



UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Faculdade de Medicina

Instituto do Coração Edson Saad

Programa de Pós-Graduação em Medicina - Cardiologia

Título Provisório

Estudos *in vitro* para avaliar a interação de fibras
com fármacos utilizados no tratamento
da hipertensão e dislipidemias

EDLAINE RIJO COSTA

Projeto de Tese submetido ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia
Linha de Pesquisa: Nutrição em Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Glorimar Rosa

Co-orientadores:

Prof. Dr. José Carlos Saraiva Gonçalves (Faculdade de Farmácia – UFRJ)

Profa. Dra. Valéria Pereira de Sousa (Faculdade de Farmácia – UFRJ)

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hipertensão arterial e dislipidemias no desenvolvimento das Doenças Cardiovasculares

Doença cardiovascular (DCV) é um termo geral para condições que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos. É uma doença crônica não transmissível (DCNT), principal causa de morte no mundo e, no Brasil, representa cerca de 30% dos óbitos. Dentre os fatores de risco para as doenças cardiovasculares estão hipertensão arterial, dislipidemias (hiperlipidemia), tabagismo, sedentarismo, obesidade e alimentação inadequada (SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, 2017).

A hipertensão arterial (HA) é condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente está associada a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como: dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A HA é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença renal crônica e fibrilação atrial, e tem sido associada ao desenvolvimento de déficit cognitivo e demência. A mortalidade por DCV aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial (PA) a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por DCVs (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

As anormalidades lipídicas, incluindo altos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), triglicérides elevados e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), estão associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de aterosclerose e de doenças induzidas por ela, como coronariopatia, doença vascular encefálica isquêmica e doença vascular periférica (BRUNTON, L.L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B.C., 2012).

A dislipidemia é uma anormalidade metabólica que leva a um aumento persistente das concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides. Atualmente, existem três tipos de dislipidemias: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista, devido à elevação tanto de colesterol e quanto de triglicérides. Um terço das doenças isquêmicas do coração são secundários à hipercolesterolemia, e estima-se que ela é responsável por 2,6 milhões (4,5%) de mortes no mundo (MOOR, V. J. et al., 2017).

1.2. Abordagem terapêutica na hipertensão arterial e dislipidemia

A abordagem terapêutica na HA e dislipidemias inclui medidas não medicamentosas e medicamentosas. No caso da HA, a decisão de tratamento está relacionada com o estágio de risco que os hipertensos se encontram. Assim, para hipertensos de estágio 1, de moderado ou baixo risco, a terapia não farmacológica deve ser tentada por 3 e 6 meses, respectivamente e, não havendo controle da pressão arterial, deve-se dar início à terapia farmacológica. Para os estágios 2 e 3 e/ou de alto risco, deve-se iniciar de imediato o tratamento medicamentoso associado à terapia não medicamentosa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

O tratamento não medicamentoso da HA envolve controle ponderal, medidas nutricionais, prática de atividades físicas, cessação do tabagismo, controle de estresse, entre outros. Com relação às medidas nutricionais, recomenda-se a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), do Mediterrâneo e vegetariana. Essas dietas preconizam o consumo de frutas e hortaliças, entre outros alimentos ricos em fibras. Estudos mostram que adoção desse padrão alimentar reduz a pressão arterial (SACKS, F. M. et al., 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

No tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos, a preferência inicial será por aqueles que haja a comprovação de diminuição de eventos cardiovasculares, ficando os demais reservados a casos especiais com necessidade de associação de múltiplos medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Os principais fármacos anti-hipertensivos disponíveis estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação dos agentes anti-hipertensivos com base no seu principal local ou mecanismo de ação

Diuréticos

1. Tiazídicos e agentes relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona, clorotiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona)
2. Diuréticos de alça (furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrínico)
3. Diuréticos poupadores de K⁺ (amilorida, triantereno, espironolactona)

Agentes simpatolíticos

1. Antagonistas β -adrenérgicos (metoprolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, nadolol, nebivodol, pebutolol, pindolol, propranolol, timolol)
2. Antagonistas α -adrenérgicos (prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina)
3. Antagonistas α - β -adrenérgicos mistos (labetalol, carvedilol)
4. Agentes de ação central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina)
5. Agentes bloqueadores dos neurônios adrenérgicos (guanadrel, reserpina)

Bloqueadores dos canais de Ca²⁺ (verapamil, diltiazem, nimodipino, felodipino, nicardipino, isradipino, anlodipino, clevidipino, nifedipino)

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benazepril, fosinopril, moexipril, perindopril, trandolapril)

Antagonistas do receptor de angiotensina II (losartana, candesartana, irbesartana, valsartana, telmisartana, eprosartana, olmesartana)

Inibidor direto da renina (alisquireno)

Vasodilatadores

1. Arteriais (hidralazina, minoxidil, diazóxido, fenoldopam)
2. Arterial e venoso (nitroprusseto)

Retirado de: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B.C., 2012.

Para o tratamento não-medicamentoso das dislipidemias, terapia nutricional, perda de peso e atividade física devem ser recomendadas a todos os pacientes.

No tratamento da hipercolesterolemia tem grande impacto a redução da ingestão de ácidos graxos saturados e de ácidos graxos trans e a ingestão de

fitosteróis (2-3 g/dia). A ingestão de fibras solúveis apresenta impacto menor do que as medidas anteriores, mas também se mostra efetiva na redução do colesterol. Resultados menos expressivos são obtidos com aumento da atividade física, redução do peso e ingestão de proteínas de soja. Já no tratamento da hipertrigliceridemia, tem grande impacto a redução do peso, da ingestão de bebidas alcoólicas, de açúcares simples e do consumo de carboidratos. O aumento da atividade física e a substituição dos ácidos graxos saturados pelos mono- e poli-insaturados apresentam impacto moderado nos níveis séricos de triglicérides (SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA, 2013).

Como no caso da HA, o tratamento das dislipidemias dependerá do grau de risco em que o paciente se encontra. Para os pacientes de risco moderado ou baixo, o tratamento será iniciado apenas com as mudanças do estilo de vida, com a associação, em uma segunda etapa, de medicamentos, se necessário, para obtenção das metas definidas de LDL-C. Em pacientes de muito alto ou alto risco cardiovascular, o tratamento deve incluir medicamentos já em associação com as modificações do estilo de vida (SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA, 2017).

A escolha da classe terapêutica, por sua vez, deriva do tipo de dislipidemia presente (BRUNTON, L.L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B.C., 2012). Os medicamentos com ação predominante na colesterolemia são:

- **estatinas** (inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A [HMG CoA] redutase): mevastatina, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina;

- **ezetimiba**;

- **resinas** (seqüestradores dos ácidos biliares): colestiramina e colestipol.

Enquanto, aqueles de ação predominante na trigliceridemia são:

- **fibratos**: clofibrato, genfibrozila, fenofibrato, ciprofibrato e bezafibrato;

- **ácido nicotínico** (niacina);

- **ácidos graxos ômega-3**

1.3. Fibras dietéticas

Segundo o *Codex Alimentarius* (2015), as fibras dietéticas são polímeros de carboidratos com 10 ou mais unidades monoméricas, que não são hidrolisados pelas enzimas endógenas no intestino delgado de humanos e pertencem a uma das seguintes categorias:

- Polímeros de carboidratos que ocorrem naturalmente nos alimentos consumidos;
- Polímeros de carboidratos, obtidos a partir de matérias-primas alimentares por meios químicos, físicos ou enzimáticos e, que demonstram ter um efeito fisiológico benéfico à saúde, conforme demonstrado por evidências científicas geralmente aceitas pelas autoridades competentes;
- Polímeros de carboidratos sintéticos que têm um efeito fisiológico benéfico à saúde, conforme demonstrado por evidências científicas geralmente aceitas pelas autoridades competentes.

Existe uma certa flexibilidade na definição de fibra, segundo a qual, as autoridades nacionais podem tomar a decisão de incluir carboidratos com três a nove unidades monoméricas, em vez de restringir a definição a apenas dez. O Brasil inclui na definição de fibra, carboidratos não digeríveis com mais de 3 unidades monoméricas (HOLSCHER, 2017).

A ingestão de fibras fornece muitos benefícios para a saúde, pois reduz o risco de desenvolvimento de doença cardíaca coronária (LIU, S. et al., 1999), acidente vascular encefálico (STEFFEN, L.M. et al., 2003; KOKUBO, Y. et al., 2011), hipertensão (KHAN, K. et al., 2018), diabetes (MONTONEN, J. et al., 2003), obesidade (LAIRON, D. et al., 2005) e certas desordens gastrointestinais (PETRUZZIELLO, L. et al., 2006). Além disso, o aumento do seu consumo melhora as concentrações de lipídios séricos (BROWN, L. et al., 1999), diminui a pressão arterial (KEENAN, J. M. et al., 2002), melhora o controle glicêmico na diabetes (ANDERSON, J. W. et al., 2004), promove regularidade na perda de peso (BIRKETVEDT, G. S. et al., 2005) e, parece melhorar a função imunológica (WATZ L, B.; GIRRBACH, S.; ROLLER, M., 2005; ANDERSON, J. W. et al., 2009; BERNAUD, F. S. R.; RODRIGUES, T. C., 2013).

1.3.1 Classificação das fibras dietéticas

As fibras dietéticas são heterogêneas e, portanto, diferentes classificações são utilizadas para descrevê-las, incluindo, origem, composição química e propriedades físico-químicas.

As características físico-químicas das fibras, que incluem fermentabilidade, solubilidade e viscosidade, são as mais utilizadas para classificá-las e influenciam nos seus efeitos terapêuticos locais ou sistêmicos no organismo humano (HOLSCHER, 2017).

As fibras são classificadas em **solúveis, viscosas ou facilmente fermentáveis no cólon** ou como **fibras insolúveis** que têm maior ação no aumento de volume do bolo fecal, mas com limitada fermentação no cólon. (ANDERSON, J. W. et al., 2009; BERNAUD, F. S. R.; RODRIGUES, T. C, 2013).

1.3.2. Importância das fibras na hipertensão arterial e dislipidemia

Com relação à hipertensão, as coortes observacionais sugerem um efeito benéfico na ingestão da fibra alimentar, enquanto ensaios clínicos mostram amplas variações de resposta, apresentando evidências controversas. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises descrevem um efeito global de diminuição na pressão arterial com a ingestão de fibra, enquanto outras descrevem o efeito como fraco ou nulo. No entanto, estas revisões fornecem suporte para efeitos potencialmente maiores favorecendo fibras solúveis em relação às insolúveis (KHAN, K. et al., 2018).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito redutor da PA pelas fibras. A resistência à insulina está relacionada ao desenvolvimento da hipertensão e, acredita-se, que as fibras solúveis possam afetar a PA através da modulação do metabolismo da insulina. Além disso, reduções nos níveis de colesterol plasmático também estão associados a melhorias no endotélio mediando vasodilatação e redução da PA.

Provavelmente, a redução na PA pode ser uma consequência da melhora da condição cardiovascular que segue o consumo de fibras a longo prazo. Além disso, os componentes de algumas fibras, em particular, poderiam explicar seu efeito anti-hipertensivo. Em qualquer caso, um efeito direto da fibra na PA não

pode ser descartada, mas parece bastante difícil para provar, uma vez que somente algumas fibras demonstraram efeitos anti-hipertensivos de curto prazo (ALEXANDRE, A; MIGUEL, M., 2016).

A ação das fibras na redução do colesterol está relacionada ao consumo de fibras solúveis, que formam um gel, que se liga aos ácidos biliares no lúmen intestinal, aumentando sua excreção nas fezes e diminuindo sua reabsorção durante o ciclo entero-hepático. Essa redução induz a síntese de novos ácidos biliares, diminuindo o colesterol disponível para incorporação nas lipoproteínas. Quanto maior o grau de viscosidade da fibra, maior o efeito de redução do colesterol. Além disso, as fibras solúveis são fermentadas por bactérias presentes no intestino grosso, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente acetato, propionato e butirato, que auxiliam na redução dos níveis de colesterol. Possivelmente, a redução do pH pelos AGCC, diminui a solubilidade e a reabsorção dos ácidos biliares (GREGÓRIO, S. R.; AREAS, M. A.; REYES. F. G. R., 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Segundo a SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2017), em contraste, o consumo de fibras insolúveis não mostra efeitos na redução do colesterol e do risco cardiovascular.

1.4. Mecanismos das interações fármaco-nutriente

Um problema de relevância na prática clínica é a possibilidade de ocorrer interações entre nutrientes e fármacos que estejam sendo utilizados em concomitância. Os fármacos administrados pela via oral precisam vencer barreiras físico-químicas, fisiológicas e bioquímicas até alcançar um receptor, com qual formará um complexo fármaco-receptor que desencadeará uma resposta. Os vários eventos entre a administração e o efeito são conhecidos como Liberação, Absorção, Biodistribuição, Biotransformação e Excreção (LABBE), que podem ser agrupados em três fases: fase Biofarmacêutica, fase Farmacocinética e fase Farmacodinâmica.

De acordo com a fase em que as reações de interação se manifestam, modificando parâmetros específicos da LABBE e, conseqüentemente modificando a eficácia e/ou a segurança do fármaco, podemos classificar as interações em:

A) **interações biofarmacêuticas** que alteram a estabilidade do fármaco, a solubilidade e/ou a velocidade de liberação do mesmo a partir da formulação no fluido gastrintestinal. Exemplo: formação de complexos de caseína e cálcio com antibióticos quinolonas, norfloxacin e ciprofloxacina, quando administrados com produtos lácteos (PAPAI K. et al., 2010).

B) **interações farmacocinéticas** que alteram a atividade ou a expressão enzimática de proteínas envolvidas em pelo menos uma das etapas, absorção, biodistribuição, biotransformação e excreção. Exemplo: inibição de grupos de biotransporte da superfamília SLC (*Solute Carrier*) pela ação de sucos de frutas cítricas na absorção de nifedipina (BAILEY, G. et al., 1991)

C) **interações farmacodinâmicas** que alteram as respostas farmacodinâmicas mudando o mecanismo de ação do fármaco, ou ainda atuando por mecanismos distintos induzindo sinergismo ou antagonismo ao efeito do fármaco. Exemplo: Inibição do efeito de inibidores de monoamina oxidase (IMAO) não seletivos, na concomitância fármaco e alimentos ricos em tiramina (BERLIN, I.; LECRUBIER, Y., 1996).

1.5. Interações fármaco-fibra descritas na literatura

Vários trabalhos presentes na literatura revisaram a influência de diferentes nutrientes na farmacocinética ou nos efeitos clínicos de fármacos de diversas classes terapêuticas.

Com relação às interações fármaco-fibra, os estudos ainda são escassos e seus resultados são muito variáveis (CANGA, A. G. et al., 2010).

Porém, existem alguns trabalhos que avaliaram as interações com fármacos que agem no sistema nervoso central (PERLMAN, B. B., 1990; STEWART, D. E., 1992; DIEZ, M. J. et al., 2008; NAGAI, K. et al., 2018), com agentes hipoglicemiantes (SHIMA, K. et al., 1983; GIN, H.; ORGERIE, M. B.; AUBERTIN, J., 1989; UUSITUPA, M. et al., 1990), hormônios (LIEL, Y.; HARMAN-BOEHM, I.; SHANY, S., 1996; CHIU, A. C.; SHERMAN, S. I., 1996; GARCIA, J. J.

et al., 2000), antimicrobiano (D'INCÁ, R. et al., 2007) e quimioterápico (FUNK, M. A.; BAKER, D. H., 1991).

Para os fármacos utilizados nas dislipidemias foram publicados cinco trabalhos. O primeiro, realizado por TUOMIEHTO e colaboradores (1989) avaliou a interação da goma guar com gemfibrozila em um estudo clínico com 29 pacientes hipercolesterolêmicos, e encontrou efeito aditivo na combinação dos dois agentes na diminuição do LDL-C e colesterol total, com redução de 39 e 27%, respectivamente.

Dois estudos avaliaram a interação entre resinas (colestipol e colestiramina) com *Psyllium*. Um deles (SPENCE, J. D. et al., 1995) foi realizado em 121 pacientes hipercolesterolêmicos que receberam 5g de colestipol, ou 5g de *Psyllium* ou associação de 2,5g de colestipol e 2,5 g de *Psyllium*. Esse trabalho não encontrou diferenças significativas entre a combinação e colestipol administrado sozinho com relação a mudanças nos valores de lipídios individuais. Mas, levando em consideração a razão de colesterol total por HDL-C, a combinação do colestipol com a fibra reduziu em 18,2%, valor significativo, quando comparado com colestipol sozinho (10,6%) ou *Psyllium* sozinho (6,1%). No outro estudo realizado com colestiramina em hamsters (TURLEY, S. D.; DAGGY, B. P.; DIETSCHY, J. M., 1996), o decréscimo de LDL-C em animais que receberam a resina em associação com *Psyllium* foi bem maior do que naqueles que receberam apenas o fármaco (55 e 33%, respectivamente).

Outros dois trabalhos avaliaram a interação da lovastatina com as fibras pectina e *Psyllium*. O primeiro, RICHTER, W. O.; JACOB, B. G.; SCHWANDT, P., 1991, baseou-se em caso clínico de 3 pacientes que receberam diariamente 15 g de pectina e 80 mg de lovastatina e tiveram decréscimos de LDL-C de 12, 52 e 58%, sendo que depois que a ingestão da fibra foi descontinuada, os valores voltaram a ser similares ao pré-tratamento. No segundo (AGRAWAL, A. R.; TANDON, M.; SHARMA, P. L., 2007), 34 pacientes receberam um dos três tratamentos: (a) lovastatina (20 mg/dia); (b) *Psyllium* (10 g/dia) ou (c) lovastatina (20 mg/dia) + *Psyllium* (10 g/dia) e, significativos decréscimos nos níveis de lipídios séricos (exceto HDL-C) foram encontrados para pacientes que receberam lovastatina ou lovastatina + *Psyllium*. Porém, o decréscimo de *Psyllium* sozinho não foi significativo. O efeito aditivo para o grupo que recebeu lovastatina +

Psyllium em comparação com aquele que tomou apenas lovastatina, também não foi significativo.

Para os fármacos utilizados na hipertensão, foram publicados dois artigos pelo mesmo grupo. Primeiramente, IWAZAKI e colaboradores, 2014, utilizaram os bloqueadores do receptor de angiotensina II, losartana, candesartana e telmisartana, em estudo *in vitro*, na presença de fibras solúveis (alginato de sódio, pectina e glucomanano) e fibras insolúveis (celulose e quitosana), para avaliar a porcentagem de fármaco livre em solução. Como resultado, eles observaram que a porcentagem de fármaco livre diminuiu de maneira significativa com as fibras solúveis pectina e glucomanano, enquanto permanecem praticamente inalteradas com celulose e quitosana, demonstrando que existe interação entre esses fármacos e fibras solúveis.

Depois, IWAZAKI e colaboradores, 2016, avaliaram o efeito destas mesmas fibras no transporte de losartana nas células Caco-2 e, observaram que embora a quitosana não tenha influenciado na porcentagem de losartana livre, ela diminuiu o transporte do fármaco.

2. JUSTIFICATIVA

Em todo mundo, nos últimos anos, houve um interesse crescente em alimentos saudáveis por parte dos consumidores. O aumento da demanda por produtos de alta qualidade levou ao crescimento no uso de novas tecnologias e ingredientes. Vários fatores influenciaram as mudanças nessa demanda, incluindo problemas de saúde e alterações nas características demográficas, como envelhecimento da população.

A partir dessa busca por alimentos saudáveis, o papel da ingestão de fibras passou a ser mais estudado. E, com o aumento das evidências de que o consumo adequado de fibras na dieta pode reduzir o risco de algumas doenças como: diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, obesidade, constipação crônica, entre outras, elevou-se o consumo das mesmas na população brasileira. A partir daí, torna-se necessário saber como essas fibras interagem com os fármacos quando são utilizados simultaneamente, já que diversos estudos

mostram que as interações acontecem e que elas podem levar a toxicidade ou falha terapêutica dos medicamentos.

Logo, com o aumento do consumo das fibras e a busca de uma terapia não medicamentosa para o tratamento de pacientes com HA e dislipidemias, existe a necessidade de se avaliar, inicialmente, *in vitro*, possíveis interações entre os fármacos utilizados nessas patologias e as fibras.

Esta informação será útil para planejar o uso concomitante de fibras e medicamentos em um programa de atenção ao paciente por equipe multidisciplinar.

3. HIPÓTESE

Com o consumo de fibras solúveis em concomitância com fármacos para hipertensão e dislipidemias pode ocorrer interação fármaco-fibra, alterando a biodisponibilidade dos medicamentos.

4. OBJETIVOS

✓ OBJETIVO GERAL

Avaliar a ocorrência de interação entre fibras solúveis e fármacos usualmente utilizados na hipertensão arterial e dislipidemias através de ensaios de capacidade de adsorção e perfil de dissolução, para definir um programa de atenção ao paciente no caso de concomitância de uso fibra-medicamentos e subsidiar estudos complementares.

✓ OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os fármacos mais utilizados por pacientes hipertensos e dislipidêmicos do Ambulatório de Nutrição em Cardiologia – Centro de Pesquisa e Extensão em Nutrição Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF);

- Classificar os fármacos mais citados segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica baseado na disposição de fármacos (BDDCS);
- Escolher dois fármacos entre os mais citados e duas fibras solúveis para realização dos ensaios *in vitro*;
- Medir a viscosidade das soluções dos fármacos na presença das fibras solúveis escolhidas;
- Realizar ensaio comparando os perfis de dissolução dos fármacos na presença e na ausência das fibras;
- Desenvolver ensaio, *in vitro*, para avaliar a capacidade de adsorção dos fármacos pelas fibras solúveis;
- Desenvolver e validar método por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de ultravioleta (CLAE-UV) para quantificação dos fármacos nos ensaios de perfil de dissolução e capacidade de adsorção;
- Buscar artigos já publicados com dados de interação entre fármacos escolhidos e fibras para aplicá-los a uma ferramenta de níveis de risco do uso concomitante das fibras solúveis e farmacoterapia da hipertensão e dislipidemia.

5. METODOLOGIA

5.1. Análise de questionários do Ambulatório de Nutrição em Cardiologia – HUCFF para escolha dos fármacos mais utilizados

As fichas para coleta de dados dos pacientes do Ambulatório de Nutrição em Cardiologia serão analisadas e delas serão retiradas informações de sexo, idade, se possui hipertensão e/ou dislipidemia e quais os medicamentos que os mesmos utilizam para essas patologias.

Dois fármacos, os mais citados (um para hipertensão e outro para dislipidemia) e com maior risco de interação, serão selecionados para a realização dos ensaios *in vitro*.

5.2. Classificação dos fármacos segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica baseado na disposição de fármacos

Após avaliação dos questionários, os fármacos mais utilizados serão classificados segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica baseado na disposição de fármacos (BDDCS). Esse sistema foi proposto por WU e BENET (2005), e leva em consideração, além da solubilidade, a extensão dos processos de biotransformação. Tem por finalidade prever a biodisponibilidade de novos fármacos, assim como as potenciais interações fármaco-fármaco, fármaco-nutriente e interações em geral, nos enterócitos e hepatócitos, considerando, além da solubilidade, os efeitos de transportadores envolvidos no influxo e efluxo celular.

A BDDCS agrupa os fármacos em Classes de 1 a 4, considerando os parâmetros solubilidade e a extensão do metabolismo:

- Classe 1 – moléculas com alta solubilidade e extensa biotransformação;
- Classe 2 - moléculas com baixa solubilidade e extensa biotransformação;
- Classe 3 - moléculas com alta solubilidade e baixa biotransformação e
- Classe 4 - moléculas com baixa solubilidade e baixa biotransformação.

Logo, a partir dessa classificação, serão determinados os papéis das enzimas de biotransformação e biotransportadores intestinais e hepáticos na biodisponibilidade dos fármacos, sendo possível também mensurar os níveis de risco do uso concomitante das fibras solúveis e farmacoterapia da hipertensão e dislipidemia.

5.3. Determinação da viscosidade

A viscosidade dos líquidos vem do atrito interno, isso é, das forças de coesão entre moléculas relativamente juntas. No caso de ensaios para avaliar a interação fármaco-fibra é importante determinar a viscosidade, pois é esperado que os fármacos sejam mais adsorvidos em soluções mais viscosas.

Assim, para determinar a viscosidade, soluções contendo os fármacos e fibras escolhidos, nas concentrações de 0,1; 0,5 e 1%, serão incubadas a 25 °C

por 30 minutos. Após isso, a viscosidade será mensurada a $25 \pm 0,5$ °C usando viscosímetro rotacional (Brookfield).

5.4 Estudo de Perfil de Dissolução Comparativo

O perfil de dissolução é um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se, geralmente, as condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na monografia do medicamento inscrita na Farmacopeia Brasileira ou, na sua ausência, em outros compêndios autorizados pela legislação vigente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Utilizaremos a 5ª edição da Farmacopeia Brasileira para buscar a monografia dos fármacos escolhidos e as condições do teste de dissolução. Caso não esteja descrito, utilizaremos solução salina com pH próximo ao pK do fármaco como meio de dissolução. Isto porque a relação entre fármaco ionizado e não-ionizado é controlada pelo pK da substância e pelo pH do meio. E esse pH influenciará diretamente na absorção do fármaco.

Para cada combinação de fármaco e fibra, serão realizados dois ensaios de perfil de dissolução, um na presença e outro na ausência das fibras. Depois, os perfis serão comparados através de um método modelo independente simples, que é aquele que emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2).

No nosso caso, utilizaremos o fator F2, que é a medida de semelhança, para comparar os perfis, de acordo com a equação:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

onde: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo de F2;
Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência ou Comparador; Tt = valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste ou da formulação alterada, no tempo t.

Retirado de AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – RDC Nº31/2010.

A semelhança ou equivalência de dois perfis é observada quando os valores de F2 se apresentam, entre 50 e 100 (MOORE & FLANNER, 1996).

5.4. Ensaio de avaliação da capacidade de adsorção

Esse ensaio será realizado conforme NAGAI, K. et al., 2018, utilizando os mesmos meios do perfil de dissolução. Os fármacos e as fibras na concentração final de 0,1, 0,5 e 1% serão adicionados aos meios e incubados sob constante agitação a 25 °C por 30 minutos. As soluções dos fármacos na ausência das fibras serão utilizadas como amostras controle. Depois da incubação, as soluções serão filtradas em filtros de poro de 0,10 µm, de forma que apenas o fármaco livre (não adsorvido pelas fibras) passe pelo poro.

O fármaco livre será quantificado por CLAE-UV e a capacidade de adsorção será calculada utilizando a equação:

$$CA (\%) = (1 - C/C_0) \times 100$$

Onde C e C₀ são as concentrações do fármaco na presença ou na ausência, respectivamente, das fibras.

5.5. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para quantificação dos fármacos nos ensaios de perfil de dissolução e capacidade de adsorção

O método para quantificação dos fármacos escolhidos será desenvolvido por CLAE-UV. A metodologia analítica desenvolvida será validada seguindo os parâmetros da Resolução RDC Nº 166/2017 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

5.6 Adaptação de uma ferramenta de análise de níveis de risco do uso concomitante das fibras solúveis e farmacoterapia da hipertensão e dislipidemia.

Esta ferramenta (Anexo 1) foi desenvolvida por OLIVEIRA E SOUZA, 2017 e, é útil para estabelecer níveis de risco do uso concomitante da farmacoterapia

da Diabetes Mellitus tipo 2. A expectativa é que esta ferramenta adaptada seja utilizada na tomada de decisão sobre a prescrição e no planejamento da atenção farmacêutica, definindo por exemplo a maior ou menor frequência da pesquisa de sinais clínicos associados a intensificação ou diminuição de efeitos farmacoterapêuticos em pacientes submetidos a uso concomitante de fibras e medicamentos anti-hipertensivos e para dislipidemias. Objetivamente, a proposta é um ranqueamento quanto a possibilidade de interação, considerando os seguintes itens: a) características do fármaco, como classe biofarmacêutica e vias de biotransformação, b) informações sobre as fibras e de eventuais estudos sobre as interações fibra-medicamento e c) particularidades do paciente. Em cada item são formuladas perguntas cujas respostas recebem pontos de acordo com grau de influência nos mecanismos de interação nutriente-medicamento.

Anexo 1. Ferramenta de análise de níveis de risco do uso concomitante das fibras solúveis e farmacoterapia da hipertensão e dislipidemia.

Item		
I. Sobre o fármaco (máximo de 2,5 pontos)	Resposta	Pontos
Classe BDDCS	I	0
	II	1
	III	1
	IV	2
Substrato numa das fases de Biotransformação	Desconhecido	0
	Uma das fases (0, I, II ou III)	1
	Mais de uma das fases	2
	Substrato CYP3A4	2,5
Substrato de enzimas expressas com polimorfismo influente na biotransformação (CYP2C9)	Desconhecido	0
	Sim	1
II. Sobre os dados de interação fibra-fármaco (máximo de 5 pontos)		
Ausência de dados	Sim	0
Estudos em células ou tecidos animais	Sim	1
Estudos em células ou tecidos humanos	Sim	2
Estudos clínicos – relato de caso	Sim	3
Estudos clínicos tipo NÃO CRUZADO	Sim	4
Estudos clínicos tipo CRUZADO	Sim	5
III. Sobre o paciente (máximo de 2,5 pontos)		
Faz parte de um dos grupos: pediátrico ou geriátrico	Sim	2
Faz uso de outros fármacos além dos anti-hipertensivos	Sim	0,5

Risco de interação elevado: 8 - 10 pontos.

Risco de interação médio: 5 – 7 pontos

Risco de interação baixo: < 5 pontos

BIBLIOGRAFIA

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopéia Brasileira**. V. 1, 5ª edição, Brasília, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 31**, de 11 de agosto de 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 166**, de 24 de julho de 2017.

AGRAWAL, A. R.; TANDON, M.; SHARMA, P. L. **Effect of combining viscous fibre with lovastatin on serum lipids in normal human subjects**. International Journal of Clinical Practice v. 61, 2007.

ALEXANDRE, A.; MIGUEL, M. **Dietary fiber and blood pressure control**. Foods & Function. v.7, 2016.

AMORIM, J. P. P.; LOPES, C. M. **Interações alimento-fármaco**. Revista da Faculdade de Ciências da Saúde. v. 7, 2010.

ANDERSON, J. W. et al. **Health benefits of dietary fiber**. Nutrition Reviews. v. 67, n. 4, 2009.

ANDERSON, J. W. et al. **Carbohydrate and fiber recommendations for individual with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence**. The Journal of the American College of Nutrition. v. 23, n. 1, 2004.

BAILEY, G. et al. **Interaction of citrus juices with felodipine and Nifedipine**. Lancet. v. 9, 1991.

BERLIN, I.; LECRUBIER, Y. **Food and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors**. CNS Drugs. v. 5 n. 6, 1996.

BERNAUD, F. S. R.; RODRIGUES, T. C. **Fibra alimentar – Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. v. 57, n. 6, 2013.

BIRKETVEDT, G. S. et al. **Experiencies with three diferents fiber supplements in weight reduction**. Medical Science Monitor. v. 11, n. 1, 2005

BROWN, L. et al. **Cholesterol-lowering effectsofdietaryfiber: a meta-analysis**. The American JournalofClinicalNutrition. v.69, 1999.

BRUNTON, L.L; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição, Porto Alegre, 2012.

CANGA, A. G. et al. **Dietary fiber and its interaction with drugs**. Nutrición Hospitalaria. v. 25, n. 5, 2010.

CHIU, A. C.; SHERMAN, S. I. **Effects of pharmacological fiber supplements on levodopa absorption.** Thyroid.v.8, 1998.

CODEX ALIMENTARIUS. **Guidelines on Nutrition Labelling CAC/GL 2-1985.** Revision 2015.

D'INCÁ, R. et al. **Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease.** Aliment Pharmacol Therap. v. 25, 2007.

DIEZ, M. J. et al. **The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration.** J. Neurol Sci. v. 271, 2008.

FUNK, M. A.; BAKER, D. H. **Effect of fiber, protein source and time of feeding on methotrexate toxicity in rats.** J Nutr. v. 121, 1991.

GARCIA, J. J. et al. **Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinylestradiol.** Contraception v. 62, 2000.

GIN, H.; ORGERIE, M. B.; AUBERTIN, J. **The influence of guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers.** Horm Metabol Res. v. 21, 1989.

GREGÓRIO, S. R.; AREAS, M. A.; REYES, F. G. R. **Fibras alimentares e doença cardiovascular.** Nutrire: ver. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr., v.22, 2001.

HOLSCHER, H. D. **Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota.** Gut Microbes. v. 8, n. 2, 2017.

IWAZAKI, A. et al. **Effect of dietary on the level of free angiotensin II receptor blocker in vitro.** Biol. Pharm. Bull. v.357, n. 5, 2014.

IWAZAKI, A. et al. **Effect of dietary fibers on losartan uptake and transport in Caco-2 cells.** Biopharmaceutics & Drug Disposition. v.37, 2016.

KEENAN, J. M. et al. **Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial.** JournalofPharmacyPractice. v. 51, n. 4, 2002.

KHAN, K. et al. **The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. v.28, 2018.

KOKUBO, Y.; ISSO, H.; YAMAGISHI, K. **Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: The Japan Public Health Center- based study cohort.** European Journal of Clinical Nutrition. v. 65, 2011.

LAIRON, D. et al. **Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults.** The American Journal of Clinical Nutrition. v.82, 2005.

LIEL, Y.; HARMAN-BOEHM, I.; SHANY, S. **Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients.** J Clin Endocrinol Metab v.81, 1996.

LIU, S. et al. **Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study.** The American Journal of Clinical Nutrition. v.70, 1999.

MONTONEN, J. et al. **Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes.** The American Journal of Clinical Nutrition. v.78, 2003.

MOOR, V. J. et al. **Dyslipidemia in patients with cardiovascular risk and disease at the University Teaching Hospital of Yaoundé, Cameroon.** International Journal of Vascular Medicine. v. 2017.

MOORE, J.W.; FLANNER, H. H. **Mathematical comparison of dissolution profiles.** Pharm. Technol., v.20, n. 6, 1996.

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. **Interação fármaco-nutriente: uma revisão.** Revista de Nutrição. v.15, n.2, 2002

NAGAI, K. et al. **In vitro and in vivo effects of fibers on the pharmacokinetics of orally administered carbamazepine: Possible interaction between therapeutic drugs and semisolid enteral nutrients.** Nutrition. v. 46, 2018.

OLIVEIRA E SOUZA, J. A. A. **Fitoterapia como prática integrativa e complementar: discussão do risco de interações com medicamentos utilizados no tratamento de Diabetes Mellitus tipo II.** 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Farmacêutica) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

ÖTLES, S.; SENTURK, A. **Food and drug interactions: a general review.** Acta Sci. Pol., Technol. Aliment. v. 13, n. 1, 2014

PAPAI, K. et al. **In vitro food-drug interaction study: Which milk component as decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin.** J Pharm Biomed Anal. v.6, 2010.

PERLMAN, B. B. **Interaction between lithium salts and ispaghula husk.** Lancet. v. 17, 1990.

PETRUZZIELLO, L. et al. **Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon.** Alimentary Pharmacology & Therapeutics. v. 23, 2006.

SACKS, F. M. et al. **Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet.** The New England Journal of Medicine, v. 344, n. 1, jan. 2001.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

SHIMA, K. et al. **Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man.** Horm Metab Res. V.15, 1983.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **1ª Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 101, n. 6(2), set. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3(3), set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, agosto 2017.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (SOCERJ). **Manual de prevenção cardiovascular.** Rio de Janeiro, 1ª edição, 2017.

SPENCE, J. D. et al. **Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia.** Ann Intern Med. v. 123, 1995.

STEFFEN, L.M et al. **Associations of how-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.** The American Journal of Clinical Nutrition. v.78, 2003.

STEWART, D. E. **High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels.** J. Clin. Psychopharmacol. v. 12, 1992.

TUOMILEHTO, J. et al. **Guar gum and gemfibrozil: an effective combination in the treatment of hypercholesterolaemia.** Atherosclerosis. v. 76, 1989.

TURLEY, S. D.; DAGGY, B. P.; DIETSCHY, J. M. **Effect of feeding psyllium and cholestiramine in combination on low density lipoprotein metabolism and fecal bile acid excretion in hamster with dietary-induced hypercholesterolemia.** J Cardiovasc Pharmacol. v. 27, 1996.

UUSITUPA, M. et al. **Effects of a gel forming dietary fiber, guar gum, on the absorption of glibenclamide and metabolic control and serum lipids in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes.** Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. v. 28, 1990.

WATZL, B.; GIRRBACH, S.; ROLLER, M. **Inulin, oligofructose and immunomodulation.** British Journal of Nutrition. v. 93, s.1, 2005.

WU, C. Y.; BENET, L. Z. **Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System.** Pharm Res. v.22, 2005.