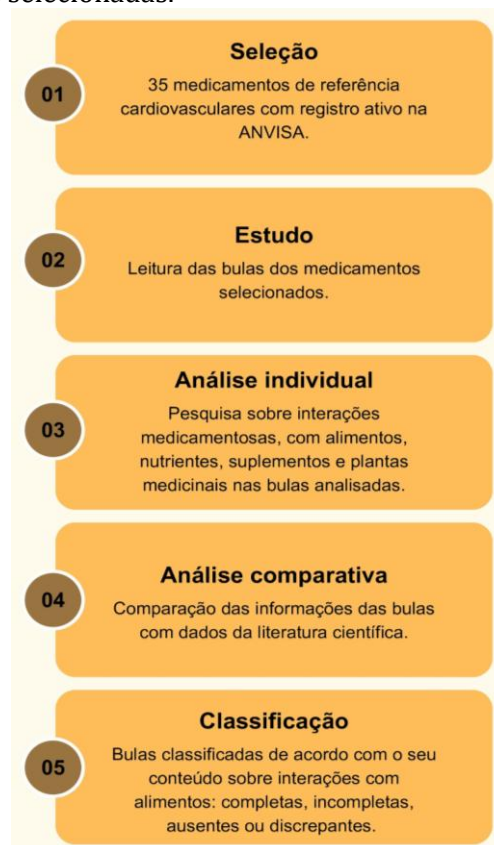
As informações sobre as interações medicamentosas mencionadas foram comparadas com os respectivos dados obtidos em literatura científica e assim foram categorizadas em: completas, incompletas, ausentes ou discrepantes. A metodologia utilizada pode ser visualizada na Figura 1.

As informações foram consideradas incompletas quando algum dado relevante obtido na literatura não foi encontrado na respectiva bula. Quando nenhum dado sobre interação fármaco-alimento foi encontrado na bula, a informação foi considerada ausente. E quando as informações contidas na bula eram contrárias aos dados

descritos em literatura, foram consideradas discrepantes.

Uma planilha no “Google Planilhas” foi construída para a organização de todos os dados coletados, e também para a análise comparativa e inclusão de sugestões para complementação das bulas dos medicamentos avaliadas.

**Figura 1.** Metodologia utilizada na avaliação das bulas selecionadas.



Fonte: autores.

## Resultados

As informações sobre interações com alimentos, nutrientes, suplementos e plantas medicinais nas bulas analisadas estão apresentadas no Quadro 1. Após o levantamento bibliográfico, informações complementares sobre as interações mencionadas foram descritas no Quadro 2. Em seguida, as bulas destinadas ao paciente e ao profissional de saúde foram classificadas em completas, incompletas, discrepantes ou ausentes

em relação ao conteúdo relacionado às interações citadas (Quadro 3).

**Quadro 1.** Conteúdo sobre interações medicamentosas com alimentos, nutrientes, suplementos e plantas medicinais em bulas de medicamentos cardiovasculares.

| Medicamento                  | Bula do Paciente                                                                                               | Bula do Profissional de Saúde                                                                                                                             |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Varfarina                    |                                                                                                                | Evitar ingestão de alimentos ricos em vitamina K.                                                                                                         |
| Digoxina                     |                                                                                                                | Alimentos ricos em fibras podem reduzir sua absorção.                                                                                                     |
| Hidroclorotiazida            | Dados ausentes.                                                                                                | Dados ausentes.                                                                                                                                           |
| Amilorida                    |                                                                                                                | Evitar suplementação ou dieta rica em potássio.                                                                                                           |
| Furosemida                   |                                                                                                                | Alimentos podem reduzir sua absorção. Ingerir com estômago vazio.                                                                                         |
| Espironolactona              | Ingestão de potássio deve ser restrita.                                                                        | Alimento aumenta sua biodisponibilidade oral. Dieta rica em potássio ou suplementos de potássio podem levar à hiperpotassemia grave.                      |
| Atenolol                     | Dados ausentes.                                                                                                | Evitar o consumo de cafeína.                                                                                                                              |
| Propranolol                  | Dados ausentes.                                                                                                | Dados ausentes.                                                                                                                                           |
| Metoprolol                   | Dados ausentes.                                                                                                | Administração com alimentos pode aumentar sua biodisponibilidade oral.                                                                                    |
| Nifedipina                   | Evitar consumo de suco de toranja ou <i>grapefruit</i> pois pode aumentar seu efeito hipotensor.               |                                                                                                                                                           |
| Anlodipina                   | Evitar o consumo de suco de toranja pois pode reduzir o efeito do fármaco.                                     |                                                                                                                                                           |
| Diltiazem                    | Dados ausentes.                                                                                                | Dados ausentes.                                                                                                                                           |
| Verapamil                    | Evitar suco de <i>grapefruit</i> .                                                                             | Deve ser administrado próximo à alimentação. Suco de <i>grapefruit</i> (toranja) pode aumentar sua biodisponibilidade oral.                               |
| Mononitrato de isossorbida   | Dados ausentes.                                                                                                | Dados ausentes.                                                                                                                                           |
| Metildopa                    | Informe ao médico em caso de uso de suplementos de ferro.                                                      | Pode ter sua biodisponibilidade reduzida em caso de ingestão com suplementos de ferro.                                                                    |
| Ácido acetilsalicílico (AAS) | Tomar antes das refeições com bastante líquido.                                                                | Dados ausentes.                                                                                                                                           |
| Colestiramina                | Em doses altas (24 g diárias), pode reduzir a absorção normal de gorduras, ácido fólico, vitaminas A, D e K.   |                                                                                                                                                           |
| Propafenona                  | Evitar suco de <i>grapefruit</i> (toranja). Pode aumentar sua biodisponibilidade oral.                         |                                                                                                                                                           |
| Amiodarona                   | Evitar suco de <i>grapefruit</i> (toranja).                                                                    | Dados ausentes.                                                                                                                                           |
| Dabigatrana                  |                                                                                                                | Pode ser administrada com ou sem alimentos.                                                                                                               |
| Apixabana                    | Dados ausentes.                                                                                                | Pode ser administrada com ou sem alimentos.                                                                                                               |
| Rivaroxaba                   | Pode ser ingerido com água ou alimentos pastosos. Deve se alimentar em seguida.                                | Comprimido de 10 mg pode ser administrado com ou sem alimentos. Comprimidos de 15 e 20 mg devem ser administrados com alimentos.                          |
| Captopril                    | Risco de hiponatremia em pacientes com restrição de sal. Ingestão uma hora antes das refeições.                | Presença de alimento reduz sua absorção oral. Risco de hiponatremia em pacientes com restrição de sal. Risco de hipercalemia com suplementos de potássio. |
| Enalapril                    | Pode ser ingerido durante ou entre as refeições. Atenção para o uso concomitante de sais de potássio na dieta. | Alimento não interfere na sua absorção. Cautela e monitoramento com suplementos de potássio (risco de hipercalemia).                                      |
| Losartana                    | Não interage com alimentos. Cautela com uso de suplementos de potássio e o potássio na dieta.                  | Alimento reduz sua absorção, mas exerce pequeno efeito na sua biodisponibilidade e de seu metabólito ativo.                                               |
| Telmisartana                 | Ingerir via oral com ou sem alimentos.                                                                         | Ingerir via oral com ou sem alimentos. Risco de hipercalemia com suplementos de potássio.                                                                 |
| Sinvastatina                 | Ingestão oral com ou sem alimentos. Evitar consumo de toranja ( <i>grapefruit</i> ).                           | Evitar suco de <i>grapefruit</i> em grandes quantidades. Iniciar dieta redutora de colesterol antes do tratamento.                                        |
| Rosuvastatina                |                                                                                                                | Uso oral a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.                                                                                                    |
| Pravastatina                 | A presença de alimentos não altera sua eficácia. Pode ser administrada independente das refeições.             |                                                                                                                                                           |

## Quadro 2. Informações adicionais de acordo com o levantamento bibliográfico para complementação das bulas analisadas.

| Medicamento                  | Informações Adicionais                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Varfarina                    | Evitar o consumo de suco de cramberry, manga em grandes quantidades, toranja, romã, groselha preta, leite de soja, dieta hiperproteica, cebolas cozidas, alho, suplementos multivitamínicos, quitosana, ginseng, coenzima Q10, camomila, sálvia vermelha e ginkgo biloba <sup>6,7,8,9,10,11</sup> .      |
| Digoxina                     | Evitar o consumo de suco de toranja, ginseng, alcaçuz e alimentos ricos em taninos, fitatos, nitratos e lecitinas <sup>12</sup> .                                                                                                                                                                        |
| Hidroclorotiazida            | Alimentos em geral reduzem sua absorção. Evitar suplementos diuréticos como a alcachofra. Alimentos gordurosos como ovo, carne e queijo aumentam sua absorção. Apresenta risco de hipercalcemia se associada com suplementos de cálcio ou vitamina D <sup>13,14</sup> .                                  |
| Furosemida                   | Evitar alimentos ricos em sódio e fibras. Evitar suplementos diuréticos como a alcachofra <sup>10,13,15</sup> .                                                                                                                                                                                          |
| Atenolol                     | Evitar consumo concomitante com suco de laranja, suco de toranja, sais de cálcio. Alimentos em geral podem reduzir sua absorção e biodisponibilidade <sup>16,17,18</sup> .                                                                                                                               |
| Amilorida                    | Evitar administração com alimentos ricos em cálcio e ricos em fitatos <sup>18,19</sup> .                                                                                                                                                                                                                 |
| Espironolactona              | Evitar alimentos ricos em fitatos e saponinas <sup>18</sup> .                                                                                                                                                                                                                                            |
| Propranolol                  | Alimentos hiperproteicos (leite) aumentam sua absorção e biodisponibilidade oral. Associar à dieta hiperproteica. Suplementos de cálcio podem reduzir sua absorção <sup>14,15</sup> .                                                                                                                    |
| Metoprolol                   | Alimentos hiperproteicos aumentam sua absorção e biodisponibilidade oral <sup>19</sup> .                                                                                                                                                                                                                 |
| Nifedipina                   | Evitar dieta hiperlipídica. Administrar longe das refeições. Suplementos de cálcio podem reduzir sua eficácia <sup>20</sup> .                                                                                                                                                                            |
| Anlodipina                   | O consumo de suco de toranja pode aumentar sua biodisponibilidade e seu efeito. Suplementos de cálcio podem reduzir sua eficácia. O fármaco pode depletar a absorção de cálcio, potássio e vitamina D. A presença de alimentos pode prejudicar o mecanismo de liberação controlada <sup>18,21,22</sup> . |
| Diltiazem                    | Alimentos em geral aumentam sua absorção. O consumo de suco de toranja pode aumentar sua biodisponibilidade e seu efeito em alguns pacientes <sup>18,23</sup> .                                                                                                                                          |
| Verapamil                    | A hesperidina da laranja pode aumentar sua biodisponibilidade. A toxina grayanotoxina do mel do gênero <i>Rhododendron</i> pode aumentar a ação do verapamil. O fármaco pode aumentar as concentrações plasmáticas e o efeito estimulante da cafeína <sup>19</sup> .                                     |
| Mononitrato de isossorbida   | Alimentos em geral diminuem sua absorção <sup>18</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Metildopa                    | Aminoácidos podem reduzir sua absorção. O fármaco pode reduzir a absorção da vitamina B <sub>12</sub> <sup>14</sup> .                                                                                                                                                                                    |
| Ácido acetilsalicílico (AAS) | A cafeína pode aumentar sua biodisponibilidade. AAS pode reduzir a absorção de vitaminas C e K e de ácido fólico, tiamina e aminoácidos. Dietas mais alcalinas aumentam sua excreção <sup>15,18,24</sup> .                                                                                               |
| Colestiramina                | Pode também reduzir a absorção de vitaminas E e B <sub>12</sub> e ferro <sup>25</sup> .                                                                                                                                                                                                                  |
| Propafenona                  | A ingestão com alimentos aumenta significativamente sua biodisponibilidade oral <sup>19</sup> .                                                                                                                                                                                                          |
| Amiodarona                   | Alimentos aumentam sua absorção. Evitar ingestão com alimentos gordurosos <sup>26,27,28</sup> .                                                                                                                                                                                                          |
| Dabigatрана                  | Alimentos reduzem sua absorção e podem afetar seu efeito terapêutico <sup>28</sup> .                                                                                                                                                                                                                     |
| Apixabana                    | Evitar suplementos com ácidos graxos ômega-3 como óleo de peixe <sup>29</sup> .                                                                                                                                                                                                                          |
| Rivaroxaba                   | Evitar suplementos com ácidos graxos ômega-3 como óleo de peixe <sup>29</sup> .                                                                                                                                                                                                                          |
| Captopril                    | Risco de hipercalcemia com alimentos ricos em potássio. Ingerir com estômago vazio, uma hora antes ou duas horas após a refeição. Óleo de semente de abóbora rico em fibras pode potencializar seu efeito <sup>15</sup> .                                                                                |
| Enalapril                    | Intervalo de duas horas com sulfato ferroso via oral <sup>17</sup> .                                                                                                                                                                                                                                     |
| Losartana                    | Risco de hipercalcemia com alimentos ricos em potássio. Monitoramento de pacientes que consomem toranja, devido à inibição da síntese do seu metabólito ativo via CYP3A4 <sup>17,30</sup> .                                                                                                              |
| Telmisartana                 | Alimentos reduzem sua absorção e podem reduzir seu efeito anti-hipertensivo <sup>19</sup> .                                                                                                                                                                                                              |
| Sinvastatina                 | Pomelo e <i>cramberry</i> podem aumentar sua biodisponibilidade oral e o risco de miopatia e rabdomiólise. Fibras podem reduzir sua absorção. Chá verde e hortelã-pimenta podem aumentar sua concentração plasmática <sup>17</sup> .                                                                     |
| Rosuvastatina                | Melhor horário para administração é o noturno. Sua absorção oral reduz significativamente no estado alimentado, sendo o ideal ingerir com estômago vazio <sup>9</sup> .                                                                                                                                  |
| Pravastatina                 | Dieta rica em fibras pode reduzir sua eficácia <sup>9</sup> .                                                                                                                                                                                                                                            |

Dentre as bulas destinadas ao paciente, 51,43% (n=18) estavam incompletas, 4 bulas (11,43%) com informações discrepantes e 7 bulas (20,00%) com dados ausentes. Em relação às bulas destinadas ao profissional de saúde, 54,28% (n=19) estavam incompletas, 4 bulas (11,43%) com informações

discrepantes e 6 bulas (17,14%) não apresentavam dados sobre as interações mencionadas. Somente 17,14% (n=6) das bulas analisadas, tanto aquelas destinadas ao paciente como as destinadas ao profissional de saúde, foram classificadas como completas em relação ao conteúdo analisado.

**Quadro 3.** Classificação das bulas selecionadas em relação ao conteúdo sobre interações com alimentos, nutrientes, suplementos e plantas medicinais.

| Medicamento                  | Bula do Paciente | Bula do Profissional de Saúde |
|------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Varfarina                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Digoxina                     | Incompleta       | Incompleta                    |
| Furosemida                   | Incompleta       | Incompleta                    |
| Hidroclorotiazida            | Ausente          | Ausente                       |
| Amilorida                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Espironolactona              | Incompleta       | Incompleta                    |
| Atenolol                     | Ausente          | Incompleta                    |
| Carvedilol                   | Completa         | Completa                      |
| Propranolol                  | Ausente          | Ausente                       |
| Metoprolol                   | Ausente          | Incompleta                    |
| Nifedipina                   | Incompleta       | Incompleta                    |
| Anlodipina                   | Discrepante      | Discrepante                   |
| Diltiazem                    | Ausente          | Ausente                       |
| Verapamil                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Mononitrato de isossorbida   | Ausente          | Ausente                       |
| Metildopa                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Ácido acetilsalicílico (AAS) | Incompleta       | Ausente                       |
| Colestiramina                | Incompleta       | Incompleta                    |
| Propafenona                  | Incompleta       | Incompleta                    |
| Amiodarona                   | Incompleta       | Ausente                       |
| Dronedarona                  | Completa         | Completa                      |
| Dabigatrana                  | Discrepante      | Discrepante                   |
| Apixabana                    | Ausente          | Incompleta                    |
| Rivaroxaba                   | Incompleta       | Incompleta                    |
| Captopril                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Enalapril                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Ramipril                     | Completa         | Completa                      |
| Benazepril                   | Completa         | Completa                      |
| Losartana                    | Incompleta       | Incompleta                    |
| Valsartana                   | Completa         | Completa                      |
| Telmisartana                 | Discrepante      | Discrepante                   |
| Sinvastatina                 | Incompleta       | Incompleta                    |
| Atorvastatina                | Completa         | Completa                      |
| Rosuvastatina                | Discrepante      | Discrepante                   |
| Pravastatina                 | Incompleta       | Incompleta                    |

## Discussão

O presente estudo identificou que a maioria das bulas de medicamentos cardiovasculares analisadas não apresenta informações adequadas e completas acerca das interações fármaco-nutriente, apesar de grande parte desses dados estarem descritos na literatura e da exigência prevista em legislação desse conteúdo. Esse estudo contribuiu para evidenciar tais lacunas no contexto atual, considerando o amplo uso de medicamentos cardiovasculares no país e o aumento previsto de eventos cardiovasculares futuros<sup>3</sup>.

Pesquisas apontam que informações por escrito sobre os medicamentos representam uma importante estratégia de orientação ao paciente, por reforçarem as instruções verbais ou advertências dadas pelos profissionais de saúde, podendo melhorar sua compreensão e memorização, além de fornecerem aos pacientes informações complementares sobre o medicamento prescrito após consultas médicas<sup>31</sup>.

Além das prescrições médicas, as bulas dos medicamentos também representam importantes fontes confiáveis de conteúdo explicativo e estudos têm demonstrado que bulas inadequadas podem impactar em erros de medicação<sup>32</sup>. Mais de 50% dos erros de medicação nos Estados Unidos estão associados a inadequações das bulas dos medicamentos prescritos. Os autores salientam que haveria redução desses erros se houvesse a implementação de bulas norte-americanas direcionadas ao paciente<sup>33</sup>.

No Brasil, a forma e o conteúdo das bulas dos medicamentos são normatizados pela ANVISA e suas regras são regidas atualmente pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47/2009. Essa

resolução descreve, dentre outras informações, que as bulas de medicamentos vendidos no Brasil devem apresentar conteúdo sobre todas possíveis interações medicamentosas, sejam elas entre os fármacos e também com alimentos e plantas medicinais e que essas informações devem ser atualizadas sempre que necessário<sup>4</sup>.

Apesar das normas brasileiras aplicadas pela ANVISA para a elaboração das bulas, nos demais países da América Latina existem muitas divergências em relação a essas regras estabelecidas por cada agência reguladora.

Uma revisão narrativa analisou as regulamentações de bulas de medicamentos em 25 países da América Latina e do Caribe. A pesquisa constatou um baixo nível de harmonização entre as regulamentações desses países quanto ao conteúdo e gerenciamento das bulas, além de existir uma notável falta de padronização desses documentos. Apenas 20% dos países estudados apresentavam estrutura definida para a regulamentação desses critérios. Além disso, os autores identificaram que a bula não é exigida para medicamentos prescritos na maioria dos países estudados<sup>34</sup>.

Nos Estados Unidos, a agência reguladora *Food and Drug Administration* (FDA) também define regras e diretrizes para elaboração das bulas<sup>35</sup>. As bulas norte-americanas de modo geral não são direcionadas aos pacientes, mas sim aos profissionais de saúde<sup>33</sup>. As informações para o paciente podem fazer parte das bulas, entretanto, em seus regulamentos atuais, essas informações são exigidas apenas para bulas de contraceptivos orais e produtos contendo estrogênio<sup>31</sup>.

Diferentemente do Brasil, a presença de informações sobre interações droga-alimento nas

bulas norte-americanas não é considerada requisito obrigatório pela FDA, o que dificulta ainda mais a divulgação dessas informações para o uso seguro e racional de medicamentos<sup>33</sup>. Assim, evidencia-se que o sistema atual norte-americano não fornece consistentemente aos pacientes informações claras, acessíveis e suficientemente úteis sobre os medicamentos prescritos<sup>31</sup>, o que pode impactar de forma direta em erros de medicação e consequentes morbidade, mortalidade e custos com saúde<sup>32,33</sup>.

Na Europa, a bula deve acompanhar obrigatoriamente todos os medicamentos e a regulamentação vigente obriga a organização das bulas por seções com requisitos definidos, devendo sua redação ser comprovadamente simples e clara<sup>36</sup> e as interações com outros medicamentos, assim como outras formas de interação (álcool, tabaco e alimentos) que possam afetar a ação do medicamento, devem ser descritas<sup>37</sup>.

A agência reguladora *European Medicines Agency* (EMA) disponibiliza as informações sobre produtos farmacêuticos em documentos oficiais e aprovados pela agência, para pacientes e para profissionais de saúde, como bulas e resumos de características dos produtos, e frequentemente revisam seus conteúdos e realizam pesquisas e levantamentos visando atualizar e melhorar a regulamentação<sup>38</sup>.

Em 1996, a EMA criou o *Working Group on the Quality Review of Documents*, que publicou sua primeira edição abrangendo o resumo das características do produto, a rotulagem e a bula dos medicamentos. Em relação às interações fármaco-alimento, o conteúdo está presente desde o primeiro modelo e a partir da oitava versão, foram

incluídas também interações medicamentosas com álcool<sup>39</sup>.

Em concordância aos resultados do presente trabalho, estudos realizados em outros países também sugerem inadequações e ausência de informações importantes nas bulas. Na Índia, a bula é exigida pelas Regras de Medicamentos e Cosméticos de 1945, que estão inseridas na Lei de Medicamentos e Cosméticos de 1940. Estudos indicam que apesar das regulamentações, as bulas indianas sofrem de inadequação de informações<sup>40</sup>.

A qualidade das bulas de acordo com esses regulamentos, sendo demonstrado que nenhuma das bulas analisadas encontrava-se completa de acordo com as diretrizes regulatórias indianas. Nesse estudo, apenas 6% das bulas analisadas continham informações sobre interações alimentares<sup>41</sup>. Ainda na Índia, em um estudo mais recente, Singhal et al observaram que apesar das interações medicamentosas estarem presentes em 85% das bulas avaliadas, apenas 12% continham informações sobre interações fármaco-alimento<sup>42</sup>.

Pesquisas têm evidenciado que não somente seu conteúdo, mas também a legibilidade das bulas se encontra comprometida, afetando diretamente o uso racional dos medicamentos pelos pacientes. Na revisão de Medina-Córdoba e colaboradores foi observado que os participantes dos estudos não conseguiam reproduzir a leitura de bulas em suas próprias palavras. O estudo evidenciou a necessidade de aprimoramento das bulas para pacientes<sup>43</sup>.

De 1984 a 1997, as regulamentações brasileiras começaram a definir o conteúdo que deve constar nas bulas dos medicamentos, mas somente entre 2003 e 2009 a ANVISA começou a

detalhar instruções e normas técnicas de apresentação das bulas quanto à linguagem, forma e conteúdo<sup>44</sup>. Apesar da crescente evolução das bulas ao longo dos anos, ainda há muitas dificuldades encontradas pelos pacientes na sua leitura. Na prática, percebe-se que nem todas as bulas oferecem informações de forma clara.

Estudo transversal que entrevistou usuários de uma farmácia no interior do Rio Grande do Sul, revelou que a leitura da bula é considerada importante por 88,6% dos entrevistados. A maior parte deles (74,3%) tinha o hábito de buscar informações sobre medicamentos, sendo a bula elencada por 63,5% dos usuários como fonte dessas informações. Em relação ao grau de entendimento das informações, 27,5% dos usuários consideraram o conteúdo das bulas de difícil entendimento e 40,6% intermediário<sup>45</sup>.

Os dados da literatura científica, assim como do presente estudo, reforçam a necessidade de avaliação periódica das bulas pelos seus fabricantes e melhor adequação de formato e conteúdo, sejam aquelas direcionadas aos pacientes e também aquelas direcionadas aos profissionais de saúde.

## Conclusão

No presente estudo, mais de 80% das bulas analisadas não apresentaram informações completas em relação ao conteúdo sobre interações dos medicamentos com alimentos, nutrientes, suplementos e plantas medicinais. Os dados dessa pesquisa indicam que algumas bulas de medicamentos cardiovasculares utilizados no Brasil não estão satisfatórias, podendo ter implicações no uso adequado e racional dos medicamentos.

O Brasil é um país continental com graves problemas de saúde pública, de educação e de

distribuição de renda, o que faz com que sua população tenha distintas e, muitas vezes, deficientes formas de entendimento e assimilação de informações. Esse fato reforça a necessidade de estudos que avaliem a qualidade das bulas no Brasil, salientando a importância da adequação desses documentos pelas indústrias farmacêuticas, com as informações técnicas exigidas, melhor organização do seu conteúdo e linguagem acessível, além de uma fiscalização periódica pela agência reguladora nacional.

## Referências

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80:2361-71.
2. Oliveira GM, Brant LC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular. Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022; 118:115-373.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Medicamento para o coração está entre os mais vendidos. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/medicamento-para-o-coracao-esta-entre-os-mais-vendidos>>.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. *Diário Oficial da União* (Jan. 19, 2010).
5. Moura MR, Reyes FG. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev Nutr*. 2002; 15:223-38.
6. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ*. 2003; 327(7429):1454-55.
7. Monterrey-Rodríguez J, Feliú JF, Rivera-Miranda GC. Interaction between warfarin and mango fruit. *Ann Pharmacother*. 2002; 36:940-41.
8. Guo L, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25:129-36.
9. Bushra R, Aslam N, Khan A. Food drug interactions. *Oman Med J*. 2011; 26(2):77-83.

10. Dias EC, Trevisan DD, Nagai SC, Ramos NA, Silva EM. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2018; 41(2):297-07.
11. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the Clinical Evidenced Herb-Warfarin Interactions. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2014; 2014:1-18.
12. Becquemont L, Verstuyft C, Kerb R, Brinkmann U, Lebot M, Jaillon P, et al. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *The Clin Pharmacol*. 2001; 70(4):311-16.
13. Nicoletti M, Oliveira-Júnior M, Bertasso C, Caporossi P, Tavares A. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*. 2013; 19(1-2):32-40.
14. Peixoto JS, Salci MA, Radovanovic CA, Salci TP, Torres MM, Carreira L. Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanência. *Rev Gaúcha Enferm*. 2012; 33:156-64.
15. Lopes EM, Carvalho RB, Freitas RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein (São Paulo)*. 2010; 8:298-02.
16. Salvi RM, Riella C, Souto CS, Bueno JK, Guimarães RR, Abreu CM. Influence of fruit juices on bioavailability and half-life of drugs. *Cien Saúde*. 2011; 3(1):22-8.
17. Lima TA, Ribeiro JF, Pereira LL, Godoy MF. Interações entre nutrientes e fármacos prescritos para idosos com síndrome coronariana aguda. *Arq Ciênc Saúde*. 2017; 24(4):52-7.
18. Anjos MK, Oliveira TC, Moreira MB, Moreira SO, Stipp MA, Paes GO. Potential drug-food interactions in patients hospitalized in the Cardiology Unit. *Rev Nutr*. 2019; 32:1-11.
19. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food. *Nutr Hosp*. 2012; 27:1399-07.
20. Qato M, Mohammed F. Effect of food on the comparative bioavailability of two commercially available sustained-release tablet formulations containing nifedipine. *STP Pharma Sci*. 1998; 8:369-73.
21. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-Grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:933-42.
22. Josefsson M, Zackrisson AL, Ahlner J. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 51(2):189-93.
23. Christensen H, Anders Å, Aase-Britt H, Knut B. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(8):515-20.
24. Yoovathaworn KC, Sriwatanakul K, Thithapandha A. Influence of caffeine on aspirin pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1986; 11:71-6.
25. Roe DA. Therapeutic effects of drug-nutrient interactions in the elderly. *J Am Diet Assoc*. 1985; 85:174-79.
26. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-moreau LM, Humbert L, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49(4):373-78.
27. Meng X, Mojaverian P, Doedée M, Lin E, Weinryb I, Chiang ST, et al. Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2001; 87(4):432-35.
28. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2002; 7(4):281-87.
29. Vanschoonbeek K, Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Kluft C, et al. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(9):1734-40.
30. Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishy V, Weissgarten Y, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2001; 23(4):369-73.
31. US Food & Drug Administration. Patient Labeling Resources. 2023. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/fdas-labeling-resources-human-prescription-drugs/patient-labeling-resources#inserts>>.
32. Jeetu G, Girish T. Prescription drug labeling medication errors: a big deal for pharmacists. *J Young Pharm*. 2010; 2(1):107-11.
33. Lopez MJ, Tadi P. Drug Labeling. 1a ed. Treasure Island: StatPearls Publishing. 2022.

34. Ramírez-Telles M, Argotti-Rodríguez U. Regulation of Drug Prescribing Information in Latin America and the Caribbean. *Ther Innov Regul Sci*. 2022; 56:536-51.
35. US Food & Drug Administration. Frequently Asked Questions about Labeling for Prescription Medicines. 2023. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/fdas-labeling-resources-human-prescription-drugs/frequently-asked-questions-about-labeling-prescription-medicines>>.
36. Pires C, Vigário M, Cavaco A. Readability of medicinal package leaflets: a systematic review. *Rev Saúde Pública*. 2015; 49(4):1-13.
37. Directive of the European Parliament and of the Council, Pub. L. 2004; 27(136).
38. European Medicines Agency. Research and development. 2023. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development>>.
39. Wolf A, Fuchs J, Schweim H. QRD Template Texts Intended for Package Inserts Development from the first QRD template up to the new draft of July 2012. *Pharm Ind*. 2012; 74:1540-49.
40. Barkondaj B, Mukhopadhyay K, Das S, Chatterjee C, Mukherjee S, Hazra A. Information adequacy of medicine package inserts in India: a critical evaluation. *Perspect Clin Res*. 2021; 12(2):87-92.
41. Govindadas D, Somashekara SC, Ramesh P, Meghavani G. Evaluation of completeness of package inserts in South India. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016; 6:500-4.
42. Singhal S, Shah RB, Piparva KG, Dutta S. Are we providing complete drug information to its users? Status of information adequacy of package insert in India. *J Family Med Prim Care*. 2023; 12:1399-405.
43. Medina-Córdoba M, Cadavid S, Pérez-Acosta AM, Amaya-Giraldo V. Factors that facilitate and hinder the comprehension of patient information leaflets (pils): a brief scoping review. *Front Pharmacol*. 2021; 12(740334):1-8.
44. Fujita PL, Machado CJ, Teixeira M. A bula de medicamento e a regulação de suas configurações em termos de forma e conteúdo no Brasil. *Saúde Soc*. 2014; 23:277-92.
45. Debortoli CB. Bula como fonte de informações para usuários de medicamentos. Universidade do Vale do Taquari. 2018; 31.