



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – CARDIOLOGIA

**O PAPEL DA INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE NA ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS:
AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS
ANTI-HIPERTENSIVOS E FIBRAS DIETÉTICAS SOLÚVEIS**

EDLAINE RIJO COSTA

RIO DE JANEIRO

2022

EDLAINE RIJO COSTA

**O PAPEL DA INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE NA ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS:
AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS
ANTI-HIPERTENSIVOS E FIBRAS DIETÉTICAS SOLÚVEIS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Doutor em Ciências Cardiovasculares.

Orientadora:

Profa. Dra. Glorimar Rosa

Co-orientadores:

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

Profa. Dra. Rita de Cássia Elias Estrela (Faculdade de Farmácia – UFRJ)

Rio de Janeiro

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

**O PAPEL DA INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE NA ABSORÇÃO DE MEDICAMENTOS:
AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS
ANTI-HIPERTENSIVOS E FIBRAS DIETÉTICAS SOLÚVEIS**

Edlaine Rijo Costa

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários a obtenção do título de Doutor em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em _____ de _____ de 2022.

Orientadora: _____

Profa. Dra. Glorimar Rosa
Instituto de Nutrição Josué de Castro - UFRJ

Banca Examinadora: _____

Profa. Dra. Lucia Helena Alvares Sales
Faculdade de Medicina – Cardiologia - UFRJ

Profa. Dra. Claudia Teresa Bento
Instituto de Nutrição Josué de Castro - UFRJ

Profa. Dra. Mirian Ribeiro Leite Moura
Faculdade de Farmácia - UFRJ

Rio de Janeiro
2022

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Rosângela e Egidio, que com todo amor, me apoiaram para que eu concluísse mais esta etapa.

Ao meu filho, Gustavo Luís, por ser minha razão de viver.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é a luz e a força motriz que nos conduz.

Aos meus pais, Egidio e Rosângela, pelo exemplo e por mostrar a importância de sempre buscar novos conhecimentos.

Ao meu filho, Gustavo Luís, que mesmo sendo tão pequeno, compreendia minhas ausências e dava um sorriso todas as vezes que eu falava que precisava trabalhar.

Aos meus irmãos, Elaine, Eduardo e Elan, e meus sobrinhos, Maria Eduarda, Pedro, Lucas e Eva, por encherem minha vida de alegria e por todo incentivo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Glorimar Rosa, por ter confiado em mim e por toda ajuda e orientação durante a execução deste trabalho.

Ao meu chefe e co-orientador, Prof. Dr. José Carlos Saraiva Gonçalves, por ser meu maior incentivador nesses 17 anos, por acreditar em mim e me apoiar em todas as etapas da minha vida acadêmica e profissional.

À Profa. Dra. Rita Estrela, minha co-orientadora, por cada conselho, conversa, ensinamento, orientação, abraço... Não tenho palavras para agradecer tudo que você tem feito por mim.

Ao Prof. Dr. Murilo Lamim Bello, pela cooperação e ensinamentos sobre modelagem molecular tão essenciais para a discussão desse trabalho.

Ao amigo Thales Castro, por tornar a execução deste trabalho muito mais fácil, pela companhia, risadas, conversas, disponibilidade em me ajudar, pelos ensinamentos de informática, epidemiologia, estatística...

Aos amigos do LabFarma, Profa. Fernanda, Vitória, Thainá e Gabriel pela maravilhosa convivência e discussões científicas.

Às amigas Claudia Silvana e Luiza Vargens, porque mesmo de longe, sempre acompanharam o andamento da minha tese e torceram por mim.

A todos os professores da banca examinadora por terem aceitado o convite para melhoria deste trabalho.

A todos os professores, alunos e servidores do Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) pelos anos de convivência e aprendizagem.

À Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelo incentivo à qualificação dos seus servidores e por permitir o uso das suas instalações para execução desse trabalho.

*É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver...*

Martin Luther King

RESUMO

COSTA, Edlaine Rijo. **O papel da interação fármaco-nutriente na absorção de medicamentos: Avaliação *in vitro* de interações entre fármacos anti-hipertensivos e fibras dietéticas solúveis.** Rio de Janeiro, 2022. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introdução: As interações fármaco-nutriente podem inadvertidamente aumentar ou reduzir o efeito do fármaco, podendo torná-lo tóxico ou inefetivo, alterando assim, sua segurança e eficácia terapêutica. Especialmente nas doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão arterial, onde os medicamentos são administrados, preferencialmente pela via oral, em diversas doses durante o dia, aumenta o risco destas interações ocorrerem. As interações mais importantes estão associadas a um alto risco de falha no tratamento e são decorrentes de uma biodisponibilidade do fármaco significativamente reduzida no estado alimentado. A avaliação de interações causadas pela adsorção, quelação, complexação ou ligação dos fármacos com componentes específicos dos alimentos, como as fibras dietéticas, é de fundamental importância pois estas diminuem a quantidade de fármaco disponível para ser absorvido, provavelmente, diminuindo também a biodisponibilidade do mesmo. Métodos *in vitro*, como os ensaios de dissolução, permitem avaliar essas interações físico-químicas que podem ocorrer entre fármacos e nutrientes. **Objetivo geral:** Avaliar, por meio de método *in vitro*, a possível interação entre fármacos anti-hipertensivos, distribuídos gratuitamente pelo SUS e pertencentes ao Programa “Aqui tem Farmácia Popular”, e fibras solúveis frequentemente consumidas pela população brasileira. **Métodos:** Para avaliar uma possível interação entre os fármacos anti-hipertensivos, atenolol, hidroclorotiazida e losartana potássica e as fibras dietéticas solúveis, β -glucana do farelo de aveia, Fiber mais® (mistura de goma guar e inulina) e pectina, os fármacos foram dissolvidos em fluidos gastrointestinais simulados em diversos pHs e incubados na presença das fibras por 30 minutos, a 25 °C, em constante agitação. A porcentagem de fármaco livre, que é aquele que atravessou a membrana do dispositivo de ultrafiltração, foi quantificada através de método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de ultravioleta desenvolvido e validado seguindo os parâmetros preconizados

pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Resultados:** Dentre todos os fármacos e fibras dietéticas testados, apenas ocorreu diminuição das porcentagens de fármaco livre entre LST e β -glucana da aveia, nos pHs 3,1; 4,1; 5,1; 6,1 e 6,8 com % de fármaco livre \pm desvio padrão de $72,71 \pm 15,27$; $63,16 \pm 20,19$; $67,57 \pm 18,53$; $84,80 \pm 9,06$ e $81,46 \pm 12,05$, respectivamente. A única interação estatisticamente significativa ocorreu no pH 4,1 que corresponde ao pKa da losartana potássica. **Conclusão:** A interação entre os fármacos anti-hipertensivos e fibras dietéticas solúveis é dependente da estrutura do fármaco, da estrutura da fibra e também do pH do meio. A interação entre LST e β -glucana da aveia provavelmente ocorre através de ligações não covalentes, como interações de van der Waals, ligações de hidrogênio e ligações hidrofóbicas. Esta interação ganha particular relevância quando levamos em consideração que o Brasil é o 6º país maior consumidor de aveia. Assim, devemos orientar aos pacientes que estejam em uso de LST que deve haver um afastamento entre o tempo de administração do fármaco e de uso de alimentos contendo este cereal.

Palavras-chave: interação fármaco-nutriente, fármacos anti-hipertensivos, fibras dietéticas, absorção

ABSTRACT

COSTA, Edlaine Rijo. **The role of food-drug interaction in drug absorption: *In vitro* evaluation of interactions between antihypertensive drugs and soluble dietary fiber.** Rio de Janeiro, 2022. Thesis (Doctorate in Cardiology) - Medical School, Edson Saad Heart Institute. Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Introduction: Food-drug interactions may inadvertently increase or reduce the effect of the drug, making it toxic or ineffective, thus altering its safety and therapeutic efficacy. Especially in non-communicable chronic diseases, such as arterial hypertension, where drugs are administered, preferably orally, in several doses during the day, the risk of these interactions occurring increases. The most important interactions are associated with a high risk of treatment failure and are due to significantly reduced drug bioavailability in the fed state. The evaluation of interactions caused by adsorption, chelation, complexation or binding of drugs with specific food components, such as dietary fiber, is of fundamental importance because these decrease the amount of drug available to be absorbed, probably also decreasing its bioavailability. *In vitro* methods, such as dissolution assays, allow the evaluation of these physicochemical interactions that may occur between drugs and nutrients. **General objective:** To evaluate, through an *in vitro* method, the possible interaction between antihypertensive drugs distributed for free by the SUS and belonging to the “Aqui tem Farmácia Popular” Program and soluble fibers frequently consumed by the Brazilian population. **Methods:** To evaluate a possible interaction between the antihypertensive drugs, atenolol, hydrochlorothiazide and losartan potassium and the soluble dietary fibers, oat bran β -glucan, Fiber mais® (mixture of guar gum and inulin) and pectin, the drugs were dissolved in simulated gastrointestinal fluids at different pHs and incubated in the presence of fibers for 30 minutes at 25 °C, with constant agitation. The percentage of free drug, which is the one that crossed the membrane of the ultrafiltration device, was quantified through an analytical method by high performance liquid chromatography coupled to an ultraviolet detector developed and validated following the parameters recommended by the National Health Surveillance Agency (Anvisa). **Results:** Among all drugs and dietary fibers tested, there was only a decrease in the percentages of free drug between LST and oat β -glucan, at pH 3.1; 4.1; 5.1; 6.1 and 6.8 with % free drug \pm standard deviation of 72.71

± 15.27 ; 63.16 ± 20.19 ; 67.57 ± 18.53 ; 84.80 ± 9.06 and 81.46 ± 12.05 , respectively. The only statistically significant interaction occurred at pH 4.1, which corresponds to the pKa of losartan potassium. **Conclusion:** The interaction between antihypertensive drugs and soluble dietary fibers is dependent on the drug structure, fiber structure and also the pH of the medium. The interaction between LST and oat β -glucan probably occurs through non-covalent bonds, such as van der Waals interactions, hydrogen bonds and hydrophobic bonds. This interaction is particularly relevant when we consider that Brazil is the 6th largest consumer of oats. Thus, we should advise patients who are using LST that there should be a gap between the time of drug administration and the use of foods containing this cereal.

Keywords: food-drug interaction, antihypertensive drugs, dietary fiber, absorption

QUADROS E TABELAS

Quadro 1.	Classificação das interações fármaco-nutriente.....	34
Tabela 1.	Valores de F calculado e t calculado para as curvas de cada analito em FGS e FIS em comparação com a curva analítica em ACN.....	51
Tabela 2.	Repetibilidade, precisão intermediária e exatidão de ATL em FGS e FIS.....	53
Tabela 3.	Repetibilidade, precisão intermediária e exatidão de HCTZ em FGS e FIS.....	54
Tabela 4.	Repetibilidade, precisão intermediária e exatidão de LST em FGS e FIS.....	55
Tabela 5.	Porcentagens de ATL livre em diferentes FGIs.....	56
Tabela 6.	Porcentagens de HCTZ livre em diferentes FGIs.....	57
Tabela 7.	Porcentagens de LST livre em diferentes FGIs.....	57
Tabela 8.	Porcentagens de LST livre em FGS e FIS em diversos pHs próximos ao seu pka.....	58

FIGURAS

Figura 1.	Fermentação bacteriana das FDs.....	21
Figura 2.	Mecanismo proposto para a associação inversa entre ingestão de FDs e risco de DCVs.....	23
Figura 3.	Estrutura química do ATL.....	25
Figura 4.	Estrutura química da HCTZ.....	26
Figura 5.	Estrutura química da LST.....	27
Figura 6.	Estrutura química da β -glucana da aveia.....	29
Figura 7.	Estrutura química da goma guar.....	31
Figura 8.	Estrutura química da inulina.....	32
Figura 9.	Estrutura química da pectina.....	33
Figura 10.	Cadeia péptica.....	33
Figura 11.	Modelo de interação fármaco-nutriente.....	36
Figura 12.	Perfil cromatográfico de ATL (20 μ g/mL), HCTZ (20 μ g/mL) e LST (40 μ g/mL) em FGS (a) e FIS (b).....	48
Figura 13.	Sobreposição de cromatogramas de FGS filtrado e não filtrado (a) e FIS filtrado e não filtrado.....	49
Figura 14.	Cromatogramas de (a) farelo de aveia em FGS; (b) farelo de aveia em FIS; (c) Fiber mais [®] em FGS; (d) Fiber mais [®] em FIS; (e) pectina em FGS e, (f) pectina em FIS.....	50
Figura 15.	Porcentagens de LST livre quando incubada com β -glucana da aveia em diversos pHs.....	58
Figura 16.	Estrutura molecular 3D otimizada da LST.....	59
Figura 17.	Estrutura molecular 3D otimizada do resíduo β -D-glicose vista de ângulos distintos.....	59
Figura 18.	Estrutura molecular 3D otimizada da LST mostrando as cargas parciais atômicas empregadas na parametrização dos modelos moleculares	60
Figura 19.	Estrutura molecular 3D otimizada do resíduo β -D-glicose mostrando as cargas parciais atômicas empregadas na parametrização dos modelos moleculares.....	61
Figura 20.	Estrutura molecular 3D otimizada e parametrizada da cadeia polimérica da β -glucana contendo 16 resíduos.....	61
Figura 21.	Sistema molecular amorfo contendo 7 moléculas de LST e 8 cadeias poliméricas de β -glucana (1:8).....	62
Figura 22.	Número de artigos publicados no Scopus (http://www.scopus.com) e Web of Science (https://clarivate.com/products/web-of-science/) de 1950-2018 usando o termo “ β -glucan” nos títulos, resumos e palavras-chave de artigos.....	67

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN	Acetonitrila
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AM	Alta metoxilação
ASC	Área sob a curva
ASC0-∞	Área sob a curva de concentração-tempo extrapolada para o infinito
ASC0-t	Área sob a curva de concentração-tempo até a última concentração medida
ATL	Atenolol
BB	Betabloqueador
BCC	Bloqueador dos canais de cálcio
BM	Baixa metoxilação
BRA	Bloqueador dos receptores da angiotensina II
CLAE-UV	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de ultravioleta
C _{máx}	Concentração plasmática máxima
CMD	Concentração média determinada experimentalmente
CQ	Controle de qualidade
CQA	Controle de qualidade alto
CQB	Controle de qualidade baixo
CQM	Controle de qualidade médio
CYP	Citocromo P450
Da	Dalton
DASH	Do inglês, <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DIU	Diurético
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
FAO	Do inglês, <i>Food and Agriculture Organization of United Nations</i>
FD	Fibra dietética
FDA	Do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FGI	Fluido gastrointestinal
FGS	Fluido gástrico simulado
FIS	Fluido intestinal simulado
GGPH	Goma guar parcialmente hidrolisada
GI	Gastrointestinal
HA	Hipertensão arterial
HCTZ	Hidroclorotiazida
HMG-CoA redutase	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
LDL	Do inglês, <i>low-density lipoprotein</i>
LST	Losartana potássica

LISTAS

MeOH	Metanol
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
Pgp	Glicoproteína P
pKa	Negativo do logaritmo da constante de dissociação ácida
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutico
TGI	Trato gastrointestinal
T _{máx}	Tempo para atingir a concentração plasmática máxima

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. OBJETIVO GERAL.....	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3. JUSTIFICATIVA.....	18
4. HIPÓTESES.....	19
5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
5.1. FIBRAS DIETÉTICAS – DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.....	20
5.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	23
5.2.1. Fármacos anti-hipertensivos no Programa “Aqui Tem Farmácia Popular”.....	24
5.2.1.1. Atenolol.....	25
5.2.1.2. Hidroclorotiazida.....	26
5.2.1.3. Losartana Potássica.....	26
5.3. FIBRAS DIETÉTICAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	28
5.3.1. β-glucana proveniente da aveia.....	29
5.3.2. Fiber mais®.....	30
5.3.3. Pectina.....	32
5.4. INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE.....	34
5.4.1. A interação fármaco-nutriente na absorção de medicamentos.....	37
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
6.1. ESCOLHA DOS FÁRMACOS.....	39
6.2. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CLAE-UV PARA QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS FLUIDOS GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADO.....	39
6.2.1. Materiais.....	39
6.2.2. Instrumentação.....	40
6.2.3. Métodos.....	40
6.2.3.1. Condições cromatográficas.....	40
6.2.3.2. Preparo de soluções estoque, calibradores e controles de qualidade (CQ).....	40
6.2.3.3. Preparo dos fluidos gastrointestinais.....	41
6.2.3.3.1. Fluido gástrico simulado (FGS) sem enzimas pH 1,2.....	41
6.2.3.3.2. Fluido intestinal simulado (FIS) sem pancreatina pH 6,8.....	41
6.2.3.4. Validação da metodologia analítica.....	41
6.2.3.4.1. Seletividade.....	41
6.2.3.4.2. Linearidade.....	42
6.2.3.4.3. Efeito matriz.....	42
6.2.3.4.4. Precisão e Exatidão.....	43
6.3. ENSAIO IN VITRO PARA AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE OS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, ATL, HCTZ E LST, COM AS FIBRAS β -GLUCANA DA AVEIA, FIBER MAIS® E PECTINA.....	43
6.3.1. Materiais.....	43

SUMÁRIO

6.3.2. Instrumentação.....	43
6.3.3. Métodos.....	44
6.3.3.1. Preparação dos fluidos gastrointestinais simulados.....	44
6.3.3.2. Preparação das misturas dos fármacos anti-hipertensivos com as fibras dietéticas.....	44
6.3.3.3. Cálculo de porcentagem de fármaco livre.....	45
6.3.3.4. Análise estatística.....	45
6.4. MODELAGEM MOLECULAR PARA INVESTIGAR AS POSSÍVEIS LIGAÇÕES INTERMOLECULARES ENVOLVIDAS NO COMPLEXO LOSARTANA – β -GLUCANA..	45
6.4.1. Programas utilizados.....	45
6.4.2. Dados utilizados para modelagem molecular.....	45
7. RESULTADOS.....	47
7.1. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CLAE-UV PARA QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS FLUIDOS GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADO.....	47
7.1.2. Validação do método analítico.....	49
7.1.2.1. Seletividade.....	49
7.1.2.2. Linearidade.....	51
7.1.2.3. Efeito matriz.....	51
7.1.2.4. Precisão e Exatidão.....	52
7.2. ENSAIO IN VITRO PARA AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE OS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, ATL, HCTZ E LST, COM AS FIBRAS β - GLUCANA DA AVEIA, FIBER MAIS® E PECTINA.....	56
7.2.1. Efeito das FDs solúveis incubadas em diferentes fluidos gastrointestinais na porcentagem de ATL livre.....	56
7.2.2. Efeito das FDs solúveis incubadas em diferentes fluidos gastrointestinais na porcentagem de HCTZ livre.....	56
7.2.3. Efeito das FDs solúveis incubadas em diferentes fluidos gastrointestinais na porcentagem de LST livre.....	57
7.3 MODELAGEM MOLECULAR PARA INVESTIGAR AS POSSÍVEIS LIGAÇÕES INTERMOLECULARES ENVOLVIDAS NO COMPLEXO LOSARTANA – β -GLUCANA	58
8. DISCUSSÃO.....	63
8.1. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CLAE-UV PARA QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS FLUIDOS GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADOS.....	63
8.2. ENSAIO <i>IN VITRO</i> PARA AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE OS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, ATL, HCTZ E LST, COM AS FIBRAS β - GLUCANA DA AVEIA, FIBER MAIS® E PECTINA.....	63
8.3. RELEVÂNCIA DA INTERAÇÃO ENTRE LST E β -GLUCANA PARA A PRÁTICA CLÍNICA.....	69
9. PERSPECTIVAS ATÉ DEFESA DE TESE.....	71
10. CONCLUSÕES.....	72
11. ANEXOS.....	73
11.1. APRESENTAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS.....	73
11.1.1. IX Seminário de Integração dos Servidores Técnicos- Administrativos em Educação - SINTAE UFRJ.....	73
11.1.2. 11ª Semana de Integração Acadêmica – UFRJ.....	74

SUMÁRIO

11.2. ARTIGOS RELACIONADOS À TESE SUBMETIDOS EM REVISTAS CIENTÍFICAS.....	75
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76

1. INTRODUÇÃO

*“Que seu remédio seja o seu alimento, e
que seu alimento seja o seu remédio”*

Hipócrates

O conhecimento de que os alimentos podem fornecer benefícios terapêuticos não é novo, porém, mais recentemente, observa-se o aumento do uso de alimentos naturais e saudáveis que está relacionado a um autocuidado do consumidor e a um rápido crescimento do mercado de produtos de saúde e bem-estar. Nesse cenário, os alimentos funcionais, que são aqueles que além da sua função nutricional, fornecem benefícios fisiológicos adicionais e que podem reduzir o risco de doenças crônicas, ganham grande importância (HASLER, 2002; SARKAR, 2007).

Dentre os alimentos funcionais, os prebióticos, ingredientes alimentares não digeríveis e nem absorvíveis, como algumas fibras dietéticas (FDs), têm despertado grande interesse dos profissionais de saúde pela forma que afetam benéficamente o paciente, estimulando seletivamente o crescimento e / ou atividade de uma ou um número limitado de bactérias benéficas no cólon (HASLER, 2002; HOLSCHER, 2017).

Embora, seja difícil medir o consumo de prebióticos, pois eles são encontrados em diversos grupos de alimentos e suplementos, além de não haver um teste analítico universalmente acordado para este fim (CARLSON; ERICKSON; LLOYD; SLAVIN, 2018), pode-se observar, principalmente nas duas últimas décadas, um aumento do mercado de alimentos funcionais, especialmente no que diz respeito aos alimentos que contêm prebióticos, cujo o mercado ultrapassou US\$ 4,95 bilhões em 2020 e estima-se que cresça ainda mais, com uma taxa de crescimento anual composta de 10,2% entre 2021 e 2027(GMI, 2020).

A motivação para a realização deste trabalho veio justamente pelo crescimento do mercado de prebióticos e, conseqüentemente, pelo aumento do consumo das FDs, sobretudo por pessoas que buscam seus benefícios à saúde, principalmente relacionados ao controle das doenças cardiovasculares (DCVs) e seus fatores de risco, como as dislipidemias, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial (HA) e obesidade.

1. INTRODUÇÃO

Embora esse aumento no consumo das FDs possa ter efeitos benéficos, a ingestão simultânea desses nutrientes com os medicamentos pode levar a falha terapêutica ou toxicidade, devido a uma interação fármaco-nutriente.

A interação fármaco-nutriente ocorre quando há um desequilíbrio nos nutrientes corporais por ação de um fármaco ou quando o efeito farmacológico esperado é alterado pela ingestão de nutrientes ou pelo estado nutricional do paciente. Sua importância cresce principalmente nos tratamentos das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs), onde o tratamento é constante e de longa duração, com administração dos medicamentos em diversas doses durante o dia, o que aumenta o risco de ocorrer uma interação deste tipo.

O estudo das interações fármaco-nutriente é uma área multidisciplinar, onde farmacêuticos, nutricionistas, médicos e enfermeiros precisam estar vigilantes no monitoramento de potenciais interações para aconselhar pacientes sobre o risco de administrar certos medicamentos na presença de alimentos.

Já existe na literatura alguns ensaios *in vitro*, relatos de caso e ensaios clínicos mostrando a interação entre FDs e fármacos das mais diversas classes, como aqueles que agem no sistema nervoso, hipoglicemiantes, hipolipemiantes, antimicrobianos e hormônios (CANGA; MARTÍNEZ; PRIETO; VIEITEZ *et al.*, 2010). Algumas dessas interações são benéficas, porém a maioria, reduz parâmetros farmacocinéticos de absorção dos fármacos, como concentração máxima (C_{máx}) e área sob a curva de absorção (ASC), sendo interações que podem levar a falha terapêutica.

Quando levamos em consideração medicamentos utilizados para o controle dos fatores de risco para desenvolvimento das DCVs, já é bem estabelecido que o uso de FDs em concomitância com fármacos para hipercolesterolemia aumenta a eficácia dos mesmos na redução das concentrações de colesterol total e fração LDL (*low-density lipoprotein*), sendo esta uma interação positiva (AGRAWAL; TANDON; SHARMA, 2007; BRUM; RAMSEY; MCRORIE; BAUER *et al.*, 2018; MOREYRA; WILSON; KORAYM, 2005; SPENCE; HUFF; HEIDENHEIM; VISWANATHA *et al.*, 1995; TUOMILEHTO; SILVASTI; MANNINEN; UUSITUPA *et al.*, 1989). Com relação aos fármacos hipoglicemiantes, cinco ensaios clínicos avaliaram a interação com FDs. Em três estudos (GIN; ORGERIE; AUBERTIN, 1989; SHIMA, 1982; SHIMA; TANAKA; IKEGAMI; TABATA *et al.*, 1983), as interações causaram alterações na absorção dos fármacos, enquanto nos outros dois

1. INTRODUÇÃO

(HUUPPONEN; KARHUVAARA; SEPPÄLÄ, 1985; UUSITUPA; SÖDERVIK; SILVASTI; KARTTUNEN, 1990), não existiram mudanças significantes nos parâmetros farmacocinéticos de absorção. Já em relação aos fármacos anti-hipertensivos, até nosso conhecimento, não existem ensaios clínicos que avaliem a interação com as FDs.

Por isso, neste trabalho avaliamos a interação das FDs solúveis com fármacos anti-hipertensivos pertencentes ao Programa “Aqui tem Farmácia Popular” por meio de método *in vitro*, para que futuramente esses resultados possam subsidiar um ensaio clínico. Escolhemos fármacos pertencentes a esse programa já que são distribuídos gratuitamente e contemplam um grande número de pacientes, tornando uma possível interação mais relevante.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar, por meio de método *in vitro*, a possível interação entre fármacos anti-hipertensivos distribuídos gratuitamente pelo SUS e pertencentes ao Programa “Aqui tem Farmácia Popular” e FDs solúveis frequentemente consumidas pela população brasileira.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver método por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de ultravioleta (CLAE-UV) para quantificação dos fármacos anti-hipertensivos nos ensaios de interação com as FDs;
- Determinar a porcentagem de fármaco livre presente nos fluidos gastrointestinais (FGIs) simulados utilizados nos ensaios de interação;
- Realizar estudos de modelagem molecular e simulação de dinâmica molecular para elucidar os possíveis arranjos moleculares entre as FDs e fármacos e os mecanismos de interação entre os mesmos;
- Discutir a relevância clínica da possível interação para a eficácia e segurança do fármaco anti-hipertensivo.

3. JUSTIFICATIVA

O uso generalizado e sem orientação de medicamentos aliado a uma grande variedade de hábitos alimentares, composição alimentar e uso de suplementos dietéticos permite um número infinito de potenciais interações fármaco-nutriente. Embora, não se saiba a proporção dessas interações que sejam clinicamente significativas, os profissionais de saúde não podem desconsiderar sua relevância na prática clínica, já que elas podem afetar negativamente o atendimento ao paciente, contribuindo para a morbidade e prolongando o tempo de tratamento e hospitalizações. Assim, no caso de concomitância do uso de medicamentos e alimentos, o risco dessas interações precisa ser avaliado.

Com a utilização da terapia não medicamentosa na HA e o aumento da ingestão de FDs, é necessário avaliar, inicialmente, *in vitro*, possíveis interações entre esses nutrientes e os fármacos anti-hipertensivos que são utilizados simultaneamente. Já que o cuidado ideal ao paciente inclui a identificação, avaliação e gerenciamento das interações medicamentosas, esta informação será útil para planejar o uso concomitante de FDs e medicamentos anti-hipertensivos em um programa de atenção ao paciente por equipe multidisciplinar.

4. HIPÓTESES

As hipóteses desse estudo foram:

- 1) A administração simultânea das FDs (β -glucana proveniente do farelo de aveia ou Fiber mais[®] ou pectina) e dos fármacos anti-hipertensivos (atenolol ou hidroclorotiazida ou losartana potássica) não altera a fração livre dos fármacos disponível para absorção;

- 2) A administração simultânea das FDs (β -glucana proveniente do farelo de aveia ou Fiber mais[®] ou pectina) e dos fármacos anti-hipertensivos (atenolol ou hidroclorotiazida ou losartana potássica) altera a fração livre dos fármacos disponível para absorção.

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1. FIBRAS DIETÉTICAS – DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Várias definições para o termo FD são usadas pelos órgãos competentes em todo o mundo. Inicialmente, a definição era puramente fisiológica e botânica, descrevendo-as como componentes não digeríveis que compõem a parede celular das plantas. Mais tarde, critérios químicos e relacionados à saúde foram incluídos para aprimorar as definições já publicadas e gradualmente expandir a natureza das substâncias incluídas (LUNN; BUTTRISS, 2007).

Em 2009, o CODEX/FAO (*Food and Agriculture Organization of United Nations*) publicou sua definição resultante de quase duas décadas de discussão entre cientistas e delegados das nações membros. A missão CODEX foi promover a harmonização internacional, buscando uma definição com aceitação mundial. Desde sua publicação, muitos países adotaram definições alinhadas e passaram a utilizá-las como base para qualquer reclamação relacionada a teor de fibra (JONES, 2014; LUNN; BUTTRISS, 2007).

Assim, segundo o Codex Alimentarius (2017), 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 (CODEX ALIMENTARIUS, 2017).

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 três unidades monoméricas (JONES, 2014).

As propriedades químicas, físicas e funcionais das FDs são usadas para classificá-las em dois tipos: solúveis e insolúveis. FDs solúveis são aquelas que se dissolvem em água e formam uma substância gelatinosa que é fermentada no intestino grosso. FDs insolúveis são

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

aquelas que não formam géis viscosos. Elas absorvem água e se movem de maneira inerte através do trato gastrointestinal (TGI), sofrendo muito pouca fermentação (SATIJA; HU, 2012).

As FDs podem exercer efeitos locais, ou seja, no próprio TGI, ou sistêmicos. Os efeitos locais ocorrem devido a formação de géis no estômago e intestino. Acredita-se que esse seja o mecanismo pelo qual as fibras solúveis retardam o esvaziamento gástrico, e aceleram o trânsito intestinal, o que leva a absorção lenta de nutrientes, como a glicose (JAMES; MUIR; CURTIS; GIBSON, 2003).

Os efeitos sistêmicos ocorrem devido a formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente acetato, butirato e propionato, que são os produtos finais da fermentação no cólon, juntamente com dióxido de carbono (CO_2) e hidrogênio (H_2) (Figura 1). Os AGCC, especialmente butirato, são metabolizados pelo epitélio colônico e são seu principal substrato de energia. O butirato tem vários efeitos na promoção da saúde, incluindo indução da diferenciação de células epiteliais do cólon, supressão da proliferação epitelial e supressão da tumorigênese. Acetato e propionato são utilizados pelo coração e fígado, respectivamente. Os íons de hidrogênio reduzem o pH luminal, estimulam a reabsorção de água e sódio e potencializam a absorção de cátions divalentes (JAMES; MUIR; CURTIS; GIBSON, 2003; PERIS; LESMES; CUERDA; ALVAREZ, 2002).

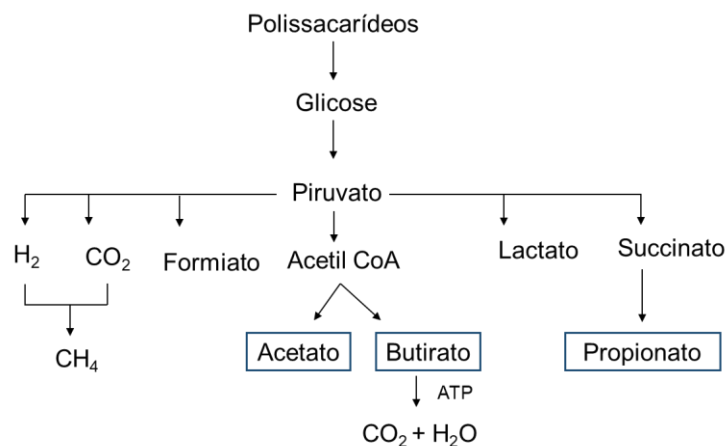


Figura 1. Fermentação bacteriana das FDs. Adaptado de (PERIS; LESMES; CUERDA; ALVAREZ, 2002).

Um exemplo dos efeitos locais e sistêmicos exercidos pelas FDs pode ser observado na redução dos níveis de colesterol total e sua fração LDL. Evidências sugerem que as FDs solúveis se ligam aos ácidos biliares durante a formação de micelas no lúmen intestinal,

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

o que levaria ao aumento da excreção de ácidos biliares. Além disso, as fibras solúveis podem formar uma espessa camada de água não agitada no lúmen intestinal, que atua como uma barreira física, diminuindo assim a reabsorção de gorduras, incluindo colesterol e ácidos biliares. Isso levaria a um aumento da produção fecal desses dois componentes e, como resultado, a conversão hepática de colesterol em ácidos biliares aumenta. As reservas hepáticas de colesterol diminuem e, para alcançar um novo estado estacionário, a síntese de colesterol endógeno aumenta. Isso aumenta a atividade das enzimas 7- α -hidroxilase e 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) para compensar as perdas de ácidos biliares e colesterol das reservas do fígado. Além disso, os receptores de colesterol LDL hepáticos são regulados positivamente para restaurar o colesterol hepático, o que leva à diminuição das concentrações de LDL sérico (THEUWISSEN; MENSINK, 2008). Acredita-se, também, que a produção de AGCC influencie no metabolismo dos lipídeos. O propionato, principalmente, entraria na circulação portal, sendo capaz de inibir a síntese de colesterol hepático, limitando a ação da HMG-CoA redutase (PEREIRA; PINS, 2000).

Inicialmente, concentrava-se a importância das FDs na quantidade que deveria ser ingerida. Hoje, cada vez mais, sabe-se que as propriedades físico-químicas (como tamanho, viscosidade, área superficial, propriedades de hidratação, capacidade de adsorção/ligação de íons e moléculas orgânicas), a fermentação e o destino durante o trânsito intestinal são mais importantes para determinar seus efeitos fisiológicos (GUILLON; CHAMP, 2000).

Existe uma associação inversa entre a ingestão de FDs e risco de DCVs, de maneira que o consumo regular das FDs pode melhorar a saúde cardiovascular por meio de múltiplos mecanismos incluindo redução de lipídeos, regulação do peso corporal, melhora no metabolismo de glicose, controle da pressão arterial e redução de inflamação crônica (PEREIRA; PINS, 2000; SATIJA; HU, 2012) (Figura 2). Embora tanto as fibras solúveis quanto as insolúveis causem um aumento na distensão do estômago, que por sua vez, aumenta a saciedade e pode desempenhar um papel na regulação do peso corporal, a fibra solúvel está diretamente relacionada às propriedades hipolipemiantes, hipoglicemiantes e hipotensivas, enquanto a insolúvel está associada, principalmente, ao aumento de volume fecal e seus mecanismos relacionados às DCVs não são muito claros (SATIJA; HU, 2012).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

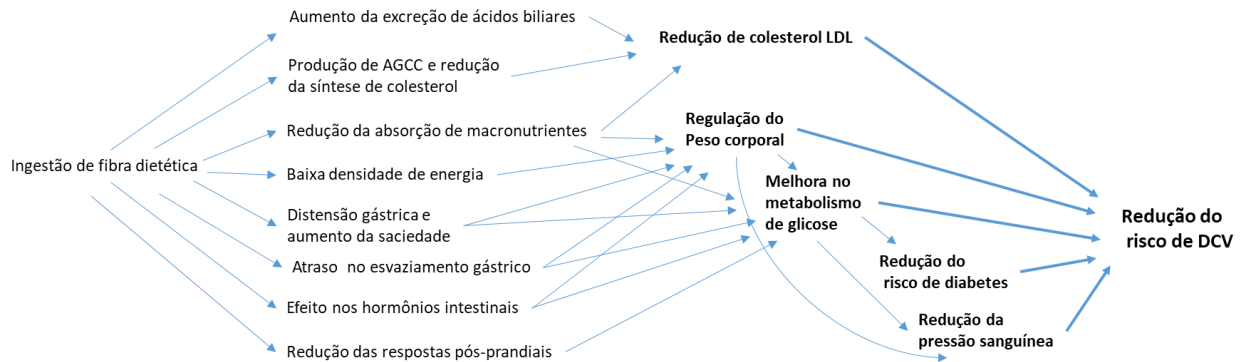


Figura 2. Mecanismo proposto para a associação inversa entre ingestão de FDs e risco de DCVs. Retirado de (SATIJA; HU, 2012).

5.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A HA é uma DCNT, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTTO; MOTA-GOMES *et al.*, 2021).

Estima-se que 1,28 bilhões de adultos com idades entre 30-79 anos em todo o mundo tenham HA, a maioria (dois terços) vivendo em países de baixa e média renda (WHO, 2021). Embora seja de fácil diagnóstico e com um tratamento eficaz, a HA é uma condição frequentemente assintomática e costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos. Ela é o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e contínua para DCVs, doença renal crônica e morte prematura (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTTO; MOTA-GOMES *et al.*, 2021; LIP; COCA; KAHAN; BORIANI *et al.*, 2017).

O tratamento da HA pode ser dividido em não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento não medicamentoso está relacionado com alterações no estilo de vida e algumas condutas que são recomendadas com relação ao tabagismo, padrão alimentar, perda de peso, consumo de bebidas alcoólicas, atividade e exercício físicos, respiração, controle de estresse, espiritualidade e religiosidade (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTTO; MOTA-

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

GOMES *et al.*, 2021). Essa alteração no estilo de vida é considerada a medida inicial para o tratamento da HA (WHELTON; HE; APPEL; CUTLER *et al.*, 2002).

Com relação ao padrão alimentar, recomenda-se a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) (SANEI; SALEHI-ABARGOUEI; ESMALLZADEH; AZADBAKHT, 2014) que prioriza o consumo de frutas, verduras e grãos integrais (SACKS; SVETKEY; VOLLMER; APPEL *et al.*, 2001) e, por isso, é rica em FDs (APPEL; MOORE; OBARZANEK; VOLLMER *et al.*, 1997), que contribuem para a redução da PA.

A maioria dos pacientes hipertensos, porém, necessitará de fármacos em adição às modificações do estilo de vida para alcançar a meta pressórica. O tratamento medicamentoso pode ser por meio de monoterapia, mas a maioria dos pacientes utiliza uma combinação de fármacos como estratégia principal, independentemente do estágio da HA e do risco cardiovascular associado. Dentre as classes de fármacos anti-hipertensivos, cinco são consideradas principais – diuréticos (DIU), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e betabloqueadores (BB) por demonstrarem reduções significativas da PA (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTTI; MOTA-GOMES *et al.*, 2021).

5.2.1. Fármacos anti-hipertensivos no Programa “Aqui Tem Farmácia Popular”

O Programa Farmácia Popular do Brasil foi criado em 13 de abril de 2004, pela Lei nº 10.858, e regulamentado pelo Decreto nº 5.090, de 20 de maio de 2004, com o objetivo de oferecer à população mais uma alternativa de acesso aos medicamentos considerados essenciais. Inicialmente, contava com unidades próprias que funcionavam em parceria com governos estaduais, prefeituras municipais e instituições públicas, mas, em 2006, o Programa foi expandido, aproveitando a rede instalada do comércio varejista, recebendo o nome “Aqui Tem Farmácia Popular”. Em 2017, as farmácias da rede própria foram desabilitadas, mas o fornecimento de medicamentos por meio das drogarias continua até hoje. Além dos medicamentos gratuitos para hipertensão, diabetes e asma, o Programa oferece mais 11 itens, entre medicamentos e fralda geriátrica, com preços até 90% mais baratos utilizados no tratamento de dislipidemia, rinite, mal de Parkinson, osteoporose e glaucoma, além de contraceptivos (MS, 2021).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Dentre os fármacos para hipertensão, fazem parte desse Programa: atenolol (ATL), captopril, cloridrato de propranolol, hidroclorotiazida (HCTZ), losartana potássica (LST) e maleato de enalapril.

5.2.1.1. Atenolol

ATL (Figura 3) é um fármaco hidrofílico, cardiosseletivo, bloqueador dos receptores β -adrenérgicos e com propriedades anti-hipertensivas (WAN; KODA; MARONDE, 1979). Ele tem peso molecular de 266,34; pKa de 9,6, Log P de

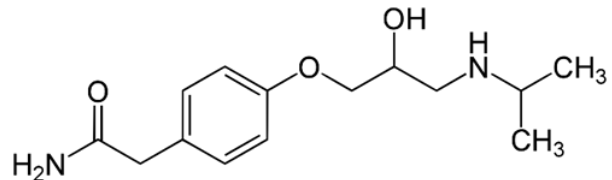


Figura 3. Estrutura química do ATL

0,2 e apresenta alta solubilidade e baixa permeabilidade intestinal sendo classificado como um fármaco de classe 3 no sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) (YANG; FAUSTINO; VOLPE; ELLISON *et al.*, 2007).

Primeiramente, acreditava-se que o ATL era absorvido somente por difusão passiva no intestino delgado, tendo absorção incompleta e altamente variável (LENNERNAS; AHRENSTEDT; UNGELL, 1994), mas a partir de observações de que a absorção era diminuída na presença dos sucos de maçã e laranja, sabe-se, hoje, que o transportador de cátions orgânicos OCT1/SLC22A1 está envolvido na absorção do mesmo (MIMURA; YASUJIMA; OHTA; INOUE *et al.*, 2015). Estudos *in vitro* em células Caco-2 ou linhagens transfectadas com glicoproteína P (Pgp), mostram que ATL não é substrato dessa glicoproteína (CHEN; SLÄTTENGREN; DE LANGE; SMITH *et al.*, 2017; DOPPENSCHMITT; SPAHN-LANGGUTH; REGÅRDH; LANGGUTH, 1999).

No plasma, apenas 3% do ATL se ligam às proteínas e os níveis máximos após uma única dose são observados em aproximadamente 3 horas (intervalo de 2 a 4 horas). Cerca de 5-10% do fármaco é biotransformado pelo fígado, sendo praticamente excretado completamente inalterado pelos rins. Após a administração oral, a meia-vida de eliminação do ATL é calculada de 6 a 9 h por diferentes autores (KIRCH; GÖRG, 1982).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.2.1.2. Hidroclorotiazida

A HCTZ (Figura 4) é um diurético do tipo tiazídico que tem sido amplamente usado para tratar a hipertensão em todo o mundo e é relativamente muito seguro. Ela atua nos túbulos contorcidos distais e inibe o sistema co-transportador de cloreto de sódio. Isto leva a uma ação diurética que reduz a PA, mas também há uma perda de potássio na urina (HERMAN; BASHIR, 2021).

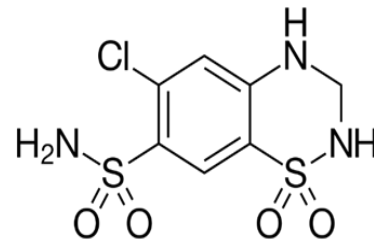


Figura 4. Estrutura química da HCTZ

Ela tem peso molecular de 297, 7; dois possíveis locais de ionização, tendo, assim, dois valores de pKa, 7,9 e 9,2 e LogP de -0,1, além de ter baixa solubilidade e baixa permeabilidade, sendo considerada um fármaco de classe 4 de acordo com o SCB (NDINDAYINO; VERVAET; VAN DEN MOOTER; REMON, 2002).

Após administração oral, a maior parte da sua absorção ocorre no duodeno e parte superior do jejuno e as máximas concentrações são alcançadas entre 1-2h. Sua biodisponibilidade varia entre 60% e 80% e cerca de 95% da dose administrada é excretada inalterada pelos rins (BEERMANN; GROSCHINSKY-GRIND; ROSÉN, 1976).

O declínio nas concentrações plasmáticas ocorre de maneira bifásica, exibindo uma rápida queda inicial até cerca de 12h e depois um decaimento a uma taxa mais lenta com tempos de meia vida de 2,2h e 8-10h (BARBHAIYA; CRAIG; CORRICK-WEST; WELLING, 1982; BEERMANN; GROSCHINSKY-GRIND, 1980). O mecanismo relacionado à essa eliminação bifásica ainda não está claro, mas provavelmente está relacionado à liberação lenta do fármaco dos tecidos. A HCTZ se acumula nos eritrócitos, mas o equilíbrio entre o plasma e essas células é alcançado 4 h após a administração da dose (BEERMANN; GROSCHINSKY-GRIND, 1980).

5.2.1.3. Losartana Potássica

LST (Figura 5) é o sal de losartana, que foi o primeiro de uma nova classe de fármacos orais, antagonistas não-peptídicos dos receptores de angiotensina II (tipo AT1), com atividade anti-hipertensiva. LST se liga seletivamente e competitivamente ao receptor de angiotensina II, promovendo dilatação e neutralizando os efeitos da aldosterona e,

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

demonstrou ser superior aos antagonistas peptídicos anteriores e aos inibidores da ECA devido à sua especificidade, seletividade e tolerabilidade (SCHOENBERGER, 1995).

LST tem peso molecular de 461; um valor de pKa na faixa de 4-5, Log P de 4,3 e apresenta solubilidade aquosa de 3,3 mg/mL em pH 7,8 (BONFILIO; MENDONÇA; PEREIRA; ARAÚJO *et al.*, 2010; WILLIAMS; ALASANDRO; FASONE; BOUCHER *et al.*, 1996). Como LST apresenta alta solubilidade e baixa permeabilidade é considerada um fármaco de classe 3 no SCB (BONFILIO; MENDONÇA; PEREIRA; ARAÚJO *et al.*, 2010).

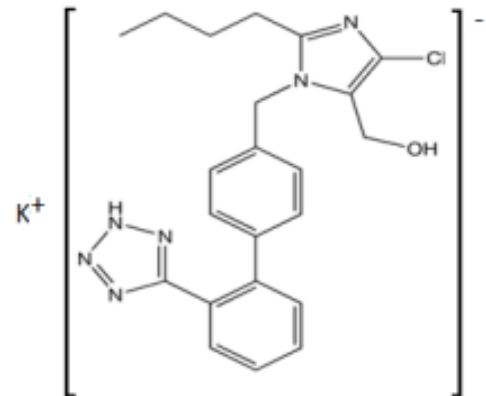


Figura 5. Estrutura química da LST

Embora não se conheça o local específico do intestino delgado em que ocorre a absorção da LST em humanos (SICA; GEHR; GHOSH, 2005), após sua administração oral, ela é rapidamente absorvida, alcançando concentrações máximas em cerca de 1-1,5 hora.

A LST sofre extensa biotransformação pelo citocromo P450 (CYP), principalmente isoenzimas 3A4 e 2C9 e cerca de 14% da dose administrada é convertida em seu produto de biotransformação farmacologicamente ativo E 3174, que é de 10 a 40 vezes mais potente que a LST e que tem tempo de meia vida estimado de 6-9 horas, enquanto o tempo de meia vida da LST é de 1,5-2,5 horas (ISRAILI, 2000; SICA; GEHR; GHOSH, 2005).

A LST também é conjugada ao seu metabólito tetrazol-N2-glucuronídeo durante a absorção intestinal em ratos. Essa glucuronidação ocorre no duodeno e jejuno (KRIETER; COLLETTI; MILLER; STEARNS, 1995; LO; GOLDBERG; MCCREA; LU *et al.*, 1995).

A LST apresenta biodisponibilidade oral variável e baixa (aproximadamente 33%) e isto pode ser causado pela combinação de absorção incompleta e metabolismo de primeira passagem (LO; GOLDBERG; MCCREA; LU *et al.*, 1995; SICA; GEHR; GHOSH, 2005). Além desses fatores, o transporte ativo intestinal da LST da mucosa da célula de volta para o lúmen intestinal realizado pela Pgp também pode contribuir para essa variável e baixa disponibilidade. Seu produto de biotransformação E 3174 não é substrato de Pgp (SOLDNER; BENET; MUTSCHLER; CHRISTIANS, 2000).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.3. FIBRAS DIETÉTICAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os efeitos das FDs na PA têm sido bem menos estudado do que seu papel no metabolismo de colesterol e glicose, porém algumas revisões sistemáticas foram publicadas avaliando os efeitos hipotensivos das FDs.

Em 2005, duas metanálises de ensaios clínicos randomizados, analisaram os efeitos das FDs na redução da PA. Streppel e colaboradores incluíram em seu estudo ensaios que utilizaram tanto fibras solúveis quanto insolúveis e que incluíram pessoas normotensas e hipertensas e encontraram uma redução de 1,13 mmHg na PAS e 1,26 mmHg na PAD (STREPPTEL; ARENDS; VAN'T VEER; GROBBEE *et al.*, 2005). Já Whelton e colaboradores, também incluíram fibras solúveis e insolúveis de diversas fontes, mas avaliaram a redução da PA de duas maneiras: incluindo estudos com pessoas normotensas e hipertensas e também separando as duas categorias. Quando ensaios com pessoas normotensas e hipertensas foram avaliados juntos, a redução foi de 1,15 mmHg para a PAS e 1,65 mmHg para a PAD (WHELTON; HYRE; PEDERSEN; YI *et al.*, 2005). Embora essa diminuição pareça ser pequena, ela pode ter grande impacto no número de eventos cardiovasculares evitados, pois uma redução de 2 mmHg na PAD poderia resultar em uma redução de 17% na prevalência de HA, bem como uma redução de 6% no risco de doenças coronarianas e 15% em acidentes vasculares encefálicos e ataques isquêmicos transitórios (COOK; COHEN; HEBERT; TAYLOR *et al.*, 1995). Quando Whelton e colaboradores levaram em consideração apenas ensaios com pessoas hipertensas, a redução na PA foi bem mais significativa com 5,95 mmHg para PAS e 4,20 mmHg para PAD.

Dez anos depois, uma nova metanálise de ensaios clínicos randomizados foi publicada e encontrou uma redução de 0,9 mmHg para PAS e 0,7 mmHg para PAD quando todos os tipos de FDs foram incluídos na análise. Porém, esse trabalho categorizou as fibras em 7 tipos e, quando a análise levou em conta somente as dietas ricas em β -glucana, a redução foi de 2,9 mmHg para PAS e 1,5 mmHg para PAD (EVANS; GREENWOOD; THREAPLETON; CLEGHORN *et al.*, 2015). Essa foi a primeira evidência de um efeito particularmente benéfico da β -glucana sobre a PA.

Em 2018, Khan e colaboradores também realizaram uma metanálise, porém avaliando o efeito somente das fibras solúveis na PA e observou uma redução de 1,59 mmHg na PAS e 0,39 mmHg na PAD. Quando os estudos foram categorizados pelo tipo de fibra, somente aqueles que utilizaram a fibra *psyllium* mostrou uma redução significativa na PAS de 2,39 mmHg (KHAN; JOVANOVSKI; HO; MARQUES *et al.*, 2018).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O mecanismo pelo qual as fibras solúveis exercem seu efeito hipotensor ainda não é completamente entendido, porém acredita-se que esteja relacionado a efeitos indiretos, como a redução de peso corporal (SOLUM; RYTTIG; SOLUM; LARSEN, 1987) e melhora na função endotelial devido à redução nos níveis de colesterol (ANDERSON; MEREDITH; YEUNG; FREI *et al.*, 1995) e pela modulação do metabolismo da insulina (KATAKAM; UJHELYI; HOENIG; MILLER, 1998). Além disso, não se pode descartar um efeito direto de alguns componentes das FDs na PA (ALEIXANDRE; MIGUEL, 2016).

5.3.1. β -glucana proveniente da aveia

A β -glucana da aveia é um homopolissacarídeo linear de monômeros de D-glicose unidos por ligações glicosídicas β -(1 \rightarrow 4) e β -(1 \rightarrow 3) (Figura 6). A estrutura apresenta blocos consecutivos de glicose ligados β -(1 \rightarrow 4), isto é, segmentos de celulose oligomérica, que são separados por uma única ligação β (1 \rightarrow 3). Embora, cerca de 90% dos segmentos de celulose sejam trímeros e tetrâmeros, oligossacarídeos celulósicos mais longos também estão presentes nas cadeias poliméricas. A proporção de trissacarídeos:tetrassacarídeos na β -glucana da aveia é tipicamente 2:1, que é diferente daquela encontrada nas β -glucanas da cevada (3: 1) e trigo (4: 1) (MEJÍA; DE FRANCISCO; BOHRER, 2020; WANG; ELLIS, 2014).

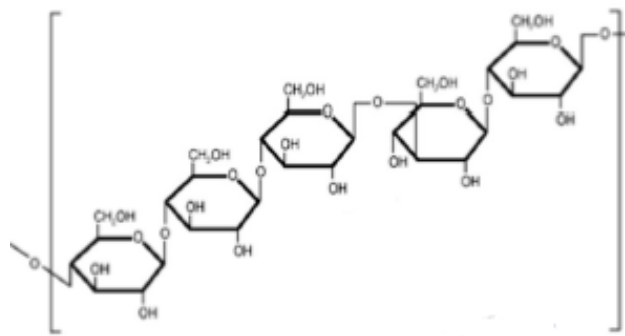


Figura 6. Estrutura química da β -glucana da aveia. Retirada de (DU; MEENU; LIU; XU, 2019).

O peso molecular e a conformação da β -glucana da aveia são importantes porque podem determinar, em grande parte, muitas das outras propriedades físicas, incluindo a solubilidade, viscosidade em solução e propriedades de viscoelasticidade e gelificação. A β -glucana da aveia, como todos os outros polissacarídeos naturais, tem uma distribuição de peso molecular que é polidisperso. Isso significa que, em vez de um valor único (como nas

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

proteínas), uma ampla distribuição de peso molecular existe em cada amostra de polímero. O peso molecular da β -glucana no grão de aveia comum (*Avena sativa* L.), que é a principal espécie comercial, é influenciada pela variedade e condições de cultivo, além de ser resultado de diferenças nas condições usadas para extração e purificação do polissacarídeo e está na faixa de 200.000 a 300.000 Dalton (Da) (MEJÍA; DE FRANCISCO; BOHRER, 2020; WANG; ELLIS, 2014).

Muito do interesse no uso das β -glucanas de cereais se originou a partir do seu uso como FD funcional e vários ensaios clínicos vem testando seus efeitos sobre a saúde e tentando esclarecer os mecanismos relacionados. Em 1997, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou uma alegação de saúde sugerindo o consumo de 3g por dia de β -glucana da aveia para reduzir o colesterol e diminuir o risco de doenças coronarianas (BARSANTI; PASSARELLI; EVANGELISTA; FRASSANITO *et al.*, 2011).

5.3.2. Fiber mais®

É um mix de 100% FDs solúveis contendo 60% de goma guar parcialmente hidrolisada (GGPH) e 40% de inulina (extraída de chicória).

A goma de guar é uma galactomanana neutra em forma de gel que é obtida do endosperma do feijão *Cyamopsis tetragonolobus* L.. Com um peso molecular de 200.000-300.000 Da, sua estrutura química é baseada em uma longa cadeia principal linear de unidades de D-manopiranosose unidas em β (1 \rightarrow 4), a qual se ligam, por ligações α (1 \rightarrow 6) aos resíduos de D-galactopiranosose. A proporção manose: galactose é 2: 1 (Figura 7). Em sua forma purificada é apresentada como um pó branco, e quando hidratada forma uma solução coloidal com alta viscosidade (2.000-3.000 mPa.s), sendo estável a mudanças no pH (CANTÓN BLANCO; FERNÁNDEZ LÓPEZ; LUGO RODRÍGUEZ; MARTÍNEZ OLMOS *et al.*, 2017; YOON; CHU; JUNEJA, 2008).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

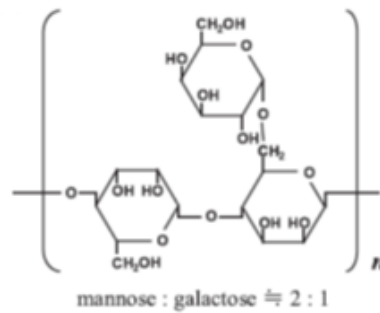


Figura 7. Estrutura química da goma guar. Retirado de (YOON; CHU; JUNEJA, 2008).

GGPH é obtida por hidrólise enzimática controlada da goma guar, através da enzima β -endo-mananase, que quebra a molécula de galactomanana deixando os grupos galactosilos intactos. O produto obtido a partir desta hidrólise é então separado, purificado, seco e pulverizado. É um pó branco, solúvel em água e quase insípido cujo peso molecular varia de 1.000 a 100.000 Da (média de 20.000). Preserva as propriedades metabólicas, nutricionais e analíticas da goma guar e na água forma uma solução transparente e de baixa viscosidade (<10 mPa.s). É estável e solúvel em diferentes valores de pH (CANTÓN BLANCO; FERNÁNDEZ LÓPEZ; LUGO RODRÍGUEZ; MARTÍNEZ OLMOS *et al.*, 2017; YOON; CHU; JUNEJA, 2008).

A inulina é um polissacarídeo composto por unidades de frutose β -(2 \rightarrow 1) ligadas a uma unidade de glicose terminal. Sua fórmula geral é representada por GF_n, onde G é a unidade terminal de glicose, F representa os resíduos de frutose e n é o número de unidades de frutose (Figura 8). O comprimento dessas cadeias de frutose varia de 2 a 60 monômeros, com peso molecular na faixa de 3500 a 5500 Da (LEYVA-PORRAS; LÓPEZ-PABLOS; ALVAREZ-SALAS; PÉREZ-URIZAR *et al.*, 2015). A inulina contendo no máximo 10 unidades de frutose também é conhecida como oligofrutose. É mais solúvel e doce e pode ser utilizada como substituta da sacarose. A inulina de cadeia mais longa é menos solúvel, mais viscosa e termoestável, sendo usada principalmente como substituta de gordura e modificador de textura. Inulina e oligofrutose são utilizadas como FD e prebióticos em alimentos funcionais (MENSINK; FRIJLINK; VAN DER VOORT MAARSCHALK; HINRICHS, 2015).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

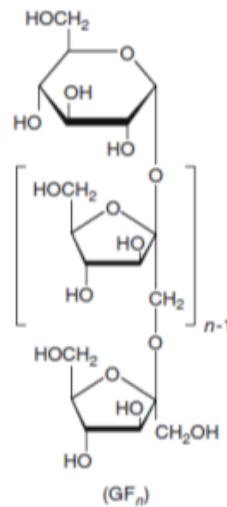


Figura 8. Estrutura química da inulina. G é a unidade terminal de glicose, F representa os resíduos de frutose e n é o número de unidades de frutose. Retirada de (LEYVA-PORRAS; LÓPEZ-PABLOS; ALVAREZ-SALAS; PÉREZ-URIZAR *et al.*, 2015).

As propriedades da inulina são influenciadas pelo seu grau de polimerização que, por sua vez, depende da fonte da planta, época de colheita, duração e as condições de armazenamento pós-colheita e pelo processamento da mesma. A inulina pode ser caracterizada de acordo com o tamanho molecular das cadeias, isto é, expressando o grau de polimerização em termos do número total de unidades de frutose que formam a molécula (LEYVA-PORRAS; LÓPEZ-PABLOS; ALVAREZ-SALAS; PÉREZ-URIZAR *et al.*, 2015; MENSINK; FRIJLINK; VAN DER VOORT MAARSCHALK; HINRICHS, 2015).

5.3.3. Pectina

As pectinas são macromoléculas complexas e heterogêneas que estão entre os componentes das paredes celulares dos vegetais. Elas são formadas por uma cadeia linear de ácido galacturônico ligado em α (1 \rightarrow 4) (Figura 9), com grau variável de grupos carboxilas metil esterificados, a qual estão ligados dezessete diferentes monossacarídeos, organizados em polissacarídeos distintos, a partir de mais de vinte diferentes ligações para formação de uma rede quando unidos, agrupados em diferentes tipos de cadeia, constituídas por ácidos urônicos, hexoses, pentoses e metilpentoses. Três principais cadeias são formadas: homogalacturonana, ramnogalacturonana I e ramnogalacturonana II (Figura 10). Sua diversidade de composição e arranjo molecular ampliam suas propriedades físico-químicas e

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

aplicações tecnológicas. Elas são extensivamente utilizadas na indústria alimentícia como agentes gelificantes (CANTERI; MORENO; WOSIACKI; SCHEER, 2012; FRACASSO; PERUSSELLO; CARPINE; DE OLIVEIRA PETKOWICZ *et al.*, 2018; MOURA, 2015; VENZON; CANTERI; GRANATO; JUNIOR *et al.*, 2015).

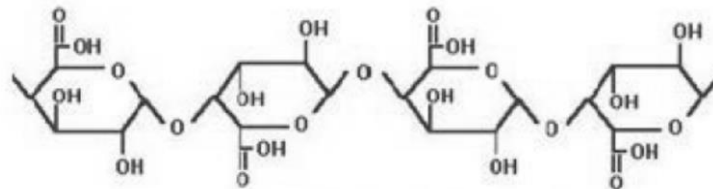


Figura 9. Estrutura química da pectina. Retirada de CANTERI; MORENO; WOSIACKI; SCHEER, 2012.

O teor de substâncias pécicas e o poder geleificante das preparações variam de acordo com a origem botânica do produto vegetal, havendo 4 subprodutos de indústrias agrícolas e alimentos ricos em substâncias pécicas: bagaço de maçã, albedo cítrico, polpa de beterraba e capítulos de girassol. A pectina comercial em pó pode ser classificada como de alta metoxilação (AM), com percentual de grupamentos esterificados na cadeia (grau de esterificação) superior a 50%, porém na prática apresenta-se entre 50 e 75%, ou de baixa metoxilação (BM), com grau de esterificação inferior a 50%, na prática entre 20 e 45% (CANTERI; MORENO; WOSIACKI; SCHEER, 2012).

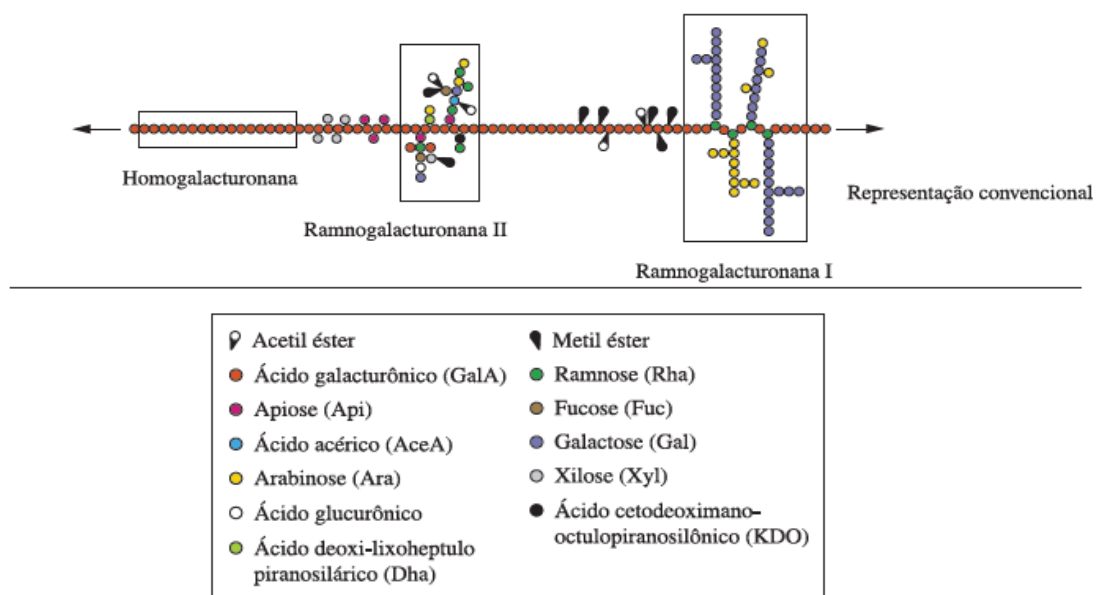


Figura 10. Cadeia pécica. Retirada de (CANTERI; MORENO; WOSIACKI; SCHEER, 2012).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.4. INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE

A interação fármaco-nutriente é resultante de uma relação física, química, fisiológica ou fisiopatológica entre um fármaco e um nutriente, vários nutrientes, alimentação em geral ou estado nutricional. Uma interação é considerada clinicamente significativa se alterar a resposta terapêutica ao medicamento ou comprometer o estado nutricional resultando em algum grau de desnutrição. As consequências clínicas de uma interação estão relacionadas a alterações na disposição (absorção, distribuição, biotransformação ou eliminação) e/ou efeito (ação fisiológica) do fármaco ou nutriente (BOULLATA; HUDSON, 2012)

As interações fármaco-nutriente podem ser categorizadas de acordo com quem é o fator precipitante e o objeto da interação, conforme o quadro 1. Em alguns casos, o fármaco é o fator precipitante, por exemplo, causando mudanças no estado nutricional. Outras vezes, o fármaco é objeto da interação, ou seja, mudanças na disposição do fármaco são decorrentes de um nutriente ou estado nutricional. As interações fármaco-nutriente são clinicamente importantes se o fator precipitante produzir mudança significativa para o objeto da interação com base em alguns critérios fisiológicos mensuráveis. Portanto, interações significativas que precisam ser totalmente evitadas não são comuns, em vez disso, é necessário um monitoramento próximo com modificação no regime de dosagem dos medicamentos (BOULLATA; HUDSON, 2012).

Quadro 1. Classificação das interações fármaco-nutriente

Fator precipitante	Objeto de interação	Potencial consequência
Estado nutricional	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco
Alimento ou componente alimentar	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco
Nutriente específico ou outro ingrediente de suplemento dietético	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco
Fármaco	Estado nutricional	Estado nutricional alterado
Fármaco	Nutrientes específicos	Estado alterado do nutriente

Retirado de (BOULLATA; HUDSON, 2012).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Quando o fator precipitante é o nutriente e o objeto da interação é o fármaco, a interação fármaco-nutriente pode ser chamada de efeito alimentar que é um fenômeno comum associado à via oral de administração de medicamentos. Avaliamos o efeito alimentar e a relevância clínica através de mudanças na taxa ou extensão de absorção dos fármacos. O parâmetro farmacocinético utilizado para avaliar a extensão da absorção é a área sob a curva de concentração-tempo até a última concentração medida (ASC_{0-t}) ou extrapolada para o infinito (ASC_{0-∞}) e para a taxa de absorção, concentração plasmática máxima (C_{máx}) e o tempo para atingir C_{máx} (T_{máx}) (DENG; ZHU; CHEN; FAN *et al.*, 2017; FLEISHER; LI; ZHOU; PAO *et al.*, 1999).

As interações fármaco-nutriente mais comuns costumam resultar em falha terapêutica ou aparecimento de efeitos adversos. Porém, algumas interações podem ser exploradas para melhorar a terapia medicamentosa e em benefício dos pacientes. Assim a administração de medicamentos junto das refeições pode ser requerida, seja para reduzir a irritação da mucosa gastrointestinal (GI), favorecer o cumprimento do horário da terapia, levar a um aumento desejado da absorção do fármaco ou mesmo manter concentrações plasmáticas efetivas do fármaco (MOURA; REYES, 2002).

Outra forma de dividir as interações fármaco-nutriente é de acordo com a etapa em que ocorrem desde a administração do medicamento até o efeito farmacológico do mesmo. Nesse caso, as interações podem ser biofarmacêuticas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas (Figura 11). As interações biofarmacêuticas envolvem as reações físico-químicas que podem ocorrer durante a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica no lúmen do TGI. As interações farmacocinéticas são aquelas que ocorrem durante a absorção, distribuição, biotransformação ou eliminação do fármaco e podem envolver enzimas e transportadores que são importantes para esses processos. Já as interações farmacodinâmicas envolvem os receptores farmacológicos do fármaco, promovendo sinergismo ou antagonismo no efeito esperado (BOULLATA; HUDSON, 2012).

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

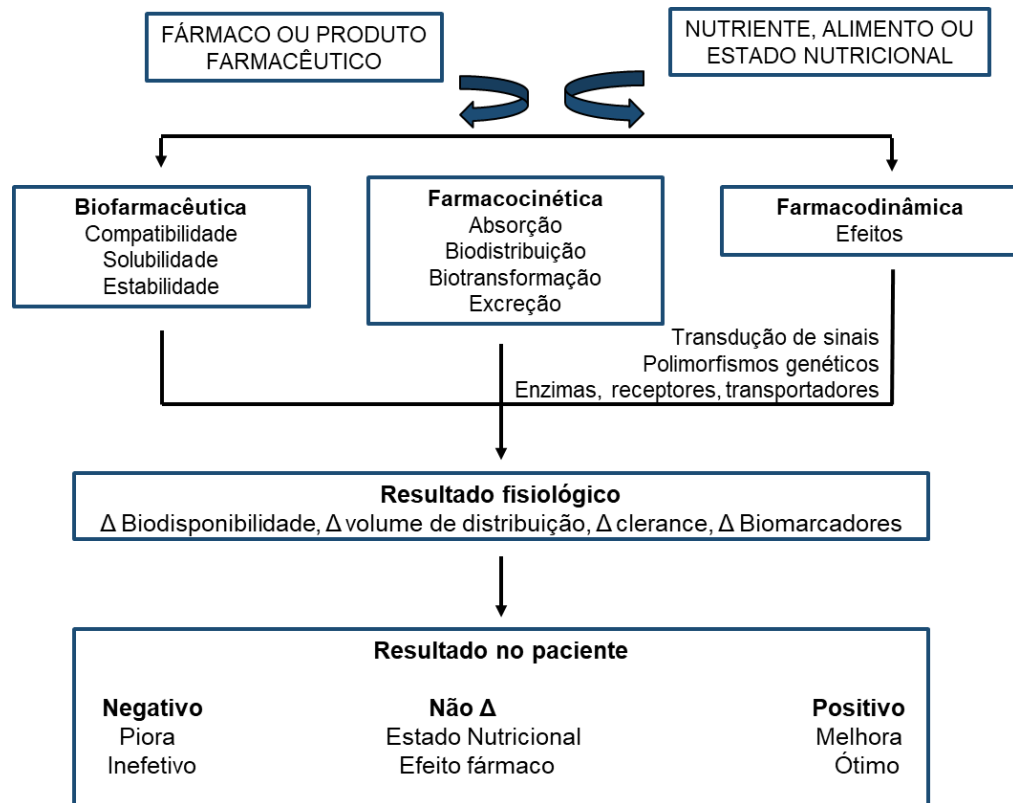


Figura 11. Modelo de interação fármaco-nutriente. Retirada de (BOULLATA; HUDSON, 2012).

Diversos fatores justificam a ocorrência de interações fármaco-nutriente, como as características físico-químicas das substâncias envolvidas, a dose do fármaco e a forma farmacêutica, a quantidade de nutrientes disponíveis, o momento de administração do medicamento e o horário da dieta (intervalo de tempo entre a alimentação e a administração do medicamento), além de aspectos individuais, como quadro clínico, polifarmácia, constituição enzimática e microbiota intestinal (SCHMIDT; DALHOFF, 2002; WELLING, 1977).

Interações fármaco-nutriente são críticas no caso de pacientes suscetíveis e hospitalizados, principalmente no uso de fármacos de estreita faixa terapêutica, pois pequenas mudanças na farmacocinética podem causar grandes interferências na eficácia e segurança do tratamento (FLEISHER; LI; ZHOU; PAO *et al.*, 1999). Além disso, pacientes de alto risco, como idosos, que tomam três ou mais medicamentos para condições crônicas, que sofrem de diabetes, hipertensão, depressão, colesterol alto ou insuficiência cardíaca congestiva devem ser especialmente monitorados para as interações fármacos-nutriente (ISMAIL; YAHEYA, 2009; THOMAS, 1995).

5.4.1. A interação fármaco-nutriente na absorção de medicamentos

Um medicamento administrado por via oral deve ser absorvido pelo TGI em uma extensão e taxa que resultará em concentrações circulantes de fármaco suficientes para provocar uma resposta farmacológica de magnitude e duração desejadas. A eficiência com que um fármaco é absorvido é função de muitos fatores. Ele deve ser suficientemente solúvel em água para se dissolver nos FGIs, e ainda para compostos absorvidos passivamente, deve ser capaz de se difundir através das membranas epiteliais do TGI para a circulação sistêmica (WELLING, 1977). Nesse sentido, a regra dos 5 de Lipinski envolve quatro parâmetros que estão associados à solubilidade e à permeabilidade dos fármacos, que devem ter valores iguais ou múltiplos a 5 e que permitem prever a sua má absorção ou permeação. Assim, para fármacos que possuem doadores de mais de 5 ligações de hidrogênio, mais de 10 aceptores de ligação de hidrogênio, peso molecular maior que 500 e o valor de Log P maior que 5 é mais provável que ele tenha má absorção. Exceções à essa regra ocorrem com fármacos que são substratos de transportadores biológicos (LIPINSKI; LOMBARDO; DOMINY; FEENEY, 1997).

As interações fármaco-nutriente podem influenciar a absorção dos fármacos alterando processos como esvaziamento gástrico, trânsito intestinal, liberação da formulação e dissolução do fármaco, difusão do fármaco dissolvido para as membranas absorventes do intestino e permeação da membrana para a corrente sanguínea. As interações que afetam a absorção dos fármacos podem ser divididas em duas categorias: (a) interações físico-químicas e (b) interações fisiológicas ou bioquímicas (FLEISHER; LI; ZHOU; PAO *et al.*, 1999).

As interações físico-químicas de adsorção, quelação, complexação, ligação e precipitação podem ocorrer entre os fármacos e componentes específicos da refeição e envolvem alterações na razão de dissolução, degradação e difusão do fármaco (FLEISHER; LI; ZHOU; PAO *et al.*, 1999; LENTZ, 2008).

Em adição as interações físico-químicas, a ingestão de alimentos pode alterar a fisiologia do TGI e indiretamente também afetar a absorção dos fármacos (interações fisiológicas ou bioquímicas). Algumas dessas alterações são:

(a) aumento da viscosidade GI: os alimentos podem funcionar como uma barreira física por causa da alta viscosidade resultante restringindo a permeação do fármaco para a membrana absorviva na parte superior do intestino;

(b) retardo do esvaziamento gástrico: como poucos fármacos são absorvidos no estômago, eles precisam atravessá-lo para serem absorvidos no intestino. A ingestão de

5. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

alimentos prolonga o tempo de esvaziamento no estômago, o que é particularmente problemático para fármacos instáveis em pH ácido e para aqueles cujo o local de absorção é o intestino e depende de um transporte ativo saturável, já que um esvaziamento gástrico mais lento pode aumentar a absorção;

(c) alteração do pH do TGI: como a maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas e podem existir tanto na sua forma ionizada quanto não ionizada dependendo do pH do meio, e como a maioria também é absorvida por transporte passivo que depende das formas não ionizadas para acontecer, a alteração do pH pode alterar tanto a solubilização quanto a permeabilidade dos fármacos durante a absorção;

(d) aumento do fluxo esplâncnico: o que aumenta a taxa de entrega dos fármacos para o fígado, podendo impulsionar a biotransformação por enzimas que não são facilmente saturadas. Outro cenário possível é a saturação das enzimas hepáticas por uma maior concentração de substrato que resulta do aumento do fluxo pós-prandial, o que pode aumentar a extensão da absorção na condição alimentada;

(e) estimulação da secreção biliar: a maior concentração de sais biliares pode aumentar a solubilidade de fármacos lipofílicos, mas as micelas biliares também podem reduzir a fração de fármaco livre na superfície da membrana epitelial;

(f) estimulação do transporte linfático: que pode ser uma importante via para aumentar a absorção de fármacos lipofílicos;

(g) alteração da microbiota intestinal: pode afetar a circulação enterohepática e comprometer a reabsorção de fármacos que dependem da microbiota para desconjugação;

(h) inibição de transportadores e enzimas: através de competição entre os fármacos e nutrientes (DENG; ZHU; CHEN; FAN *et al.*, 2017; O'SHEA; HOLM; O'DRISCOLL; GRIFFIN, 2019; PAO; ZHOU; COOK; KARARLI *et al.*, 1998).

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. ESCOLHA DOS FÁRMACOS

Para a avaliação da interação entre FDs e fármacos anti-hipertensivos, resolvemos escolher medicamentos que são disponibilizados pelo Programa “Aqui tem Farmácia Popular” por serem bastante prescritos pelos médicos e também pela facilidade de acesso da população aos mesmos, já que são medicamentos oferecidos pelo referido programa como gratuidade.

Dentre os medicamentos possíveis (ATL, captopril, enalapril, HCTZ, LST e propranolol), nós excluímos os fármacos que são classificados no SCB como Classe 1 (captopril, enalapril e propranolol), pois são fármacos que possuem alta solubilidade e permeabilidade no TGI, não tendo problemas de absorção e, que, conseqüentemente menos efeito de uma interação sofreriam.

6.2. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CLAE-UV PARA QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS FLUIDOS GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADO

6.2.1. Materiais

- Padrão farmacêutico secundário de ATL
Lote: LRAC4829 – Sigma-Aldrich
Validade: Janeiro/2024
- Padrão farmacêutico secundário de HCTZ
Lote: LRAB5026 – Sigma-Aldrich
Validade: Dezembro/2022
- Padrão farmacêutico secundário de LST
Lote: LRAC5655 – Sigma-Aldrich
Validade: Abril/2024
- Farelo de aveia – Quaker®
Lote: 145
Validade: 31/05/2022
- Fiber Mais® – Nestlé
Lote: 106412105

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Validade: 01/06/2022

- Pectina cítrica – comprada a granel – Casas Pedro – Empório de Especiarias

Validade: 23/12/2021

- Acetonitrila (ACN) grau HPLC – J. T. Baker®
- Metanol (MeOH) grau HPLC – J. T. Baker®
- Fosfato de potássio monobásico (KH₂PO₄) – J. T. Baker®
- Cloreto de sódio (NaCl) – J. T. Baker®
- Hidróxido de sódio (NaOH) – J. T. Baker®
- Ácido fosfórico 85% (H₃PO₄) (solução em água) – Scharlau®
- Ácido clorídrico (HCl) – Scharlau®
- Dispositivos de ultrafiltração - Amicon Centrifree® (com corte de peso molecular de 30KDa) – Merck do Brasil.

6.2.2. Instrumentação

O cromatógrafo líquido de alta eficiência consiste no modelo 1220 *Infinity II Compact LC System all-in-one* equipado com um detector de ultravioleta. Os dados foram adquiridos e processados usando o software *Agilent OpenLAB CDS (EZChrom edition)* versão A.04.09. A coluna cromatográfica utilizada foi Kromasil 100 C18 (Phenomenex, 250 × 4.6mm x 5.0 μm), protegida por uma pré-coluna de mesmo material.

6.2.3. Métodos

6.2.3.1. Condições cromatográficas

A fase móvel utilizada foi KH₂PO₄ 0,01M contendo H₃PO₄ (pH 3) (A) e ACN (B) utilizando eluição em gradiente com um tempo total de corrida de 25 minutos. Um volume de 25 μL de amostra foi injetado na coluna mantida a 25 ± 1°C. ATL, HCTZ e LST foram monitorados em 232 nm.

6.2.3.2. Preparo de soluções estoque, calibradores e controles de qualidade (CQ)

Foram preparadas soluções estoque de ATL (20 mg/mL), HCTZ (20 mg/mL) e LST (40 mg/mL) em MeOH. Cinco padrões para curva de calibração (5, 10, 20, 40 e 60

6. MATERIAIS E MÉTODOS

$\mu\text{g/mL}$, para ATL e HCTZ e 10, 20, 40, 80 e 120 $\mu\text{g/mL}$, para LST) foram preparados por diluição apropriada em FGIs. As amostras CQ baixa (CQB), média (CQM) e alta (CQA) foram preparadas nas concentrações de 15, 30 e 50 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, para ATL e HCTZ, e 30, 60 e 100 $\mu\text{g/mL}$ para LST. Estas soluções foram estocadas a -20°C .

6.2.3.3. Preparo dos fluidos gastrointestinais

Os FGIs foram preparados de acordo com Farmacopéia Brasileira – 6ª edição (ANVISA, 2019).

6.2.3.3.1. Fluido gástrico simulado (FGS) sem enzimas pH 1,2

Foram dissolvidos 2g de NaCl em 100 mL de água. Depois, foram adicionados 7 mL de HCl e avolumados com água para 1000 mL. O pH foi ajustado com HCl em $1,2 \pm 0,1$.

6.2.3.3.2. Fluido intestinal simulado (FIS) sem pancreatina pH 6,8

Foram misturados 250 mL de solução de KH_2PO_4 0,2 M e 112 mL de NaOH 0,2 M e, depois, foram avolumados para 1000 mL com água. O pH foi ajustado para $6,8 \pm 0,1$ com NaOH 0,2 M.

6.2.3.4. Validação da metodologia analítica

O método desenvolvido para quantificação dos fármacos ATL, HCTZ e LST foi validado seguindo o Guia de Validação de Métodos Analíticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) - Resolução RDC N° 166/2017 (ANVISA, 2017) com relação a parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, exatidão e efeito matriz.

6.2.3.4.1. Seletividade

Para demonstrar a seletividade do método, amostras branco de FGS e FIS foram injetadas para comprovar que a resposta analítica se deve exclusivamente aos analitos, na ausência de interferentes da matriz nos tempos de retenção dos mesmos. Além disso, como nos ensaios de interação são utilizados dispositivos de ultrafiltração, esses mesmos fluidos foram injetados após filtração, com a finalidade de demonstrar a ausência de interferentes provenientes do dispositivo.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Também foram injetados FGS e FIS adicionados das fibras (β -glucana, Fiber mais® e pectina) que foram comparados com as amostras dos mesmos fluidos adicionados com os analitos ATL, HCTZ e LST na concentração do CQB. Para o método ser considerado seletivo, as respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção dos analitos devem ser inferiores a 15% da resposta do analito nas amostras do CQB.

6.2.3.4.2. Linearidade

A linearidade do método foi estabelecida pela adição dos padrões analíticos de ATL e HCTZ (5 – 60 $\mu\text{g/mL}$) e LST (10 – 120 $\mu\text{g/mL}$) em FGS e FIS, utilizando 5 concentrações diferentes e análise em triplicata. As curvas de calibração foram obtidas plotando-se a resposta analítica individual (área do pico dos analitos) contra suas respectivas concentrações nominais. Através de regressão linear foi obtida a equação da reta, estimada pelo método dos mínimos quadrados, e o coeficiente de correlação (R^2) que deve ser maior que 0,990.

Além disso, a homocedasticidade dos dados foi avaliada através da comparação de variâncias, utilizando teste de Cochran e considerando nível de significância de 5%.

6.2.3.4.3. Efeito matriz

Para avaliar o efeito matriz, foram preparadas 3 curvas em FGS, FIS e ACN. Os calibradores de cada curva foram preparados nas mesmas concentrações do teste de linearidade, utilizando 5 concentrações e em triplicata. O paralelismo das curvas foi avaliado através de teste F (*Snedecor*) de homogeneidade de variâncias por nível de concentração e teste t (*Student*) de comparação das médias por nível de concentração. Os cálculos foram realizados através da ferramenta análise de dados, utilizando o Microsoft Excel®.

Para cada conjunto de amostras foi avaliado se as variâncias eram estatisticamente iguais e, depois, foi realizado o teste t presumindo-se duas amostras de variâncias equivalentes. Caso o valor de t calculado seja menor que o valor t crítico bi-caudal (tabelado), considerando o nível de significância de 5% no teste de hipóteses,

6. MATERIAIS E MÉTODOS

as curvas são consideradas paralelas, sendo indicativo da ausência de interferência dos constituintes da matriz

6.2.3.4.4. Precisão e Exatidão

A precisão e exatidão do método foram avaliadas em FGS e FIS, utilizando 3 concentrações: CQB, CQM e CQA, com 4 réplicas em cada nível individualmente preparadas e analisadas no mesmo dia, em uma única corrida analítica (intra-ensaio) e em 3 diferentes dias (inter-ensaio).

A precisão, que é a proximidade entre os resultados obtidos por meio dos ensaios, foi demonstrada pela dispersão dos resultados, calculando-se o desvio padrão relativo (DPR) da série de medições conforme a fórmula $DPR = (DP/CMD) \times 100$, em que DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada experimentalmente.

A exatidão foi expressa pela relação percentual de recuperação de cada analito de concentração conhecida adicionado à amostra através da fórmula: $recuperação = (CMD / concentração\ teórica) \times 100$, onde CMD é a concentração média determinada experimentalmente.

Foram aceitos valores de desvio de até 15% para o DPR e percentuais de recuperação.

6.3. ENSAIO *IN VITRO* PARA AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE OS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, ATL, HCTZ E LST, COM AS FIBRAS β -GLUCANA DA AVEIA, FIBER MAIS® E PECTINA

6.3.1. Materiais

Nos ensaios *in vitro* de avaliação da interação fármaco-nutriente, foram utilizados os mesmos materiais descritos no item 6.2.1.

6.3.2. Instrumentação

Além do cromatógrafo líquido descrito no item 6.2.2, foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Agitador magnético – modelo 752 – Fisatom®
- Centrífuga Sorvall ST 16 R – Thermo Scientific®

6.3.3. Métodos

6.3.3.1. Preparação dos fluidos gastrointestinais simulados

Com o objetivo de simular as condições *in vivo*, foram utilizados nos ensaios *in vitro* de interação, os FGIs simulados descritos na Farmacopéia Brasileira nos pHs 1,2; 6,8 e 7,5 (ANVISA, 2019). Além disso, como a maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas, também é importante avaliar uma possível interação em pH próximo e igual ao pKa (negativo do logaritmo da constante de dissociação ácida) do fármaco, se este estiver entre 1,2 e 7,5, que corresponde a faixa de pH em que ocorre a absorção GI. Dentre os fármacos avaliados, somente LST tem pKa nesta faixa e, por isso, avaliamos a interação dela também em pH 3,1; 4,1; 5,1 e 6,1.

Os fluidos foram preparados conforme descrito no item 6.2.3.3 porém ajustando o pH para os valores citados acima.

6.3.3.2. Preparação das misturas dos fármacos anti-hipertensivos com as fibras dietéticas

As misturas de fármacos e FDs foram preparadas de acordo com as doses recomendadas de cada fibra e cada fármaco. Assim, considerando a recomendação de consumo de 25g de fibras por dia, é indicado o uso de uma colher de sopa, ou seja, 5 g de fibra a cada consumo de suplemento nutricional. Já os fármacos são administrados na dose de 25 mg para ATL e HCTZ e 50 mg para LST.

Assim, 25 mg de ATL ou HCTZ ou 50 mg de LST foram dissolvidos, individualmente, em 500 mL de cada um dos fluidos testados e, posteriormente, foram adicionados 5 g dos suplementos nutricionais (farelo de aveia, Fiber mais® e pectina cítrica), que foram incubados a 25 °C por 30 minutos em constante agitação. Amostras controles foram preparadas como descrito anteriormente, porém sem a adição das FDs. Para cada experimento ou controle foram preparadas três réplicas.

Após o tempo de incubação, 500 µL de cada solução foi filtrada a 1500g por 30 min utilizando os dispositivos de ultrafiltração Amicon Centrifree® pré-tratados com água. A solução que passou através da membrana, ou seja, o fármaco livre foi quantificado através CLAE-UV utilizando o método descrito no item 6.2.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.3.3.3. Cálculo de porcentagem de fármaco livre

A possível interação foi avaliada através da porcentagem de fármaco livre que foi calculada usando a fórmula: fármaco livre (%) = (área do pico da solução experimental / área do pico da solução controle) X 100. Foi calculado a média das áreas dos analitos para cada experimento (n=3) e o desvio padrão (DP) das médias utilizando o Microsoft Excel®.

6.3.3.4. Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk e do gráfico *normal Q-Q plot*. Foi utilizado o teste F para análise da variância e, como os dados não possuem variâncias iguais, foi realizado para análise de significância o teste *ANOVA with Tamhane's T2 Post Hoc*. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como significância estatística.

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico *SPSS for Windows* versão 20.0.

6.4. MODELAGEM MOLECULAR PARA INVESTIGAR AS POSSÍVEIS LIGAÇÕES INTERMOLECULARES ENVOLVIDAS NO COMPLEXO LOSARTANA – β -GLUCANA

Os estudos computacionais foram realizados no Laboratório de Planejamento Farmacêutico e Simulação Computacional (LaPFarSC) da Faculdade de Farmácia – UFRJ

6.4.1. Programas utilizados

- Avogadro® Versão 1.90 (HANWELL; CURTIS; LONIE; VANDERMEERSCH *et al.*, 2012)
- MOPAC® 2016 (MOPAC2016, 2016)
- UCSF Chimera® V. 1.15 (PETTERSEN; GODDARD; HUANG; COUCH *et al.*, 2004)
- XenoView® V.3.4 (SHENOGIN; OZISIK, 2007)

6.4.2. Dados utilizados para modelagem molecular

- Proporções experimentais: 5 mg LST – 40 mg β -glucana (1:8);
- Densidade da β -glucana $\approx 1,5 \text{ g/cm}^3$;
- Peso molecular da β -D-glicose (resíduo) = 180,15 g/mol;
- Peso molecular da LST: 422,91 g/mol;
- Cadeia polimérica da β -glucana: 16 monômeros;

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram construídas estruturas tridimensionais do fármaco LST e do resíduo de β -D-glicose que passaram por otimização geométrica inicial no programa Avogadro[®] empregando o campo de forças MMFF94 (*Merck Molecular Force Field*). As estruturas moleculares tridimensionais foram refinadas utilizando método semi-empírico PM6 disponível no programa MOPAC[®]. Em seguida, as cargas atômicas parciais foram obtidas utilizando o método semi-empírico AM1-bcc disponível no programa UCSF Chimera[®]. No programa XenoView[®] foram realizadas as parametrizações das moléculas utilizando o campo de forças PCFF (*Polymer Consistent Force Field*), além da polimerização da estrutura da β -glucana e preparação da célula amorfa contendo as moléculas de LST e β -glucana para as próximas simulações a serem realizadas.

7. RESULTADOS

7.1. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CLAE-UV PARA QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS FLUIDOS GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADOS

Diferentes tipos de coluna, solventes, força do solvente (proporção de solvente orgânico na fase móvel e pH da solução tampão), fluxo de fase móvel e comprimento de onda para detecção foram testados e usados para otimizar as condições cromatográficas que permitissem um método preciso e exato para ATL, HCTZ e LST determinados simultaneamente em FGS e FIS.

A melhor metodologia analítica que nos permitiu uma separação de qualidade em termos de simetria do pico, resolução e tempo de execução razoável foi obtida utilizando a coluna Kromasil 100 C18 (250 × 4,6 mm, 5 μm) com fase móvel ACN e KH₂PO₄ contendo H₃PO₄ (pH 3) em gradiente. A detecção foi feita em 232 nm, comprimento de onda que permitiu a quantificação de todos os analitos. Os tempos médios de detecção para ATL, HCTZ e LST foram de 3,200, 7,053 e 17,247 min, respectivamente, conforme a Figura 12.

7. RESULTADOS

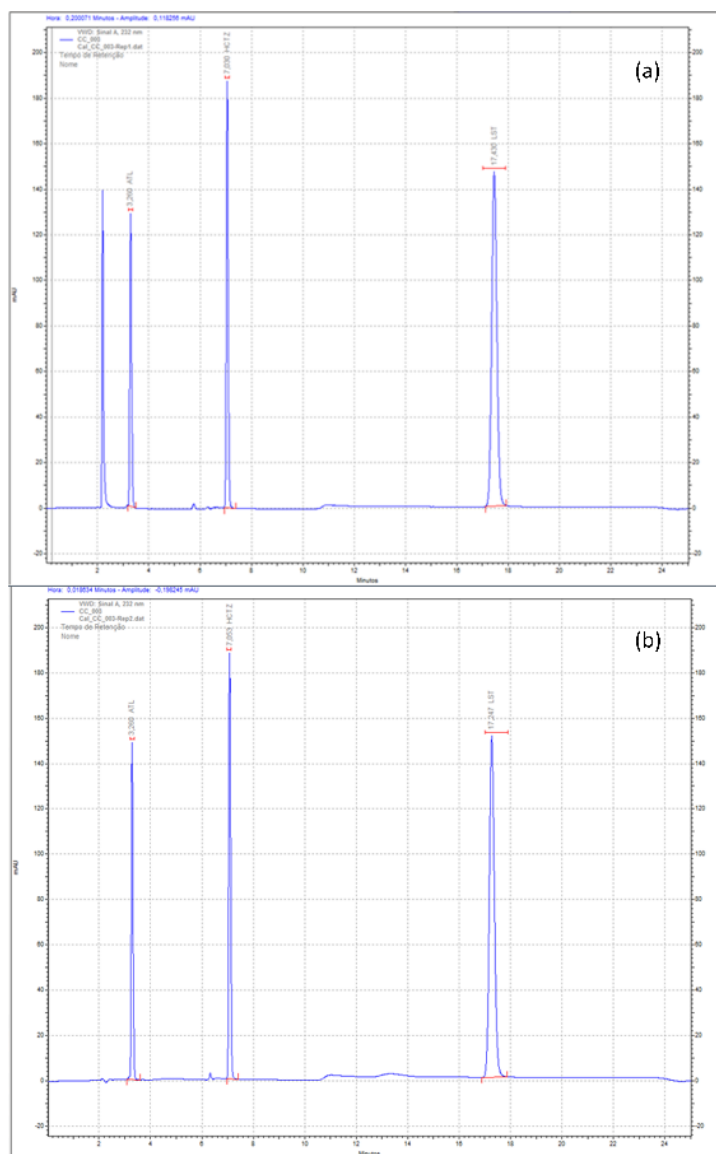


Figura 12. Perfil cromatográfico de ATL (20 µg/mL), HCTZ (20 µg/mL) e LST (40 µg/mL) em FGS (a) e FIS (b).

7. RESULTADOS

7.1.2. Validação do método analítico

7.1.2.1. Seletividade

No ensaio de seletividade, foram injetadas amostras branco de FGS filtrada e não filtrada (Figura 13a) e FIS filtrada e não filtrada (Figura 13b). Pode-se observar através da sobreposição de cromatogramas, a ausência de interferentes provenientes do dispositivo de ultrafiltração.

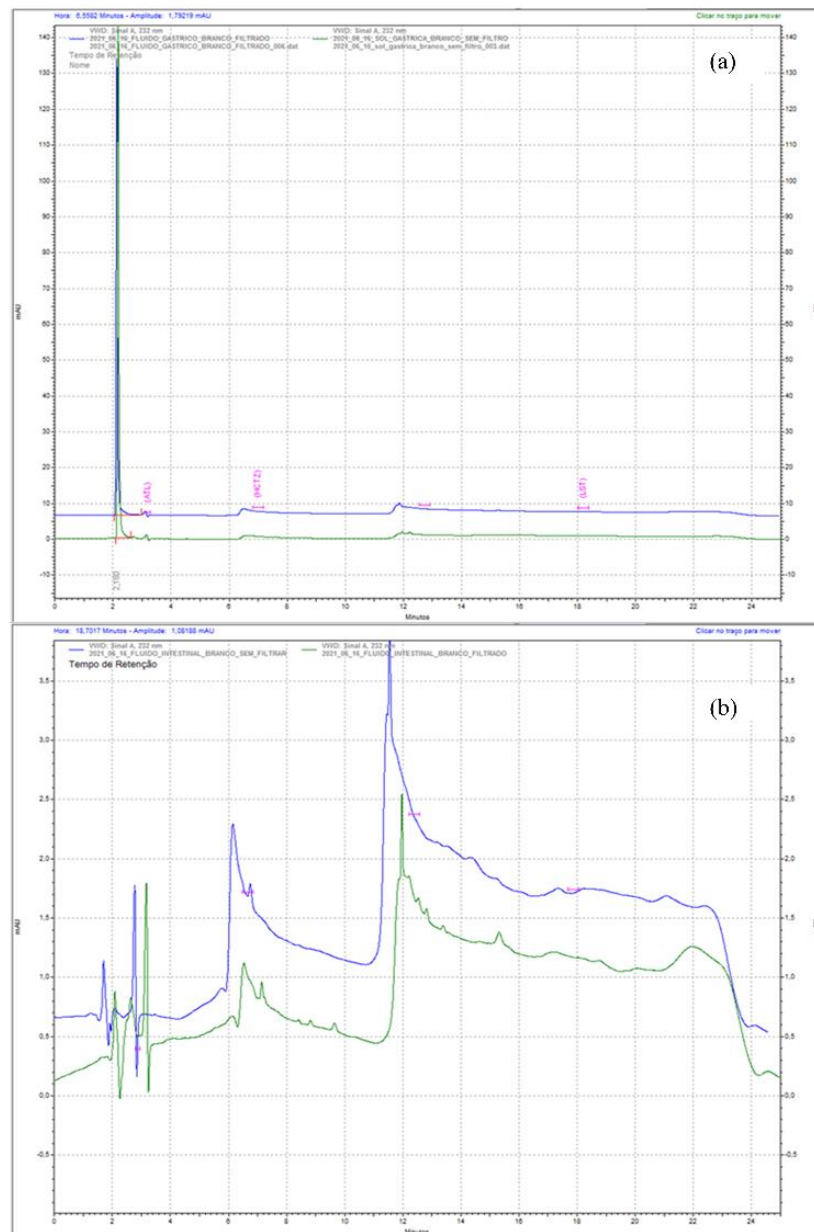


Figura 13. Sobreposição de cromatogramas de FGS filtrado e não filtrado (a) e FIS filtrado e não filtrado.

7. RESULTADOS

Além disso, foram adicionadas as FDs (β -glucana, Fiber mais® e pectina) ao FGS e FIS e as respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção dos analitos foram avaliadas.

Todas as fibras testadas apresentaram um pequeno pico interferente próximo ao tempo de retenção de ATL, porém a maior resposta desse pico correspondeu a 2,57% da área de pico do ATL na amostra de CQB. Enquanto isso, nenhuma fibra apresentou pico interferente no tempo de retenção de HCTZ e, apenas β -glucana da aveia em FIS apresentou um pico interferente próximo ao tempo de retenção de LST que correspondeu a 5,86% de sua área de pico na amostra de CQB (Figura 14).

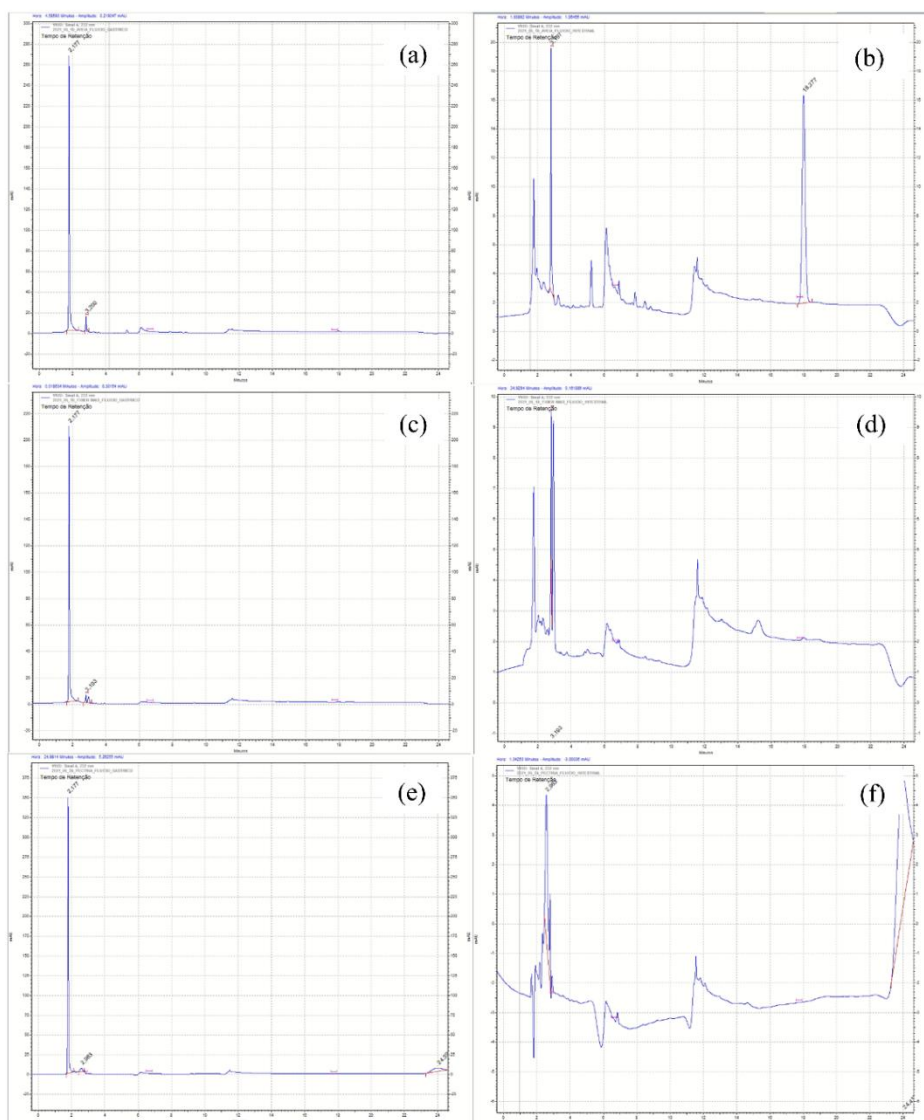


Figura 14. Cromatogramas de (a) farelo de aveia em FGS; (b) farelo de aveia em FIS; (c) Fiber mais® em FGS; (d) Fiber mais® em FIS; (e) pectina em FGS e, (f) pectina em FIS.

7. RESULTADOS

7.1.2.2. Linearidade

O método mostrou linearidade na faixa de concentração de 5 – 60 µg/mL para ATL e HCTZ e 10 – 120 µg/mL para LST em ambos FGIs e todas as curvas de calibração apresentaram coeficiente de correlação $R^2 > 0,990$.

O teste de Cochran para cada curva de todos os analitos, tanto em FGS, quanto em FIS confirmou a homocedasticidade dos dados.

7.1.2.3. Efeito matriz

A ausência de efeito matriz foi demonstrada através do paralelismo entre as curvas de cada analito preparada em FGS ou FIS e comparada com a curva preparada em ACN. Como o valor de F calculado foi menor que o valor de F tabelado (6,39 para 5 determinações com nível de significância de 5%), as variâncias por nível de concentração são estatisticamente iguais. Como o valor de t calculado foi menor que o valor de t tabelado (2,31 para 5 determinações com nível de significância de 5%) foi confirmada a ausência de efeito matriz.

Os valores de F calculado e t calculado são mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Valores de F calculado e t calculado para as curvas de cada analito em FGS e FIS em comparação com a curva analítica em ACN

Analito	Fluido	F tabelado (95%)	F calculado	t tabelado (95%)	t calculado
ATL	FGS	6,39	1,49	2,31	0,31
	FIS		1,24		0,12
HCTZ	FGS		1,30		0,16
	FIS		1,27		0,13
LST	FGS		1,00		0,015
	FIS		1,02		0,019

7. RESULTADOS

7.1.2.4. Precisão e Exatidão

As tabelas 2, 3 e 4 apresentam os dados de precisão e exatidão intra- e inter-ensaio para ATL, HCTZ e LST, respectivamente. A precisão e exatidão intra-ensaio foram determinadas ao longo de 3 dias (n=4 em cada dia). Para o ATL, o DPR foi inferior a 3,07% e a exatidão variou entre 95,09 – 106,92%. Para HCTZ, o DPR foi inferior a 1,82% e a exatidão variou entre 99,74 – 109,51%. Enquanto que para LST, o DPR foi inferior a 2,14% e a exatidão variou entre 93,62 – 109,19%.

A precisão e exatidão inter-ensaio foi avaliada com 12 réplicas de cada CQ em 3 dias e todos os valores de DPR e porcentagem de recuperação foram menores que o desvio de 15% permitido para o método.

7. RESULTADOS

Tabela 2. Repetibilidade, precisão intermediária e exatidão de ATL em FGS e FIS

Concentração nominal ($\mu\text{g/mL}$)		FGS			FIS		
		CQB	CQM	CQA	CQB	CQM	CQA
		15	30	50	15	30	50
Intra-ensaio (n=4)							
Dia 1	Média \pm DP	14,48 \pm 0,15	30,45 \pm 0,08	47,54 \pm 0,43	15,34 \pm 0,09	31,56 \pm 0,97	52,68 \pm 0,51
	Precisão (DPR)	1,02	0,26	0,91	0,57	3,07	0,96
	Exatidão (%)	95,50	101,49	95,09	102,25	105,19	105,37
Dia 2	Média \pm DP	14,34 \pm 0,02	30,36 \pm 0,56	49,07 \pm 0,95	15,04 \pm 0,15	32,07 \pm 0,30	52,16 \pm 0,71
	Precisão (DPR)	0,11	1,86	1,93	1,03	0,93	1,37
	Exatidão (%)	95,6	101,21	98,14	100,29	106,92	104,32
Dia 3	Média \pm DP	14,53 \pm 0,09	30,22 \pm 0,32	48,09 \pm 0,46	14,76 \pm 0,14	31,64 \pm 0,37	52,38 \pm 0,92
	Precisão (DPR)	0,59	1,04	0,95	0,93	1,16	1,76
	Exatidão (%)	96,86	100,74	96,17	98,28	105,47	104,76
Inter-ensaio (n=12)							
	Média \pm DP	14,44 \pm 0,12	30,34 \pm 0,35	48,23 \pm 0,89	15,04 \pm 0,27	31,76 \pm 0,61	52,41 \pm 0,70
	Precisão (DPR)	0,82	1,16	1,84	1,82	1,92	1,34
	Exatidão (%)	96,3	101,15	96,47	100,31	105,86	104,82

DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

7. RESULTADOS

Tabela 3 Repetibilidade, precisão intermediária e exatidão de HCTZ em FGS e FIS

Concentração nominal ($\mu\text{g/mL}$)		FGS			FIS		
		CQB	CQM	CQA	CQB	CQM	CQA
		15	30	50	15	30	50
Intra-ensaio (n=4)							
Dia 1	Média \pm DP	15,19 \pm 0,08	31,22 \pm 0,08	51,67 \pm 0,26	15,19 \pm 0,14	31,98 \pm 0,45	52,92 \pm 0,43
	Precisão (DPR)	0,55	0,25	0,51	0,91	1,40	0,81
	Exatidão (%)	101,27	104,08	103,34	101,29	106,61	105,84
Dia 2	Média \pm DP	15,17 \pm 0,28	32,02 \pm 0,44	52,67 \pm 0,27	14,96 \pm 0,15	32,75 \pm 0,22	52,66 \pm 0,47
	Precisão (DPR)	1,82	1,37	0,52	1,00	0,69	0,89
	Exatidão (%)	101,12	106,76	105,38	99,74	109,16	105,33
Dia 3	Média \pm DP	15,35 \pm 0,03	32,61 \pm 0,23	52,05 \pm 0,20	14,83 \pm 0,09	32,55 \pm 0,26	52,69 \pm 0,75
	Precisão (DPR)	0,17	0,71	0,38	0,60	0,79	1,42
	Exatidão (%)	102,33	108,71	104,09	98,87	109,51	105,39
Inter-ensaio (n=12)							
	Média \pm DP	15,24 \pm 0,18	31,96 \pm 0,65	52,13 \pm 0,49	15,00 \pm 0,19	32,43 \pm 0,45	52,76 \pm 0,53
	Precisão (DPR)	1,78	2,04	0,93	1,30	1,39	1,00
	Exatidão (%)	101,60	106,52	104,26	99,97	108,09	105,52

DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

7. RESULTADOS

Tabela 4 Repetibilidade, precisão intermediária e exatidão de LST em FGS e FIS

Concentração nominal ($\mu\text{g/mL}$)		FGS			FIS		
		CQB	CQM	CQA	CQB	CQM	CQA
		30	60	100	30	60	100
Intra-ensaio (n=4)							
Dia 1	Média \pm DP	29,12 \pm 0,08	62,24 \pm 0,33	105,78 \pm 0,51	29,11 \pm 0,26	62,12 \pm 1,37	108,59 \pm 0,41
	Precisão (DPR)	0,28	0,51	0,49	0,88	2,14	0,38
	Exatidão (%)	97,08	107,07	105,78	97,32	106,86	108,59
Dia 2	Média \pm DP	28,73 \pm 0,58	65,51 \pm 0,40	107,62 \pm 0,62	28,56 \pm 0,29	65,32 \pm 0,33	107,53 \pm 1,41
	Precisão (DPR)	2,01	0,61	0,58	1,02	0,51	1,31
	Exatidão (%)	95,76	109,19	107,62	95,20	108,87	107,53
Dia 3	Média \pm DP	29,11 \pm 0,10	65,03 \pm 0,65	106,78 \pm 0,45	28,09 \pm 0,10	64,88 \pm 0,69	107,43 \pm 1,05
	Precisão (DPR)	0,34	1,01	0,42	0,36	1,07	0,98
	Exatidão (%)	97,02	108,38	106,78	93,62	108,13	107,43
Inter-ensaio (n=12)							
	Média \pm DP	28,97 \pm 0,38	64,93 \pm 0,70	106,73 \pm 0,92	28,62 \pm 0,53	64,77 \pm 0,97	107,85 \pm 1,09
	Precisão (DPR)	1,30	1,08	0,87	1,84	1,5	1,01
	Exatidão (%)	96,58	108,21	106,73	95,40	107,95	107,85

DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

7. RESULTADOS

7.2. ENSAIO *IN VITRO* PARA AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE OS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, ATL, HCTZ E LST, COM AS FIBRAS β -GLUCANA DA AVEIA, FIBER MAIS® E PECTINA

Considerando um desvio padrão relativo de $\pm 15\%$ permitido para a metodologia analítica utilizada para quantificar os fármacos livres, só foram consideradas como uma possível interação, porcentagens de fármaco livre menores que 85%.

7.2.1. Efeito das FDs solúveis incubadas em diferentes fluidos gastrointestinais na porcentagem de ATL livre

Nenhuma das fibras testadas, em nenhum dos FGIs, alterou de maneira relevante as porcentagens de ATL livre que permaneceram por volta de 100% (tabela 5).

Tabela 5. Porcentagens de ATL livre em diferentes FGIs

% de ATL livre (média \pm DP) (n=3)			
Fibra	Fluido Gástrico pH 1,2	Fluido Intestinal pH 6,8	Fluido Intestinal pH 7,5
B-glucana	110,60 \pm 7,03	104,73 \pm 13,96	99,20 \pm 7,78
Pectina	97,13 \pm 4,65	99,21 \pm 7,86	97,95 \pm 6,45
Fiber mais®	109,41 \pm 7,07	104,30 \pm 7,20	103,54 \pm 8,46

DP: desvio padrão

7.2.2. Efeito das FDs solúveis incubadas em diferentes fluidos gastrointestinais na porcentagem de HCTZ livre

Assim como aconteceu com ATL, nenhuma das fibras testadas, em nenhum dos FGIs testados, alterou as porcentagens de HCTZ livre que permaneceram próximas a 100% (tabela 6).

7. RESULTADOS

Tabela 6. Porcentagens de HCTZ livre em diferentes FGIs

% de HCTZ livre (média ± DP) (n=3)			
Fibra	Fluido Gástrico pH 1,2	Fluido Intestinal pH 6,8	Fluido Intestinal pH 7,5
B-glucana	91,08 ± 7,77	91,97 ± 8,97	97,12 ± 6,08
Pectina	103,42 ± 3,65	99,48 ± 12,90	103,35 ± 7,62
Fiber mais®	106,05 ± 5,05	91,35 ± 8,86	100,72 ± 7,80

DP: desvio padrão

7.2.3. Efeito das FDs solúveis incubadas em diferentes fluidos gastrointestinais na porcentagem de LST livre

Com relação a LST, nos mesmos pHs testados para os outros fármacos, apenas ocorreu interação, com 81,46 ± 12,05 % de fármaco livre, com a β-glucana no fluido intestinal pH 6,8 (Tabela 7).

Tabela 7. Porcentagens de LST livre em diferentes fluidos gastrointestinais

% de LST livre (média ± DP) (n=3)			
Fibra	Fluido Gástrico pH 1,2	Fluido Intestinal pH 6,8	Fluido Intestinal pH 7,5
B-glucana	85,03 ± 8,94	81,46 ± 12,05	93,22 ± 5,43
Pectina	97,97 ± 3,75	96,12 ± 7,65	114,20 ± 9,35
Fiber mais®	97,57 ± 3,99	94,22 ± 5,83	101,89 ± 5,46

DP: desvio padrão

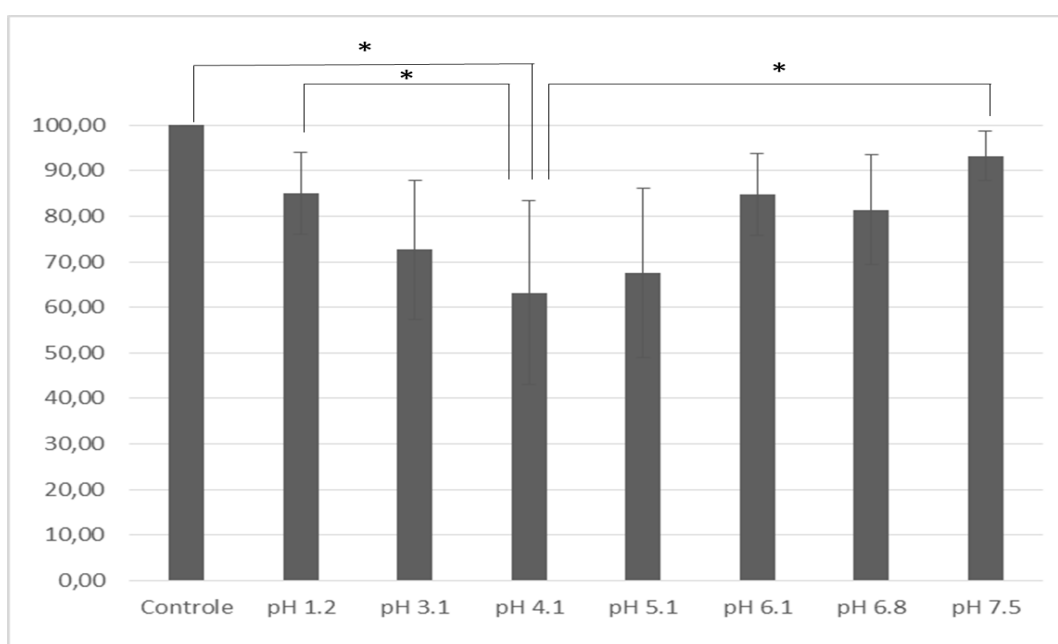
Quando foram testados os pHs próximos e igual ao pKa da LST, também só ocorreram interações com a β-glucana, porém nos quatro pHs testados (Tabela 8).

Comparando as porcentagens de LST livre obtidas em cada pH, com 100% de fármaco livre (quando não ocorre nenhuma interação), somente a interação que ocorreu no pH 4,1 pode ser considerada estatisticamente significativa ($p = 0,004$). Já quando avaliamos a significância estatística considerando os pHs em pares (2 a 2), somente encontramos interações significativas entre os pHs 4,1 e 1,2 ($p = 0,017$) e pHs 4,1 e 7,5 ($p = 0,001$) (Figura 15).

7. RESULTADOS

Tabela 8. Porcentagens de LST livre em FGS e FIS em diversos pHs próximos ao seu pka

% de LST livre (média ± DP) (n=3)				
Fibra	Fluido Gástrico pH 3,1	Fluido Gástrico pH 4,1	Fluido Intestinal pH 5,1	Fluido Intestinal pH 6,1
β-glucana	72,71 ± 15,27	63,16 ± 20,19	67,57 ± 18,53	84,80 ± 9,06

**Figura 15.** Porcentagens de LST livre quando incubada com β-glucana da aveia em diversos pHs. Cada coluna representa a média com DP (n=3). * p < 0,05.

7.3 MODELAGEM MOLECULAR PARA INVESTIGAR AS POSSÍVEIS LIGAÇÕES INTERMOLECULARES ENVOLVIDAS NO COMPLEXO LOSARTANA – β-GLUCANA

A Figura 16 representa a estrutura molecular 3D otimizada da LST, enquanto a Figura 17 mostra a estrutura molecular 3D otimizada do resíduo β-D-glicose vista de dois ângulos distintos.

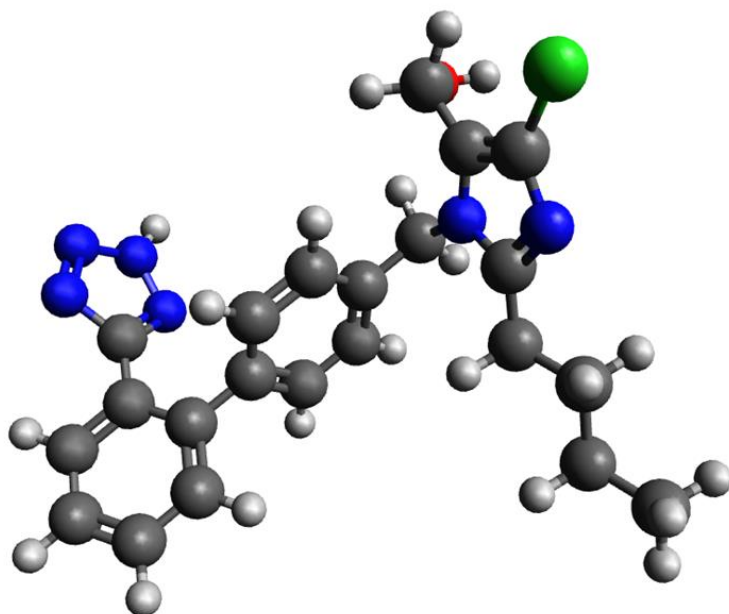


Figura 16. Estrutura molecular 3D otimizada da LST.

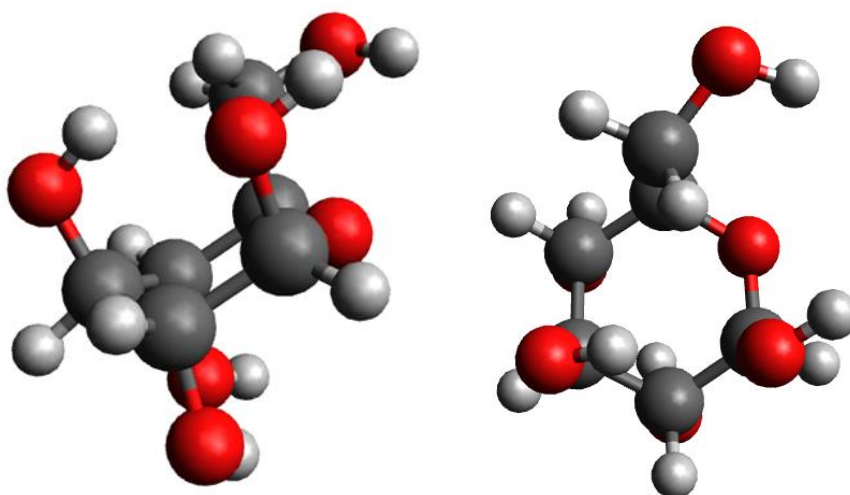


Figura 17. Estrutura molecular 3D otimizada do resíduo β -D-glicose vista de ângulos distintos.

7. RESULTADOS

As Figuras 18 e 19 representam a estrutura molecular 3D otimizada da LST e β -glucana, respectivamente, mostrando as cargas parciais atômicas empregadas na parametrização dos modelos moleculares.

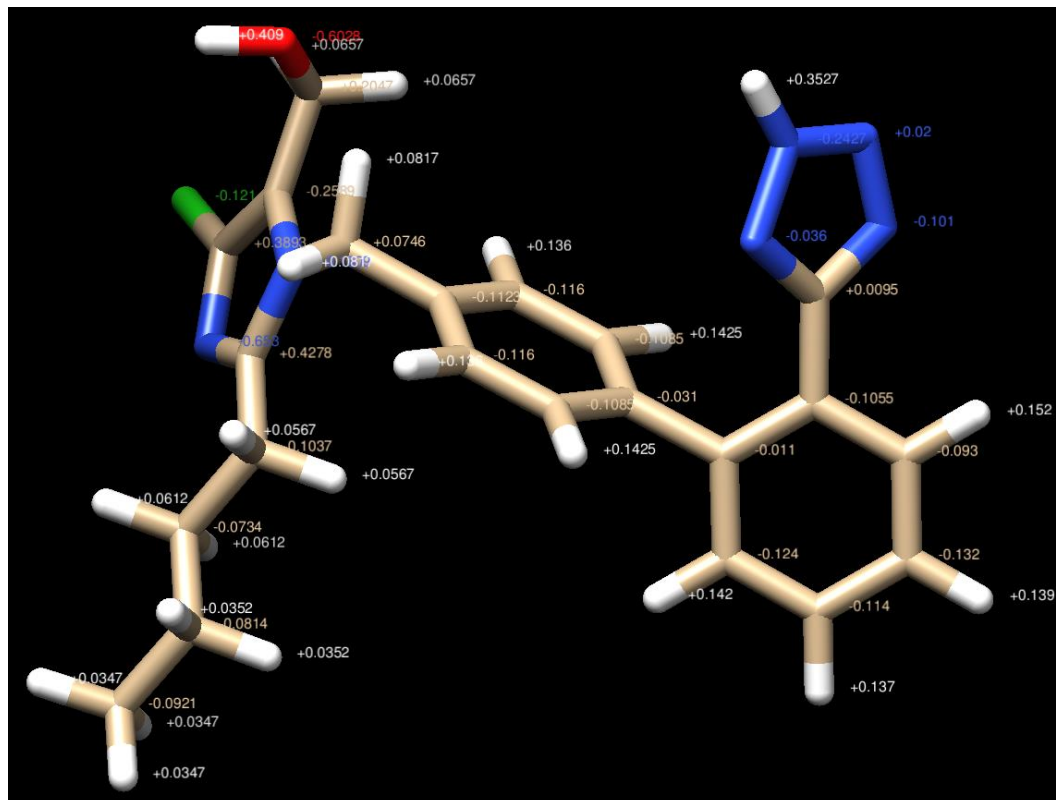


Figura 18. Estrutura molecular 3D otimizada da LST mostrando as cargas parciais atômicas empregadas na parametrização dos modelos moleculares.

7. RESULTADOS

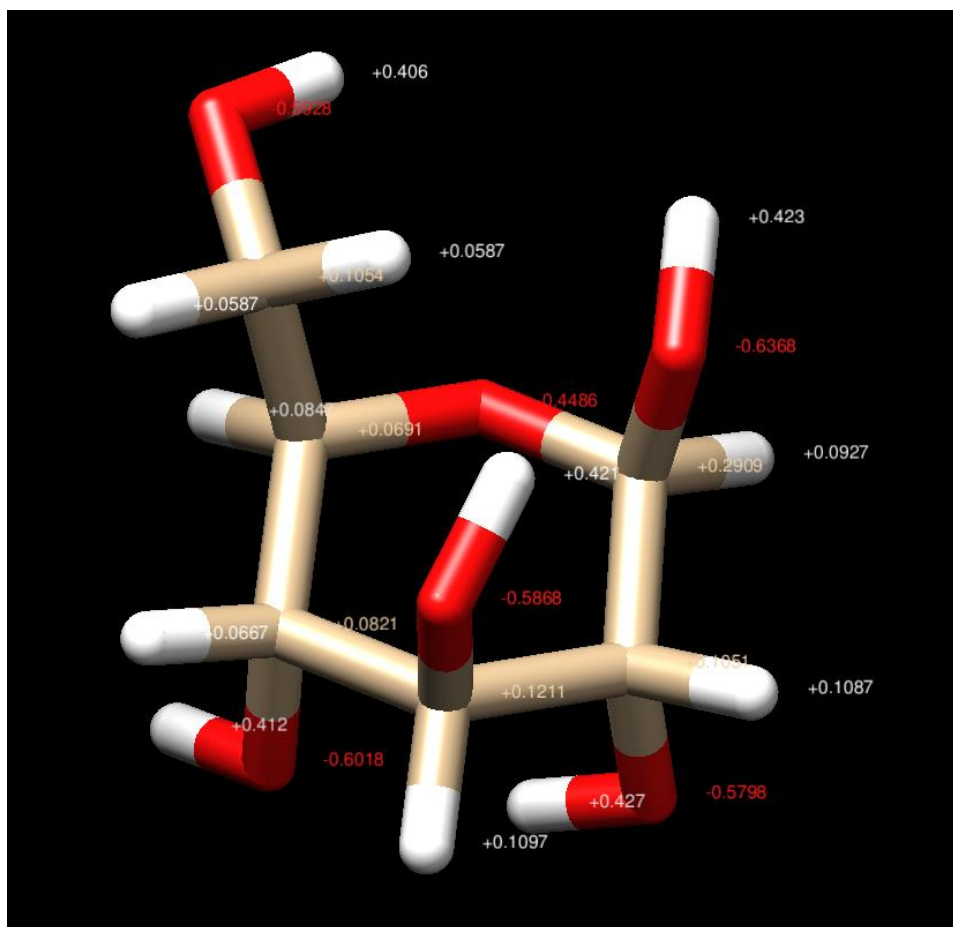


Figura 19. Estrutura molecular 3D otimizada do resíduo β -D-glicose mostrando as cargas parciais atômicas empregadas na parametrização dos modelos moleculares.

A Figura 20 representa a estrutura molecular 3D otimizada e parametrizada da cadeia polimérica da β -glucana contendo 16 resíduos de β -D-glicose.

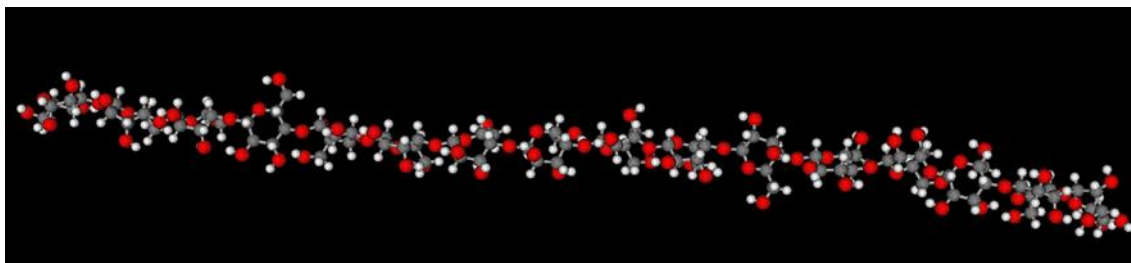


Figura 20. Estrutura molecular 3D otimizada e parametrizada da cadeia polimérica da β -glucana contendo 16 resíduos.

7. RESULTADOS

O modelo parametrizado do sistema molecular contém 7 moléculas de LST e 8 moléculas da cadeia polimérica de β -glucana (1:8), conforme a Figura 21.

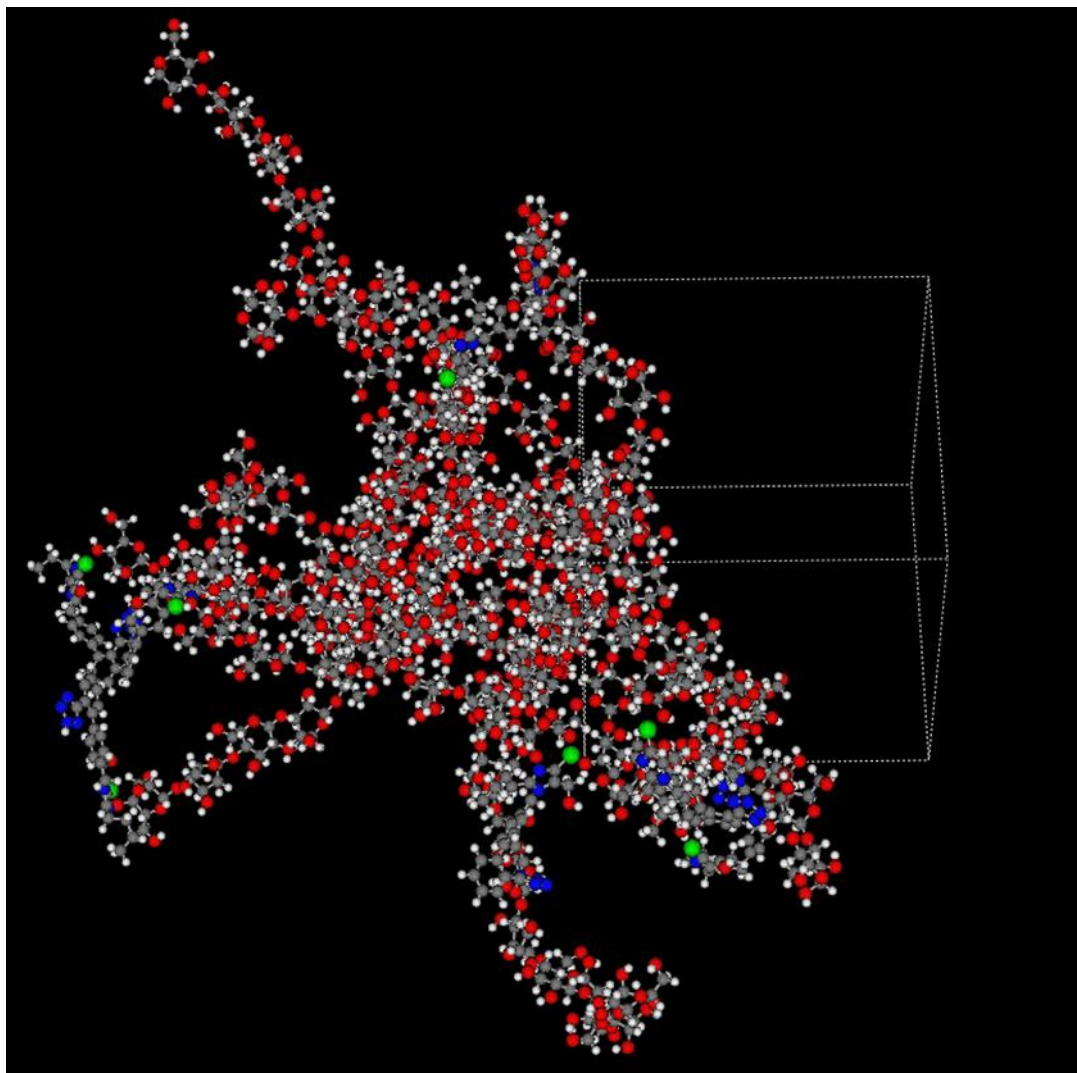


Figura 21. Sistema molecular amorfo contendo 7 moléculas de LST e 8 cadeias poliméricas de β -glucana (1:8).

Nas próximas etapas, esta célula amorfa de densidade $1,5 \text{ g/cm}^3$, será empregada nas simulações de dinâmica molecular, assim como nas análises de interações intermoleculares, energia de interação e dispersão molecular.

8. DISCUSSÃO

8.1. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CLAE-UV PARA QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS NOS FLUIDOS GÁSTRICO E INTESTINAL SIMULADOS

Alguns métodos utilizando CLAE-UV descrevem a determinação simultânea de ATL, HCTZ e LST em formas de dosagem farmacêutica (ESWARUDU; SAKHEENA; LAHARI; BABU *et al.*, 2021; NEELIMA; GANDHI; RAJU; SUMANTH *et al.*, 2016; PARTHIBAN; BHAGAVAN RAJU; SUDHAKAR, 2011; SHARMA; KHANNA; MISHRA, 2013; TENGLI; GURUPADAYYA, 2013; THOMAS; CHAVAN; NANDA; KOTHAPALLI *et al.*, 2010; YADAV; RAO, 2014), mas até onde sabemos, esse é o primeiro método simultâneo para quantificação desses analitos em FGIs com o objetivo de avaliar interações fármaco-nutriente.

O método analítico desenvolvido nesta tese foi validado e aprovado nos parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, exatidão e efeito matriz, sendo aplicado com sucesso no estudo de interação *in vitro* dos fármacos ATL, HCTZ e LST com as fibras alimentares solúveis, β -glucana da aveia, Fiber mais® e pectina.

8.2. ENSAIO *IN VITRO* PARA AVALIAÇÃO DA POSSÍVEL INTERAÇÃO ENTRE OS FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS, ATL, HCTZ E LST, COM AS FIBRAS β -GLUCANA DA AVEIA, FIBER MAIS® E PECTINA

As tabelas 5, 6, 7 e 8 mostram os resultados de porcentagem de fármaco livre após a incubação individual de cada fármaco com as FDs. O fármaco livre é aquele que atravessou a membrana do dispositivo de ultrafiltração, ou seja, aquele não adsorvido, ligado ou complexado a FD. Levando em consideração o DP aceito nos ensaios de validação ($\pm 15\%$), nós consideramos como interação uma porcentagem de fármaco livre menor do que 85%. Assim, dentre todas os fármacos e FDs testados nos dois FGI simulados, apenas ocorreu interação entre LST e β -glucana da aveia. Essa interação foi dependente do pH do meio, sendo maior no pH 4,1 que corresponde a região de pKa da LST.

A importância do pH para a ligação, adsorção ou complexação das FDs aos fármacos também já foi demonstrada por Watanabe e colaboradores (2006), que em seu trabalho, avaliaram a porcentagem de teofilina, paracetamol, metoprolol, clorpromazina, imipramina e amitriptilina adsorvida pelas FDs celulose, quitosana,

8. DISCUSSÃO

pectina, alginato de sódio e glucomanana nos pHs 3,0 e 7,0. Nesse caso, a porcentagem de fármaco adsorvida foi dependente tanto da estrutura do fármaco e da fibra, mas também do pH do meio (WATANABE; INOUE; IMAI; SUEMARU *et al.*, 2006).

No desenvolvimento de um ensaio *in vitro*, não só o pH do local de absorção é importante, mas o conhecimento do pKa do fármaco também é fundamental pois influencia a sua lipofilicidade, solubilidade, ligação a proteínas e permeabilidade que, por sua vez, afeta diretamente a sua absorção e biodisponibilidade (MANALLACK, 2007).

O pKa de um fármaco é uma propriedade físico-química que controla o seu estado de ionização quando em solução. Se o pKa de um fármaco for o mesmo pH da solução em que está dissolvido, então aproximadamente 50% do fármaco existe na forma ionizada e 50% na forma não ionizada. A medida que o pH do meio muda, o estado de ionização também muda. Fármacos fracamente ácidos se dissolvem mais rápido em pH mais alto (quando mais fármaco existe na sua forma ionizada), enquanto fracamente básicos tendem a ter uma dissolução mais lenta em pH mais alto (quando mais fármaco existe na sua forma não ionizada). Assim, acima do pKa para ácidos fracos e abaixo do pKa para bases fracas, a solubilidade aumenta (BONAMICI, 2009).

O equilíbrio entre formas ionizadas e não ionizadas não afeta somente a dissolução, mas também a permeabilidade do fármaco. O epitélio GI atua como uma barreira para fármacos absorvidos principalmente por difusão passiva, assim fármacos lipossolúveis terão mais facilidade de passar por essa barreira. Uma vez que a forma não ionizada dos fármacos é mais lipossolúvel, a permeabilidade e a absorção é aumentada quando o pH do meio favorece a forma não-ionizada do mesmo. Desta forma, é provável que um fármaco fracamente ácido seja melhor absorvido no estômago, onde se encontra na forma não ionizada, enquanto que um fármaco fracamente básico seja melhor absorvido no intestino (BONAMICI, 2009).

LST é um fármaco pertencente a classe 3 no SCB, logo é um fármaco altamente solúvel mais que possui problemas relacionados a permeabilidade que é a etapa limitante da absorção do mesmo. Uma consequência da absorção limitada pela permeabilidade é que a taxa de dissolução é geralmente muito menos importante do que a taxa de trânsito GI (MARTINEZ; AMIDON, 2002). Assim, muitos dos fármacos dessa classe exibem permeabilidade região dependente, o que significa que o pH do meio influenciará na sua absorção.

8. DISCUSSÃO

Embora não se saiba o local exato da absorção intestinal da LST, o fato de sua biotransformação no enterócito (glucuronidação) ocorrer no duodeno e porção alta do jejuno, faz com que seja possível que sua absorção ocorra nessa região intestinal, cujo o pH, em jejum, é na faixa de 6,1 a 7,0. Embora, nós não tenhamos encontrado a maior interação nesta faixa pH e, sim, por volta de 4,1 a 5,1, estudos têm mostrado que uma hora após a administração de um copo de água, a variabilidade de pH é alta, podendo chegar perto de 3,0. No estado alimentado, durante as primeiras 3 horas após a administração das refeições, o pH intestinal tem medianas variando entre 4,8 e 6,5 (VERTZONI; AUGUSTIJNS; GRIMM; KOZIOLEK *et al.*, 2019), valores que contemplam a faixa de pH onde observamos os menores teores de LST livre, sugerindo maior efeito de interação fármaco-fibra.

Iwazaki e colaboradores (2014) também avaliaram uma possível interação entre as fibras solúveis (alginato de sódio, pectina e glucomanana) e insolúveis (celulose e quitosana) com os BRAs (losartana, telmisartana e candesartana) em ensaio *in vitro*. Nesse ensaio, as FDs foram incubadas com os fármacos por 90 minutos, porém as porcentagens de fármaco livre diminuíram imediatamente após a mistura, não se alterando durante os minutos seguintes da incubação, sendo um indicativo de que a coexistência das FDS com os BRAs pode levar a uma interação físico-química, que resulta na diminuição dos níveis dos BRAs.

Quando LST foi incubada com as fibras insolúveis, as porcentagens de fármaco livre permaneceram entre 85 – 100% durante todo o curso do ensaio, porém na incubação com as fibras solúveis, as porcentagens de LST diminuíram de acordo com o pH do meio. Enquanto com glucomanana, a porcentagem de LST livre foi menor que 30% em todas as soluções usadas (pHs 1,2; 3,0; 6,8 e 7,0), com alginato de sódio diminuiu para cerca de 20% de LST livre nos pHs 6,8 e 7,0 e com pectina para cerca de 50% nestes mesmos pHs (IWAZAKI; TAKAHASHI; TAMEZANE; TANAKA *et al.*, 2014). Assim como no nosso ensaio, as interações entre as fibras e fármacos, foram dependentes do pH do meio, porém ocorreu uma diminuição na porcentagem de LST livre quando incubada com pectina em pH 6,8 que não encontramos no nosso ensaio.

Sabe-se que a pectina é um poliânion linear (poli-carboxilato), com graus variáveis de éster metílico. Enquanto alguns grupos carboxila estão metilados, outros estão na forma livre ou na forma de sais de sódio, potássio ou amônio. Ela é extraída

8. DISCUSSÃO

comercialmente, principalmente, das cascas de frutas cítricas e do bagaço da maçã em condições levemente ácidas. Muitas propriedades da pectina, como solubilidade, viscosidade e gelificação, dependem do tamanho molecular, do grau de esterificação (metoxilação), quantidade de resíduos de ácido galacturônico e composição de monossacarídeos da mesma, que por sua vez, dependem da origem e da forma de extração da pectina (BELKHEIRI; FOROUHAR; URSU; DUBESSAY *et al.*, 2021; SRIAMORNSAK, 2003).

Provavelmente, o fato de não termos encontrado interação da LST com a pectina, enquanto Iwazaki e colaboradores encontraram, esteja relacionado a diferenças na estrutura química da pectina utilizada nos ensaios, já que elas foram obtidas de fontes diferentes. Enquanto, nós utilizamos uma pectina amidada de baixa metoxilação extraída a partir das cascas de frutos cítricos, Iwazaki e colaboradores utilizaram pectina extraída do bagaço de maçã, não especificando se a mesma é de alta ou baixa metoxilação.

Sperber (2010) e Celus e colaboradores (2018) mostraram como a ampla gama de estruturas moleculares da pectina podem influenciar na sua ligação à proteínas e cátions divalentes. Segundo o primeiro, a pectina forma complexos não covalentes com a β -lactoglobulina, porém pectinas com distintas características físico-químicas apresentam comportamento diferenciados na complexação. Os complexos dependem da densidade de carga local e da carga total da pectina, que é, por sua vez, controlada pelo grau de esterificação da mesma (SPERBER, 2010). Celus e colaboradores (2018) também relataram que o grau de esterificação é o principal fator que influencia na ligação da pectina a cátions divalentes (CELUS; KYOMUGASHO; VAN LOEY; GRAUWET *et al.*, 2018).

A interação entre LST e β -glucana da aveia encontrada neste trabalho ganha grande relevância quando levamos em consideração o consumo deste cereal, que na alimentação humana, é obtido através da ingestão de cereais matinais, pães, biscoitos, barras de cereais, granolas e alimentos infantis elaborados a partir do farelo, farinha e flocos de aveia. (COELHO, 2020). O Brasil é o 6º maior produtor e consumidor de aveia no mundo (USDA, 2022) e seu consumo está associado às propriedades fisiológicas atribuídas, principalmente, às β -glucanas.

8. DISCUSSÃO

O crescente interesse pelas β -glucanas pode ser observado através do aumento do número de publicações de estudos com esta FD nas últimas décadas (Figura 16) e está relacionado, principalmente, à sua aceitação como ingrediente funcional e bioativo e seus vários benefícios à saúde.

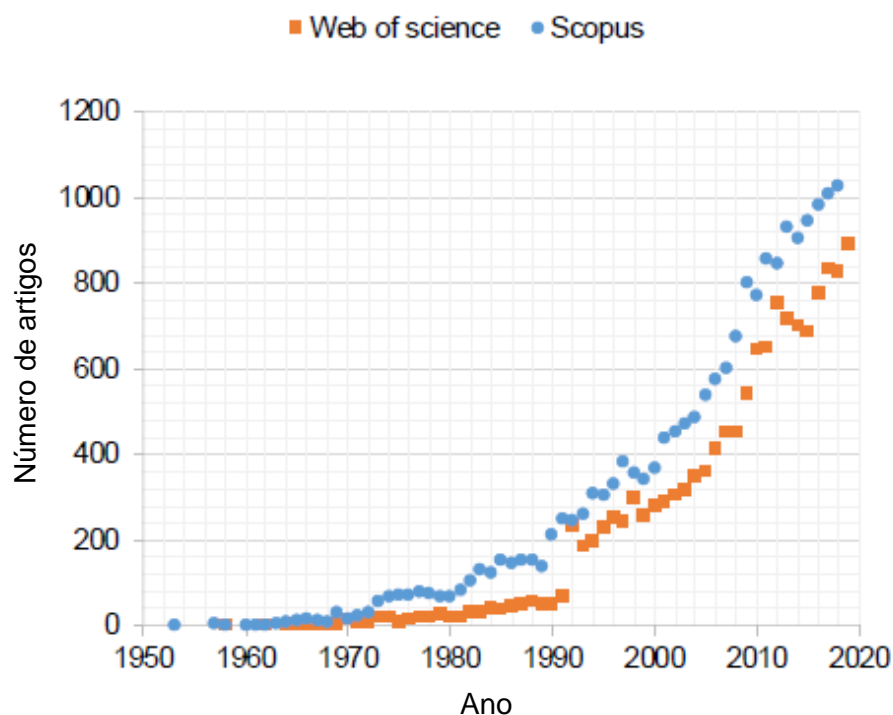


Figura 22. Número de artigos publicados no Scopus (<http://www.scopus.com>) e Web of Science (<https://clarivate.com/products/web-of-science/>) de 1950-2018 usando o termo “ β -glucan” nos títulos, resumos e palavras-chave de artigos. Retirado de (KAUR; SHARMA; JI; XU *et al.*, 2020)

Outro fator que pode levar ao aumento da importância dessa interação é o polimorfismo de genes que expressam o CYP2C9, que é um dos citocromos responsáveis pela biotransformação da LST em seu metabólito ativo E-3174. Pessoas com CYP2C9*2 ou *3 apresentam $ASC_{0-\infty}$ de LST maior e $ASC_{0-\infty}$ de E-3174 menor do que pessoas com CYP2C9*1/*1 (PARK; SONG; YEE; YOON *et al.*, 2021). Nesse caso, mesmo com as concentrações de LST maiores, é esperado um menor efeito anti-hipertensivo, pois o metabólito é mais potente que a própria LST. Então, se ocorrer uma interação diminuindo as concentrações de LST livre é esperado uma redução ainda maior no efeito do fármaco.

8. DISCUSSÃO

Embora não se saiba a exata natureza das ligações que ocorrem entre a β -glucana e a LST, acredita-se que sejam ligações não covalentes como interações de van der Waals, ligações de hidrogênio e ligações hidrofóbicas. A β -glucana possui em sua estrutura vários grupos hidroxila que auxiliam na formação de ligações com grupos reativos de outros compostos, como a hidroxila da LST.

Vários trabalhos mostram que a β -glucana pode se ligar a substâncias macromoleculares como proteínas através de ligações não covalentes (ligações de hidrogênio e Van der Waals) e covalentes (interações eletrostáticas) (YANG; DENG; XU; JIN *et al.*, 2020) e também a pequenas moléculas como polifenóis (GAO; LIU; PENG; WU *et al.*, 2012; MATIĆ; JAKOBEC; UKIĆ, 2018; VEVERKA; DUBAJ; GALLOVIČ; JORÍK *et al.*, 2014; WU; MING; GAO; WANG *et al.*, 2011) e ácido ascórbico (ZOU; NIE; YIN; XIE, 2020) através de ligações não covalentes, principalmente ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.

A interação da β -glucana com polifenóis e ácido ascórbico também é dependente de pH (FANG; ZOU; CHEN; NI *et al.*, 2021; LI; ZENG; FU; WAN *et al.*, 2019; VEVERKA; DUBAJ; GALLOVIČ; JORÍK *et al.*, 2014; WU; MING; GAO; WANG *et al.*, 2011). Outro fator importante para a interação entre a β -glucana e polifenóis é que a ligação parece não ser dependente da estrutura da β -glucana, já que não existe nenhuma ligação preferencial pela β -glucana da aveia ou cevada (BORDENAVE; HAMAKER; FERRUZZI, 2014), porém a mesma é influenciada pelo número e arranjo espacial das moléculas de hidroxila no polifenol (JAKOBEC; MATIĆ; KRALJEVIĆ; UKIĆ *et al.*, 2020). A capacidade de adsorção é maior para polifenóis que possuem 3 ou menos grupos hidroxilas (MATIĆ; JAKOBEC; UKIĆ, 2018; WANG; LIU; CHEN; ZHAO, 2013).

Embora alguns trabalhos mostrem as possíveis ligações envolvidas na interação da β -glucana com micro e macromoléculas, nenhum deles avalia a interação com fármacos e nem elucida as regiões envolvidas na formação do complexo. Este dado é fundamental para se prever a estabilidade dos complexos fármaco-fibra e prever o risco da interação em função da estrutura do fármaco.

8. DISCUSSÃO

8.3. RELEVÂNCIA DA INTERAÇÃO ENTRE LST E β -GLUCANA PARA A PRÁTICA CLÍNICA

A gravidade de algumas interações medicamentosas levou a uma revisão regulatória e fez com que a indústria farmacêutica expandisse seus esforços para investigar potenciais interações que influenciam a absorção dos fármacos em estudos de triagem pré-clínica e farmacocinética clínica. Assim, cada vez mais, estudos *in vitro* de dissolução ou liberação a partir de formas de dosagens oral e permeabilidade através de meios que simulem o epitélio GI têm sido utilizados para avaliar como uma potencial interação medicamentosa pode influenciar num determinado componente da absorção (FLEISHER; LI; ZHOU; PAO *et al.*, 1999).

Os ensaios de dissolução permitem avaliar a cedência do fármaco contido ou não (dissolução intrínseca) em uma forma farmacêutica, para um meio similar aos líquidos corpóreos e representam uma ferramenta indispensável não só para avaliar a interação fármaco-nutriente, mas também para as várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos, permitindo verificar a estabilidade das formulações (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

A questão chave no desenvolvimento de um ensaio *in vitro* para prever possíveis interações é a simulação realista das condições ao longo do TGI, principalmente considerando a variação dos fatores fisiologicamente relevantes. Nesse contexto, a simulação dos FGIs é de vital importância e eles devem levar em consideração a variabilidade de pH no TGI entre os estados de jejum e alimentado. Outros fatores, como volume dos fluidos, temperatura, osmolaridade e agitação também precisam ser monitorados na tentativa de se obter a melhor correlação *in vitro-in vivo*.

De fato, os modelos *in vitro* estão se tornando cada vez mais refinados e confiáveis, mas eles ainda têm desvantagens e limitações, principalmente ligadas aos pressupostos necessários que são feitos. Embora os modelos possam facilmente prever o tipo, mecanismo e até mesmo a magnitude das interações, muitas vezes não conseguem prever as consequências clínicas. Mesmo assim, estudos *in vitro* destinados a prever interações são particularmente úteis, sendo economicamente mais baratos e certamente ajudam a reduzir consideravelmente o risco a que sujeitos de pesquisa possam ser expostos (KREMERS, 2002).

8. DISCUSSÃO

Especialmente na área da medicina cardiovascular, onde os ensaios clínicos têm crescido em tamanho, escopo e complexidade e tornaram-se excessivamente caros, a busca por novas terapias exigem novas abordagens para reduzir custos e manter a qualidade de provas futuras (SOLOMON; PFEFFER, 2016). Nesse mesmo sentido, a realização de um ensaio clínico para avaliar uma possível interação entre um fármaco anti-hipertensivo e as FDs seria o ideal, porém inviável se não houver ainda alguma evidência de que essa interação possa estar ocorrendo.

Não é fácil prever a relevância clínica de interações medicamentosas que são identificadas *in vitro* ou *in silico*, uma vez que a mesma depende de vários fatores, incluindo a condição do paciente, os medicamentos administrados concomitantemente, a via de administração, o índice terapêutico do fármaco e etc, mas compreender e antecipar as interações é uma parte necessária da terapêutica racional.

Para otimizar os resultados clínicos, é importante reconhecer as interações fármaco-nutriente como parte do processo de avaliação do paciente. Profissionais de saúde precisam compreender a fisiologia da disposição de nutrientes e as etapas desde a administração de um medicamento até o seu efeito farmacológico, ampliando o entendimento dos mecanismos potenciais de interação. A observação clínica e a documentação é de vital importância para que médicos, nutricionistas e farmacêuticos possam ter acesso às informações de interação que permitem abordagens de tratamento seguras (BOULLATA; HUDSON, 2012).

Particularmente, no caso da interação entre a β -glucana e a LST, não significa que devemos evitar o consumo da FD que já demonstrou ser eficiente como nutriente funcional, ajudando a melhorar fatores de risco para desenvolvimento das DCVs, como HA, dislipidemias, *diabetes mellitus* e obesidade. É necessário um monitoramento dos pacientes que utilizam este medicamento e orientação de que o mesmo não deve ser administrado em concomitância ou em horário muito próximo de alimentos ou suplementos alimentares que contenham esta FD.

9. PERSPECTIVAS ATÉ DEFESA DE TESE

Ainda serão realizadas a equilibração do sistema molecular e dinâmica molecular, visando obter informações sobre interações intermoleculares, energia de interação, dispersão molecular e coeficiente de difusão molecular do complexo formado entre a LST e β -glucana. O conhecimento desses dados nos permitirá prever a interação de diferentes fármacos com a β -glucana.

Os resultados preliminares já elucidam a regiões moleculares da fibra e do fármaco envolvidas, bem como o número de cada constituinte na formação do complexo.

10. CONCLUSÕES

Através do nosso estudo podemos concluir que a utilização de métodos *in vitro*, como ensaios de dissolução do fármaco na presença do nutriente, é uma estratégia válida que permite avaliar uma possível interação físico-química que pode afetar a porcentagem de fármaco livre disponível para ser absorvida e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do mesmo.

Nós somente encontramos interação, com diminuição da porcentagem de fármaco livre estatisticamente significativa, entre LST e β -glucana proveniente do farelo da aveia no pKa do fármaco. Isto nos mostra que a interação é dependente da estrutura do fármaco e, por isso, não ocorreu interação com ATL e HCTZ, mas também da estrutura da FD e do pH do meio.

A interação entre LST e β -glucana da aveia provavelmente ocorre através de ligações não covalentes, como interações de van der Waals, ligações de hidrogênio e ligações hidrofóbicas. Essa interação ganha particular relevância quando levamos em consideração que ocorreu entre um fármaco que é distribuído gratuitamente para o uso na HA e uma FD que é bastante produzida e consumida no Brasil. Assim, deve-se orientar aos pacientes que estejam em uso de LST que deve haver um afastamento entre o tempo de administração do fármaco e de uso de alimentos contendo aveia.

11. ANEXOS

11.1. APRESENTAÇÕES EM EVENTOS CIENTÍFICOS

11.1.1. IX Seminário de Integração dos Servidores Técnico-Administrativos em Educação - SINTAE UFRJ



11. ANEXOS

11.1.2. 11ª Semana de Integração Acadêmica - SIAC- UFRJ



O trabalho intitulado **INTERAÇÃO ENTRE FIBRAS ALIMENTARES E FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS: INFLUÊNCIA DO PH NA INTERAÇÃO DA β -GLUCANA DE FARELO DE AVEIA COM LOSARTANA POTÁSSICA IN VITRO**, de autoria de **Edlaine Rijo Costa**, **Rita de Cássia Elias Estrela Marins**, **JOSÉ CARLOS SARAIVA GONÇALVES** e **GLORIMAR ROSA** foi aprovado na modalidade Oral, para apresentação no evento 11ª Semana de Integração Acadêmica da UFRJ a ser realizado 11/02/2022.

--BRASIL

{assinatura.comissao}

Siac comissão científica - siac@eventos.ufrj.br

Data do Aceite: 11/02/2022

INTERAÇÃO ENTRE FIBRAS ALIMENTARES E FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS: INFLUÊNCIA DO PH NA INTERAÇÃO DA β -GLUCANA DE FARELO DE AVEIA COM LOSARTANA POTÁSSICA IN VITRO

Data

quinta-feira, 17 de fevereiro de 2022

Horário

14:30 - 17:29

Trilha

Farmácia multidisciplinar III

Forma de Apresentação

Exposição de Poster

Modalidade

Oral

Área Temática

Pesquisa

Autores

Edlaine Rijo Costa, Rita de Cássia Elias Estrela Marins, JOSÉ CARLOS SARAIVA GONÇALVES, GLORIMAR ROSA

[Acessar](#)

11. ANEXOS

11.2. ARTIGOS RELACIONADOS À TESE SUBMETIDOS EM REVISTAS CIENTÍFICAS

11.2.1.

✓ You are the author of this submission

The effect of dietary fibers on the absorption of oral hypoglycemic drugs: a systematic review of controlled trials

PEER REVIEW TIMELINE

Follow the progress of your submission.

This submission is **UNDER REVIEW** at *International Journal of Diabetes in Developing Countries*

Your manuscript is under review at *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. Get the most recent updates on its progress below.

Version 1 (private) received 28 Sep, 2021

- Reviews received Received 02 Dec, 2021
- Reviewers invited Invitations sent on 02 Dec, 2021
- First submitted to *International Journal of Diabetes in Developing Countries* On 27 Sep, 2021

11.2.2.

ScholarOne Manuscripts™ Edlaine Costa ▾ Instructions & Forms Help Log Out

Biomedical Chromatography

Home Author Review

Author Dashboard

Submitted Manuscripts

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
RE: Weng, Naidong ME: Ryan, Sarah • Under Review	BMC-21-0764	HPLC–UV method for simultaneous atenolol, hydrochlorothiazide, and losartan potassium determination in simulated gastrointestinal fluids: Application for <i>in vitro</i> food-drug interaction studies View Submission Cover Letter	29-Dec-2021	29-Dec-2021

[Contact Journal](#)

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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**, 61, n. 11, p. 1812-1818, 2007.
- ALEIXANDRE, A.; MIGUEL, M. Dietary fiber and blood pressure control. **Food & function**, 7, n. 4, p. 1864-1871, 2016.
- ANDERSON, T. J.; MEREDITH, I. T.; YEUNG, A. C.; FREI, B. *et al.* The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. **New England Journal of Medicine**, 332, n. 8, p. 488-493, 1995.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. <http://portal.anvisa.gov.br> 2017.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira - 6ª edição. <http://portal.anvisa.gov.br>. I 2019.
- APPEL, L. J.; MOORE, T. J.; OBARZANEK, E.; VOLLMER, W. M. *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. **New England Journal of Medicine**, 336, n. 16, p. 1117-1124, 1997.
- BARBHAIYA, R. H.; CRAIG, W. A.; CORRICK-WEST, H. P.; WELLING, P. G. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in fasted and nonfasted subjects: a comparison of plasma level and urinary excretion methods. **Journal of pharmaceutical sciences**, 71, n. 2, p. 245-248, 1982.
- BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. S.; BORTOLOTTI, L. A.; MOTA-GOMES, M. A. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 116, n. 3, p. 516-658, 2021.
- BARSANTI, L.; PASSARELLI, V.; EVANGELISTA, V.; FRASSANITO, A. M. *et al.* Chemistry, physico-chemistry and applications linked to biological activities of β -glucans. **Natural product reports**, 28, n. 3, p. 457-466, 2011.
- BEERMANN, B.; GROSCHINSKY-GRIND, M. Clinical pharmacokinetics of diuretics. **Clinical pharmacokinetics**, 5, n. 3, p. 221-245, 1980.
- BEERMANN, B.; GROSCHINSKY-GRIND, M.; ROSÉN, A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 19, n. 5part1, p. 531-537, 1976.
- BELKHEIRI, A.; FOROUHAR, A.; URSU, A. V.; DUBESSAY, P. *et al.* Extraction, characterization, and applications of pectins from plant by-products. **Applied Sciences**, 11, n. 14, p. 6596, 2021.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONAMICI, D. Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisenções. **Brasil. Outubro de**, 2009.

BONFILIO, R.; MENDONÇA, T. F.; PEREIRA, G. R.; ARAÚJO, M. B. D. *et al.* Losartan potassium dissolution test for drug release evaluation in pharmaceutical capsules using HPLC and UV spectrophotometry. **Química Nova**, 33, p. 377-383, 2010.

BORDENAVE, N.; HAMAKER, B. R.; FERRUZZI, M. G. Nature and consequences of non-covalent interactions between flavonoids and macronutrients in foods. **Food & function**, 5, n. 1, p. 18-34, 2014.

BOULLATA, J. I.; HUDSON, L. M. Drug–nutrient interactions: a broad view with implications for practice. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 112, n. 4, p. 506-517, 2012.

BRUM, J.; RAMSEY, D.; MCRORIE, J.; BAUER, B. *et al.* Meta-analysis of usefulness of psyllium fiber as adjuvant antilipid therapy to enhance cholesterol lowering efficacy of statins. **The American journal of cardiology**, 122, n. 7, p. 1169-1174, 2018.

CANGA, A. G.; MARTÍNEZ, N. F.; PRIETO, A. S.; VIEITEZ, J. J. G. *et al.* Dietary fiber and its interaction with drugs. **Nutricion hospitalaria**, 25, n. 4, p. 535-539, 2010.

CANTERI, M. H. G.; MORENO, L.; WOSIACKI, G.; SCHEER, A. D. P. Pectina: da matéria-prima ao produto final. **Polímeros**, 22, p. 149-157, 2012.

CANTÓN BLANCO, A.; FERNÁNDEZ LÓPEZ, M.; LUGO RODRÍGUEZ, G.; MARTÍNEZ OLMOS, M. Á. *et al.* Utilidad en la clínica de la goma guar parcialmente hidrolizada: revisión de la evidencia y experiencia. **Nutrición Hospitalaria**, 34, n. 1, p. 216-223, 2017.

CARLSON, J. L.; ERICKSON, J. M.; LLOYD, B. B.; SLAVIN, J. L. Health effects and sources of prebiotic dietary fiber. **Current developments in nutrition**, 2, n. 3, p. nzy005, 2018.

CELUS, M.; KYOMUGASHO, C.; VAN LOEY, A. M.; GRAUWET, T. *et al.* Influence of pectin structural properties on interactions with divalent cations and its associated functionalities. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, 17, n. 6, p. 1576-1594, 2018.

CHEN, X.; SLÄTTENGREN, T.; DE LANGE, E. C. M.; SMITH, D. E. *et al.* Revisiting atenolol as a low passive permeability marker. **Fluids and Barriers of the CNS**, 14, n. 1, p. 1-14, 2017.

CODEX ALIMENTARIUS, C. Guidelines on nutrition labelling (CAC/GL 2-1985). **Rome: CAC**, 2017.

COELHO, A. A. Resíduos do processamento de aveia: aplicação em alimentos e seus impactos- Uma revisão. 2020.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COOK, N. R.; COHEN, J.; HEBERT, P. R.; TAYLOR, J. O. *et al.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. **Archives of internal medicine**, 155, n. 7, p. 701-709, 1995.

DENG, J.; ZHU, X.; CHEN, Z.; FAN, C. H. *et al.* A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. **Drugs**, 77, n. 17, p. 1833-1855, 2017.

DOPPENSCHMITT, S.; SPAHN-LANGGUTH, H.; REGÅRDH, C. G.; LANGGUTH, P. Role of P-glycoprotein-mediated secretion in absorptive drug permeability: An approach using passive membrane permeability and affinity to P-glycoprotein. **Journal of pharmaceutical sciences**, 88, n. 10, p. 1067-1072, 1999.

DU, B.; MEENU, M.; LIU, H.; XU, B. A concise review on the molecular structure and function relationship of β -glucan. **International journal of molecular sciences**, 20, n. 16, p. 4032, 2019.

ESWARUDU, M. M.; SAKHEENA, P.; LAHARI, K.; BABU, P. S. *et al.* Validated RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Atenolol, Hydrochlorothiazide and Losartan Potassium in Bulk and Pharmaceutical Dosage Form. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**, 9, n. 1, p. 60-66, 2021.

EVANS, C. E. L.; GREENWOOD, D. C.; THREAPLETON, D. E.; CLEGHORN, C. L. *et al.* Effects of dietary fibre type on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of healthy individuals. **Journal of hypertension**, 33, n. 5, p. 897-911, 2015.

FANG, X.-H.; ZOU, M.-Y.; CHEN, F.-Q.; NI, H. *et al.* An overview on interactions between natural product-derived β -glucan and small-molecule compounds. **Carbohydrate Polymers**, p. 117850, 2021.

FLEISHER, D.; LI, C.; ZHOU, Y.; PAO, L.-H. *et al.* Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. **Clinical pharmacokinetics**, 36, n. 3, p. 233-254, 1999.

FRACASSO, A. F.; PERUSSELLO, C. A.; CARPINE, D.; DE OLIVEIRA PETKOWICZ, C. L. *et al.* Chemical modification of citrus pectin: Structural, physical and rheological implications. **International journal of biological macromolecules**, 109, p. 784-792, 2018.

GAO, R.; LIU, H.; PENG, Z.; WU, Z. *et al.* Adsorption of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) onto oat β -glucan. **Food Chemistry**, 132, n. 4, p. 1936-1943, 2012.

GIN, H.; ORGERIE, M. B.; AUBERTIN, J. The influence of guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. **Hormone and metabolic research**, 21, n. 02, p. 81-83, 1989.

GMI. Global Market Insights. Market Size By Ingredients (Fructo-oligosaccharide (FOS), Inulin, Galacto-oligosaccharides (GOS), Mannan-oligosaccharide (MOS)), By Application (Prebiotic Food

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

& Beverages {Dairy Products, Cereals, Baked Food, Fermented Meat Products, Dry Food Prebiotics}, Prebiotic Dietary Supplements {Food Supplement, Nutritional Supplements, Specialty Nutrients, Infant Formula}, Animal Feed Prebiotics) Industry Analysis Report, Country Outlook Application Development, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2021 – 2027. <https://www.gminsights.com/industry-analysis/prebiotics-market> 2020.

GUILLON, F.; CHAMP, M. Structural and physical properties of dietary fibres, and consequences of processing on human physiology. **Food research international**, 33, n. 3-4, p. 233-245, 2000.

HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of cheminformatics**, 4, n. 1, p. 1-17, 2012.

HASLER, C. M. Functional foods: benefits, concerns and challenges—a position paper from the American Council on Science and Health. **The Journal of nutrition**, 132, n. 12, p. 3772-3781, 2002.

HERMAN, L.; BASHIR, K. Hydrochlorothiazide. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [internet]. August 10, 2021. Acesso em 15/09/2021 2021.

HOLSCHER, H. D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut microbes**, 8, n. 2, p. 172-184, 2017.

HUUPPONEN, R.; KARHUVAARA, S.; SEPPÄLÄ, P. Effect of guar gum on glipizide absorption in man. **European journal of clinical pharmacology**, 28, n. 6, p. 717-719, 1985.

ISMAIL, M. Y. M.; YAHEYA, M. Drug-food interactions and role of pharmacist. **Asian journal of pharmaceutical and clinical research**, 2, n. 4, p. 1-10, 2009.

ISRAILI, Z. H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT 1) receptor blockers in hypertension. **Journal of human hypertension**, 14, n. 1, p. S73-S86, 2000.

IWAZAKI, A.; TAKAHASHI, K.; TAMEZANE, Y.; TANAKA, K. *et al.* Effect of dietary fiber on the level of free angiotensin II receptor blocker in vitro. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, 37, n. 5, p. 779-784, 2014.

JAKOBEK, L.; MATIĆ, P.; KRALJEVIĆ, Š.; UKIĆ, Š. *et al.* Adsorption between quercetin derivatives and β -glucan studied with a novel approach to modeling adsorption isotherms. **Applied Sciences**, 10, n. 5, p. 1637, 2020.

JAMES, S. L.; MUIR, J. G.; CURTIS, S. L.; GIBSON, P. R. Dietary fibre: a roughage guide. **Internal medicine journal**, 33, n. 7, p. 291-296, 2003.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JONES, J. M. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. **Nutrition journal**, 13, n. 1, p. 34, 2014.

KATAKAM, P. V. G.; UJHELYI, M. R.; HOENIG, M. E.; MILLER, A. W. Endothelial dysfunction precedes hypertension in diet-induced insulin resistance. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, 275, n. 3, p. R788-R792, 1998.

KAUR, R.; SHARMA, M.; JI, D.; XU, M. *et al.* Structural features, modification, and functionalities of beta-glucan. **Fibers**, 8, n. 1, p. 1, 2020.

KHAN, K.; JOVANOVSKI, E.; HO, H. V. T.; MARQUES, A. C. R. *et al.* The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, 28, n. 1, p. 3-13, 2018.

KIRCH, W.; GÖRG, K. G. Clinical pharmacokinetics of atenolol—a review. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, 7, n. 2, p. 81-91, 1982.

KREMERS, P. In vitro Tests for Predicting Drug-Drug Interactions: The Need for Validated Procedures. **Pharmacology & toxicology**, 91, n. 5, p. 209-217, 2002.

KRIETER, P. A.; COLLETTI, A. E.; MILLER, R. R.; STEARNS, R. A. Absorption and glucuronidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan by the rat intestine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 273, n. 2, p. 816-822, 1995.

LENNERNAS, H.; AHRENSTEDT, O.; UNGELL, A. L. Intestinal drug absorption during induced net water absorption in man; a mechanistic study using antipyrine, atenolol and enalaprilat. **British journal of clinical pharmacology**, 37, n. 6, p. 589-596, 1994.

LENTZ, K. A. Current methods for predicting human food effect. **The AAPS journal**, 10, n. 2, p. 282-288, 2008.

LEYVA-PORRAS, C.; LÓPEZ-PABLOS, A. L.; ALVAREZ-SALAS, C.; PÉREZ-URIZAR, J. *et al.* Physical properties of inulin and technological applications. **Polysaccharides; Ramawat, KG, Mérillon, JM, Eds.; Springer: New York, NY, USA**, p. 959-984, 2015.

LI, R.; ZENG, Z.; FU, G.; WAN, Y. *et al.* Formation and characterization of tannic acid/beta-glucan complexes: Influence of pH, ionic strength, and temperature. **Food Research International**, 120, p. 748-755, 2019.

LIP, G. Y. H.; COCA, A.; KAHAN, T.; BORIANI, G. *et al.* Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

y Electrofisiología (SOLEACE). **European Heart Journal–Cardiovascular Pharmacotherapy**, 3, n. 4, p. 235-250, 2017.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

LO, M. W.; GOLDBERG, M. R.; MCCREA, J. B.; LU, H. *et al.* Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 58, n. 6, p. 641-649, 1995.

LUNN, J.; BUTTRISS, J. L. Carbohydrates and dietary fibre. **Nutrition Bulletin**, 32, n. 1, p. 21-64, 2007.

MANALLACK, D. T. The p K a distribution of drugs: application to drug discovery. **Perspectives in medicinal chemistry**, 1, p. 1177391X0700100003, 2007.

MATIĆ, P.; JAKOBEK, L.; UKIĆ, Š. An equilibrium and kinetic study of phenolic acids adsorption onto β -glucan. **Croatian journal of food science and technology**, 10, n. 1, p. 73-80, 2018.

MEJÍA, S. M. V.; DE FRANCISCO, A.; BOHRER, B. A comprehensive review on cereal β -glucan: Extraction, characterization, causes of degradation, and food application. **Critical reviews in food science and nutrition**, 60, n. 21, p. 3693-3704, 2020.

MENSINK, M. A.; FRIJLINK, H. W.; VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.; HINRICHS, W. L. J. Inulin, a flexible oligosaccharide I: Review of its physicochemical characteristics. **Carbohydrate polymers**, 130, p. 405-419, 2015.

MIMURA, Y.; YASUJIMA, T.; OHTA, K.; INOUE, K. *et al.* Functional identification of organic cation transporter 1 as an atenolol transporter sensitive to flavonoids. **Biochemistry and biophysics reports**, 2, p. 166-171, 2015.

MOPAC2016. James J. P. Stewart, **Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA**, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) 2016.

MOREYRA, A. E.; WILSON, A. C.; KORAYM, A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. **Archives of internal medicine**, 165, n. 10, p. 1161-1166, 2005.

MOURA, F. A. D. **Propriedades físico-químicas e efeito prebiótico de pectina hidrolisada obtida de resíduos agroindustriais**. 2015. 77 f. (Tese de Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia dos Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS).

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. R. Drug-nutrient interaction: a review. **Revista de Nutrição**, 15, n. 2, p. 223-238, 2002.

MS. **Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Farmácia Popular. Sobre o Programa.** <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia-farmacutica-no-sus/farmacia-popular-1/sobre-o-programa>, 2021. Acesso em: 06 de janeiro.

NDINDAYINO, F.; VERVAET, C.; VAN DEN MOOTER, G.; REMON, J. P. Bioavailability of hydrochlorothiazide from isomalt-based moulded tablets. **International journal of pharmaceuticals**, 246, n. 1-2, p. 199-202, 2002.

NEELIMA, M. S.; GANDHI, B. M.; RAJU, V. B.; SUMANTH, K. S. *et al.* Development and validation of stability indicating reverse phase high-performance liquid chromatography method for simultaneous estimation of atenolol, hydrochlorothiazide and losartan in bulk and pharmaceutical dosage form. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, 9, n. 2, p. 118-124, 2016.

O'SHEA, J. P.; HOLM, R.; O'DRISCOLL, C. M.; GRIFFIN, B. T. Food for thought: formulating away the food effect—a PEARL review. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 71, n. 4, p. 510-535, 2019.

PAO, L.-H.; ZHOU, S. Y.; COOK, C.; KARARLI, T. *et al.* Reduced systemic availability of an antiarrhythmic drug, bidisomide, with meal co-administration: relationship with region-dependent intestinal absorption. **Pharmaceutical research**, 15, n. 2, p. 221-227, 1998.

PARK, Y.-A.; SONG, Y.-B.; YEE, J.; YOON, H.-Y. *et al.* Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Personalized Medicine**, 11, n. 7, p. 617, 2021.

PARTHIBAN, C.; BHAGAVAN RAJU, M.; SUDHAKAR, M. Simultaneous estimation and validation of Atenolol, Hydrochlorothiazide and Losartan in tablet dosage form by RP-HPLC method. **International Journal of Pharmacy & Industrial Research**, 1, n. 4, p. 325-329, 2011.

PEREIRA, M. A.; PINS, J. J. Dietary fiber and cardiovascular disease: experimental and epidemiologic advances. **Current Atherosclerosis Reports**, 2, n. 6, p. 494-502, 2000.

PERIS, G. P.; LESMES, B.; CUERDA, C. M.; ALVAREZ, C. Metabolismo colónico de la fibra. **Nutr Hosp**, 17, p. 11-16, 2002.

PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUCH, G. S. *et al.* UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of computational chemistry**, 25, n. 13, p. 1605-1612, 2004.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SACKS, F. M.; SVETKEY, L. P.; VOLLMER, W. M.; APPEL, L. J. *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. **New England journal of medicine**, 344, n. 1, p. 3-10, 2001.

SANEEI, P.; SALEHI-ABARGOUEI, A.; ESMAILZADEH, A.; AZADBAKHT, L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. **Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases**, 24, n. 12, p. 1253-1261, 2014.

SARKAR, S. Functional foods as self-care and complementary medicine. **Nutrition & Food Science**, 2007.

SATIJA, A.; HU, F. B. Cardiovascular benefits of dietary fiber. **Current atherosclerosis reports**, 14, n. 6, p. 505-514, 2012.

SCHMIDT, L. E.; DALHOFF, K. Food-drug interactions. **Drugs**, 62, n. 10, p. 1481-1502, 2002.

SCHOENBERGER, J. A. Losartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. **Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension**, 13, n. 1, p. S43-47, 1995.

SHARMA, R.; KHANNA, S.; MISHRA, G. P. RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Atenolol, Hydrochlorothiazide and Losartan in Tablet Dosage form. **Chemical Science Transactions**, 2, n. S1, p. S1-S6, 2013.

SHENOGIN, R.; OZISIK, R. **XenoView v.3.4**. 2007.

SHIMA, K. Effect of dietary fiber, konjac mannan and guar gum on absorption of sulfonylurea in man. **Nutrition**

Reports International., 26, n. 2, p. 297-302, 1982.

SHIMA, K.; TANAKA, A.; IKEGAMI, H.; TABATA, M. *et al.* Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man. **Hormone and Metabolic Research**, 15, n. 01, p. 1-3, 1983.

SICA, D. A.; GEHR, T. W. B.; GHOSH, S. Clinical pharmacokinetics of losartan. **Clinical pharmacokinetics**, 44, n. 8, p. 797-814, 2005.

SOLDNER, A.; BENET, L. Z.; MUTSCHLER, E.; CHRISTIANS, U. Active transport of the angiotensin-II antagonist losartan and its main metabolite EXP 3174 across MDCK-MDR1 and Caco-2 cell monolayers. **British journal of pharmacology**, 129, n. 6, p. 1235-1243, 2000.

SOLOMON, S. D.; PFEFFER, M. A. The future of clinical trials in cardiovascular medicine. **Circulation**, 133, n. 25, p. 2662-2670, 2016.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SOLUM, T. T.; RYTTIG, K. R.; SOLUM, E.; LARSEN, S. The influence of a high-fibre diet on body weight, serum lipids and blood pressure in slightly overweight persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation with diet and fibre tablets (DumoVital). **International journal of obesity**, 11, p. 67, 1987.

SOUZA, J. D.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 43, p. 515-527, 2007.

SPENCE, J. D.; HUFF, M. W.; HEIDENHEIM, P.; VISWANATHA, A. *et al.* Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. **Annals of internal medicine**, 123, n. 7, p. 493-499, 1995.

SPERBER, B. L. H. M. **Influence of pectin characteristics on complexation with β -lactoglobulin**. 2010. 9085858356.

SRIAMORNSAK, P. Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses: A review. **Silpakorn University International Journal**, 3, n. 1-2, p. 206-228, 2003.

STREPPPEL, M. T.; ARENDS, L. R.; VAN'T VEER, P.; GROBBEE, D. E. *et al.* Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Archives of internal medicine**, 165, n. 2, p. 150-156, 2005.

TENGLI, A. R.; GURUPADAYYA, B. M. Method development and validation of tablet dosage form containing losartan, atenolol and hydrochlorthiazide using internal standard by RP-HPLC. **J Chromat Separation Techniq**, 4, n. 5, p. 1-5, 2013.

THEUWISSEN, E.; MENSINK, R. P. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. **Physiology & behavior**, 94, n. 2, p. 285-292, 2008.

THOMAS, A. B.; CHAVAN, U. B.; NANDA, R. K.; KOTHAPALLI, L. P. *et al.* Simultaneous RP-HPLC analysis of atenolol, hydrochlorothiazide, and losartan potassium in a tablet formulation. **Acta Chromatographica**, 22, n. 2, p. 219-226, 2010.

THOMAS, J. A. Drug–nutrient interactions. **Nutrition reviews**, 53, n. 10, p. 271-282, 1995.

TUOMILEHTO, J.; SILVASTI, M.; MANNINEN, V.; UUSITUPA, M. *et al.* Guar gum and gemfibrozil— an effective combination in the treatment of hypercholesterolaemia. **Atherosclerosis**, 76, n. 1, p. 71-77, 1989.

USDA. United States Department of Agriculture. Grain: World Markets and Trade. <https://www.fas.usda.gov/data/grain-world-markets-and-trade> 2022.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

UUSITUPA, M.; SÖDERVIK, H.; SILVASTI, M.; KARTTUNEN, P. 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. **International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology**, 28, n. 4, p. 153-157, 1990.

VENZON, S. S.; CANTERI, M. H. G.; GRANATO, D.; JUNIOR, B. D. *et al.* Physicochemical properties of modified citrus pectins extracted from orange pomace. **Journal of food science and technology**, 52, n. 7, p. 4102-4112, 2015.

VERTZONI, M.; AUGUSTIJNS, P.; GRIMM, M.; KOZIOLEK, M. *et al.* Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. **European journal of pharmaceutical sciences**, 134, p. 153-175, 2019.

VEVERKA, M.; DUBAJ, T.; GALLOVIČ, J.; JORÍK, V. *et al.* Beta-glucan complexes with selected nutraceuticals: Synthesis, characterization, and stability. **Journal of Functional Foods**, 8, p. 309-318, 2014.

WAN, S. H.; KODA, R. T.; MARONDE, R. F. Pharmacokinetics, pharmacology of atenolol and effect of renal disease. **British journal of clinical pharmacology**, 7, n. 6, p. 569-574, 1979.

WANG, Q.; ELLIS, P. R. Oat β -glucan: physico-chemical characteristics in relation to its blood-glucose and cholesterol-lowering properties. **British Journal of Nutrition**, 112, n. S2, p. S4-S13, 2014.

WANG, Y.; LIU, J.; CHEN, F.; ZHAO, G. Effects of molecular structure of polyphenols on their noncovalent interactions with oat β -glucan. **Journal of agricultural and food chemistry**, 61, n. 19, p. 4533-4538, 2013.

WATANABE, S.; INOUE, N.; IMAI, K.; SUEMARU, K. *et al.* Interaction of drugs with dietary fiber—Adsorption of drugs onto dietary fiber in in vitro study—. **Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences**, 32, n. 3, p. 221-226, 2006.

WELLING, P. G. Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. **Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics**, 5, n. 4, p. 291-334, 1977.

WHELTON, P. K.; HE, J.; APPEL, L. J.; CUTLER, J. A. *et al.* Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. **Jama**, 288, n. 15, p. 1882-1888, 2002.

WHELTON, S. P.; HYRE, A. D.; PEDERSEN, B.; YI, Y. *et al.* Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. **23 (3)**, 23, n. 3, p. 475-481, 2005.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

WHO. **World Health Organization. Hypertension - Key Facts. 25 August 2021.** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>, p. [website] accessed 11 November 2021, 2021. Acesso em: 11 November.

WILLIAMS, R. C.; ALASANDRO, M. S.; FASONE, V. L.; BOUCHER, R. J. *et al.* Comparison of liquid chromatography, capillary electrophoresis and super-critical fluid chromatography in the determination of Losartan Potassium drug substance in Cozaar® tablets. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, 14, n. 11, p. 1539-1546, 1996.

WU, Z.; MING, J.; GAO, R.; WANG, Y. *et al.* Characterization and antioxidant activity of the complex of tea polyphenols and oat β -glucan. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 59, n. 19, p. 10737-10746, 2011.

YADAV, S. S.; RAO, J. R. Simultaneous estimation of Losartan, Hydrochlorothiazide and Atenolol from solid dosage form by RP-HPLC. **Int J Pharm Pharm Sci**, 6, n. 1, p. 283-288, 2014.

YANG, W.; DENG, C.; XU, L.; JIN, W. *et al.* Protein-neutral polysaccharide nano- and micro-biopolymer complexes fabricated by lactoferrin and oat β -glucan: Structural characteristics and molecular interaction mechanisms. **Food Research International**, 132, p. 109111, 2020.

YANG, Y.; FAUSTINO, P. J.; VOLPE, D. A.; ELLISON, C. D. *et al.* Biopharmaceutics classification of selected β -blockers: solubility and permeability class membership. **Molecular pharmaceutics**, 4, n. 4, p. 608-614, 2007.

YOON, S.-J.; CHU, D.-C.; JUNEJA, L. R. Chemical and physical properties, safety and application of partially hydrolyzed guar gum as dietary fiber. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 42, n. 1, p. 1-7, 2008.

ZOU, M. Y.; NIE, S. P.; YIN, J. Y.; XIE, M. Y. An overview on ascorbic acid induced degradation of polysaccharide from natural products. **International journal of biological macromolecules**, 2020.