

## TRÂNSITO COLÔNICO AVALIADO PELA BIOSUSCEPTOMETRIA AC: EFEITO DE IMUNOSSUPRESSORES NA FUNÇÃO MOTORA GASTRINTESTINAL

Erika M. A. B. de Sena<sup>1</sup>, Priscila A. Costa da Silva<sup>2</sup>, Thainara T. Oliveira<sup>2</sup>, Luciano T. Silva<sup>2</sup>,  
Maria do Carmo Borges Teixeira<sup>3</sup>, Luciana A. Corá<sup>4</sup>

1. Doutoranda da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO / UFAL)

2. Egressos da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

3. Pesquisadora / Centro de Ciências da Saúde, UNCISAL

4. Orientadora / Centro de Ciências Integradoras, UNCISAL

### Resumo:

Complicações do trato gastrointestinal (TGI) são frequentes após o transplante de órgãos sólidos e, geralmente, são decorrentes de efeitos adversos da terapia imunossupressora. Objetivou-se utilizar a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) para avaliar o trânsito segmentar colônico em voluntários hígidos e em pacientes transplantados sob terapia imunossupressora com micofenolato. Calculou-se e comparou-se o tempo de retenção de marcadores no cólon e o tempo de deslocamento ao segmento distal. Em todos os voluntários avaliados, os marcadores magnéticos permaneceram no cólon proximal e o tempo médio de retenção neste segmento foi de  $16 \pm 1,5$  h. O tempo médio de deslocamento obtido foi  $32,5 \pm 4$  h. Para os pacientes, o tempo de retenção dos marcadores no segmento proximal foi significativamente menor, quando comparado ao grupo controle ( $p=0,0163$ ), assim como o tempo de deslocamento dos marcadores do segmento proximal para o distal ( $p=0,0039$ ). Nossos achados permitem inferir que a gênese dos efeitos adversos gastrointestinais descritos para o micofenolato envolve, ao menos, um dos segmentos do TGI e pode estar relacionada com a dose administrada e a concentração terapêutica.

**Autorização Legal:** Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (CAAE: 48417215.1.0000.5011).

**Palavras-chave:** Imunossupressores; Trato Gastrointestinal; Transplante renal.

### Introdução:

Complicações do trato gastrointestinal (TGI) são, frequentemente, relatadas como efeitos adversos após o transplante renal (PONTICELLI et al., 2010), sendo decorrentes do uso de imunossupressores (MAES et al., 1999) na prevenção de rejeição pós-transplante (HUGHES; GRUBER, 1999).

O micofenolato de mofetila (MMF) é um potente agente imunossupressor, pró-fármaco do ácido micofenólico (MPA) (GUMMERT; IKONEN; MORRIS, 1999). Sua utilização pode ser limitada por elevada incidência de efeitos adversos no TGI, tornando necessário reduzir a dose ou suspender o tratamento (CASHION et al., 2004). Na tentativa de reduzir a incidência de efeitos adversos, foi desenvolvido o micofenolato sódico (MMS), cuja forma farmacêutica apresenta um revestimento gastrorresistente promotor de liberação do fármaco nas porções mais distais do TGI (BILODEAU et al., 2009). Apesar de ser melhor tolerado, não é completamente desprovido de efeitos adversos (RAGGI et al., 2010).

A fisiopatologia destes sintomas é, em grande parte, desconhecida, devido às interações complexas entre os sistemas imune, nervoso e endócrino (MAES et al., 2003). Fármacos que afetam a atividade motora do TGI podem influenciar no esvaziamento gástrico e absorção do alimento ingerido, além de alterar a biodisponibilidade de medicamentos co-administrados, contribuindo para disfunções do TGI (KARALIS et al., 2008).

Considerando o amplo conhecimento sobre as ações farmacológicas dos imunossupressores, especialmente na prevenção de rejeição ao órgão transplantado, o papel desses fármacos, nas alterações da motilidade gastrointestinal, ainda é pouco explorado. Assim, avaliar a motilidade do TGI nesses pacientes é de suma importância, à medida que tais alterações podem interferir no estabelecimento de esquemas terapêuticos efetivos ou afetar a qualidade de vida (PONTICELLI; PASSERINI, 2005).

Diversas técnicas são utilizadas como padrão-ouro para avaliar a motilidade do TGI, porém, algumas são invasivas, utilizam radiação ionizante ou possuem alto custo operacional (SMOUT; MUNDT, 2009). As técnicas biomagnéticas, como a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC), surgiram como alternativas e vêm sendo utilizadas para avaliar o TGI de maneira não-invasiva e desprovida de radiação ionizante, utilizando bobinas de indução para registrar a variação temporal do fluxo magnético resultante da resposta de um material ferromagnético (BAFFA et al., 1995).

O objetivo deste estudo consistiu em empregar a técnica de BAC na avaliação do trânsito colônico em pacientes transplantados renais, submetidos a esquemas terapêuticos de imunossupressão composto por micofenolato; além de verificar possíveis alterações nesse parâmetro.

### **Metodologia:**

**Participantes:** 12 pacientes transplantados renais e 12 voluntários saudáveis, de ambos os gêneros, idade superior a 18 anos. Critérios de exclusão: gravidez; tabagismo; cirurgia prévia no TGI; diabetes, doenças endócrinas crônicas; medicamentos pró-cinéticos, anticolinérgicos, opiáceos e antibióticos macrolídeos. Hábitos alimentares mantidos na semana anterior ao estudo. Esquemas de imunossupressão compostos por MMF ou MMS, tacrolimus e prednisona. Todos ingeriram a medicação entre 8h e 9h.

**Instrumentação:** A BAC é uma técnica biomagnética que utiliza um sensor para detectar variação do fluxo magnético, decorrente da resposta de materiais ferromagnéticos ao campo aplicado (CORÁ et al., 2011). Sensores possuem 2 pares de bobinas de excitação (externas) e 2 de bobinas de detecção (internas). As primeiras induzem fluxo magnético na bobina de detecção, havendo desbalanceamento na voltagem e variação do fluxo magnético. Na diferença de fluxo entre as bobinas, monitora-se a informação biológica. Sinais são adquiridos com amplificadores sensíveis à fase (Lock-in), digitalizados por placa A/D e armazenados em computador (BAFFA et al., 1995; CORÁ et al., 2011; AMÉRICO et al., 2007). Ferrita é o material magnético mais utilizado ( $MgFe_2O_3$ ,  $53 \leq \varnothing \leq 75\mu m$ ), com altas susceptibilidade magnética e intensidade ao campo aplicado, sem efeitos adversos (KUSHCHEVSKAYA, 2007).

**Protocolo:** No dia 0 (D0), participantes ingeriram 3 marcadores magnéticos (comprimidos com 2,00g de ferrita e excipientes inertes), às 0h. No dia seguinte (D1), às 8h, iniciou-se o monitoramento com o sensor BAC (Br4-Science®, Brasil). Monitoraram-se grades de pontos desenhadas na região de projeção colônica, em intervalos de 15 min, durante 1h. Às 9h, serviu-se a refeição padronizada, totalizando 550 Kcal. Continuaram-se os monitoramentos em intervalos de 30min, até às 16h.

**Análise dos dados:** O cólon foi dividido em dois segmentos: proximal e distal. O segmento proximal correspondia ao ceco e cólon ascendente, a partir da crista ilíaca direita até a flexura hepática; o segmento distal, a partir da flexura esplênica até crista ilíaca esquerda, correspondia ao cólon descendente. A distância percorrida pelos marcadores foi representada pelas imagens adquiridas em cada segmento, com relação ao tempo de análise. Foi calculado o tempo de retenção dos marcadores em cada segmento (proximal e distal). Resultados apresentaram-se como média  $\pm$  desvio padrão, comparados entre os grupos através do *t-Student*. Foram significativas as diferenças para  $p < 0,05$ . Realizaram-se os procedimentos envolvendo processamento e quantificação dos dados em ambiente MatLab® (Mathworks Inc., EUA), Origin (OriginLab, EUA) e GraphPad Prism.

### **Resultados e Discussão:**

Imunossupressores são fármacos essenciais para evitar a rejeição ao transplante de órgãos, sendo comuns os efeitos adversos envolvendo o TGI. No entanto, as alterações no TGI resultantes da terapia imunossupressora têm sido exploradas por um número limitado de estudos, reforçando a necessidade de ampliar os conhecimentos nesta área.

Em todos os voluntários avaliados, os marcadores magnéticos permaneceram no cólon proximal no dia 1 de avaliação e o tempo médio de retenção neste segmento foi de  $16 \pm 1,5$  h. O protocolo permitiu a análise do trânsito até o segmento distal, de modo que o tempo médio de deslocamento obtido foi  $32,5 \pm 4$  h. Apesar de as técnicas utilizadas apresentarem princípio de funcionamento diferentes, os resultados obtidos neste estudo corroboram com dados recentes, os quais estabeleceram que o trânsito colônico normal em adultos varia de 20 a 56h30.

Para os pacientes, o tempo de retenção dos marcadores no segmento proximal foi significativamente menor, quando comparado ao grupo controle ( $p=0,0163$ ); assim como o tempo de deslocamento dos marcadores do segmento proximal para o distal ( $p=0,0039$ ). Apesar de os estudos demonstrarem que o trânsito intestinal não é influenciado pela co-administração de fármacos, os esquemas terapêuticos contendo micofenolato de sódio ou de mofetila alteraram esse parâmetro. A diarreia é descrita como o efeito adverso mais frequente em pacientes transplantados renais e que utilizam micofenolato como um dos agentes imunossupressores<sup>1,6,10</sup>, porém, não há estudos conclusivos acerca do possível comprometimento da motilidade intestinal resultante da ação desses fármacos.

Nossos achados permitem inferir que a gênese dos efeitos adversos gastrintestinais descritos para o micofenolato envolve, ao menos, um dos segmentos do TGI. Embora se disponha de um amplo conhecimento sobre a ação farmacológica do micofenolato, em especial, na prevenção da rejeição ao órgão transplantado, seu papel nas alterações da motilidade gastrintestinal ainda é pouco explorado. Tornam-se necessárias análises mais detalhadas, no sentido de estabelecer se a dose ou a concentração do fármaco relaciona-se com a ocorrência dos efeitos adversos relatados, além de definir o mecanismo envolvido.

## Referências:

- AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; ROMEIRO, F. G.; BAFFA, O.; CORÁ, L. A.; MIRANDA, J. R. A. **Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans.** *Neurogastroenterol Motil.*, v.19, n. 10, p.804–811, 2007.
- BAFFA, O.; OLIVEIRA, R. B.; MIRANDA, J. R. A.; TRONCON, L. E. A. **Analysis and development of an AC Biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements.** *Med. Biol. Eng. Comput.*, v.33, p.353-357, 1995.
- BILODEAU, J. F.; MONTAMBAULT, P.; WOLFF, J. L.; LEMIRE, J.; MASSE, M. **Evaluation of tolerability and ability to increase immunosuppression in renal transplant patients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium.** *Transplant. Proc.*, v.41, p.3683-3689, 2009.
- CASHION, A. K.; HOLMES, S. L.; HATHAWAY, D. K.; GABER, A. O. **Gastroparesis following kidney/pancreas transplant.** *Clin. Transplant.*, v.18, p.306-311, 2004.
- CORÁ, L. A.; AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; et al. **Biomagnetic Methods: technologies applied to pharmaceutical research.** *Pharm. Res.*, v.28, p.438-455, 2011.
- GUMMERT, J. F.; IKONEN, T.; MORRIS, R. E. **Newer immunosuppressive drugs: a review.** *J. Am. Soc. Nephrol.*, v.10, p.1366-1380, 1999.
- HUGHES, S. E.; GRUBER, S. A. **New immunosuppressive drugs in organ transplantation.** *Clin. Pharmacol.*, v.36, p.1081–1092, 1999.
- KARALIS, V.; MACHERAS, P.; PEER, A.; SHAH, V. P. **Bioavailability and Bioequivalence: Focus on Physiological Factors and Variability.** *Pharm Res.*, v. 25, n. 8, p.1956–1962, 2008.
- KUSHCHEVSKAYA, N. F. **Use of ferromagnetic particles in medicine.** *Powder Metallurgy Metal ceramics.*, v.36, p. 668, 2007.
- MAES, B. D.; EVENEPOEL, P.; KUYPERS, D.; et al. **Influence of SDZ RAD vs. MMF on gastric emptying in renal transplant recipients.** *Clin Transplant.*, v.17, p.171–176, 2003.
- MAES, B. D.; VANWALLEGHEM, J.; KUYPERS, D.; et al. **Differences in gastric motor activity in renal transplant recipients treated with FK-506 versus cyclosporine.** *Transplantation*, v.68, p.1482-1485, 1999.
- PONTICELLI, C.; COLOMBO, D.; NOVARA, M.; et al. **Gastrointestinal symptoms impair quality of life in Italian renal transplant recipients but are under-recognized by physicians.** *Transpl Int.*, v. 23, p.1126, 2010.
- PONTICELLI, C.; PASSERINI, P. **Gastrointestinal complications in renal transplant recipients.** *Transpl. Int.*, v.18, p.643–650, 2005.
- RAGGI, M. C.; SIEBERT, S. B.; ABENDROTH, D. K.; STANGL, M.; FRIESS, H.; THORBAN, S. **Gastrointestinal discomfort in kidney transplant recipients receiving enteric coated mycophenolic acid.** *Transplantation Suppl.*, v. 90, p.637, 2010.
- SMOUT, A. J.; MUNDT, M. W. **Gastrointestinal motility testing.** *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, v.23, n. 3, p.287–298, 2009.