

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**A INFLUÊNCIA DO SUCO DE UVAS PRETAS NA
BIODISPONIBILIDADE DA CICLOSPORINA ORAL**

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA FREITAS

PORTO ALEGRE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A INFLUÊNCIA DO SUCO DE UVAS PRETAS NA BIODISPONIBILIDADE DA CICLOSPORINA ORAL

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA FREITAS

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Schwartzmann

Co-Orientador: Prof. Dr^a. Teresa Cristina Dalla Costa

PORTO ALEGRE

2009

Em memória de meu pai, advogado, Procurador do Estado, Professor de Direito da UFRGS, que me ensinou a não deixar que o perfeccionismo e a auto-exigência exagerada me impedissem de divulgar a minha escrita.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor **Gilberto Schwartzmann**, que me mostrou com segurança os primeiros passos da pesquisa clínica – meu grande incentivador; pelo exemplo de excelência profissional, entusiasta e grande professor, pessoa a quem eu admiro e respeito, que oportunizou este experimento, confiou no meu trabalho e tornou possível a realização deste sonho.

A minha co-orientadora, **Professora Teresa Dalla Costa**, da Faculdade de Farmácia e do Curso de Pós Graduação da UFRGS, que sempre esteve disponível para dedicar algumas horas do seu precioso tempo esclarecendo minhas dúvidas, desde o pré-projeto até a revisão final, com toda atenção, segurança e paciência.

À minha **família**, meu eterno “porto seguro”, pelo carinho e amizade.

À minha querida colega, nutricionista **Luciane Beitler da Cruz**, que me abriu as portas do Hospital de Clínicas, pelas dicas “infalíveis”, quem me levou para assistir as aulas do Professor Gilberto Schwartzmann, pessoa-chave no meu ingresso no Programa de Pós-Graduação.

À **Doutora Helena Andrade**, que realizou todas as avaliações médicas nos voluntários do estudo, antes e depois do experimento.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação Ciências Médicas, **Professor Edson Capp**, a **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** e ao **CAPES** que contribuíram para minha formação profissional.

Aqueles que iniciaram a **equipe de pesquisa do 3º Leste**, pela dedicação e disponibilidade. Em especial, à enfermeira **Luciane Pons Di Leoni**, pelo carinho e incentivo, à farmacêutica **Anna Cancela** e à enfermeira **Vânia Latuada** pelas várias vezes que facilitaram a execução do experimento.

A toda a **equipe** atual e especialmente a **Rosana Rodrigues**, pessoas com as quais tenho orgulho de trabalhar e dividir a maior parte do meu dia.

Ao Exército Brasileiro, aos voluntários que contribuíram de forma exemplar com o nosso estudo, especialmente ao **Coronel Falcão**, do 3º Comando Militar do Sul, e ao **Capitão Ramos**, da 1ª Companhia de Guarda de Porto Alegre, pela confiança depositada em toda a equipe.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
RESUMO.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3. OBJETIVOS	22
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	24
5. FIGURAS DA DISSERTAÇÃO.....	28
6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	31
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
8. ANEXOS.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área sob a curva
BMI	Body Mass Index
CL	Clearance
CyA	Ciclosporina
CYP3A	Enzima 3 A do Citocromo P 450
CYP450	Citocromo P 450
C _{máx}	Concentração Máxima
DNA	<i>Deoxyribose nucleic acid</i>
F	Biodisponibilidade
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de massa corporal
µg	micrograma
T _{máx}	Tempo máximo
mg	Miligrama

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Efeito de primeira passagem no metabolismo	28
Figura 2: Estrutura química da ciclosporina.....	29
Figure 1: Mean cyclosporine blood concentration-time profiles after administration of 200 mg soft gel capsule with water or purple grape juice (Mean \pm ER, n = 12 volunteers).....	44
Figure 2: Changes in $AUC_{0-\infty}$ (A), C_{max} (B) and CL/F (C) observed with purple grape juice	45

LISTA DE TABELAS

Table 1: Cyclosporine pharmacokinetic parameters after oral administration of 200 mg soft-gel capsule with water or purple grape juice to healthy volunteers.....	42
---	----

RESUMO

A Ciclosporina é amplamente utilizada em nosso país como terapia de imunossupressão crônica em transplantes de órgãos e nos tratamentos de doenças auto-imunes. Há evidências na literatura demonstrando que vários agentes terapêuticos, incluindo a ciclosporina, podem ter a sua biodisponibilidade afetada pela ingestão concomitante de vinho tinto ou suco de pomelo. O mecanismo predominante destas interações envolve a modulação da atividade de enzimas do sistema do citocromo P450 (CYP 450) e/ou da proteína de transporte a glicoproteína P por estas substâncias. A enzima P4503A4 (CYP3A4) do CYP 450, por exemplo, é responsável pela metabolização de vários medicamentos e pode ter a sua atuação modificada pela co-ingestão de certos alimentos. Devido a sua vocação vitivinícola, é freqüente o consumo de suco de uvas pretas na Região Sul, sobretudo no Vale dos Vinhedos. Portanto, é de se esperar que muitos pacientes com indicação do uso de ciclosporina oral sejam submetidos à co-administração do suco deste referido tipo de uva.

Sendo assim, neste estudo analisamos a potencial interferência da administração concomitante do suco de uvas pretas nos parâmetros farmacocinéticos da ciclosporina. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com número de inscrição 07-319 e realizado na Unidade de Pesquisa Clínica do HCPA, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Foram selecionados 12 indivíduos adultos do sexo masculino, voluntários saudáveis, que receberam ciclosporina na dose de 200 mg, os quais foram randomizados em dois grupos: um grupo com a droga administrada com suco de uvas pretas (Vinícola Aurora, Bento Gonçalves, Brasil) e outro apenas com água. Após uma semana de intervalo, os pacientes recebiam o tratamento no braço alternativo. As doses foram administradas depois de 10 horas de jejum. Foram estudados os seguintes parâmetros farmacocinéticos: pico de concentração no plasma (C_{max}), área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$), *clearance* (CL/F), e o tempo de meia-vida ($t_{1/2}$). Amostras de sangue foram obtidas no intervalo de 12 horas após a dose do medicamento. O resultado de uma única dose no estudo com voluntários saudáveis mostrou que o suco de uvas pretas produziu um decréscimo de 30% na AUC da ciclosporina (de 3962 ± 567 para 2771 ± 714 ng·h/mL) e 28% redução no C_{max} (de 943 ± 167 para $679 \pm 152,5$ ng/mL), sem mudanças significativas no *clearance* e no tempo de meia vida. Em conclusão, o suco de uvas pretas diminuiu significativamente a biodisponibilidade da ciclosporina, podendo comprometer o seu efeito farmacodinâmico e essa observação tem potencial relevância na prática médica.

Palavras chaves: ciclosporina, suco de uva, transplante de órgãos.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O suco de uva, bem como todos os produtos provenientes da uva, possui um importante papel econômico na região da Serra Gaúcha e em todo o Estado do Rio Grande do Sul. No cenário mundial, o Brasil é o 21º país em área cultivada, 14º em produção de uvas, 24º em exportação de uva e o 10º país em exportação de suco de uva (1).

O suco de uva produzido em muitos países de tradição vinícola é elaborado com uvas *Vitis vinífera*, tanto de cultivares brancas quanto tintas. Já o suco brasileiro é elaborado principalmente com uvas dos grupos *Vitis labrusca*. Devido à facilidade de elaboração, características organolépticas e ao seu valor nutricional, o suco de uva pode contribuir na dieta alimentar (2).

O vinho tinto tem sido amplamente estudado pelos seus benefícios antioxidantes, com potencial impacto em várias doenças cardiovasculares e neoplasias (3, 4). O Suco de uva, por sua vez, também parece possuir efeitos semelhantes, através da redução de danos oxidativos ao DNA (5, 6), além de ser um inibidor da oxidação da LDL (7, 8).

Estas observações têm estimulado o consumo de vinho tinto e de suco de uva. Os compostos responsáveis pela ação antioxidante do vinho, principalmente os elaborados a partir das variedades tintas, assim como o suco, são os polifenóis, entre os quais se destacam a catequina, epicatequina e antocianidinas (9-11). Estes compostos também são encontrados nos vinhos brancos e no suco

integral orgânico ou convencional (12) principalmente, após o processo de pasteurização (13).

Há vários exemplos na literatura quanto à interferência de elementos da dieta nos parâmetros farmacocinéticos de medicamentos comumente utilizados na rotina médica (14). Há evidências de que o suco de pomelo, por exemplo, possa interagir com vários agentes terapêuticos importantes, como a ciclosporina (15). O mecanismo responsável por esta interação não está totalmente elucidado, mas parece envolver a modulação da atividade de enzimas do citocromo P450 e/ou proteínas de transporte, como a glicoproteína P (16).

Estudos *in vitro* sugerem que o vinho tinto possa interferir com substratos da CYP3A4, alterando os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da ciclosporina (17). O vinho branco, por sua vez, não parece afetar o *clearance* oral, concentração máxima ou disponibilidade sistêmica da ciclosporina (18).

Em um estudo randomizado de *cross-over*, realizado em 12 voluntários sadios, os parâmetros farmacocinéticos da ciclosporina foram comparados entre co-administração com água ou vinho tinto (19). Os resultados demonstraram que o vinho tinto causou um aumento de 50% no *clearance* oral da ciclosporina. A área sob a curva de concentração versus tempo (AUC) e o pico de concentração plasmática (C_{max}) foram reduzidos significativamente. Entretanto, a meia-vida plasmática da ciclosporina não foi afetada, o que sugere que o vinho tinto diminuiu a absorção deste agente. Essas observações têm importantes implicações clínicas, pois a ciclosporina possui um índice terapêutico baixo e a sua co-administração na presença de substâncias que afetem a sua biodisponibilidade podem ter repercussões no manejo dos pacientes e no risco de

rejeição de órgãos. Para citar um exemplo o hipérico ou a erva de São João causou diminuições nas concentrações plasmáticas de ciclosporina ocasionando a rejeição de transplante cardíaco em dois pacientes (20).

Ainda que o consumo de suco de uvas pretas seja muito prevalente em nossa região, não há informações precisas quanto aos efeitos farmacocinéticos de sua co-administração na presença de ciclosporina oral. Neste sentido, optamos por avaliarmos esse efeito em indivíduos saudáveis, para que não houvesse o risco de viés por outras interações medicamentosas comuns nos indivíduos transplantados.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

São crescentes as evidências de que alimentos habitualmente ingeridos podem ter profundos efeitos na eficácia terapêutica de certos fármacos. Há cerca de 20 anos, foi realizado um estudo para avaliar a possível interação entre a ingestão de álcool e um bloqueador de canal de cálcio, a felodipina, um anti-hipertensivo muito conhecido. Neste estudo, o suco de pomelo foi utilizado para disfarçar o sabor do álcool e, assim, por acaso, foi descoberto que o suco de pomelo poderia alterar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos deste medicamento e, dessa maneira a sua biodisponibilidade oral (21).

A descoberta levou à publicação de vários artigos sobre a interação do suco de pomelo com medicamentos, com ênfase em diferentes aspectos: mecanismos de interação, constituintes do suco responsáveis pela interação e a sua potencial relevância clínica. Um único copo de suco de pomelo pode causar uma interação de alta magnitude como aumentar mais de três vezes a área sob a curva (ASC) do diazepam, apenas para citar um importante benzodiazepínico entre outros da família de sedativos hipnóticos amplamente utilizados (22, 23). Tal suco também demonstrou causar aumentos clinicamente significativos em mais de 300% nas concentrações sistêmicas de alguns fármacos, entre os quais a ciclosporina (24, 25).

Uma imunossupressão mais seletiva e monitorada foi introduzida em 1983, com a ciclosporina. Este agente é um poderoso imunossupressor, amplamente utilizado para prevenir a rejeição de órgãos transplantados, o qual se tornou a base do protocolo padrão, contra o qual, novas drogas imunossupressoras devem ser testadas (26).

Diferentemente de outros agentes imunossupressores, a ciclosporina não é uma droga citotóxica e exerce seu efeito numa população restrita de células linfóides, poupando células da linhagem mielóide, o que confere a ela seletividade. O principal efeito da ciclosporina é o bloqueio da ativação do gene da interleucina 2 através da inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação de linfócitos T citotóxicos (27).

A farmacocinética da ciclosporina possui elevada variabilidade inter e intra-individual, definida como a variabilidade observada nas concentrações de ciclosporina em dias diferentes, em um mesmo paciente, recebendo doses diárias iguais. O conhecimento da farmacocinética da ciclosporina e da sua aplicação acumulou informação para justificar a presença de rejeição ou toxicidade em pacientes cuja concentração residual mínima (C_0) estava dentro dos limites terapêuticos preconizados (28).

A área sob a curva (ASC) é o parâmetro farmacocinético que melhor representa a exposição total a uma droga e que melhor se correlaciona com a eficácia ou toxicidade clínica (29). A inconsistência na absorção da ciclosporina também está relacionada a uma pior evolução do transplante em longo prazo. A variabilidade intra-individual está relacionada de forma independente com a incidência de nefropatia crônica do transplante. Pacientes com variabilidade maior

do que 20% apresentam risco significativamente maior do que aquele cuja variabilidade é menor (30). Nesse contexto, as associações entre fármacos ou entre fármacos e alimentos que alterem a absorção de ciclosporina podem ter relevância no uso clínico deste fármaco.

A ciclosporina circula associada a lipoproteínas e é extensivamente metabolizada (99% da dose absorvida), sendo as enzimas do citocromo P450 (CYP450), especialmente a CYP3A, na parede do intestino delgado e no fígado, responsáveis pelo processo de eliminação do fármaco (31). A ciclosporina também atua como substrato da glicoproteína P que é uma das proteínas de efluxo existente na membrana do trato gastrointestinal. Desse modo, devido ao efeito de primeira passagem sofrido pela ciclosporina, sua biodisponibilidade oral é baixa, cerca de 30%, com variabilidade inter-individual elevada entre 5 a 80% e meia vida entre 6 e 24 horas (32).

Estudo em humanos visando determinar a influência do vinho tinto na biodisponibilidade da ciclosporina foi conduzido por Tsunoda e colaboradores em 2001. No estudo, realizado com 12 voluntários sadios observou-se um aumento de 50% no *clearance* oral e uma diminuição de 30% na ASC da ciclosporina administrada como formulação convencional (não-microemulsão) juntamente com vinho tinto (19).

A concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de ciclosporina decresceu de 1258 ± 291 para 779 ± 233 $\mu\text{g/L}$ e o tempo para pico de concentração plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) dobrou de $2,2 \pm 0,5$ para $4,9 \pm 1,5$ h quando comparou-se o grupo que recebeu o fármaco com vinho tinto em comparação com o grupo controle, que recebeu o fármaco com água. A meia-vida do fármaco, no entanto, não foi alterada, sugerindo que o vinho tinto afeta a absorção, mas não a eliminação

sistêmica da ciclosporina. Segundo os autores, as hipóteses para explicar esse resultado podem ser: indução da glicoproteína P e/ou do CYP3A4 ou formação de complexo entre a ciclosporina e os compostos presentes no vinho tinto, que impediriam a absorção do fármaco. Os resultados do estudo em humanos indicam que a utilização de vinho tinto por pacientes que usam ciclosporina pode levar a uma diminuição significativa da biodisponibilidade do fármaco, produzindo níveis plasmáticos insuficientes para a imunossupressão e, conseqüentemente, aumentando o risco de rejeição do enxerto.

Em outro estudo conduzido pelo mesmo grupo (33) foi demonstrado que o vinho branco não afeta significativamente o *clearance*, o C_{max} e a biodisponibilidade da ciclosporina administrada pela via oral. Deste modo, os autores concluíram que os resultados observados com o vinho tinto não são devidos ao álcool presente na bebida e sim aos metabólitos secundários da uva preta encontrados no vinho tinto.

Há informações limitadas na literatura sobre o efeito de sucos de frutas industrializados em relação à atividade das enzimas do CYP450. O efeito inibitório da atividade enzimática de alguns sucos de frutas comercializados foi avaliado através de um marcador da CYP3A, o midazolam, em estudo *in vitro* utilizando microsomas de fígado humano. Os sucos de frutas investigados foram: amora, framboesa preta, ameixa e uva silvestre; o suco de pomelo foi usado como controle positivo e os sucos de romã e laranja como controles negativo. Entre os sucos testados, o suco de amora mostrou-se o mais potente inibidor da CYP3A, excetuando-se o suco de pomelo. A inibição foi dependente da quantidade de suco de fruta adicionada na mistura incubada.

O potencial inibitório da atividade da CYP3A humana foi na seguinte ordem: pomelo > amora > uva silvestre > romã > framboesa preta (34). Os resultados sugerem que, assim como o suco de pomelo, outros sucos de frutas industrializados podem alterar a biodisponibilidade de fármacos que sofrem efeito de primeira passagem e são eliminados principalmente por metabolização e/ou são substratos para a glicoproteína P, como é o caso da ciclosporina.

Nesse contexto, somente a avaliação *in vivo* da interferência do suco de frutas na biodisponibilidade desses fármacos pode demonstrar a real dimensão da relevância clínica da interação fármaco-alimento determinada. Nesse sentido, os resultados desse trabalho são de especial interesse para pacientes transplantados, uma vez que a ingestão desse produto é bastante comum e existe uma tendência crescente de consumo no cenário internacional por ser uma fonte de polifenóis sem álcool.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Avaliar a influência do suco de uva preta na biodisponibilidade da ciclosporina oral após a administração de dose única em voluntários saudáveis, comparativamente à sua co-administração com água.

Objetivos Específicos

- a) Determinar os parâmetros farmacocinéticos da ciclosporina na dose de 200 mg, co-administrado com água em voluntários saudáveis;
- b) Determinar os parâmetros farmacocinéticos da ciclosporina na mesma dose, co-administrado com suco de uva em voluntários saudáveis.
- c) Comparar a biodisponibilidade da ciclosporina oral na dose acima mencionada após co-administração com suco de uva ou com água.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Ibravin V. Cadastro Vinícola Ibravin. Disponível em <http://www.ibravin.org.br>; 2006 [cited 2006].
2. Rizzon LA, Manfroi V, Meneguzzo J. Elaboração de suco de uva na propriedade vitícola. 21 ed. Bento Gonçalves: Embrapa; 1998.
3. Singletary KW, Stansbury MJ, Giusti M, Van Breemen RB, Wallig M, Rimando A. Inhibition of rat mammary tumorigenesis by concord grape juice constituents. *J Agric Food Chem*. 2003 Dec 3;51(25):7280-6.
4. Vinson JA, Teufel K, Wu N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis*. 2001 May;156(1):67-72.
5. Larrauri JA, Sanchez-Moreno C, Ruperez P, Saura-Calixto F. Free radical scavenging capacity in the aging of selected red Spanish wines. *J Agric Food Chem*. 1999 Apr;47(4):1603-6.
6. Park YK, Park E, Kim JS, Kang MH. Daily grape juice consumption reduces oxidative DNA damage and plasma free radical levels in healthy Koreans. *Mutat Res*. 2003 Aug 28;529(1-2):77-86.
7. Croft KD, Williams P, Dimmitt S, Abu-Amsha R, Beilin LJ. Oxidation of low-density lipoproteins: effect of antioxidant content, fatty acid composition and intrinsic phospholipase activity on susceptibility to metal ion-induced oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1995 Feb 9;1254(3):250-6.
8. Wang H, Cao G, Prior RL. Total antioxidant capacity of fruits. *J Agric Food Chem*. 1996;44:701-5.
9. Cooper KA, Chopra M, Thurnham DI. Wine polyphenols and promotion of cardiac health. *Nutr Res Rev*. 2004 Jun;17(1):111-30.
10. Rodrigo R, Bosco C. Oxidative stress and protective effects of polyphenols: comparative studies in human and rodent kidney. A review. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2006 Mar-Apr;142(3-4):317-27.
11. Tomera JF. Current knowledge of the health benefits and disadvantages of wine consumption. *Trends Food Sci Tech*. 1999;10(4-5):129-38.
12. Dani C, Oliboni LS, Vanderlinde R, Bonatto D, Salvador M, Henriques JA. Phenolic content and antioxidant activities of white and purple juices manufactured with organically- or conventionally-produced grapes. *Food Chem Toxicol*. 2007 Dec;45(12):2574-80.
13. Sautter CK. Avaliação da presença de resveratrol em suco de uva. Santa Maria [Dissertação de Mestrado]: Universidade Federal de Santa Maria; 2003.
14. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability--mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Jan;58(1):1-9.

15. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Aug;46(2):101-10.
16. Kahan BD, Yoshimura N, Pellis NR, Burstain T, Van Buren CT, Leinikki P, et al. Pharmacodynamics of cyclosporine. *Transplant Proc*. 1986 Dec;18(6 Suppl 5):238-51.
17. Chan WK, Nguyen LT, Miller VP, Harris RZ. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci*. 1998;62(10):PL135-42.
18. Tsunoda SM, Harris RZ, R.B. F, A. W. Acute and chronic winw effects on cyclosporine (CyA) dispositions [abstract]. *Clin Pharmacol*. 2000;42.
19. Tsunoda SM, Harris RZ, Christians U, Velez RL, Freeman RB, Benet LZ, et al. Red wine decreases cyclosporine bioavailability. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Nov;70(5):462-7.
20. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):548-9.
21. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest*. 1997 May 15;99(10):2545-53.
22. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A. Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998 Jan-Mar;23(1):55-9.
23. Sahi J, Reyner EL, Bauman JN, Gueneva-Boucheva K, Burleigh JE, Thomas VH. The effect of bergamottin on diazepam plasma levels and P450 enzymes in beagle dogs. *Drug Metab Dispos*. 2002 Feb;30(2):135-40.
24. Hollander AA, van Rooij J, Lentjes GW, Arbouw F, van Bree JB, Schoemaker RC, et al. The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1995 Mar;57(3):318-24.
25. Min DI, Ku YM, Perry PJ, Ukah FO, Ashton K, Martin MF, et al. Effect of grapefruit juice on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant patients. *Transplantation*. 1996 Jul 15;62(1):123-5.
26. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med*. 1989 Dec 21;321(25):1725-38.
27. Fruman DA, Klee CB, Bierer BE, Burakoff SJ. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 1;89(9):3686-90.
28. Grevel J, Nuesch E, Abisch E, Kutz K. Pharmacokinetics of oral cyclosporin A (Sandimmun) in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31(2):211-6.
29. Grevel J, Welsh MS, Kahan BD. Cyclosporine monitoring in renal transplantation: area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring. *Ther Drug Monit*. 1989;11(3):246-8.
30. Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, Rutzky LP, Katz SM, Urbauer DL, et al. Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. *Transplantation*. 1996 Sep 15;62(5):599-606.

31. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*. 1984 Sep 13;311(11):699-705.
32. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, Fang C, Watkins PB. Identification of rifampin-inducible P450III_{A4} (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *J Clin Invest*. 1992 Nov;90(5):1871-8.
33. Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P, et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001. *Clin Ther*. 2003 Jun;25(6):1654-69.
34. Kim H, Yoon YJ, Shon JH, Cha IJ, Shin JG, Liu KH. Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. *Drug Metab Dispos*. 2006 Apr;34(4):521-3.
35. Durak I, Avcı A, Kacmaz M, Buyukkocak S, Cimen MY, Elgun S, et al. Comparison of antioxidant potentials of red wine, white wine, grape juice and alcohol. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(4):316-20.

FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

5. FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

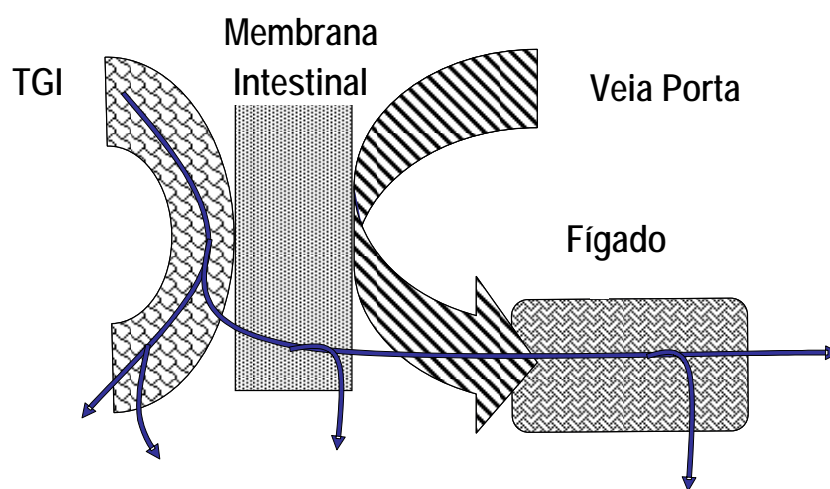


Figura 1: Efeito de primeira passagem no metabolismo

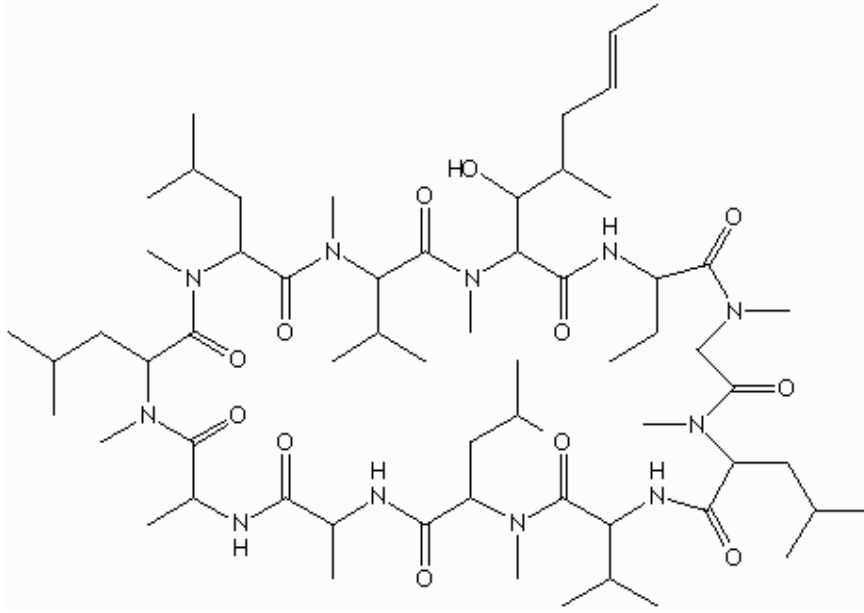


Figura 2: Estrutura química da ciclosporina

ARTIGO ORIGINAL EM INGÊS

6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

Influence of purple grape juice in cyclosporine bioavailability

Vera L. Oliveira-Freitas¹, Teresa Dalla Costa², Roberto C. Manfro³, Luciane B. Cruz¹ and
Gilberto Schwartzmann^{1,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, ²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, and ³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Correspondence and offprint requests to:

Gilberto Schwartzmann, MD, PhD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, room 399p. 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: +5551 21018012; Fax: + 5551 33882877;

E-mail: gilberto.ez@terra.com.br

Abstract

Background. The predominant mechanism for cyclosporine drug-drug and food-drug interactions is thought to involve the modulation of the cytochrome P4503A4 (CYP3A4) activity and/or interaction with P-glycoprotein drug transporter. This study explores purple grape juice interference in cyclosporine pharmacokinetics following oral co-administration.

Methods. An ethically approved 2-period cross-over study with twelve health volunteers randomly assigned to receive 200 mg cyclosporine soft-gel capsules administered with purple grape juice or water following 10 h overnight fasting was conducted.

Results. The results showed that purple grape juice causes a 30% decrease in cyclosporine AUC (from 3962 ± 567 to 2771 ± 714 ng·h/mL) and 28% reduction in C_{\max} (from 943 ± 167 to $679 \pm 152,5$ ng/mL) without significant changes in half-life and clearance.

Conclusions. A single purple grape juice co-administration significantly decreases cyclosporine exposure, probably due to interference in drug absorption. Thus, caution may be warranted to avoid the potential risk of graft rejection.

Key-words: cyclosporine; graft rejection; purple grape juice

Introduction

Cyclosporine A is an immunosuppressant agent widely used to prevent rejection of transplanted organs. This drug is extensively metabolized (99% of the absorbed dose) by cytochrome P-450 enzymes (CYP450), especially CYP3A4, both at the small intestine wall and the liver [1].

Cyclosporine is also a substrate to the gut wall efflux P-glycoprotein [2]. Thus, due to the first-pass metabolism, cyclosporine availability is low, about 30%, with a high inter-individual variability [3]. Drug-drug and food-drug interactions that modify cyclosporine absorption can cause a relevant impact in the clinical effect of this drug with a narrow therapeutic window, potentially increasing the risk of graft rejection or nephrotoxicity. The co-administration of grapefruit juice, for example, was shown to increase about three times cyclosporine blood concentrations [4, 5].

The effect of wine and grapefruit juice on the enzymatic activity of CYP450 was investigated *in vitro* by CHAN and coworkers [6]. The authors showed that red wine dry extracts, as well as grapefruit juice, can inhibit CYP3A4 enzymatic activity in a concentration-dependent manner. In contrast, white wine dry extracts did not show the same effect. Notably, the flavonoid resveratrol, the main compound responsible for red wine antioxidant activity, was not shown to be the main responsible for CYP3A4 enzymatic inhibition observed with red wine [7].

Human studies aiming to determine red wine influence on cyclosporine. An exposure were conducted in healthy volunteers by TSUNODA and co-workers in 2001[8], showing a 50% increase in clearance (CL/F) and a 30% decrease in area under the curve (AUC), without significant change in half-life ($t_{1/2}$). It suggested that red wine decreases cyclosporine absorption, probably by inhibiting P-glycoprotein intestinal efflux. White

wine, in contrast, did not affect significantly cyclosporine clearance, peak blood level (C_{max}) or bioavailability, strongly suggesting that the results observed with red wine are not related to the alcohol present in the beverage, but to purple grape secondary metabolites found in red wine [9].

There is limited information in the literature about the effects of industrialized fruit juices on CYP450 enzyme activity. Hyumni and co-workers [10] investigated the potential of some fruits juices to inhibit human microsomal CYP3A activity *in vitro*, using midazolam as substrate. Among the tested juices, blackberry juice revealed to be the most powerful CYP3A inhibitor, using grapefruit juice as positive control. The inhibitory effect was dependent on the quantity of fruit juice added to the incubated mixture. The potential human CYP3A inhibitory activity was as follows: grapefruit > blackberry > sylvan grape > pomegranate > black raspberry [10].

The above mentioned results suggest that, in addition to the grapefruit juice, others industrialized fruit juices can modify the bioavailability of drugs that suffer significant first-pass effect, due to metabolization and/or P-glycoprotein efflux, such as cyclosporine . However, only *in vivo* studies could determine the clinical impact of these *in vitro* observations.

The polyphenolic composition of red wine and organic or conventional purple grape juice is similar, especially after pasteurization [11]. Therefore, it can be expected that the effect caused by red wine on cyclosporine bioavailability could also take place when the drug is administered with purple grape juice. Therefore, the present clinical study was designed to investigate the effect of a single purple grape juice administration on cyclosporine oral bioavailability in healthy volunteers.

Subjects and methods

Subjects

The study was approved by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics in Research Committee (protocol 07-319). Twelve healthy male volunteers were enrolled in the study after giving written informed consent [mean age of 20.6 years (range 19-23 years), mean weight of 73.8 kg (range 58.3-90.9 kg), mean height 175 cm (range 168-186 cm) and mean body mass index (BMI) 24.7 kg/m² (range 20.7-26.3 kg/m²)]. All subjects were healthy nonsmoking adults with no evidence of medical disease and receiving no medications during the study period. Male subjects were eligible if the results of the following exams were in the normal range: vital signs (pulse rate, body temperature, and respiration rate), blood pressure, hematology, blood biochemistry, hepatic function, and urinalysis.

Study design

The study followed a 2-period crossover design where the volunteers were randomly assigned to receive 200 mg cyclosporine soft-gelatin capsules (Sandimmun Neoral[®] Novartis, R.P. Scherer GmbH & Co. KG, Eberbach, Alemanha) with 200 mL of either purple grape juice (pasteurized juice produced with grapes of three *Vitis labrusca* varieties: Isabella, Concord and Bordo; Aurora Vinery - Bento Gonçalves, Brazil) or water in the first day of the experiment. Subjects fasted from 10 p.m. until 4 hours after dosing. A wash out period of one week was observed before the second treatment was administered.

Volunteers were kept at HCPA Clinical Research Unit during the blood sampling period. Blood samples were taken before and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 hours after cyclosporine dosing. All meals received during the study day were standardized (snack I, lunch, snack II). During each study day, subjects were not allowed to consume caffeine, grape

juice and grapefruit juice. Whole blood was assayed to determine cyclosporine concentration using a *Emit*[®]2000 Cyclosporine (Dade Behring Limited, Syva Company) specific immunoassay.

Pharmacokinetic analysis

Pharmacokinetic parameters were determined by non-compartmental analysis from the individual whole blood concentration-time curves after each treatment using Excel[®] 2003 software (Microsoft[®]): peak blood level (C_{max}) and time to peak level (t_{max}) were determined by direct observation of the profiles; the elimination rate constant (k_e) was estimated from the terminal log-linear elimination phase using linear regression, and the $t_{1/2}$ was determined by $\ln 2/k_e$; the area under the blood concentration-time curves ($AUC_{0-\infty}$) were determined by trapezoidal rule up to 12 h (AUC_{0-12}) plus the extrapolated area (C_{12}/k_e) where C_{12} represents the last measured blood concentration; and cyclosporine clearance (CL/F) was determined as $dose/AUC_{0-\infty}$ [12]. Statistical analysis was performed using paired Student “t” test ($\alpha = 0.05$).

Results

Figure 1 shows the blood concentration-time profiles after 200 mg of cyclosporine soft-gel was administered to healthy volunteers with water or purple grape juice. Purple grape juice significantly decreased cyclosporine AUC by 30% ($3962 \text{ ng}\cdot\text{h/mL} \pm 567$ to $2771 \pm 714 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$, $P < 0.05$) and C_{max} by 28% (943 ± 167 to $679 \pm 152.5 \text{ ng/mL}$; $P < 0.05$). The effect was observed in all volunteers (Figure 2). The time to peak blood level and elimination half-life of the drug, however, were not affected by the grape juice (Table 1).

The decrease in AUC after juice administration was due to a 50% increase in clearance (CL/F) observed (from $51.5 \pm 8.3 \text{ L/h}$ with water to $77.0 \pm 21.6 \text{ L/h}$ with purple grape juice, P

< 0.05). Because cyclosporine half-life was not affected, the alteration in clearance is probably due to a 30% decrease in drug exposition, determined by the oral bioavailability, after administration whit purple grape juice.

Discussion

Food-drug interactions have been well documented for cyclosporine, especially for grapefruit juice and red wine. In the present study, we demonstrated that the co-administration of purple grape juice decreased cyclosporine AUC by 30%, leading to a significantly decrease in its oral bioavailability.

This alteration on cyclosporine bioavailability was not accompanied by a decrease in half-life. It suggests that the interaction probably took place at the level of the gastrointestinal wall, where the constituents of the purple grape juice were shown to increase the activity of CYP450 and/or P-glycoprotein, rather than at the liver enzymatic system.

The above mentioned effect is particularly important for organ transplant patients who receive lifelong immunosuppressive therapy. Because cyclosporine possesses a narrow therapeutic index, small changes in concentrations can cause significant clinical effects and, sometimes, serious consequences like solid organ transplant rejection, either acute or subclinical if the levels became low, or at the other side, significant nephrotoxicity with higher levels. Therefore, the combination of cyclosporine and purple grape juice should be avoided, unless dose modifications to compensate the 30% decrease in cyclosporine oral bioavailability are implemented.

It has been reported that red wine causes similar decreases in cyclosporine concentration [8]. The difference between this study and that reported for red wine, besides the intake of wine or grape juice, is that in the investigation of red wine effect on cyclosporine

pharmacokinetics a standard formulation of cyclosporine was used, as opposed to the micro emulsion formulation used in the present work (Sandimmun Neoral[®], Novartis Pharmaceuticals). The micro emulsion formulation is the more commonly used and in our country, it is distributed by the government to organ transplant recipients.

The findings here reported have relevant implications to the clinical use of cyclosporine in organ transplant recipients. Firstly it suggests that if cyclosporine is to be ingested with purple grape juice caution should be taken to avoid significant drug level variation according to the availability of the purple grape juice. Secondly, referring to the method of cyclosporine drug level monitorization, it is interesting to observe that the widely used through level determination would not detect the significant decrease in drug exposure induced by purple grape juice and that the more challenging C₂ (C_{max}), determination would be more accurate for such purpose [13].

Red wine and purple grape juice presented the same effect on cyclosporine pharmacokinetics: AUC and C_{max} were decreased, whereas half-life was not changed suggesting that juice and wine affects the absorption but not the systemic elimination of cyclosporine. The mechanism by which red wine and purple grape juice modulates cyclosporine absorption is currently unknown.

Metabolic food-drug interactions occur when a certain food alters the activity of a drug-metabolizing enzyme. According to results obtained thus far, CYP3A4 and/or P-glycoprotein appear to be key enzymes. Because fruit juices, alcoholic beverages, teas, and herbal extracts are complex chemical mixtures, it is difficult to determine which compound or compounds are responsible for the interaction with metabolizing enzymes [14].

Induction of CYP3A4 and/or P-glycoprotein in the intestine decreasing cyclosporine concentrations is not likely with a single administration of purple grape juice, but activation of CYP3A4 is a possible mechanism. In parallel, the polyphenolic compounds in purple grape

juice may cause P-glycoprotein to be more efficient, increasing cyclosporine turn over in the intestine, and thus lowering its absorption.

A number of constituents have been proposed to be involved in the interaction between grape/grapefruit and drugs, although much of the data are controversial and it is likely that no single component is responsible for the interaction *in vivo*, but probably a combination of the effects of many constituents. Their complete identities and relative contributions are to be further investigated [15].

Our results point out an important finding for patients in therapy with cyclosporine because at the moment the consumption of red wine and purple grape juice has increased due to their alleged health benefits. Our findings indicate that the intake of cyclosporine with purple grape juice decrease the drug bioavailability in 30% and could lead to blood levels lower than the drug therapeutic window. An interval of at least 2 hours between drug intake and purple juice drinking is recommended. The risk/benefit ratio of consuming purple grape juice and optimal cyclosporine therapy has yet to be determined. Nonetheless, clinicians and organ transplanted patients may be aware of this potential clinically relevant interaction and should exercise caution when purple grape juice is taking simultaneously with the medication.

Acknowledgements. This study was partially supported by Fundo de Investimentos a Pesquisa e Eventos (FIPE-HCPA), Fundação SOAD and CAPES. The authors owe special thanks to Helena Andrade for her inestimable participation in the evaluation and care of our volunteers and to Caroline Dani for her participation in the purple grape juice analysis.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Schuetz JD, Fang C, Watkins PB. Identification of rifampin-inducible P450III A4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *J Clin Invest* 1992; 90: 1871-1878.
2. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, *et al.* Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997; 99: 2545-2553.
3. Pollard S, Nashan B, Johnston A, *et al.* A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001. *Clin Ther* 2003; 25: 1654-1669.
4. Hollander AA, van Rooij J, Lentjes GW, *et al.* The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 318-324.
5. Min DI, Ku YM, Perry PJ, *et al.* Effect of grapefruit juice on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant patients. *Transplantation* 1996; 62: 123-125.
6. Chan WK, Nguyen LT, Miller VP, Harris RZ. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 3A4 by grapefruit juice and red wine. *Life Sci* 1998; 62: PL135-PL142.
7. Chan WK, Delucchi AB. Resveratrol, a red wine constituent, is a mechanism-based inactivator of cytochrome P450 3A4. *Life Sci* 2000; 67: 3103-3112.

8. Tsunoda SM, Harris RZ, Christians U, *et al.* Red wine decreases cyclosporine bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 462-467.
9. Tsunoda SM, Harris RZ, R.B. F, A. W. Acute and chronic winw effects on cyclosporine (CyA) dispositions. *Clin Pharmacol* 2000; 42.
10. Kim H, Yoon YJ, Shon JH, Cha IJ, Shin JG, Liu KH. Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 521-523.
11. Dani C, Oliboni LS, Vanderlinde R, Bonatto D, Salvador M, Henriques JA. Phenolic content and antioxidant activities of white and purple juices manufactured with organically- or conventionally-produced grapes. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2574-2580.
12. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. McGraw-Hill, New York, 2005.
13. Keown PA. New concepts in cyclosporine monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 619-626.
14. Fujita K. Food-drug interactions via human cytochrome P450 3A (CYP3A). *Drug Metabol Drug Interact* 2004; 20: 195-217.
15. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability--mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1-9.

Table 1: Cyclosporine pharmacokinetic parameters after oral administration of 200 mg soft-gel capsule with water or purple grape juice to healthy volunteers^a

Pharmacokinetic Parameters	Water	Purple Grape Juice
k_e (h^{-1})	0.21 ± 0.07	0.18 ± 0.04
$t_{1/2}$ (h)	3.7 ± 1.1	4.1 ± 0.8
AUC (ng·h/mL)	3970 ± 567	$2771 \pm 714^*$
C_{max} (ng/mL)	943 ± 167	$679 \pm 152.5^*$
t_{max} (h)	1.75 ± 0.75	1.71 ± 0.75
CL/F (L/h)	51.3 ± 8.3	77.0 ± 21.6

^aMean \pm SD; * $P < 0.05$

Legends for figures

Fig. 1. Mean cyclosporine blood concentration-time profiles after administration of 200 mg soft gel capsule with water or purple grape juice (Mean \pm SEM, n = 12 volunteers).

Fig. A. Changes in CL/F observed with purple grape juice

Fig. B. Changes in AUC_{0- ∞} observed with purple grape juice

Fig. C. Changes in C_{max} observed with purple grape juice

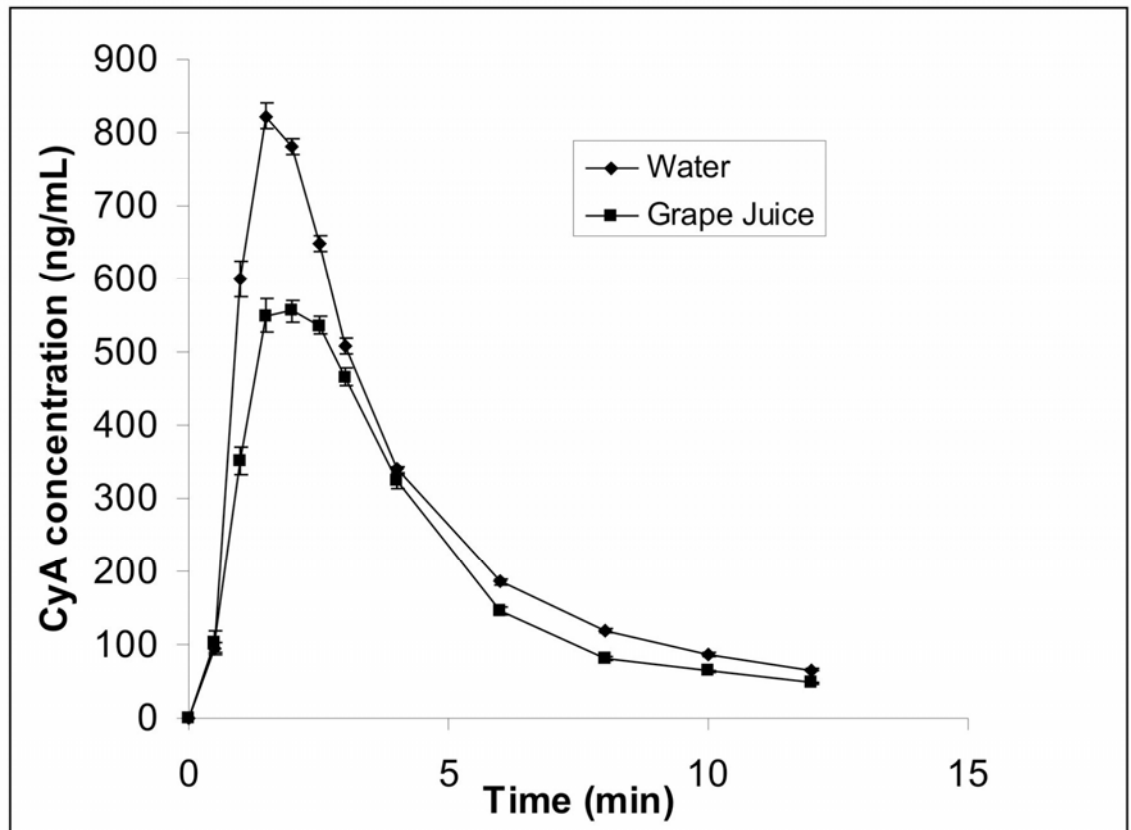
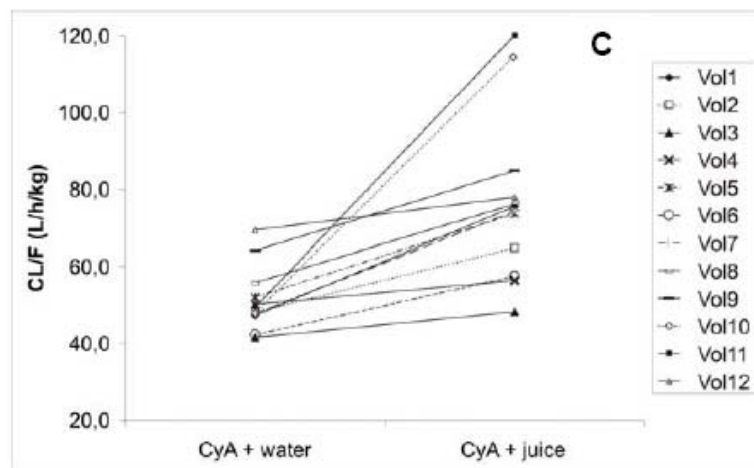
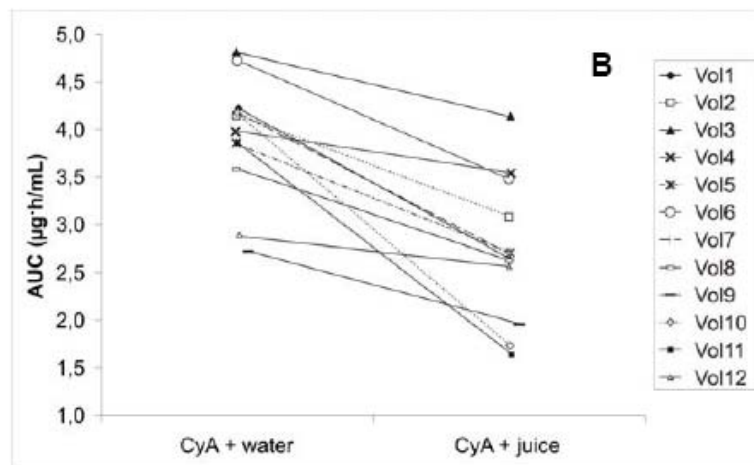
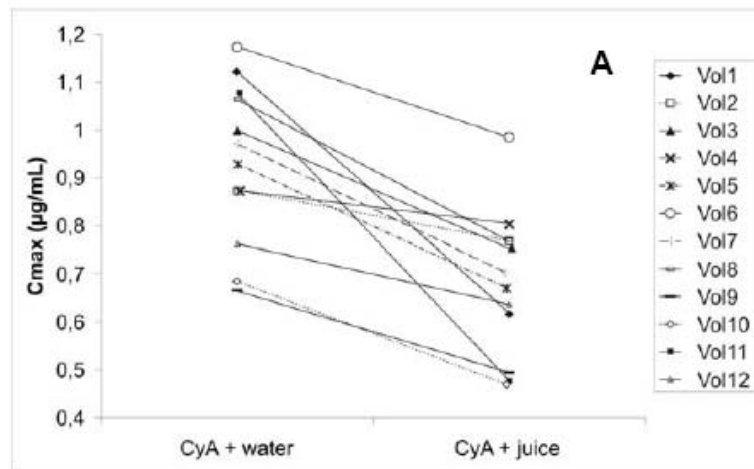


Fig. 1.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Detectou-se que o suco de uvas pretas diminuiu em 30% a biodisponibilidade oral da ciclosporina. A partir de investigação, não foi encontrado nenhum estudo sequer na literatura que tenha investigado a influência do suco de uvas pretas na farmacocinética da ciclosporina. Nossos resultados foram exatamente os mesmos encontrados por outros autores que analisaram a influência do vinho tinto na biodisponibilidade oral da ciclosporina. Em nosso estudo, utilizaram-se cápsulas gelatinosas de micro-emulsão, por ser a formulação farmacêutica que apresenta uma absorção maior e mais estável. Esta foi aprovada para uso clínico em 1995 e é utilizada na maior parte dos tratamentos. A sua vantagem farmacocinética foi demonstrada em diversos estudos clínicos que sugerem uma menor incidência de rejeição aguda, em comparação com pacientes que receberam a formulação *standard*, sem alterar a segurança do seu uso.

Em uma meta-análise realizada por Shah (1999), analisando 46 artigos e 6.795 pacientes que fizeram uso da ciclosporina *standard* ou da micro-emulsão, as sobrevidas do paciente e do enxerto foram similares. Os pacientes que receberam a micro-emulsão necessitaram doses menores de ciclosporina e apresentaram menores taxas de rejeição, embora com maiores taxas de eventos adversos.

Com base nos resultados de nosso estudo, torna-se imperativo que a equipe médica oriente a população de transplantados quanto a estes efeitos da co-administração de ciclosporina com suco de uvas pretas. A recomendação é tomá-lo somente duas horas após a ingestão do medicamento, quando o fármaco

já atingiu a sua concentração máxima para manutenção da imunossupressão necessária e, então, este entra na sua fase de eliminação.

A bula da ciclosporina contém a informação para não fazer a ingestão de suco de pomelo junto com o medicamento. Da mesma forma, sugerimos que passe a constar a informação sobre o efeito do suco de uva. Conforme sugerido em estudo *in vitro* de Chan (17) e colaboradores (1997), os componentes do vinho tinto responsáveis pela inibição da CYP3A4 são naturalmente reversíveis, diferentemente do suco de pomelo, que tem efeitos cumulativos no organismo (14).

Além disto, estudos adicionais são necessários para comprovar o efeito protetor destas substâncias presentes no suco de uva, já estudadas em relação à atividade cardioprotetora (35), uma vez que o dano renal é o principal efeito adverso ocasionado pelo uso contínuo de altas doses de ciclosporina (30).

ANEXOS

7. ANEXOS



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 07-319

Versão do Projeto: 28/08/2007

Versão do TCLE: 28/08/2007

Pesquisadores:

GILBERTO SCHWARTSMANN

TERESA DALLA COSTA


LUCIANE BEITLER DA CRUZ

VERA LORENTZ DE OLIVEIRA FREITAS

Título: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO SUCO DE UVAS PRETAS NA BIODISPONIBILIDADE ORAL DA CICLOSPORINA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 05 de setembro de 2007.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

RESOLUÇÃO

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 07-319

Pesquisador Responsável:
GILBERTO SCHWARTSMANN

Título: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO SUCO DE UVAS PRETAS NA BIODISPONIBILIDADE ORAL DA CICLOSPORINA

ADENDO1

Data da Versão:
26/02/2008

Este documento referente ao projeto acima foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 06 de março de 2008.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO VOLUNTÁRIO

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO SUCO DE UVAS PRETAS NA BIODISPONIBILIDADE ORAL DA CICLOSPORINA

Pesquisador Responsável: Dr. Gilberto Schwartzmann

Por favor, leia atentamente este termo de consentimento livre e esclarecido. Use o tempo necessário para lê-lo e para perguntar o máximo que desejar. Se houver palavras ou informações que não estiverem claras, será um prazer para a equipe do estudo explicá-las a você.

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre um medicamento chamado Ciclosporina que é utilizado em pacientes que fazem transplante de órgãos. Ele é usado para prevenir a rejeição dos órgãos transplantados.

Estudos recentes mostraram que, se a Ciclosporina for ingerida com leite ou determinados sucos de frutas, ao invés de água, a concentração desta medicação no sangue é alterada. Neste sentido iremos investigar o comportamento da ciclosporina quando ingerida com o suco de uva. Serão convidados a participar deste estudo voluntários saudáveis que não fazem uso de nenhuma medicação.

Os participantes do estudo serão entrevistados previamente para avaliação de seu estado de saúde pela Dr^a Helena Andrade, na Zona 11 do HCPA, onde será solicitado exames de sangue para avaliar sua função renal e hepática. Você será acompanhado durante o estudo pela Nutricionista Vera Freitas.

As coletas de sangue serão feitas por um colaborador do laboratório de análises bioquímicas do centro de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Largo Eduardo Z. Faraco - CEP 90035-903 - Porto Alegre - RS - Brasil
CNPJ 87.020.517/0001-20 - Fone (51) 2101.8000 - Fax (51) 2101.8001 - e-mail: hcpa@hcpa.ufrgs.br - www.hcpa.ufrgs.br

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA

05/09/2007
W. Z. 210

UFRGS

GPPG - Recibido

28 AGO. 2007

07210



PROPÓSITO DO ESTUDO

- Avaliar o tempo em que a medicação ciclosporina permanece em seu organismo através de coletas de sangue.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar em participar desse estudo, irá tomar duas doses do medicamento ciclosporina na dose de 4mg/Kg com 300mL de suco de uva e após uma semana com água ou na ordem inversa conforme sorteio que será realizado.

- No primeiro dia, você realizará uma coleta de sangue em jejum (antes da medicação e permanecerá em jejum até a 4h após tomar o medicamento). A medicação será tomada em jejum de 8 h, com o suco de uva.
- Após tomar a medicação serão coletadas amostras de sangue 30 minutos após, 1h, 1h e 30 minutos, 2h, 2h e 30 minutos, 3h, 4h, 6h, 8h, 10h e 12 h, totalizando 12 amostras para cada um dos dois dias do estudo.
- Você receberá uma alimentação padronizada pelo estudo no refeitório do HCPA após completar 4h da ingestão do medicamento.
- Na semana seguinte você coletará novamente uma amostra de sangue, tomará 300 ml de água junto com a segunda dose de ciclosporina, na mesma concentração utilizada no 1º dia do estudo e repetiremos as mesmas coletas. O total de volume de sangue extraído nos dois dias do estudo será de aproximadamente 70 ml, este volume não acarretará danos a sua saúde;

POSSÍVEIS DESCONFORTOS

Desconforto associado com a coleta de sangue incluem:

Dor, hematoma ou outro desconforto no local da punção.



POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS:

Os efeitos colaterais ao uso da ciclosporina estão associados aos pacientes que fazem uso regular e contínuo desta medicação.

Não está previsto o aparecimento de efeitos colaterais em voluntários saudáveis que utilizarão apenas 2 doses desta medicação, com o intervalo de 1 semana entre uma dose e outra.

Na eventualidade de surgir qualquer efeito colateral, o participante será avaliado pelo médico da equipe.

Durante o estudo você não deverá receber nenhuma medicação prescrita por outro médico, a menos que a equipe seja informada, ou no caso de alguma emergência.

Você ficará das 7h da manhã até as 19h no HCPA, nos dois dias que faremos o estudo.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Este estudo não trará benefícios diretos a você. As informações obtidas neste estudo poderão, no futuro, beneficiar outros pacientes uma vez que com este estudo se obterá conhecimento mais aprofundado sobre o comportamento da absorção da Ciclosporina proporcionada pelo suco de uva.

DIREITO DO PACIENTE:

Você tem uma participação voluntária e pode descontinuar o tratamento em qualquer momento, sem penalidades, ou perda de benefícios, ou mudança no presente ou futuro cuidado.

COMPENSAÇÃO

Você não será pago para participar deste estudo.

Rua Fâmiro Barcos, 2350 - Largo Eduardo Z. Faraco - CEP 90035-903 - Porto Alegre - RS Brasil
CNPJ 87 020 517/0001-20 - Fone (51) 2101.8000 Fax (51) 2101.8001 - e-mail: hcpa@hcpa.ufrgs.br - www.hcpa.ufrgs.br

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA

05/09/2007
07219



CUSTOS

Você não terá nenhum custo ao participar deste estudo.

REGISTROS MÉDICOS

As informações coletadas como parte deste estudo serão reveladas a outros pesquisadores e médicos. Todavia, você não será identificado em nenhum destes relatórios. Seu registro médico poderá ser consultado anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o pesquisador responsável por este tratamento, observando o devido sigilo profissional.

COM QUEM DEVE ENTRAR EM CONTATO EM CASO DE DÚVIDA

No caso de qualquer dúvida ou necessidade você poderá entrar em contato com:

Nut. Vera Freitas

Telefone: 51 – 91140419

Dr. Gilberto Schwartzmann

Telefone: 51 - 21018012

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um dos participantes no estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo Fone: 51 – 2101.8304

Pedimos que caso você concorde em realizar o estudo, assine este consentimento de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.



Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA que garantiu sua aprovação.

Eu, abaixo assinado, de nome _____ confirmo que fui informado pelo pesquisador _____ quanto aos riscos, vantagens e possíveis efeitos adversos que possam ser resultantes do estudo. Apresento pois meu livre consentimento para participar deste estudo. Posso, a qualquer momento, optar por interrompê-lo sem motivo especial e sem qualquer prejuízo aos cuidados que tenho o direito de receber. Receberei uma cópia da folha de informação e do consentimento informado assinado.

Assinatura do Paciente Participante

____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável

____/____/____