



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

RODRIGO PINTO DA COSTA

INTERAÇÃO FÁRMACO-ALIMENTO: EFEITOS DO AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.) NA FARMACOCINÉTICA DA ESTATINA
(ATORVASTATINA) METABOLIZADA POR CYP3A4 EM HUMANOS

Macapá
2025

RODRIGO PINTO DA COSTA

**INTERAÇÃO FÁRMACO-ALIMENTO: EFEITOS DO AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.) NA FARMACOCINÉTICA DA ESTATINA
(ATORVASTATINA) METABOLIZADA POR CYP3A4 EM HUMANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva

Macapá
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Biblioteca
Central/UNIFAP-Macapá-AP
Elaborado por Cristina Fernandes - CRB-2 / 1569

C837i Costa, Rodrigo Pinto da.

Interação fármaco-alimento: efeitos do açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) na farmacocinética da estatina (atorvastatina) metabolizada por CYP3A4 em humanos / Rodrigo Pinto da Costa. - Macapá, 2025.

1 recurso eletrônico.

62 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Curso de Ciências Farmacêuticas, Macapá, 2025.

Orientador: Gabriel Araújo da Silva . Coorientador:

.

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Biodisponibilidade. 2. Bioequivalência. 3. HPLC-DAD. I. Silva, Gabriel Araújo da, orientador. II. Universidade Federal do Amapá . III. Título.

CDD 23. ed. - 615.10284

RODRIGO PINTO DA COSTA

**INTERAÇÃO FÁRMACO-ALIMENTO: EFEITOS DO AÇAÍ
(*Euterpe oleracea* Mart.) NA FARMACOCINÉTICA DA
ESTATINA (ATORVASTATINA) METABOLIZADA POR
CYP3A4 EM HUMANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data de Aprovação: 15/ 04/ 2025

Documento assinado digitalmente
 GABRIEL ARAUJO DA SILVA
Data: 08/07/2025 17:52:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva - Orientador

Documento assinado digitalmente
 LILIAN GRACE DA SILVA SOLON
Data: 08/07/2025 13:27:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Lílian Grace da Silva Solon – Membro Titular/ UNIFAP

Documento assinado digitalmente
 CLARICE FLEXA DA ROCHA
Data: 02/07/2025 18:31:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Clarice Flexa da Rocha – Membro Titular/ HSCSL

Dedico este trabalho à minha família, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando em cada passo da minha jornada. Aos meus queridos pais, Sidenez e Maria Valmide, que nunca mediram esforços para que eu pudesse estudar e crescer. À minha madrastra, Vanda Peixoto, pelo carinho e apoio incondicional. Aos meus irmãos, Suellen, Suany, Renato e Gabriela, por serem companheiros de vida. E aos meus amados sobrinhos, Kaike Gabriel, Andrew Lucas, Adler Mateus e Zyan, que enchem nossos dias de alegria e esperança.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que nunca me abandona e, com Seu amor infinitamente misericordioso, guia cada passo da minha jornada.

À minha família, pelo apoio incondicional em todas as minhas decisões e por nunca me deixarem desanimar.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gabriel Araújo da Silva, pela dedicação e orientação desde 2019 até a conclusão do mestrado. Sou imensamente grato(a) por cada experimento realizado juntos e por seu incentivo constante, que me impediu de desistir da caminhada científica.

Aos amigos Natália Gabriely e Breno Aguilar, pela ajuda nas coletas e no processamento das amostras, mesmo nos finais de semana.

Aos voluntários, sem os quais este trabalho não seria possível. Obrigado por aceitarem participar dessa pesquisa, mesmo diante dos desafios.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), à Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), à Universidade do Estado do Amapá (UEAP) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Amapá (FAPEAP), pelo suporte essencial.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram e torceram por esta conquista, minha eterna gratidão.

RESUMO

A hipercolesterolemia pode causar graves danos cardiovasculares e afeta, atualmente, pelo menos 10 milhões de indivíduos em todo o mundo. No Brasil, estima-se que entre 250 mil e 300 mil pessoas sejam acometidas pela doença, sendo a maioria dos casos relacionada ao polimorfismo genético, associado a fatores dietéticos e outros elementos do estilo de vida. O tratamento dessa condição conta, principalmente, com o uso de medicamentos da classe das estatinas, como a sinvastatina e a atorvastatina, que atuam inibindo a biossíntese do colesterol. Durante o processo terapêutico, podem ocorrer reações adversas decorrentes de interações com medicamentos ou alimentos. No entanto, são escassos os estudos que avaliam interações com derivados de frutos da região amazônica, como o suco de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.). Para garantir a segurança e a efetividade do tratamento, são necessários estudos que investiguem tais interações. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do suco de *Euterpe oleracea* na farmacocinética da atorvastatina. O estudo foi conduzido com 10 voluntários do sexo masculino, em um desenho aberto, de dois períodos em crossover, sendo um período com coadministração da atorvastatina com polpa de açaí e outro com administração do fármaco com água. Amostras de sangue foram coletadas dos voluntários para obtenção do plasma e posterior extração da atorvastatina, com análise por CLAE-DAD para construção da curva farmacocinética do medicamento. A análise estatística foi realizada por método não compartimental, utilizando o software Phoenix WinNonlin 6.2.1, considerando significância estatística de $p < 0,05$, por meio de teste bilateral. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFAP. Os resultados demonstraram que o açaí interfere na farmacocinética da atorvastatina, aumentando a AUC (área sob a curva) em 38,2% e reduzindo o clearance do fármaco em 37,9%. Isso indica que o consumo de açaí elevou significativamente a concentração plasmática da atorvastatina. Acredita-se que o elevado teor de antocianinas e outros polifenóis presentes no açaí tenha contribuído para a modulação da enzima CYP3A4, responsável pelo metabolismo da atorvastatina. Essa interação pode comprometer a eficácia terapêutica do medicamento ou aumentar o risco de efeitos adversos, destacando a necessidade de cautela na coadministração. Conclui-se que, embora o açaí possua propriedades funcionais benéficas, seu consumo simultâneo com estatinas deve ser cuidadosamente avaliado, a fim de evitar prejuízos à eficácia do tratamento. Este estudo contribui para uma prática clínica mais segura e personalizada.

Palavras-Chave: Biodisponibilidade; Bioequivalência; HPLC-DAD.

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a condition that can cause serious cardiovascular damage, affecting approximately 10 million individuals worldwide. In Brazil, it is estimated that between 250,000 and 300,000 people are affected, with most cases linked to genetic polymorphisms associated with dietary and lifestyle factors. Treatment is primarily based on the use of statins, such as simvastatin and atorvastatin, which inhibit cholesterol biosynthesis. During therapy, adverse reactions may occur due to drug or food interactions, yet studies involving fruits from the Amazon region, such as açai (*Euterpe oleracea* Mart.), remain scarce. This study aimed to evaluate the influence of açai juice on the pharmacokinetics of atorvastatin. An open-label, two-period crossover clinical study was conducted with 10 healthy male volunteers. One phase involved coadministration of atorvastatin with açai pulp, while the other involved administration with water only. Blood samples were collected for plasma isolation, followed by atorvastatin extraction and analysis using HPLC-DAD to construct the pharmacokinetic curve. Statistical analysis was performed using a non-compartmental method in Phoenix WinNonlin 6.2.1, with a significance level of $p < 0.05$ using a two-tailed test. The study was approved by the Research Ethics Committee of UNIFAP. The results indicated that açai significantly altered the pharmacokinetics of atorvastatin, increasing the AUC by 38.2% and reducing the drug's clearance by 37.9%, thereby raising its plasma concentration. This effect may be related to the high content of anthocyanins and other polyphenols in açai, which are capable of modulating CYP3A4 enzyme activity, responsible for atorvastatin metabolism. Such interaction may compromise therapeutic efficacy and increase the risk of adverse effects, highlighting the need for caution in coadministration. It is concluded that although açai possesses beneficial functional properties, its concurrent use with statins should be carefully evaluated to ensure treatment safety and effectiveness, thus contributing to a safer and more personalized clinical practice.

Keywords: Bioavailability; Bioequivalence; HPLC-DAD.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação da estrutura química da atorvastatina.....	16
-------------------	--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CI	Confidência
C _{max}	Concentração máxima
CMD	Concentração média determinada
CYP	Citocromo P450
DAD	Detector de arranjo de diodos
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
g	gramas
GMR	Razão media dos mínimos quadrados geométricos
h	Horas
HMG-CoA	Enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HMG-CoAredutase	Enzima 3-hidroxi-3-metilgluteril-CoA redutase
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
Min	Minutos
Mg	Miligramas
ml	Mililitros
mm	Milimetro
µL	Microlitros
ng	Nanogramas
n	Número
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
t _{max}	Tempo máximo
t _{1/2}	Tempo de meia-vida
UNIFAP	Universidade Federal do Amapá
°C	Graus Celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1	HIPERCOLESTERIOLEMIA.....	13
3.2	ESTATINAS	15
3.3	FARMACOCINÉTICA DA ATORVASTATINA	16
3.4	AÇAÍ E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA.....	18
3.5	FORMAS DE CONSUMO DO AÇAÍ.....	20
3.6	INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA	21
3.7	FARMACOCINÉTICA E A PRÁTICA CLÍNICA.....	23
	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PESPECTIVAS	50
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética	57
	ANEXO 2 – Comprovante de submissão do artigo	59
	ANEXO 3 – Status de submissão	61

1 INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia é uma grave condição de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e complicações cardiovasculares a nível precoce. Na maioria dos casos esse fator é ocasionado por polimorfismo genético no contexto de fatores dietéticos e outros fatores ligados ao estilo de vida. Estima-se que pelo menos 10 milhões de indivíduos são portadores da doença no mundo e no Brasil esse número pode variar de 250 mil a 300 mil.

Dentre as classes de fármacos utilizados para diminuir a taxa de colesterol no organismo tem-se as chamadas estatinas, que agem inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutêril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), que converte 3-hidroxi-3-metilglutêril coenzima A (HMG-CoA) em mevalonato. Esta é uma ação relevante que limita a biossíntese do colesterol nos hepatócitos, aumentando a absorção do LDL e consequentemente diminuindo níveis de colesterol no organismo (EL-ZAILIK, 2019).

Segundo Rattanachotphanit (2019) a Sinvastatina e a Atorvastatina estão entre as estatinas mais prescritas dessa classe de medicamentos. São fármacos hipolipemiantes e hipolipêmicas, muito presentes no cotidiano de pacientes portadores de doenças crônicas, mostrando, portanto a necessidade de ampliar o estudo sobre a farmacocinética desses medicamentos.

No processo de tratamento desses pacientes, a polifarmácia, ou seja, a utilização de mais de um medicamento de forma simultânea é frequentemente praticada. Porém, esse ato pode desencadear interações medicamentosas, que segundo Couto (2018) trata-se da alteração dos efeitos farmacológicos de um determinado fármaco gerado pela administração antes ou durante outro fármaco. Além da interação fármaco-fármaco, os parâmetros farmacológicos também podem ser alterados por hábitos sociais como consumo de alguns alimentos e bebidas.

As interações com alimentos estão comumente associadas a alterações na farmacocinética do fármaco devido a mudanças no esvaziamento e pH gástrico ou outras alterações fisiológicas resultando em alteração na absorção.

Além dos efeitos dos alimentos na absorção de fármacos, estes também podem influenciar na sua biotransformação. No fígado existe uma família de isoenzimas chamada citocromo P450 (CYP), que metaboliza a maioria dos fármacos, dentre eles a

1 INTRODUÇÃO

Sinvastatina e Artovastatina, em específico pela CYP3A4. Assim, a inibição desta enzima pode ocasionar a alteração da concentração sérica desses medicamentos. Hoje, estudos mostram que derivados de frutas são capazes de inibir essas enzimas, como por exemplo, o sumo de toranja (SORRENTINO, 2019) e o suco de açaí (COSTA et al., 2016). Portanto, é possível que o consumo do açaí cause alterações na farmacocinética desses medicamentos que necessitam dessas isoenzimas para desempenharem suas atividades farmacológicas. Contudo, Sprouse e Van Breemen (2016) relatam em seu estudo que não existem dados na literatura de ensaios seja de pré-clínicos ou clínicos da interação do açaí (*Euterpe oleracea*) com medicamentos.

O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) é uma palmeira nativa da região norte do Brasil que produz uma drupa globosa de tons roxos escuros, com caracterização química marcada pela presença de polifenóis como antocianinas, flavonoides e ácidos graxos oleico e linoleico. Sempre foi muito consumido pela população do norte do país, e atualmente ganhou o Brasil e o mundo por ser um alimento funcional e possuir inúmeras propriedades terapêuticas como atividades anti-inflamatória, antioxidante e auxiliar na prevenção de doenças cardiovasculares (DA SILVEIRA VASCONCELOS, 2019).

A relevância de se investigar a interação fármaco-alimento, como estatinas e o açaí, é fornecer informação para toda população e comunidade científica se existe ou não uma interação. Se houver uma elevação na biodisponibilidade das estatinas com o consumo de açaí isto pode potencializar seu efeito e oferecer riscos como toxicidade muscular caracterizada por mialgias, miopatias, dentre outras. Entretanto, se houver uma redução nos seus níveis plasmáticos, pode haver uma inefetividade da farmacoterapia. Desta forma, o estudo propõe avaliar e alertar sobre possíveis interações medicamentosas entre as estatinas e o suco do açaí, promovendo maior segurança na utilização desta classe de medicamentos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da polpa de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) na farmacocinética da estatina (atorvastatina) metabolizada por CYP3A4.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar a caracterização físico-química do açaí
- b) Realizar ensaios clínicos em humanos;
- c) Quantificar a atorvastatina por CLAE-DAD;
- d) Determinar se há influência significativa do consumo de açaí (*E. oleracea*) na absorção e biodisponibilidade da atorvastatina.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 HIPERCOLESTEROLEMIA

A elevação dos níveis de colesterol no sangue, conhecida como hipercolesterolemia, é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, que por sua vez representam uma das principais causas de doença e morte no Brasil e no mundo. A conexão entre hipercolesterolemia e o surgimento de condições como aterosclerose, infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais tem sido extensivamente estudada na literatura científica (FIDELIX; DE LIMA; DO NASCIMENTO SILVA, 2024).

A catalisação da síntese do mevalonato é responsável pela enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), uma reação que dá origem aos esteróis como o colesterol e outros derivados. Esse produto final também tem um importante papel de conservar a integridade de membranas celulares, além de ser necessário também na síntese de hormônios esteroides. Essa produção de colesterol constante é necessária para manter as funções celulares, contudo, a acumulação deve ser precavida, pois pode haver formação de placas sólidas podendo dar origem a aterosclerose, um importante fator de risco para doença arterial coronariana (JOHNSON; DEBOSE-BOYD, 2018).

A lipoproteína de baixa densidade circulante, o LDL-C, é a principal associada às patologias citadas anteriormente por se apresentar em elevadas concentrações quando indivíduos são diagnosticados com tais comorbidades (SHI et al., 2019).

A classificação da hipercolesterolemia é dividida em primária e secundária, sendo a primária não está ligada a saúde e estilo de vida, trata-se de uma deficiência genética em que o gene responsável pela função dos receptores de LDL sofreu mutação, impedindo a remoção deste tipo de colesterol do organismo (MACPHERSON, 2016). A secundária sim depende de fatores de escolhas sociais e estilo de vida, como dietas ricas em calorias (MACPHERSON et al., 2016).

3 CAPÍTULO 1

A hipercolesterolemia primária, também chamada de hipercolesterolemia familiar é a apresentação mais grave da doença devido às mutações do gene responsável pelos receptores de LDL, trata-se de um distúrbio hereditário autossômico dominante comum, podendo ser de duas formas: homozigotos, que apresentam com dois alelos de receptores de LDL mutado e heterozigoto, que só apresentam um alelo mutado (KAWASHIRI; RADDER, 2019).

Na população geral, estima-se que a frequência da hipercolesterolemia familiar heterozigótica ocorra em 1 a cada 200-300 indivíduos, já a hipercolesterolemia familiar homozigótica é estimada em 1 a cada 160.000 a 360.000, sendo que em algumas regiões como Canadá, França, Libaneses e certas localidades da África do Sul a forma heterozigótica pode vir a ter um número mais elevado, devido ao gene fundador provindo um pequeno número de indivíduos desses países que possuíam uma mutação específica e deram origem a patologia de escala mundial(KAWASHIRI; RADDER, 2019).

Nos pacientes portadores da forma heterozigótica, em sua farmacoterapia, são geralmente iniciados com a dosagem máxima de estatinas associada ou não com outro medicamento chamado ezetimiba, em alguns casos são necessários terapias adicionais para reduzir os lipídios até se atingir as metas terapêuticas dos níveis de LDL-C segundo as diretrizes preconizadas para essas patologias (DUFOR et al., 2019).

Há várias opções disponíveis para diagnosticar a hipercolesterolemia, incluindo abordagens clínicas e genéticas que o profissional da saúde pode optar por requisitar aos pacientes. No entanto, uma parcela significativa de pacientes não recebe o diagnóstico adequado, alguns não realizam testes analíticos quantitativos, enquanto outros, mesmo apresentando altos níveis de LDL-C em exames, não atentam a resultados significantes (CUENCA VALERO, 2024).

Para se obter a confirmação de um diagnóstico de hipercolesterolemia primária sempre é necessário descartar qualquer possibilidade de ser resultado de alguma causa secundária, essas, podem englobar várias patologias como doença renal crônica, síndrome nefrótica e metabólica, hipotireoidismo, diabetes mellitus tipo 2, variados tipos de drogas e colestase; para isso empregar-se executar exames simples

antes de qualquer diagnóstico como dosagem dos níveis hormonais da tireoide, de glicose e enzimas das funções hepáticas e renais (FILIPPAS-NTEKOUAN et al., 2019).

3.2 ESTATINAS

Conforme Sultan e colaboradores (2019) a identificação do primeiro inibidor da HMG-CoAredutase ocorreu em 1976 por Akira Endo isolando uma droga chamada compactina de um molde de penicilium. A hipótese de que um inibidor da HMG-CoA impediria a biossíntese do colesterol endógeno surgiu com Joseph Goldstein e Michel Brown da universidade do Texas, que testaram em animais a mevinolina, outro inibidor similar a compactina, comprovando o aumento da captação do LDL e reduzindo seus níveis plasmáticos (SULTAN et al., 2019).

As estatinas atuam como inibidores da enzima HMG-CoA, que desempenha um papel essencial na síntese hepática do colesterol, esse mecanismo resulta em um aumento na regulação dos receptores de LDL, levando à redução dos níveis de LDL colesterol no sangue, assim todas as estatinas compartilham uma estrutura similar que interfere na atividade dessa enzima (BORGES, 2023). Entre os eventos adversos do uso de estatinas o mais comum é quadro de mialgia, seguido de miosite, aumento das enzimas musculares e rabdomiólise (BORGES, 2023)..

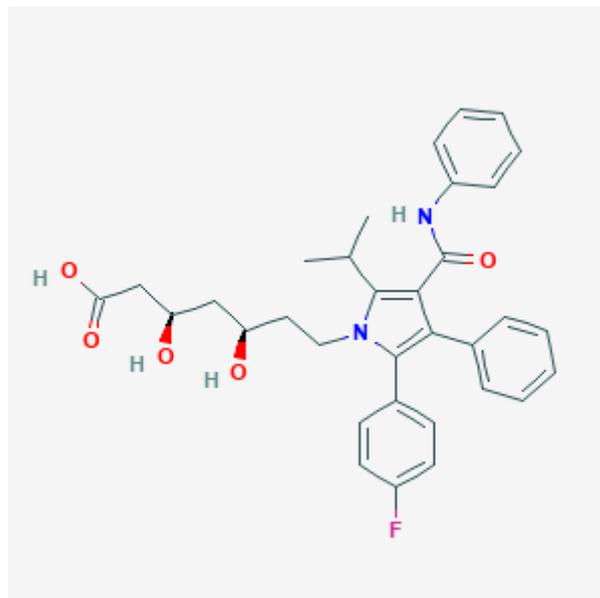
Hoje em dia, no Brasil, são utilizadas clinicamente seis estatinas: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. As últimas duas são consideradas estatinas de ação prolongada e pertencem à nova geração de estatinas sintéticas. Rosuvastatina é considerada a mais eficaz, seguida por sinvastatina e atorvastatina, devido à sua melhor relação custo/benefício no tratamento de dislipidemias e à sua ampla aplicação na prática clínica (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2024).

A administração das estatinas é recomendada por via oral, uma vez ao dia, para as estatinas de meia-vida curta, é preferível tomar à noite, enquanto aquelas

com meia-vida mais longa, como a Atorvastatina e a Rosuvastatina, podem ser tomadas em qualquer momento do dia, sendo essencial manter a consistência no tratamento, tomando as doses diariamente, sem interrupções ou variações na dosagem (DE OLIVEIRA SILVA et al., 2024).

A atorvastatina (figura 1), como todas as estatinas, reduz o colesterol sanguíneo no organismo inibindo a HMG-CoAredutase, regulando o complexo lipoproteico-colesterol e a absorção hepática do LDL, precavendo o risco de doenças cardiovasculares, sendo empregada também em doenças cardíacas (YANG, 2019). O efeito protetor cardíaco é devido a efeitos anti-inflamatórios, supressão de altos níveis de troponina I, proteína C-reativa, fator de necrose tumoral-1 e inibição do ativador de plasminogênio-1 (ZAREI et al., 2019.)

Figura 1: Representação da estrutura química da atorvastatina.



Fonte: PubChemDatebase (acesso em 29 de abril de 2024).

3.3 FARMACOCINÉTICA DA ATORVASTATINA

3 CAPÍTULO 1

A atorvastatina é uma estatina amplamente prescrita para o controle da dislipidemia e prevenção de doenças cardiovasculares. Sua farmacocinética apresenta grande complexidade, sendo modulada por fatores genéticos, interações medicamentosas e características fisiológicas individuais (KOVARIK et al., 2021). Avanços nos últimos anos têm contribuído para uma compreensão mais precisa desses fatores, com destaque para a farmacogenética e o uso de modelos farmacocinéticos baseados em fisiologia.

A atorvastatina não é um pró-fármaco em forma de lactona, distinguindo-se de outras estatinas como a simvastatina. Apresenta caráter lipofílico com log P de 4,1, o que contribui para sua capacidade de atravessar membranas celulares e atingir o fígado, seu principal local de ação. A fração de absorção é de aproximadamente 30%, enquanto a biodisponibilidade sistêmica é de apenas 12%, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem hepática e intestinal (ASKARIZADEH et al., 2019).

Quando administrada com alimentos, a taxa de absorção pode ser reduzida, embora isso não afete de forma significativa sua eficácia clínica (BLAHA et al., 2020). O tempo para atingir a concentração máxima (T_{max}) varia entre 2 e 4 horas, com concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) situando-se entre 27 e 66 ng/mL. A atorvastatina apresenta uma alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, com fração ligada superior a 98%, o que influencia sua distribuição tecidual (ASKARIZADEH et al., 2019).

Seu metabolismo é mediado primariamente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, resultando na formação de metabólitos ativos que mantêm atividade hipolipemiante. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) da atorvastatina varia entre 15 e 30 horas, possibilitando ação prolongada mesmo após a última dose. A extração hepática é superior a 70%, e apenas cerca de 2% da dose administrada é excretada inalterada na urina, confirmando o papel do fígado como principal via de eliminação (ASKARIZADEH et al., 2019; LINS et al., 2020).

A farmacogenética tem papel crucial na variabilidade interindividual observada na resposta à atorvastatina. Um dos genes mais estudados nesse contexto é o *SLCO1B1*, que codifica o transportador OATP1B1. A variante c.521T>C (rs4149056)

tem sido associada à menor captação hepática da droga, aumento da concentração plasmática e maior risco de efeitos adversos musculares (JI et al., 2023).

Além disso, polimorfismos no gene *CYP3A5*, como o alelo *3, influenciam a taxa de metabolismo da atorvastatina, afetando a biodisponibilidade e a resposta terapêutica (BAI et al., 2021). Estudos recentes reforçam a necessidade de considerar essas variantes na personalização da terapia com estatinas.

O avanço na compreensão da farmacocinética da atorvastatina traz importantes implicações clínicas. A aplicação de testes farmacogenéticos pode auxiliar na escolha da dose mais segura e eficaz para o paciente, especialmente em casos de risco de miopatia. Modelos baseados em fisiologia também podem orientar decisões em contextos de polimedicação ou em populações especiais, como idosos e pacientes com comprometimento hepático (WU et al., 2021).

3.4 AÇAÍ E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

A *Euterpe oleracea* Mart. é uma palmeira conhecida popularmente como açaí, é nativa e ocorre de forma natural na Amazônia, pertence a família Arecaceae com quase 200 gêneros e 2600 espécies estimadas espalhadas principalmente nas regiões de clima tropical e subtropical (DE CASTRO et al., 2019). Seus frutos possuem forma esférica, são comestíveis, mostrando-se com tons roxos escuros quando maduros e chegam de 10-12 mm de diâmetro, geralmente sendo consumidos na forma de polpas adquiridos através da maceração do pericarpo com água (OLIVEIRA et al., 2019).

O interesse atual em investimentos e pesquisas no fruto do açaí é justificado por suas propriedades benéficas a saúde por conterem ativos com ação antioxidante e compostos fenólicos como a antocianinas, podendo auxiliar na prevenção do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e degenerativas, outra importante atribuição ao fruto é devido à riqueza de possuir ácidos graxos com o oleico e linoleico e outros saturados, comparando-o assim ao azeite (SILVA et al., 2019).

3 CAPÍTULO 1

Com isso, devido os prováveis benefícios clínicos do açaí argumentados, possivelmente está associado ao aumento do consumo do açaí e seus derivados como suplementos alimentares (ZHANG et al., 2019).

A CYP3A4 trata-se de uma isoforma da família de enzimas chamada citocromo P450 (CYP), tem um papel fundamental como enzima metabolizadora da Fase I, portanto é envolvida na biotransformação de cerca de 60% das drogas usadas para os tratamentos clínicos no mundo (ZHANG et al., 2019).

Já se tem relatado no ramo científico que o açaí é um alimento nutracêutico com potencial para causar reações adversas por interagirem com o citocromo P450, em especial a CYP3A4, existindo uma preocupação em especial por esse fruto por conterem distintos elementos como manganês e o aminoácido D-aspartato podendo causar, por exemplo, icterícia colestática (FAHIM et al., 2019).

Outro estudo, esse realizado de modo in vitro por Costa (2016) mostrou a inativação de 91,3% da enzima CYP3A4 causados pelo suco de açaí, superando o resultado obtido no teste com o padrão que é o cetoconazol, que inibiu 84,1% da atividade enzimática. No banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos dos Estados Unidos da América 2004-2015 foi realizado um levantamento de potenciais sinais e risco de sete suplementos dietéticos botânicos quanto ao seu uso ao mesmo tempo com drogas anticâncer, são eles, o açaí, cranberry, fibra, alho, gengibre, chá verde e maca, em que se ressaltou que o açaí foi o único que apresentou um sinal potencial que justificava o crescimento dos relatos de eventos adversos graves associados ao uso de drogas anticâncer (ZHANG et al., 2019).

Ainda Zhang e colaboradores (2019) observaram em seu estudo com extrato de açaí que o mesmo possui compostos passivamente dispersos com grande potencial de causar interações entre medicamentos botânicos, como resultado, foi visto que o extrato obtido através de metanol inibiu 50% da CYP3A4, entretanto o mesmo extrato mostrou-se com potencial para induzir a produção da isoenzima.

Dito isto, esses estudos foram desenvolvidos a partir de notificação de banco de dados de reações adversas e ensaios in vitro, assim como a maioria dos estudos

atuais desenvolvidos, necessitando a realização de estudos in vivo (FAHIM et al., 2019).

3.5 FORMAS DE CONSUMO DO AÇAÍ

O consumo de açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) na Região Norte do Brasil está profundamente ligado às práticas alimentares tradicionais, especialmente no estado do Amapá, onde o fruto é consumido predominantemente na forma de “vinho de açaí”, uma bebida espessa preparada a partir da polpa batida do fruto e geralmente acompanhada por farinha de mandioca (MOCHIUTTI; HOMMA; KOURI, 2001). Segundo dados do IBGE (2017), o Norte do Brasil concentra mais de 85% da produção nacional de açaí, refletindo diretamente no consumo per capita, que é significativamente maior do que em outras regiões do país.

De acordo com Carvalho (2022), no estado do Amapá, o açaí possui um papel fundamental na segurança alimentar da população, sendo um dos alimentos mais consumidos, inclusive como refeição principal. Além disso, o autor ressalta que o aumento da demanda nos anos 1990 provocou mudanças no manejo da cultura, com comunidades ribeirinhas adotando práticas sustentáveis para garantir produtividade e renda contínua. Leite et al. (2024) acrescentam que, no Amapá, além da forma tradicional, o fruto também é amplamente comercializado em versões industrializadas, como sorvetes, doces, sucos e energéticos.

A presença do açaí no cotidiano das populações ribeirinhas amazônicas ultrapassa a simples função nutricional: ele é elemento de identidade cultural e fonte de renda em larga escala (MOCHIUTTI; HOMMA; KOURI, 2001). Leite et al. (2024) enfatizam ainda que o açaí no Amapá é consumido de maneira natural e sem adição de açúcar, em contraste com outras regiões do Brasil, como o Sudeste, onde o fruto é preparado em forma de polpa congelada e servido adoçado, geralmente acompanhado de frutas, granola e outros complementos.

3 CAPÍTULO 1

No Brasil, especialmente nas regiões Sudeste e Sul, o consumo de açaí ganhou novas formas, adaptadas ao gosto local. Nesses lugares, a popularização do açaí na tigela se espalhou, sendo servido como uma sobremesa ou lanche, com a polpa de açaí batida e congelada, misturada com frutas, granola, mel e outros ingredientes (PEREIRA et al., 2016). Essa variação do consumo transformou o açaí em um símbolo da alimentação saudável, sendo promovido por sua riqueza em antioxidantes e propriedades nutricionais.

Globalmente, o açaí foi reconhecido como um "superalimento" devido ao seu alto valor nutritivo, o que resultou em sua popularização em diversos mercados internacionais. O açaí é consumido em diversas formas, incluindo sucos, smoothies, barras energéticas e até em suplementos alimentares (PEIXOTO, 2019). Segundo Leite et al. (2024), empresas brasileiras desempenham papel crucial na exportação e na adaptação do produto aos gostos internacionais, com foco no mercado norte-americano e europeu, onde o açaí é cada vez mais integrado em produtos comerciais saudáveis.

Para Carvalho (2022), o padrão alimentar tradicional envolvendo o açaí é uma das manifestações mais visíveis da cultura alimentar amapaense, sendo comum observar o consumo diário nas refeições de famílias urbanas e rurais. Mesmo com a globalização do produto e sua crescente exportação para mercados internacionais, os hábitos regionais permanecem fortes e resilientes. Ainda segundo os dados apresentados por Leite et al. (2024), a expansão da comercialização e do consumo do açaí fora da região Norte tem exigido investimentos em tecnologia e logística, o que também repercute na organização da cadeia produtiva local.

3.6 INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Existem inúmeras doenças no mundo, e em razão disso foram desenvolvidos os mais variados medicamentos, a maioria deles utiliza a família de isoenzimas do citocromo P450 para realizar sua metabolização, totalizando mais de 70% dos medicamentos presentes no mercado, quando administrados ao mesmo tempo

podem modificar a ação dessas isoenzimas, ocasionando interações medicamentosas que podem proceder em reações adversas graves, principalmente as de estreitas janelas terapêuticas (SHOWANDE et al., 2019).

As interações farmacocinéticas podem ocorrer quando um ou mais medicamentos interferem na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de outros fármacos. No que se refere à absorção, alguns medicamentos podem modificar a absorção de outro na corrente sanguínea. A distribuição é influenciada pela competição de dois ou mais fármacos por sítios de ligação limitados nas proteínas plasmáticas. Quanto ao metabolismo das drogas, é comum que seja afetado por enzimas hepáticas, responsáveis pela metabolização e eliminação do corpo. No entanto, os níveis dessas enzimas podem variar e influenciar a degradação dos medicamentos. A excreção dos fármacos pode ser afetada pela função renal ou pela eliminação de um ou outro medicamento (SOARES e OKUNO, 2024).

A fase mais comum afetada é a absorção ou as atividades das enzimas do citocromo P450, a não ser que a administração seja por via intravenosa, já que por essa via a concentração do medicamento é de 100% no organismo (ROGALA et al., 2019). Esse fator se dá devido o intestino delgado humano, especificamente as células epiteliais (enterócitos), é frequentemente o primeiro local de metabolismo dos medicamentos administrados por via oral, que pode contribuir significativamente para a metabolização de primeira passagem de muitos fármacos e os efeitos podem ser amplificados por indutores dessas enzimas medicamento (SOARES e OKUNO, 2024).

Já a interação farmacodinâmica é resultado alterado do mecanismo de ação em nível de toxicidade e eficácia, ou seja, quando ocorre a administração de dois ou mais medicamentos que tem como alvo molecular sítios de ação semelhantes, os resultados da ligação podem ser efeitos de ação aditiva, ação antagônica sobre o outro medicamento ou ação de forma sinérgica, ou seja, potencializando o efeito desejado (HUSSAARTS et al., 2019).

Assim, é possível que o açai possa causar algum desses tipos de interação com a atorvastatina, comprometendo o tratamento dos pacientes que realizam coadministrações de medicamento-alimento, podendo trazer riscos na segurança e eficácia da farmacoterapia.

3.7 FARMACOCINÉTICA E A PRÁTICA CLÍNICA

O estudo da farmacocinética, que envolve a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de substâncias no organismo, é essencial tanto para medicamentos quanto para alimentos, pois fornece informações cruciais para otimizar os tratamentos médicos e entender melhor os efeitos do consumo alimentar no processo terapêutico. A farmacocinética de medicamentos e alimentos não só influencia a eficácia e a segurança de terapias, mas também desempenha um papel importante na personalização do tratamento, garantindo que os pacientes recebam o melhor cuidado possível.

A farmacocinética dos medicamentos é fundamental para prever sua eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos. O entendimento dos parâmetros farmacocinéticos de um medicamento, como a biodisponibilidade, meia-vida de eliminação, volume de distribuição e interações com outras substâncias, permite uma escolha mais informada de dose e regime terapêutico (ANDERSON, 2020). Além disso, o estudo da farmacocinética ajuda na previsão de interações medicamentosas, o que é essencial para evitar reações adversas que possam surgir quando um medicamento é combinado com outros fármacos ou alimentos (GARCÍA et al., 2018). Por exemplo, a absorção de medicamentos pode ser significativamente alterada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal. Certos alimentos podem retardar ou até mesmo reduzir a absorção de medicamentos, enquanto outros podem aumentar a taxa de absorção, modificando assim o perfil terapêutico do medicamento (SIMÕES et al., 2020). Esses efeitos são particularmente relevantes em medicamentos com uma janela terapêutica estreita, onde uma pequena variação na concentração plasmática pode resultar em perda de eficácia ou toxicidade (JONES et al., 2021).

Embora o foco tradicional dos estudos farmacocinéticos tenha sido em medicamentos, cada vez mais se reconhece a importância de estudar a interação entre alimentos e a farmacocinética dos fármacos. Muitos alimentos e nutrientes têm efeitos significativos na farmacocinética de medicamentos. Por exemplo, alimentos ricos em gordura podem aumentar a absorção de medicamentos lipofílicos, como alguns anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e medicamentos antifúngicos, enquanto alimentos ricos em fibras podem reduzir a absorção de medicamentos (HOFFMANN et al., 2021). Além disso, o metabolismo hepático de medicamentos

3 CAPÍTULO 1

pode ser afetado por substâncias presentes nos alimentos. Certos alimentos podem induzir ou inibir enzimas do citocromo P450, como a CYP3A4, que é responsável pela metabolização de muitos medicamentos (FENG et al., 2019). A toranja, por exemplo, é um alimento amplamente conhecido por sua capacidade de inibir a CYP3A4, afetando a metabolização de medicamentos como estatinas, com possível aumento da toxicidade (RODRIGUES et al., 2018). Essa interação é relevante para os clínicos, pois pode exigir ajustes na dosagem do medicamento ou a escolha de alternativas terapêuticas.

Estudar a farmacocinética de medicamentos e alimentos tem implicações diretas na prática clínica, especialmente na área de terapias personalizadas. A farmacogenética, que estuda as variações genéticas individuais na resposta a medicamentos, junto com o conhecimento sobre a farmacocinética de alimentos, pode levar a uma abordagem mais precisa no tratamento de doenças. Por exemplo, uma compreensão aprofundada da farmacocinética de um medicamento em diferentes tipos de alimentos pode ajudar os profissionais de saúde a ajustar as orientações dietéticas de seus pacientes, a fim de maximizar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos adversos (WANG et al., 2020). O impacto na prática clínica também se reflete em como o conhecimento dessas interações pode ajudar a evitar eventos adversos e melhorar a adesão ao tratamento, particularmente em pacientes com comorbidades, como doenças hepáticas ou renais. Pacientes com essas condições podem ter alterações no metabolismo e na excreção de medicamentos, o que pode demandar ajustes na dosagem, levando em consideração tanto o medicamento quanto os alimentos ingeridos (WANG et al., 2019).

Além disso, o estudo das interações entre alimentos e medicamentos é crucial para otimizar a segurança dos pacientes. A compreensão dos efeitos dos alimentos sobre a farmacocinética dos medicamentos permite que os médicos orientem melhor seus pacientes em relação ao momento da ingestão dos fármacos e suas possíveis interações com a dieta. Isso é particularmente importante no contexto de medicamentos com uma janela terapêutica estreita, onde pequenas variações na concentração plasmática podem ter impactos clínicos significativos (JONES et al., 2021). Ao incorporar esses conhecimentos no processo de prescrição e acompanhamento, o médico pode evitar problemas como a toxicidade medicamentosa e melhorar a eficácia terapêutica.

Portanto, o estudo da farmacocinética de medicamentos e alimentos não só é relevante para garantir a eficácia terapêutica, mas também é fundamental para evitar interações prejudiciais entre medicamentos e alimentos. Ao compreender os efeitos das substâncias alimentícias sobre a farmacocinética dos medicamentos, os profissionais de saúde podem oferecer tratamentos mais seguros e personalizados. Esse aprofundamento no campo da farmacocinética é essencial para aprimorar os cuidados médicos, reduzir eventos adversos e garantir a saúde e o bem-estar dos pacientes.

**INTERAÇÃO FÁRMACO-ALIMENTO: EFEITOS DO AÇAÍ (*Euterpe oleracea* Mart.)
NA FARMACOCINÉTICA DA ESTATINA (ATORVASTATINA) METABOLIZADA POR
CYP3A4 EM HUMANOS**

Artigo submetido para publicação ao Journal of the Japanese Society for Xenobiotics Study and the International Society for Xenobiotics Study:*

*A formatação deste capítulo segue as normas da revista submetida.

Drug Metabolism and Pharmacokinetics

DRUG-FOOD INTERACTION: EFFECTS OF AÇAÍ (*Euterpe oleracea* Mart.) ON THE PHARMACOKINETICS OF ATORVASTATIN IN HUMANS

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	DMPK-D-25-00014
Article Type:	Regular paper
Keywords:	Drug-food interaction; atorvastatin; hypercholesterolemia; açaí
Corresponding Author:	Rodrigo Pinto da Costa, Mestrando Universidade Federal do Amapá Macapá, AP BRAZIL
First Author:	Rodrigo Pinto da Costa, Mestrando
Order of Authors:	Rodrigo Pinto da Costa, Mestrando Breno Nunes Aguillar, Mestrando Lílian Grace da Silva Solon, Doutora Valéria de Paula Veras José Perez Urizar Franklin Teixeira Regis Daniel Ricardo Dias Alves Elenilze Figueiredo Batista Ferreira Fabio Rodrigues de Oliveira Patricia Aguirre Banuelos Taysa Ribeiro Schalcher Gabriel Araújo da Silva.
Abstract:	This study examined the effects of açaí (<i>Euterpe oleracea</i> Mart.) consumption on atorvastatin pharmacokinetics, a drug used for hypercholesterolemia and cardiovascular disease prevention. A clinical study with six healthy male volunteers was conducted in two phases: atorvastatin (80 mg) alone and after consuming açaí pulp (200 g, twice daily for five days). Atorvastatin's pharmacokinetics were analyzed using HPLC-DAD, following ANVISA guidelines. Key parameters, including area under the curve (AUC), maximum plasma concentration (C _{max}), and time to peak (t _{max}), were assessed. Results showed that açaí significantly reduced atorvastatin plasma concentration, likely due to anthocyanins and polyphenols affecting the CYP3A4 enzyme, which metabolizes the drug. This interaction may impair atorvastatin's therapeutic efficacy, emphasizing caution in its co-administration with açaí. While açaí has health benefits, its concurrent use with statins should be carefully considered to prevent adverse effects or reduced treatment efficacy. This study contributes to safer, personalized clinical practice.
Opposed Reviewers:	

February 6, 2025

Editor-in-Chief of the Online Official Journal of the Japanese Society for Xenobiotics Study and the International Society for Xenobiotics Study,

I am pleased to submit an original research paper titled —Drug-Food Interaction: EFFECTS OF AÇAÍ (Euterpe oleracea Mart.) ON THE PHARMACOKINETICS OF ATORVASTATIN IN HUMANS| for consideration for publication in the Online Official Journal of the Japanese Society. This manuscript proposes the effect of açaí (Euterpe oleracea Mart.) on the pharmacokinetics of atorvastatin metabolized by CYP3A4 in a clinical study. The growing popularity, production, and export of açaí and its global consumption have increased researchers' interest in investigating the possible effects of açaí with medications. To our knowledge, there is no data in the literature on clinical trials regarding the interaction of açaí (Euterpe oleracea Mart.) with these classes of drugs; thus, the present study investigated the effect of açaí on the pharmacokinetics of atorvastatin metabolized by CYP3A4 in a clinical study. We believe this manuscript is suitable for publication in the Online Official Journal of the Japanese Society because this research is related to medical assistance. Furthermore, this manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. We have not had any prior discussions with a member of the Editorial Board of the Online Official Journal of the Japanese Society regarding the work described in our manuscript. We would also like to add that we have no conflicts of interest to declare.

Thank you for your consideration.

Sincerely,



Rodrigo Pinto da Costa
Farmacêutico Hospitalista
CRF/AP 672

Rodrigo Pinto da Costa
Master's student in Pharmaceutical Sciences
Federal University of Amapá, Brazil
Graduate Program in Pharmaceutical Sciences - PPGCF, Federal University of Amapá – UNIFAP
Rod. Josmar Chaves Pinto, Km2, Macapá, AP 68903-419, Brazil
Phone: +55-96-98114-8520
Japanese Society for Xenobiotics Study and the International Society for Xenobiotics Study

DRUG-FOOD INTERACTION: EFFECTS OF AÇAÍ (*Euterpe oleracea* Mart.) ON THE PHARMACOKINETICS OF ATORVASTATIN IN HUMANS

Rodrigo Pinto da Costa; Breno Nunes Aguillar; Lílian Grace da Silva Solon; Valéria de Paula Veras; José Perez Urizar; Franklin Teixeira Regis; Cecilia Silva Gomes; Daniel Ricardo Dias Alves; Elenilze Figueiredo Batista Ferreira; Fabio Rodrigues de Oliveira; Patricia Aguirre Banuelos; Taysa Ribeiro Schalcher; Uriel Silva; Gabriel Araújo da Silva.

ABSTRACT

This study examined the effects of açai (*Euterpe oleracea* Mart.) consumption on the pharmacokinetics of atorvastatin, a drug used for hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases. A clinical study with six healthy male volunteers was conducted in two phases: atorvastatin (80 mg) alone and after consumption of açai pulp (200 g, twice daily for five days). The pharmacokinetics of atorvastatin were analyzed using HPLC-DAD, following the ANVISA guidelines. Key parameters, including area under the curve (AUC), maximum plasma concentration (C_{max}), and time to peak (t_{max}), were evaluated. The results showed that açai significantly increased the plasma concentration of atorvastatin, probably due to anthocyanins and polyphenols that affect the CYP3A4 enzyme, which metabolizes the drug. This interaction may impair the therapeutic efficacy of atorvastatin, emphasizing caution in its coadministration with açai. Although açai has health benefits, its concomitant use with statins should be carefully considered to avoid adverse effects or reduced treatment efficacy. This study contributes to a safer and more personalized clinical practice.

Keywords: Drug-food interaction; atorvastatin; hypercholesterolemia; açai.

INTRODUCTION

Hypercholesterolemia is a serious condition that significantly contributes to the early development of atherosclerosis, cardiovascular complications, and strokes. This condition is recognized as one of the main public health problems, both in Brazil and worldwide, and is mainly attributed to modifiable risk factors, such as smoking, sedentary lifestyle, excessive alcohol consumption, and inadequate eating habits (FIDELIX; LIMA; SILVA, 2024; GONÇALVES et al., 2024). It is estimated that cardiovascular diseases resulting from hypercholesterolemia are the main cause of death in Brazil and worldwide (SANTOS et al., 2024).

Among the available therapeutic approaches, statins stand out for their effectiveness in reducing cholesterol levels in the body. These substances act by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase, a rate-limiting step in the biosynthesis of hepatic cholesterol, promoting greater uptake of LDL by hepatocytes and significantly

reducing serum cholesterol levels (EL-ZAILIK, 2019). Atorvastatin, for example, is one of the most prescribed and plays a crucial role in the management of patients with dyslipidemia and other related chronic conditions (RATTANACHOTPHANIT, 2019).

However, in the clinical context, polypharmacy—the simultaneous use of multiple medications—is a common practice, especially in patients with chronic diseases. This increases the risk of drug interactions, which can occur both between drugs and between drugs and foods. These interactions can alter therapeutic effects, compromising the efficacy or safety of the treatment. Individual factors, such as weight, gender, and lifestyle, also play a significant role in the variability of these interactions (COUTO, 2018; ANTUNES, 2023).

Furthermore, drug-food interactions are widely studied, as they can impact pharmacokinetic processes, such as absorption, metabolism, and excretion, altering both the efficacy and safety of drugs (NARASAPPA et al., 2024). In clinical practice, these interactions represent a serious challenge, as they directly interfere with therapeutic results and can cause adverse effects or reduce the efficacy of drugs. Natural products, such as fruits, often contain bioactive compounds capable of inhibiting or inducing metabolic enzymes, including CYP3A4, which plays an essential role in the metabolism of drugs such as atorvastatin (IFTIKHAR et al., 2024). Known examples include grapefruit juice, which inhibits CYP3A4, and açai juice, whose interaction is still being explored (SORRENTINO, 2019; COSTA et al., 2016; SPROUSE; VAN BREEMEN, 2016).

Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) is a fruit native to the northern region of Brazil, widely consumed for its functional and therapeutic properties, such as antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective activities (VASCONCELOS, 2019). Rich in polyphenols, such as anthocyanins and flavonoids, as well as omega-9 and omega-6 fatty acids, açai has gained prominence both nationally and internationally as a functional food.

With the growing popularity of açai, there is also growing interest in its potential effects on drug-food interactions. Despite the proven benefits, consumption of açai together with medications such as statins can interfere with the plasma levels of these drugs, potentiating adverse effects such as myalgias and myopathies or reducing their

therapeutic efficacy. This highlights the importance of studying the interaction between açai juice and statins, promoting the safe use of this class of medications. This study seeks to fill this gap, providing relevant data for the scientific community and health professionals, contributing to safer clinical practice.

MATERIAL AND METHODS

OBTAINING MATERIALS

The drug atorvastatin (SANDOZ®) used was obtained by the Unified Health System (SUS) in solid form for oral administration. The açai pulp was obtained in natura from an açai producing company, located in the city of Macapá, State of Amapá, Brazil. The analytical standards of atorvastatin and simvastatin (internal standard) were purchased from Sigma Aldrich (purity $\geq 97\%$).

PHYSICOCHEMICAL COMPOSITION AND QUANTIFICATION OF TOTAL ANTHOCYANINS IN AÇAÍ PULP

The açai pulp was analyzed for the following parameters: moisture content, quantity of proteins, lipids, fibers and moisture according to methodologies described by AOAC (2006) and Zenebon and Pascuet (2005).

The total anthocyanin content was determined by the spectrophotometric method (AOAC, 2006). A hydrochloric acid/water/ethanol (29/1/70) solution was used to extract anthocyanins from a 10 mL aliquot of the pulp. The extract was centrifuged for 10 min at 10,000 g and analyzed in a Shimadzu UV 1800 spectrophotometer at wavelengths of 520 nm and 700 nm.

The total anthocyanin content was expressed as cyanidin-3-O-glucoside, which was previously identified as the main anthocyanin present in açai.

RESEARCH SUBJECTS (HUMANS)

Six (6) healthy male volunteers, aged between 20 and 29 years with a body mass index (BMI) ranging from 19 to 23 kg/m², were enrolled following clinical screening. Health status was determined through a directed medical history, physical examination, vital signs assessment, and laboratory testing (hematology, blood chemistry, and urinalysis). Exclusion criteria included prior participation in clinical trials within the last 90 days; recent use of substances known to induce or inhibit drug-metabolizing enzymes;

known hypersensitivity to atorvastatin; active allergic diseases; or reactive serologies for hepatitis B, hepatitis C, or HIV.

The exclusive inclusion of male participants was chosen to minimize pharmacokinetic variability associated with female hormonal fluctuations, particularly those related to the menstrual cycle, which may affect drug absorption, metabolism, and elimination. This methodological approach is widely accepted in early-phase studies and is supported by scientific literature, as demonstrated in studies conducted by Koytchev et al. (2004) and Mohammad et al. (2015), both of which included only healthy male subjects. The homogeneity of the study population contributes to more precise estimates of pharmacokinetic parameters and aligns with international guidelines on good clinical practice.

EXPERIMENTAL DESIGN IN HUMANS

This was an open-label, two-period, parallel study, with all subjects receiving two interventions in the same order; 6 subjects received atorvastatin 80 mg ($n = 6$ subjects). On day 1, a single dose of 80 mg atorvastatin was administered orally after an overnight fast of at least 10 hours. On days 2 to 5, 200 g (UDANI et al., 2011; PALA et al., 2018) of açai pulp orally were administered twice daily. On day 6, at steady state in terms of açai consumption, a single dose of 80 mg atorvastatin was co-administered orally with açai pulp (200 g) after at least 10 hours of overnight fasting. All doses of atorvastatin were administered with 240 mL of water. In addition to the water given with the drugs, subjects were not allowed to consume water within 2 hours after each drug administration (KIM, 2019). Subjects were confined to the UNIFAP Basic Health Unit, starting with atorvastatin administration until the collection of the last 12-hour blood sample, with scheduled returns at 24h and 48h. All subjects provided written informed consent prior to enrollment.

SAMPLE COLLECTION IN HUMANS

Serial venous blood samples (5 mL) for pharmacokinetics were obtained in EDTA tubes through a 22-mm catheter in a forearm vein prior to dosing, i.e., time 0, and 0.17; 0.34; 0.5; 0.75; 1; 1.5; 2; 4; 6; 8; 12; 24, and 48 hours after atorvastatin administration at each time point. Within 30 minutes of collection, samples were centrifuged at 1,800 g for 10 minutes at 4°C. Separated plasma was collected in tubes and stored at -80°C until assay. Plasma concentrations of atorvastatin were measured

using high-performance liquid chromatography (HPLC) with an automatic injector and diode array detector (DAD).

SAMPLE PREPARATION AND VALIDATION

For validation of the analytical method the following parameters were tested according to the Resolution of the Collegiate Board - RDC No. 166, of July 24, 2017 of the National Health Surveillance Agency (ANVISA): accuracy was verified from at least 9 determinations, contemplating the linear range of the analytical method, in low, medium and high concentrations, with 3 replicates at each level; Repeatability and intermediate precision was demonstrated by the dispersion of the results, calculating the relative standard deviation (RSD) of the measurement series according to the formula " $RSD=(SD/CMD)X100$ ", where SD is the standard deviation and CMD, the determined average concentration.

Calibration standard solutions for blank plasma samples were prepared by spiking 270 μ L of drug-free plasma provided by healthy volunteers with 30 μ L of appropriate stock solutions of selected drugs. The linearity in solution and linearity in plasma of atorvastatin were measured at eight concentrations between 5–5000 ng/mL, with low (15 ng/mL), medium (2000 ng/mL) and high (4000 ng/mL) quality control points.

For recovery, selectivity was determined by chromatographic methods, proving the chromatographic purity of the analyte signal; Detection limit was demonstrated by obtaining the smallest amount of analyte present in the sample that can be detected, but not necessarily quantified, under the established experimental conditions; Quantification limit was the smallest amount of analyte in the sample that can be determined with acceptable precision and accuracy under the established experimental conditions; Linearity was used at least 5 different concentrations of the reference substance for the solutions prepared in at least triplicate, evaluating whether there is a linear relationship; and a range was established for a high, medium and low concentration of the analyte.

In order to determine the extraction of drugs from expected binding to plasma proteins some solvents for protein precipitation and/or liquid-liquid extraction were evaluated, such as: methanol (AL-HASHIMI et al., 2019); acetonitrile (ALTISSIMO et al., 2015); ethyl acetate and butanol. 900 μ L of each solvent was added to 300 μ L of plasma enriched with drugs at the high control sample concentration (4000 ng/mL). To

monitor the extraction procedures, simvastatin (2000 ng/mL) was used as an internal standard.

INSTRUMENTATION

The high performance liquid chromatography (HPLC-DAD) system used for the determination of statins was Shimadzu Prominence (Kyoto, Japan) consisting of quaternary pump (LC-20AT), degasser (DGU-20A5), automatic sampler (SIL-20A), diode array detector (SPD-M20A), communicator module (CBM-20A) and LC Solution Software (Sinc do Brasil, São Paulo, Brazil).

For chromatographic separation Phenomenex Luna C18 reversed phase column (150 x 4.6 mm x 5 μ m) and Phenomenex C18 pre-column (4 x 3.0 mm) were used. Chromatographic separation was isocratic, using a mixture of acetonitrile and ammonium buffer as mobile phase. Before the first injection, the chromatographic column was equilibrated with the mobile phase for 10 min. The injection volume was 20 μ L. The chromatographic conditions were adjusted aiming at a run with fewer interferences and better resolution of analyte peaks. The wavelength for atorvastatin was 254 nm (ALTISSIMO et al., 2015).

STATISTICAL ANALYSIS

Pharmacokinetic parameters for atorvastatin were determined by a noncompartmental method using Phoenix WinNonlin 6.2.1 (Certara, Princeton, NJ, USA): area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity (AUC_{inf}); area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration (AUC_{last}); C_{max}; time to reach C_{max} (t_{max}); and terminal elimination half-life (t_{1/2}). Log-transformed AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} of atorvastatin were compared between interventions using a mixed-effects model, and results were presented as geometric least squares mean ratio (GMR) and 90% confidence interval (CI). All statistical analyses were performed using R, and statistical significance was set at $p < 0.05$ using a two-sided test.

ETHICAL CONSIDERATIONS

The study met the ethical considerations set out in resolution 466 of December 12, 2012, of the National Health Council, and was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of the Federal University of Amapá (UNIFAP) after registration on

the Plataforma Brasil and received opinion number 3,644,080.

RESULT AND DISCUSSION

Physicochemical evaluation of açai pulp

The results of the physical-chemical analyses are presented in Table 1.

Table 1. Physicochemical evaluation of açai pulp

	Mean	Standard deviation
Humidity (%)	84.12	0.25
Lipids (%)	8.9	0.61
Proteins (%)	3.39	0.28
Fibers (%)	9:32 AM	0.22
Total anthocyanins mg/100g	62.5	3.1

The moisture content of the açai pulp analyzed in this study was 84.12%, a result that is close to the values reported by Almico et al. (2018), which varied between 89.09% and 90.82%. Ferreira (2021) found a content of 87.60% in his research. These data show that water is the predominant component of the pulps, making them highly vulnerable to deterioration. The pulp is extracted through a softening process that involves the addition of water, which justifies the high humidity associated with this method.

Regarding anthocyanins, the pulp analyzed has a content of 62.5 mg/100g, classified as high. This quantity is significant, especially considering that these fruits are notoriously rich in anthocyanins, especially cyanidin 3-O glycoside, which is one of the main compounds responsible for their health benefits.

Da Silva and collaborators (2022) conducted a detailed study on the anthocyanin content in açai pulp, finding a significant variation between 70.17 and 75.90 mg/100g. This analysis was carried out with samples collected in six different municipalities in Acre, which provides a comprehensive view of the composition of this fruit in the region. In addition, Alves (2020) conducted a study analyzing the açai peel and pulp fractions, in which he found a content of 48.53 mg/100g. This study was carried out with fruits from the Legal Amazon, thus contributing to a better understanding of the nutritional composition of açai and its regional variations.

It is important to note that the açai pulp extraction procedures, such as the amount of water used, significantly affect the phytochemical content. Factors such as climatic conditions, plant variety, harvest time, and ripening stage — including light and nutrient availability — also play a crucial role in the composition of phytochemicals and phenolic compounds (FERREIRA, 2021). These elements help to explain the discrepancies between the results of this study and data found in the literature, in addition to considering the specific type of pulp demonstrated. This understanding is essential to interpret the variations in phytochemical contents and their implications for the quality of açai.

Effect of açai intake on the pharmacokinetics of atorvastatin

In the present study, we developed, adapted, and validated an analytical method based on high-performance liquid chromatography with a diode array detector (HPLC-DAD), based on the protocol by Altissimo et al. (2015), for the determination of atorvastatin in human plasma. The method was validated according to the guidelines of RDC No. 166/2017 of ANVISA, evaluating the parameters of linearity, accuracy, precision, selectivity, detection limits, and quantification. Linearity was confirmed in the range of 5 to 5000 ng/mL ($R > 0.99$), while precision and accuracy met the regulatory criteria at low, medium, and high concentrations ($RSD < 5\%$). The method was also optimized to ensure high chromatographic purity and efficiency in the separation of analytes using a C18 column and isocratic mobile phase of acetonitrile and ammonium buffer. Additionally, the protein precipitation and liquid-liquid extraction technique with acetonitrile was validated, demonstrating excellent recovery of the analyte (ARAÚJO-SILVA et al., 2024). The method proved to be suitable for the pharmacokinetic study of atorvastatin, presenting robustness and reliability in the analysis of plasma concentrations over time.

Atorvastatin calcium is a drug used primarily to lower high cholesterol levels and prevent cardiovascular disease. This type of statin works by inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase, which is essential for the production of cholesterol in the liver.(BELHOCINE, 2024). It has low solubility but high permeability, in addition to reducing cholesterol and triglyceride levels, atorvastatin calcium is especially effective in reducing the risk of heart attack, stroke and other cardiovascular complications in patients at risk.(BELHOCINE, 2024).

Differences in statin structure result in marked variations in their pharmacokinetic properties. Lipophilic statins, for example, are largely metabolized by the cytochrome P450 system, especially by the CYP3A4 enzyme, which may lead to interactions with other drugs and increase the risk of muscle toxicity. In contrast, hydrophilic statins rely less on this metabolic pathway, resulting in a more favorable side effect profile (ZEINA et al., 2019).

Another study by Ahmad and Lutvi (2023) highlights that both induction and inhibition of CYP3A4 can significantly impact the efficacy and safety of the drug. Induction can result in inadequate therapeutic effects, while inhibition and inactivation can cause toxicity due to increased drug concentrations in the bloodstream. Some substances present in açai pulp are capable of inhibiting some enzymes of the CYP group. A study conducted by Nanjappan, Somabattini and Ravichandiran (2022) revealed that co-administration of açai significantly affected the pharmacokinetics of atorvastatin, resulting in a decrease in maximum concentration (C_{max}), which fell from 41.78 ng/ml to 34.65 ng/ml. In addition, the area under the curve (AUC) also showed a reduction, going from 227.66 to 136.31 ($\mu\text{g/ml}$) *h. These data indicate a decrease in the absorption or bioavailability of atorvastatin when administered together with açai. In the present study, it was observed that individuals after ingesting açai presented significant changes in the pharmacokinetic profile of atorvastatin, such as significant changes in clearance (Cl).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of atorvastatin before and after açai ingestion.

PK parameter	Atorvastatin	Atorvastatin + açai
K_e (λ 1/h)	0.23±0.10	0.15±0.08
$t_{1/2}$ (h)	3.52±1.72	6.45±4.75
T_{max} (h)	0.66±0.20	1.29±0.64
C_{max} (ng/mL)	29.11±8.39	34.75±8.72
AUC 0-t (ng/mL*h)	127.52±40.48	176.26±61.05
AUC 0-inf	142.30±32.80	239.18±68.01*
V_d (mg)/(ng/mL)	3.19±2.09	3.12±1.82

Cl (mg)/(ng/ml)/h	0.58±0.12	0.36±0.13*
-------------------	-----------	------------

The results showed that the pharmacokinetic profile of atorvastatin was: maximum concentration (C_{max}), area under the curve (AUC), volume of distribution (V_d); clearance (Cl); half-life (t_{1/2}); mean residence time (MRT). Atorvastatin: t_{1/2} (h)3.52±1.72; T_{max} (h)0.66±0.20; C_{max} (ng/mL)29.11±8.39; AUC_{0-t} (ng/mL*h)127.52±40.48; AUC_{0-inf} 142.30±32.80; V_d (mg)/(ng/mL)3.19±2.09; Cl (mg)/(ng/ml)/h0.58±0.12. Atorvastatin+acai: t_{1/2} (h)6.45±4.75; T_{max} (h)1.29±0.64; C_{max} (ng/mL)34.75±8.72; AUC_{0-t} (ng/mL*h)176.26±61.05; AUC_{0-inf} 239.18±68.01*; V_d(mg)/(ng/mL)3.12±1.82; Cl (mg)/(ng/ml)/h0.36±0.13.

Interactions between phytochemicals, present in foods and herbs, and drugs are a field of increasing relevance in contemporary pharmacology. The CYP3A4 enzyme, one of the most significant isoforms of the drug metabolizing system, plays a crucial role in this context. This enzyme is responsible for metabolizing approximately 50% of the drugs used in clinical practice, including statins, such as atorvastatin, and many other commonly prescribed drugs. Induction or inhibition of CYP3A4 can have profound consequences on the efficacy and safety of treatments. Enzyme induction may result in insufficient therapeutic effect, while inhibition may cause toxicity due to drug accumulation in the bloodstream (AHMAD and LUTVI, 2023).

Studies have shown that, specifically in the case of atorvastatin, its metabolism occurs predominantly through CYP3A4. It has been observed that at high concentrations, atorvastatin can inhibit its own metabolism, leading to a decrease in the rate of metabolism (PARK et al., 2008). This interaction between the drug itself and the enzyme illustrates the complexity of enzymatic dynamics and the importance of carefully monitoring pharmacotherapy.

Furthermore, recent research indicates that the metabolism of statins such as atorvastatin is more active in the intestine than in the liver. This information is crucial, as it suggests that the absorption and bioavailability of the drug may be altered by dietary factors, such as the consumption of fruit juices. The impact of food on the pharmacokinetics of drugs is an area that requires further attention, as it can result in significant variations in therapeutic efficacy (FILPPULA et al., 2021). The presence of

phytochemicals in fruit juices can induce or inhibit CYP3A4 activity, leading to differences in response to treatment between individuals depending on their diets.

Research on açai, for example, illustrates how phytochemicals can affect the pharmacokinetics of drugs. Studies in animal models have shown that coadministration of açai and atorvastatin resulted in a significant decrease in the maximum concentration and area under the curve of atorvastatin, indicating that açai may interfere with drug absorption (NANJAPPAN et al., 2022). This finding is especially important because it suggests that including açai in the diet may reduce the efficacy of atorvastatin, raising the need to consider diet when prescribing medications.

Although an in vitro study did not find significant inhibition of CYP3A4 by crude açai fractions (BRADLEY and HOLLERS, 2013), data obtained from in vivo assays suggest a more complex interaction. This raises questions about the form of consumption and the amount of açai ingested, as well as the potential variation in açai composition among different products available on the market.

Furthermore, research shows that certain açai extracts can substantially inhibit CYP3A4, showing a dose-response relationship. Compounds such as diosmetin, when administered in higher concentrations, resulted in greater inhibition of the enzyme (ABBASI, 2017). This information is essential for clinical practice, as it indicates that increased açai consumption may pose risks for individuals who use medications metabolized by this pathway, reinforcing the importance of more rigorous dietary guidance for these patients.

The importance of phytochemical-drug interactions goes beyond açai. The work of PETRIĆ et al. (2020) highlights that fruit juices may contain a variety of phytochemicals that affect the activity of cytochrome P450 enzymes. These changes in enzyme activity may result in altered systemic exposures to drugs, potentially leading to undesirable therapeutic effects or increased toxicity. This is particularly concerning in populations that regularly consume phytochemical-rich fruit juices, where the interaction may be cumulative over time, impacting treatment efficacy.

For example, grapefruit juice is widely recognized for its ability to inhibit CYP3A4, resulting in significant drug interactions. The clinical implications of grapefruit consumption can be severe, leading to unexpected increases in plasma drug

concentrations, which may result in toxicity. This dynamic highlights the importance of considering food interactions in clinical practice.

Research also suggests that other dietary substances, such as curcumin and resveratrol, can inhibit cytochrome P450 enzymes, causing relevant drug interactions (SHEILA et al., 2020). This scenario makes it clear that not only what we eat, but how we consume it, can influence the effectiveness of treatments. The way food is prepared and the presence of other nutritional components can alter drug interactions, an aspect that is often overlooked in current clinical guidelines.

Additionally, food processing can modify the properties of phytochemicals, as demonstrated in a study of grapefruit juice processed with cyclodextrins, which resulted in significant inhibition of CYP3A4 activity (KEISHI et al., 2020). This finding suggests that preparation methods may alter the potential for certain foods to interact with drugs, indicating the need for additional research to explore how different forms of food consumption may affect pharmacotherapy.

Finally, recognizing the importance of interactions between phytochemicals and drugs demands a more holistic approach in clinical practice. Healthcare professionals should be proactive in considering patients' individual diets, providing clear guidance on foods that may affect drug efficacy. This not only optimizes therapy but also helps to avoid potential adverse effects that may arise from unexpected interactions.

In summary, the complexity of interactions between phytochemicals and drugs, especially regarding CYP enzymes, highlights the importance of a careful and informed approach to drug prescribing. Integrating knowledge about diet and metabolism can lead to safer and more effective practices, promoting treatment that is not only based on pharmacological evidence, but also aligned with patients' dietary needs and habits. This integrated perspective is essential to advance treatment personalization and promote positive clinical outcomes.

Bezerra, Freitas-Silva and Damasceno (2015) discuss aspects related to the production, market and consumption of açaí, which plays an essential role in the Amazon region, standing out for its pulp consumed fresh or frozen and for its natural anthocyanin colorant, widely used in the pharmaceutical, cosmetic and food industries. In the last five years, the main global products derived from açaí were juices (22%), energy drinks (12%), snacks (9%), desserts (7%), dairy products (5%) and sweets (3%).

The United States, Brazil and Canada led the launches, representing 30%, 19% and 8%, respectively.

Mei, Beadle and Niemeyer (2019) analyzed açai supplements in various forms, such as capsules, powders, frozen pulp and liquids, verifying variations in the concentrations of anthocyanins, flavonoids and antioxidant properties. The study revealed that the amount of açai in the products may be low and that factors such as water content, composition and substances present affect the physicochemical properties.

The results of this study demonstrate that açai consumption significantly alters the pharmacokinetics of atorvastatin. An increase in the area under the curve (AUC) and a reduction in clearance (Cl) were observed, suggesting that the phytochemicals present in açai interfere with the metabolism of the drug (Figure 1 and Table 2). This interaction can be attributed, in part, to the inhibition of the CYP3A4 enzyme, one of the main enzymes responsible for the metabolism of atorvastatin.

CYP3A4 metabolizes approximately 50% of clinically used drugs, including statins. Changes in the activity of this enzyme, by inhibition or induction, can result in significant variations in the therapeutic efficacy and safety profile of treatments (AHMAD & LUTVI, 2023). Although previous studies in animal models have indicated that açai can decrease the plasma concentration of atorvastatin (NANJAPPAN et al., 2022), our data indicate the opposite, with an increase in the bioavailability of the drug. This divergence may be related to the form of consumption, concentration of phytochemicals, and variations in the processing of açai, as discussed by Bradley and Hollers (2013).

The increase in AUC observed in our study is consistent with the impact of other phytochemical-rich foods, such as grapefruit juice, widely known to inhibit CYP3A4 and increase plasma concentrations of drugs metabolized by this pathway (PETRIĆ et al., 2020). Similarly, compounds present in açai, such as flavonoids and anthocyanins, may exert inhibitory effects on CYP3A4, as demonstrated in *in vitro* and *in vivo* studies (ABBASI, 2017).

Additionally, the prolongation of the half-life ($t_{1/2}$) of atorvastatin in the presence of açai reinforces the hypothesis of a reduction in the metabolism rate, probably due to the decrease in the activity of intestinal CYP3A4, where atorvastatin

metabolism is more active (FILPPULA et al., 2021). This interaction may have important clinical implications, increasing the risk of toxicity, especially in patients who concomitantly use other drugs metabolized by this route.

The reduction in Cl also highlights the need for reassessments in atorvastatin dosage in patients who regularly consume açai. Although our study was conducted under controlled conditions, the observed effects emphasize the importance of a personalized approach in medication prescription, considering regional dietary habits. In the study developed by Neves, Silva and Nogueira (2024) highlight the socioeconomic and cultural relevance of açai in the North region, with its consumption being strongly linked to its ancestral appeal, in addition to being considered a ritualistic and cultural practice as a main or complementary source of food.

Finally, our findings highlight the relevance of additional studies to characterize the chemical composition of consumed açai and determine the impact of different processing methods on its pharmacological effects. This understanding will be crucial for the development of clinical guidelines that consider food-drug interactions in populations that regularly consume açai-based products.

CONCLUSION

This study shows that açai interferes with the pharmacokinetics of atorvastatin, increasing AUC by 38.2% and decreasing clearance by 37.9%. These results highlight the importance of considering food-drug interactions in clinical practice, especially in populations that consume foods rich in phytochemicals. Including detailed dietary assessments in clinical routine can optimize drug therapy and prevent adverse effects associated with unexpected interactions.

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

REFERENCES

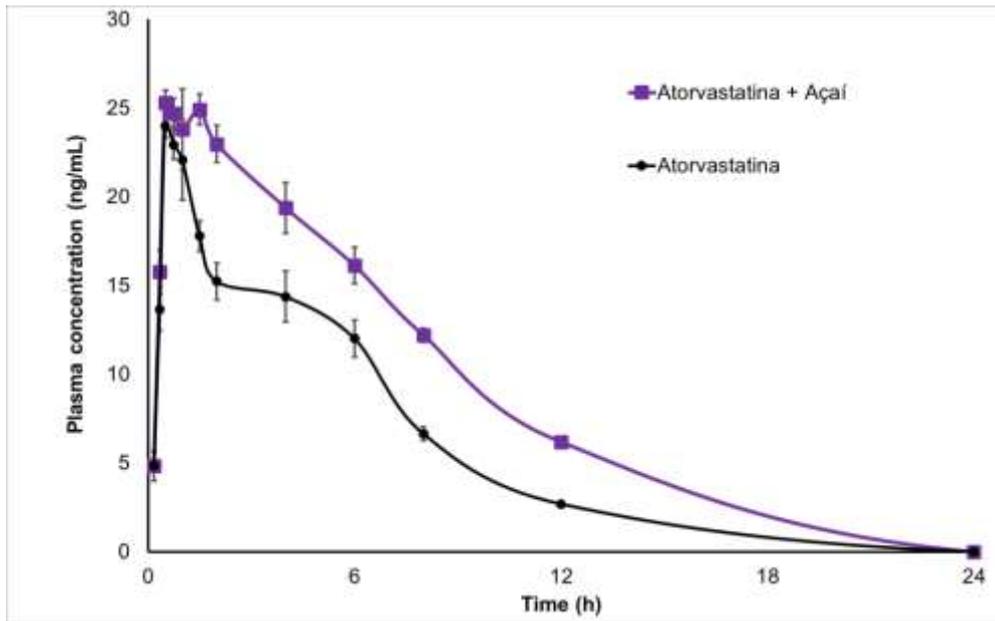
- [1] ABBASI, Ramzi. Inhibition of human cytochrome P450-3A4 isoform by crude extracts from açai berry. 2017.
- [2] AHMAD, Ainurofiq; LUTVI, Ismaya. Pharmacokinetic drug-drug interactions: a systematic review of the cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. null, p. 3016-3024, 2023.
- [3] ALMICO, Jéssica Dias et al. Evaluation of the microbiological, physicochemical and chemical quality of frozen pasteurized açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart) marketed in Aracaju-SE. *Brazilian Journal of Animal Hygiene and Health*, v. 12, n. 2, p. 156-168, 2018.
- [4] ALTISSIMO, Joseline et al. Development of a method for quantifying statins in hospital effluent and study of advanced oxidative degradation. 2015.
- [5] ALVES, Vânia Maria. Physical, chemical, antinutritional and technological characterization of co-products of fruits from the Legal Amazon. 2020.
- [6] AL-HASHIMI, Nabil N. et al. Cetyl-alcohol-reinforced hollow fiber solid/liquid-phase microextraction and HPLC–DAD analysis of ezetimibe and simvastatin in human plasma and urine. *Biomedical Chromatography*, vol. 33, no. 2, p. e4410, 2019.
- [7] ANTUNES, Rita de Campos. Impact of intra- and inter-individual characteristics on drug pharmacokinetics. 2023. Doctoral Thesis.
- [8] AOAC. Official methods of analysis (18th ed.). Gaithersburg, MD: Association of Official Analytical Chemists.2006.
- [9] ARAÚJO-SILVA, Gabriel et al. Tramadol and M1 Bioavailability Induced by Metamizole Co-Administration in Donkeys (*Equus asinus*). *Animals*, vol. 14, no. 6, p. 929, 2024.
- [10] BRADLEY, Christopher; HOLLERS. Investigation on the inhibition of drug-metabolizing cytochrome P450 isoenzymes by Amazonian açai (*Euterpe oleracea*). 2013.
- [11] BELHOCINE, Anis. Comparative Study of Dissolution of Atorvastatin/Ezetimibe Formulations: Comprehensive Evaluation Using a Gastrointestinal Simulator. 2024
- [12] BEZERRA, VS; FREITAS-SILVA, O.; DAMASCENO, LF Açai: fruit production, market and consumption. 2015.
- [13] COSTA, Edna Márcia Almeida et al. Effect of Amazonian fruit juices on the in vitro activity of human P-glycoprotein and cytochrome P450. 2016.
- [14] COUTO, Ana Rosa Dias. Food-Drug Interactions in the Treatment of Hypertension. 2018. Master's Dissertation.
- [15] DA SILVA, Reginaldo Ferreira et al. Nutritional quality and microbiological standard of açai pulp marketed at open markets in the Municipalities of the State of Acre, Brazil. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 40195-40212, 2022.
- [16] EL-ZAILIK, Asma et al. Simultaneous LC–MS/MS analysis of simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and their active metabolites for plasma samples of obese patients undergoing gastric bypass surgery. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, vol. 164, p. 258-267, 2019.
- [17] FERREIRA, Diene de Barros. Foam layer drying of açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart). 2021.
- [18] FIDELIX, Marcia Samia Pinheiro; DE LIMA, Jeniffer Santos; DO NASCIMENTO SILVA, Marta Limeira. Field research to evaluate the cost-

- benefit of phytosterol supplementation for the control of hypercholesterolemia. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 1511-1522, 2024.
- [19] FILPPULA, Anne M.; HIRVENSALO, Päivi; PARVIAINEN, Heli; IVASKA, Vilma E.; LÖNNBERG, K. Ivar; DENG, Feng; VIINAMÄKI, Jenni;
- [20] KOYTCHÉV, Rossen; OZALP, Yucel; ERENMEMISOGLU, A.; VAN DER MEER, M. J.; ALPAN, R. S. Bioequivalence study of atorvastatin tablets. *Arzneimittelforschung, Stuttgart*, v. 54, n. 9a, p. 573–577, 2004.
- [21] KURKELA, Mika; NEUVONEN, Mikko; NIEMI, Mikko. Comparative hepatic and intestinal metabolism and pharmacodynamics of statins. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 49, p. 658-667, 2021.
- [22] GONÇALVES, Letícia et al. Individual and Simultaneous Association between Risk Factors for Cardiovascular Disease and Inadequate Lifestyle Habits in a Brazilian Sample. *Brazilian Archives of Cardiology*, v. 121, n. 10, p. e20240149, 2024.
- [23] IFTIKHAR, Tayyaba et al. Impact of fresh grape juice on the pharmacokinetics of omeprazole: results of a food–drug interaction study. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 15, p. 1467805, 2024.
- [24] KEISHI, Yamasaki; IOHARA, Daisuke; OYAMA, Yoko; NISHIZAKI, Narumi; KAWAZU, Seitaro; NISHI, Koji; KADOWAKI, Daisuke; TAGUCHI, Kazuaki; OTAGIRI, Masaki; SEO, Hakaru. Processing grapefruit juice with γ -cyclodextrin attenuates its inhibitory effect on cytochrome P450 3A activity. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, no. 3, p. 356-363, 2020.
- [25] KIM, Jung-Ryul et al. Effect of Cilostazol on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. *BioMed research international*, vol. 2019, 2019.
- [26] MEI, Earling; BEADLE, Triston; NIEMEYER, Emily D. Acai (*Euterpe oleracea*) dietary supplements: variations in anthocyanin and flavonoid concentrations, phenolic content, and antioxidant properties. *Plant Foods for Human Nutrition*, v. 74, n. 3, p. 421-429, 2019. DOI: 10.1007/S11130-019-00755-5.
- [27] MOHAMMAD, Sohail; ARSHAD, Usman; ABBASS, Nasir; PARVEZ, Irfan; ABBAS, Ghulam; MAHMOOD, Wajahat. Bioequivalence study of atorvastatin tablets in healthy Pakistani volunteers. *Thérapie, Paris*, v. 70, n. 4, p. 329–335, jul./ago. 2015. DOI: 10.2515/therapie/2014224.
- [28] NANJAPPAN, Satheesh Kumar; SOMABATTINI, Ravi Adinarayan; RAVICHANDIRAN, Velayutham. Investigation of the effect of acai berry on the pharmacokinetics of atorvastatin, alogliptin, and empagliflozin: a herb-drug interaction study. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 74, n. 8, p. 1125–1132, Aug. 2022.
- [29] NARASAPPA, Kotresh Kuruba et al. CYP3A4-associated food drug interactions: The impact of combined intake of alprazolam with cranberry and pomegranate juice treating anxiety caused by kidney stones. *One Health Bulletin*, vol. 4, no. 2, p. 55-59, 2024.
- [30] NEVES, José Amilton Alves; SILVA, Estefany Karoline de Sousa; NOGUEIRA, Ana Karlla Magalhães. Socioeconomic and cultural importance of açai fruit in the district of marudazinho in the municipality of marapanim-pará. In: regional development and socioeconomy: research experiences in northeast Pará. Digital Scientific Publisher, 2024. p. 220-232.
- [31] PALA, Daniela et al. Açai (*Euterpeoleracea* Mart.) dietary intake affects plasma lipids, apolipoproteins, cholesteryl ester transfer to high-density lipoprotein and redox metabolism: A prospective study in women. *Clinical Nutrition*, vol. 37, no. 2, p. 618-623, 2018.
- [32] PARK, J.-E.; KIM, Kwon-Bok; BAE, Seo-Kyung; MOON, B.-S.; LIU,

- Kwang-Hyeon; SHIN, Jae-Gook. Contribution of cytochrome P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of atorvastatin. **Xenobiotica**, v. 38, p. 1240-1251, 2008.
- [33] PETRIĆ, Zvonimir; ŽUNTAR, Irena; PUTNIK, Predrag; BURSAC KOVAČEVIĆ, Danijela. Food-drug interactions with fruit juices. **Food**, v. 10, p. 33, 2020.
- [34] RATTANACHOTPHANIT, Thananan; LIMWATTANANON, Chulaporn; WALEEKHACHONLOET, Onanong. Trends and variations in outpatient coprescribing of simvastatin or atorvastatin with potentially interacting drugs in Thailand. *Therapeutic advances in drug safety*, vol. 10, p. 2042098618820502, 2019.
- [35] SANTOS, Raul D. et al. Uncontrolled Cholesterol in Individuals with Severe Hypercholesterolemia Followed in a Health Assessment Program in Brazil. *Brazilian Archives of Cardiology*, v. 121, n. 11, p. e20240116, 2024.
- [36] SHEILA, J.; SADEGHI, Giovanna Di Nardo; GILARDI, Gianfranco. Chimeric cytochrome P450 3A4 used for in vitro prediction of food-drug interactions. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 67, p. 541-548, 2020.
- [37] SORRENTINO, Matthew J. Statins and Muscle Damage. In: *Nutrition and Skeletal Muscle*. Academic Press, 2019. p. 499-507.
- [38] SPROUSE, Alyssa A.; VAN BREEMEN, Richard B. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 44, no. 2, p. 162-171, 2016.
- [39] UDANI, Jay K. et al. Effects of Acai (*Euterpeoleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: a pilot study. *Nutritionjournal*, vol. 10, no. 1, p. 45, 2011.
- [40] VASCONCELOS, Mirele da Silveira et al. Açai or Brazilian Berry (*Euterpeoleracea*). In: *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Academic Press, 2019. p. 131-133.
- [41] ZEINA, A. et al. Pharmacological aspects of statins are relevant to their structural and physicochemical properties. **Systematic reviews in pharmacy**, v. 11, p. 167-171, 2019.
- [42] ZENEBON, Odair; PASCUET, NeusSadocco. Physicochemical methods for food analysis. In: *Physicochemical methods for food analysis*. 2005.

Figure 1. Atorvastatin concentration curve before and after açai ingestion.

Figure 1



**JAPANESE SOCIETY FOR THE STUDY OF XENOBIOTICS (JSSX)
CONSENT TO PUBLISH AND TRANSFER OF COPYRIGHT**

TITLE OF CONTRIBUTION: (please fill in) _____
DRUG-FOOD INTERACTION: EFFECTS OF AÇAÍ (Euterpe oleracea Mart.) ON THE PHARMACOKINETICS OF ATORVASTATIN IN HUMANS

AUTHOR(S): (please fill in) _____

Rodrigo Pinto da Costa; Breno Nunes Aguiar; Lilian Grace de Silva Solon; Valéria de Paula Venas; José Pense Urzár; Franklin Teixeira Regis; Daniel Ricardo Dias Alves; Elenize Figueiredo Batista Ferreira; Fábio Rodrigues de Oliveira; Patrícia Aguiar Barreto; Taysa Ribeiro Schlicher; Gabriel Araújo da Silva

NAME OF JOURNAL: Drug Metabolism and Pharmacokinetics

COPYRIGHT TRANSFER FORM AND WARRANTIES

1. The undersigned author or authors (Author) of the above article (Article) transfers and assigns exclusively to JSSX (Publisher) all Author's right, title, and interest in the Article, including, without limitation, the copyright therein. These rights include without limitation mechanical, electronic, and visual reproduction; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.
2. In return for said rights, Publisher grants to Author the following rights:
 - a. All proprietary rights relating to the Article, other than copyright, such as patent rights.
 - b. The right to use, after publication, part or all of the Article in subsequent works of Author, provided that written permission is granted by Publisher and that proper acknowledgment is made to the source and to the Publisher.
 - c. The right to make oral presentation of the material in any form.
3. Any other use or reproduction of the work requires a fee and/or permission from Publisher.
4. In the event that the Articles is neither accepted nor published by Publisher, this agreement becomes null and void.
5. Author warrants that the Article is original work and has not been published before in any form and that it does not infringe upon any copyright, contains no libelous or otherwise unlawful statements, and does not otherwise infringe on the rights of others, and that any necessary permission to quote from another source has been obtained. (In some journals, articles that have appeared in conference proceedings are acceptable; therefore, if this is the case, Author should annotate this agreement by including the date and name of the conference at the bottom.)
6. The responsible author declares that any person named as co-author of the Contribution is aware of the fact and has agreed to being so named.

MANUSCRIPT HANDLING FEE WAIVER REQUEST

Submissions will only be considered after payment of a manuscript handling fee (the amount equivalent to the annual membership fee of JSSX, JPY8,000 as of December 1, 2017). Members of JSSX and ISSX are eligible for a manuscript handling fee waiver.

Please tick the appropriate box below.

- I request a waiver. Membership: JSSX / ISSX (delete as appropriate.) Name: _____ Membership number: _____
- I am not eligible for a waiver. I agree to pay the manuscript handling fee.

Rodrigo Pinto da Costa
RESPONSIBLE AUTHOR (in print)

February 6, 2025
Date (month, day, year)

Rodrigo Pinto da Costa
Signature

For Publisher's use only:

Ms. Reference No. _____

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PESPECTIVAS

- Este estudo possui grande relevância no contexto social, especialmente considerando o elevado consumo de açaí na região analisada.
- As dislipidemias estão entre as principais causas de mortalidade e hospitalizações no Brasil e no mundo. Compreender o impacto dos alimentos no controle dos níveis lipídicos é fundamental para aumentar a sobrevivência dos pacientes.
- Todas as amostras foram coletadas de maneira adequada e armazenadas conforme as recomendações da literatura, assegurando a precisão e confiabilidade dos resultados.
- Foi possível identificar um aumento na biodisponibilidade da atorvastatina após o consumo de açaí, evidenciado pela elevação da concentração plasmática do fármaco. Esse achado sugere a existência de uma interação entre o medicamento e o alimento, o que pode elevar o risco de toxicidade.
- As antocianidinas, ao induzirem a enzima CYP3A4, normalmente aceleram o metabolismo de diversos fármacos. No entanto, no caso da atorvastatina, observou-se uma redução na metabolização do seu composto ativo, o que pode comprometer sua eficácia e segurança.
- Para pesquisas futuras, pretende-se ampliar o estudo para outras estatinas, como a rosuvastatina, além de aumentar o número de participantes, incluindo tanto indivíduos saudáveis quanto pacientes com dislipidemia.
- Outro objetivo é realizar a identificação qualitativa e quantitativa de outros compostos resultantes do metabolismo mediado pela CYP3A4, contribuindo para um entendimento mais aprofundado das interações entre alimentos e medicamentos.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, G. D. *Pharmacokinetics of Drugs: An Overview*. Journal of Clinical Pharmacology, v. 60, n. 8, p. 939-946, 2020.

AOAC. Official methods of analysis (18th ed.). Gaithersburg, MD: Association of Official Analytical Chemists.2006.

ASKARIZADEH, Anis et al. Liposomal nanocarriers for statins: A pharmacokinetic and pharmacodynamics appraisal. **Journalofcellularphysiology**, v. 234, n. 2, p. 1219-1229, 2019.

BAI, Y.; WANG, Y.; ZHANG, X. et al. *Pharmacokinetics and pharmacogenetics of atorvastatin: Implications for precision medicine*. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 10, p. 1394-1402, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.1845>.

BLAHA, M. J.; MORTENSEN, M. B.; KRAGHOLM, K. et al. *Clinical implications of food interactions with atorvastatin*. **American Journal of Cardiology**, v. 125, n. 4, p. 588-596, 2020.

BORGES, Isabela Bruna Pires. **Impacto de atorvastatina nos tecidos musculares de pacientes com dermatomiosite e síndrome antissintetase**. 2023. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CARVALHO, M. S. *Cadeia Produtiva do Açaí*. Macapá: Instituto Federal do Amapá, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ifap.edu.br/jspui/bitstream/prefix/738/1/CARVALHO%20%282022%29%2C%20Cadeia%20Produtiva%20do%20A%C3%A7a%C3%AD.pdf>. Acesso em: 7 maio 2025.

CINQUANTA, Luciano; DI MATTEO, Marisa; ESTI, Marco. Physical pre-treatment of plums (*Prunusdomestica*). Part 2. Effect on the quality characteristics of different prune cultivars. **Foodchemistry**, v. 79, n. 2, p. 233-238, 2002.

COUTO, Ana Rosa Dias. **Interações Alimento-Medicamento no Tratamento da Hipertensão**. 2018. Dissertação de Mestrado.

COSTA, Edna Márcia Almeida et al. Efeito de sucos de frutas amazônicas na atividade in vitro da glicoproteína-P e do citocromo P450 humanos. 2016.

CUENCA VALERO, Carolina. Implantación de una estrategia de búsqueda para diagnosticar sujetos con hipercolesterolemia familiar en un departamento de salud. 2024.

DE CASTRO, Douglas Alberto Rocha et al. Fractional Distillation of Bio-Oil Produced by Pyrolysis of Açaí (*Euterpeoleracea*) Seeds. In: **Fractionation**. IntechOpen, 2019.

DE OLIVEIRA SILVA, Ingrid et al. Estatinas: análise da compreensão de seus

REFERÊNCIAS

usuários sobre sua importância e reações adversas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 1824-1840, 2024.

DUFOUR, Robert et al. Individualized low-density lipoprotein cholesterol reduction with alirocumab titration strategy in heterozygous familial hypercholesterolemia: Results from an open-label extension of the ODYSSEY LONG TERM trial. **Journal of clinical lipidology**, v. 13, n. 1, p. 138-147, 2019.

EL-ZAILIK, Asma et al. Simultaneous LC-MS/MS analysis of simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and their active metabolites for plasma samples of obese patients underwent gastric bypass surgery. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 164, p. 258-267, 2019.

FAHIM, Shahariar Mohammed et al. Adverse event reporting patterns of concomitant botanical dietary supplements with CYP3A4 interactive & CYP3A4 non-interactive anticancer drugs in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). **Expert opinion on drug safety**, v. 18, n. 2, p. 145-152, 2019.

FENG, F.; LI, X.; ZHANG, Y.; ZHANG, L. Food-Drug Interactions and Clinical Implications. *Current Drug Metabolism*, v. 20, p. 235-248, 2019.

FIDELIX, Marcia Samia Pinheiro; DE LIMA, Jeniffer Santos; DO NASCIMENTO SILVA, Marta Limeira. Pesquisa de campo para avaliar custo-benefício da suplementação de fitoesteróis para o controle da hipercolesterolemia. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 1511-1522, 2024.

FILIPPAS-NTEKOUAN, Sempastian et al. A case of uncommon cause of hypercholesterolemia. **Hellenic Journal of Atherosclerosis**, v. 9, n. 4, 2019.

GARCÍA, M.; LÓPEZ, C.; MORENO, J. *Pharmacokinetic Interactions of Medications with Food*. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 9, p. 173-181, 2018.

HOFFMANN, F.; WANG, J.; LU, M.; ZHANG, S. *Effects of Diet on Drug Absorption: A Review of the Literature*. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 60, p. 23-32, 2021.

HUSSAARTS, Koen GAM et al. Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 11, p. 1758835918818347, 2019.

IBGE. *Produção da Extração Vegetal e da Silvicultura 2017*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2017.

JI, Y.; LIU, Y.; ZHOU, L. et al. *Atorvastatin-associated myotoxicity: A toxicokinetic review of pharmacogenetic associations*. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 114, n. 3, p. 497-506, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2557>.

JIA, R.; TANG, J.; YANG, Y. et al. *In silico prediction of bioequivalence of atorvastatin tablets based on GastroPlus™*. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 24, n. 1, p. 25, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00631-9>.

REFERÊNCIAS

- JOHNSON, Brittany M.; DEBOSE-BOYD, Russell A. Underlying mechanisms for sterol-induced ubiquitination and ER-associated degradation of HMG CoA reductase. In: **Seminars in cell & developmental biology**. Academic Press, 2018. p. 121-128.
- JONES, A. B.; BROWN, J. S.; HARRIS, S. *Impact of Food on the Pharmacokinetics of Oral Medications*. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 47, n. 7, p. 1125-1132, 2021.
- KAWASHIRI, Masa-aki; RADER, Daniel J. Familial Hypercholesterolemia. In: **Human Pathobiochemistry**. Springer, Singapore, 2019. p. 43-56.
- KIM, Jung-Ryul et al. Effect of Cilostazol on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects. **BioMed research international**, v. 2019, 2019.
- KOVARIK, J. M.; SHIN, Y. G.; CHEN, X. et al. *Clinical pharmacokinetics and drug interaction profile of atorvastatin: Recent insights*. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 60, n. 2, p. 121-133, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00933-7>.
- LEITE, A. D. C.; WINTER, E.; OLIVEIRA, W. D.; MORAES JÚNIOR, J. A. D.; LIMA, R. P. Extrativismo do Açaí: um estudo sobre a propriedade intelectual no Estado do Amapá. *Revista de Empreendedorismo e Gestão de Micro e Pequenas Empresas*, v. 9, n. 2, p. 147-166, 2024. Disponível em: <https://www.revistas.editoraenterprising.net/index.php/regmpe/article/download/804/999/2551>. Acesso em: 7 maio 2025.
- LINS, R.; GRUNDY, S.; CHEN, W. et al. *Pharmacokinetic properties of atorvastatin in healthy volunteers*. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 48, n. 5, p. 397-406, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.119.089420>.
- MACPHERSON, Matthew et al. Artificial Neural Networks in Drug Transport Modeling and Simulation-I. In: **Artificial Neural Network for Drug Design, Delivery and Disposition**. Academic Press, 2016. p. 221-241.
- MOCHIUTTI, S.; HOMMA, A. K. O.; KOURI, J. A. *O Açaí como Alimento e sua Importância Socioeconômica no Estuário Amazônico*. Macapá: Embrapa Amapá, 2001. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/352208/1/AP2001acaialimento.pdf>. Acesso em: 7 maio 2025.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Simvastatin, CID=54454, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54454> (acesso em 29 de Abril, 2019).
- National Center for Biotechnology Information. PubChemDatabase. Atorvastatin, CID=60823, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60823> (acesso em 29 de Abril, 2019).
- NIU, H.; ZENG, Q.; LIU, H. et al. *Distribution and protein-binding profile of atorvastatin in human plasma*. **Xenobiotica**, v. 52, n. 1, p. 88-95, 2022. DOI:

REFERÊNCIAS

<https://doi.org/10.1080/00498254.2021.1997436>.

OLIVEIRA, Silvana Ruella et al. In vitro gastrointestinal digestion to evaluate the total, bioaccessible and bioavailable concentrations of iron and manganese in açai (Euterpeoleraacea Mart.) pulps. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 53, p. 27-33, 2019.

PALA, Daniela et al. Açai (Euterpeoleraacea Mart.) dietary intake affects plasma lipids, apolipoproteins, cholesteryl ester transfer to high-density lipoprotein and redox metabolism: A prospective study in women. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 618-623, 2018.

PEIXOTO, M. A. *O Mercado Global do Açai: Tendências e Perspectivas*. São Paulo: Editora Acadêmica, 2019.

PEREIRA, R. A.; ALMEIDA, C. A.; SOUZA, T. L. *O Consumo do Açai no Brasil: Características Regionais e Preferências Alimentares*. Rio de Janeiro: Editora Brasileira, 2016.

RATTANACHOTPHANIT, Thananan; LIMWATTANANON, Chulaporn; WALEEKHACHONLOET, Onanong. Trends and variations in outpatient coprescribing of simvastatin or atorvastatin with potentially interacting drugs in Thailand. **Therapeutic advances in drug safety**, v. 10, p. 2042098618820502, 2019.

RIZVI, Syed Zaki Husain et al. Simvastatin-loaded solid lipid nanoparticles for enhanced anti-hyperlipidemic activity in hyperlipidemia animal model. **International journal of pharmaceutics**, v. 560, p. 136-143, 2019.

RODRIGUES, M.; SILVA, C.; GONÇALVES, P.; ARAÚJO, M. *Grapefruit Juice and its Effect on CYP3A4-Mediated Drug Metabolism*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 43, p. 218-224, 2018.

ROGALA, Britny G. et al. Oral anticancer therapy: Management of drug interactions. **Journal of oncology practice**, v. 15, n. 2, p. 81-90, 2019.

SHI, Jingjing et al. ShuangyuTiaozhi Granule Attenuates Hypercholesterolemia through the Reduction of Cholesterol Synthesis in Rat Fed a High Cholesterol Diet. **BioMed Research International**, v. 2019, 2019.

SHOWANDE, Segun Johnson et al. Potential inhibition of major human cytochrome P450 isoenzymes by selected tropical medicinal herbs—Implication for herb-drug interactions. **Food science & nutrition**, v. 7, n. 1, p. 44-55, 2019.

SILVA, Marcilene P. et al. Supercritical CO₂ extraction of lyophilized Açai (Euterpeoleraacea Mart.) pulp oil from three municipalities in the state of Pará, Brazil. **Journal of CO₂ Utilization**, v. 31, p. 226-234, 2019.

SIMÕES, M.; ALMEIDA, T.; MARTINS, R. *Influence of Food on Drug Absorption: Mechanisms and Clinical Impact*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 80, n. 3,

REFERÊNCIAS

p. 582-589, 2020.

SOARES, Cristiane Regina; OKUNO, Meiry Fernanda Pinto. Análise das potenciais interações medicamentosas e eventos adversos. **Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, v. 9, n. 15, p. 68-81, 2024.

SORRENTINO, Matthew J. Statins and Muscle Damage. In: **Nutrition and Skeletal Muscle**. Academic Press, 2019. p. 499-507.

SPROUSE, Alyssa A.; VAN BREEMEN, Richard B. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 44, n. 2, p. 162-171, 2016.

SULTAN, Sherif et al. Statins: Rationale, Mode of Action, and Side Effects. In: **The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases**. Academic Press, 2019. p. 171-200.

TONON, Renata V.; BRABET, Catherine; HUBINGER, Miriam D. Anthocyanin stability and antioxidant activity of spray-dried açai (*Euterpeoleracea* Mart.) juice produced with different carrier agents. **Food Research International**, v. 43, n. 3, p. 907-914, 2010.

UDANI, Jay K. et al. Effects of Acai (*Euterpeoleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: a pilot study. **Nutritionjournal**, v. 10, n. 1, p. 45, 2011.

VASCONCELOS, Mirele da Silveira et al. Açai or Brazilian Berry (*Euterpeoleracea*). In: **Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements**. Academic Press, 2019. p. 131-133.

WANG, J.; CHEN, H.; LI, X.; ZHANG, Y. Personalized Medicine and Its Role in Pharmacokinetics. *Journal of Personalized Medicine*, v. 9, n. 4, p. 73-85, 2020.

WANG, Z.; LIU, Y.; LI, W. Pharmacokinetic Modifications in Renal and Hepatic Diseases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 105, n. 5, p. 1224-1231, 2019.

WANG, Jianzhong et al. Pharmacokinetics of vitacoxib in rabbits after intravenous and oral administration. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 42, n. 3, p. 368-371, 2019.

WATSON, Megan K. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of orbifloxacin oral suspension in New Zealand White rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **American journal of veterinary research**, v. 76, n. 11, p. 946-951, 2015.

WU, R.; ZHOU, Y.; LI, Q. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of atorvastatin: Applications in clinical decision-making. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 5, p. 709, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050709>.

YANG, Chuang et al. The attenuation of myocardial hypertrophy by atorvastatin via the intracellular calcium signal and the p38 MAPK pathway. **Int J ClinExpPathol**, v. 12, n.

REFERÊNCIAS

3, p. 798-807, 2019.

ZAREI, Batool et al. Early effects of atorvastatin on Vitamin D and parathyroid hormone serum levels following acute myocardial infarction. **Journal of research in pharmacy practice**, v. 8, n. 1, p. 7, 2019.

ZENEBON, Odaír; PASCUET, Neus Sadocco. Métodos físico-químicos para análise de alimentos. In: **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. 2005.

ZHANG, Yilue et al. Screening for CYP3A4 inhibition and induction coupled to parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA) for prediction of botanical-drug interactions: The case of açai and maca. **Phytomedicine**, v. 59, p. 152915, 2019.

ZHANG, L.; YUAN, Y.; FENG, S. et al. *Recent advances in PBPK modeling for statins*. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 1198376, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1198376>.

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Euterpe oleracea Mart. ALTERA A FARMACOCINÉTICA DOS MEDICAMENTOS DA CLASSE DAS ESTATINAS METABOLIZADOS POR CYP3A4 EM HUMANOS? **Pesquisador:** RODRIGO PINTO DA COSTA **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 16332619.2.0000.0003

Instituição Proponente: Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.644.080

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer anterior

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e exequível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de acordo com a resolução 466/2012 e 510/2016

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

LISTA DE ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ - UNIFAP



Continuação do Parecer: 3.644.080

Endereço: Rodovia Juscelino Kubistcheck de Oliveira - Km.02
Bairro: Bairro Universidade **CEP:** 68.902-280
UF: AP **Município:** MACAPA
Telefone: (96)4009-2805 **Fax:** (96)4009-2804 **E-mail:** cep@unifap.br

Página 01 de 02

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1368055.pdf	19/09/2019 11:40:21		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAssinada.pdf	19/09/2019 11:39:40	RODRIGO PINTO DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	31/05/2019 17:54:58	RODRIGO PINTO DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	31/05/2019 17:52:43	RODRIGO PINTO DA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACAPA, 16 de Outubro de 2019

Assinado por:

RAPHAELLE SOUSA BORGES
Coordenador(a)

ANEXO 2 – Comprovante de submissão do artigo



Outlook

Submission to Drug Metabolism and Pharmacokinetics - manuscript number

De Drug Metabolism and Pharmacokinetics <em@editorialmanager.com>

Data Qui, 06/03/2025 03:11

Para Rodrigo Pinto da Costa <rodrigo_cost95@hotmail.com>

*This is an automated

message.* Manuscript Number:

DMPK-D-25-00014

DRUG-FOOD INTERACTION: EFFECTS OF AÇAÍ (Euterpe oleracea Mart.) ON THE PHARMACOKINETICS OF ATORVASTATIN IN HUMANS

Dear Sr Costa,

Your above referenced submission has been assigned a manuscript number: DMPK-D-25-00014.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/dmpk/>, and navigate to the "Submissions Being

Processed" folder. Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Drug Metabolism and

Pharmacokinetics More

information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/ For further assistance, please visit our customer service

LISTA DE ANEXOS

site: <https://service.elsevier.com/app/home/suppothub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

#AU_DMPK#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/dmpk/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

ANEXO 3 – Status de submissão

02/04/25, 17:47

Elsevier - track your submission



Track your submission

This is a new submission-tracking service.

Thank you, could you [tell us more?](#)

Peer review status

DRUG-FOOD INTERACTION: EFFECTS OF AÇAÍ (Euterpe oleracea Mart.) ON THE PHARMACOKINETICS OF ATORVASTATIN IN HUMANS

- Reviews completed: 2
- Review invitations accepted: 2
- Review invitations sent: 2

Review Complete

Last review activity: 26th March 2025

[Watch to learn what we're doing behind the scenes](#) ↗

Journal:

Drug Metabolism and Pharmacokinetics

Corresponding author:

Rodrigo Costa

First author:

Rodrigo Costa

Date of submission:

<https://track.authorhub.elsevier.com/?uuiid=2b8cfoec-9ce8-44ef-8a3e-f40328c34230>

1/2

02/04/25, 17:47

Elsevier - track your submission

5th March 2025

Manuscript number:

DMPK-D-25-00014

Need more help?

[Please visit our Journal Article Publishing Support Center](#)



[Terms and conditions](#) [Privacy policy](#)

We use cookies to help provide and enhance our service and tailor content. By continuing you agree to the **use of cookies**.

All content on this site: Copyright © 2023 Elsevier B.V., its licensors, and contributors. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies. For all open access content, the Creative Commons licensing terms apply.

