

AÇÃO DE FÁRMACOS NO TRATO GASTROINTESTINAL AVALIADA PELA BIOSUSCEPTOMETRIA AC

Priscila A.C. Silva^{1*}, Jhony W.G. Nascimento¹, Madileine F. Américo², Uilian de Andreis³, Luciana A. Corá⁴

1. Egressos da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)
2. Pesquisadora/ Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
3. Pesquisador/ Universidade Estadual Paulista (IBB, UNESP)
4. Orientadora/ Centro de Ciências Integradoras, UNCISAL

Resumo:

A motilidade do trato gastrointestinal (TGI) é complexa e dependente de uma série de fatores. Doenças que afetam a função motora do TGI ou a co-administração de medicamentos podem influenciar o transporte, absorção e a biodisponibilidade de fármacos administrados pela via oral. O objetivo deste estudo foi utilizar a Biosusceptometria AC para avaliar a ação de procinéticos e enterocinéticos no esvaziamento gástrico de voluntários hígidos. O estudo foi realizado em 8 voluntários, no período pós-prandial (Fase I) e após administração de procinético (Fase II) e enterocinético (Fase III). O tempo médio de esvaziamento gástrico (MGET) foi comparado entre as fases do estudo. Na Fase I, o MGET foi de 114 ± 44 min. Após a administração dos fármacos na (Fase II) e (Fase III), os valores obtidos foram MGET 118 ± 35 min e 94 ± 25 min, respectivamente. Os resultados mostraram que a administração única e na dose preconizada na clínica não foi suficiente para interferir no esvaziamento gástrico.

Autorização legal: Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas (Protocolo no.:1685).

Palavras-chave: Biomagnetismo, Esvaziamento Gástrico, Procinéticos

Apoio financeiro: FAPEAL e CNPq

Introdução:

Nas últimas décadas, os estudos sobre a motilidade do trato gastrointestinal (TGI) foram intensificados em decorrência da elevada prevalência de indivíduos com sintomas atribuíveis às anormalidades dessa função digestiva. Merece atenção, ainda, o fato de que portadores de várias doenças sistêmicas ou que estão sob terapia medicamentosa apresentam queixas digestivas de fisiopatologia mal conhecida. O padrão da motilidade varia de um segmento digestivo para outro, e, conforme as circunstâncias, em um mesmo segmento em diferentes momentos e está relacionada com as fases digestivas pré ou pós-prandial^{1,2}.

Além disso, doenças que afetam a função motora do TGI ou, a co-administração de medicamentos podem influenciar de maneira substancial o transporte, absorção e a biodisponibilidade de fármacos administrados pela via oral^{3,4}. No que se refere à co-administração de medicamentos, é importante destacar o papel que essa prática tem no tratamento crônico a que muitos pacientes são submetidos.

Procinéticos como são agentes que estimulam a atividade contrátil da musculatura lisa do TGI, aumentando a propulsão e, conseqüentemente, promovem o deslocamento aboral do conteúdo luminal. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos por antagonistas seletivos, como a domperidona, resulta no efeito procinético⁵. A prucaloprida foi desenvolvida como um agente enterocinético, agonista de receptores da serotonina do tipo 4 (5-HT₄) que atua facilitando a neurotransmissão no cólon⁶⁻⁷. Este fármaco aumenta a contratilidade colônica e acelera a propulsão do órgão, resultando em considerável aumento no tempo de trânsito. Entretanto, a ação deste fármaco no TGI superior ainda é pouco avaliada.

Avaliar a função motora do TGI bem como suas alterações, decorrentes de doenças ou da administração de fármacos, tem sido efetuada por diversas técnicas, sendo algumas consideradas o "padrão-ouro" como a cintilografia⁸. No entanto, a exposição à radiação, ou serem métodos invasivos implica em limitações e desconforto ao paciente. Como alternativa aos métodos vigentes, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) técnicas não invasivas e desprovidas de radiação é um método promissor com extensa aplicabilidade para o estudo da motilidade do TGI e de suas disfunções⁹⁻¹⁰ vem sendo propostas para avaliar os diferentes segmentos do TGI. O objetivo deste estudo foi utilizar a Biosusceptometria AC (BAC) para avaliar a ação de procinéticos e enterocinéticos no esvaziamento gástrico de voluntários hígidos.

Metodologia:

Instrumentação

A Biosusceptometria AC (BAC) é uma técnica biomagnética que consiste na utilização de sensores que registram a variação de fluxo magnético resultante da resposta de materiais ferromagnéticos ao campo aplicado externamente⁹. Os sensores são constituídos dois pares de bobinas de excitação (externas), que induzem o campo magnético, e de detecção (internas) que captam a resposta. Assim, ao aproximar o sensor da região de interesse que contém o material magnético ocorre um desbalanceamento do fluxo e a informação biológica será monitorada¹¹⁻¹². Os materiais magnéticos mais utilizados são as ferritas (MgFe₂O₃, $53 \leq \phi \leq 75 \mu\text{m}$), pois possuem alta susceptibilidade magnética e respondem com alta intensidade ao campo aplicado. Não são tóxicas, solúveis, absorvidas e não necessitam de magnetização prévia, são desprovidas de efeitos adversos¹³

Casuística

Participaram do estudo 8 voluntários assintomáticos, de ambos os gêneros, maiores de 18 anos ($26,6 \pm 5,94$ anos), que não tinham restrições quanto ao uso dos fármacos propostos. Todos os participantes foram devidamente informados sobre as características das pesquisas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Procedimentos

Os voluntários foram avaliados em 3 fases da pesquisa: Fase I- pós-prandial: os voluntários receberam uma refeição padronizada (550 Kcal) e 4,0 g de ferrita. Após esse período, foram realizados monitoramentos em grades de pontos (5x5) desenhadas nas regiões de projeção gástrica empregando o sensor de BAC, em intervalos de 10 min durante 4 horas. Na Fase II: procinético, aos voluntários foi administrado 10 mg de domperidona (Peridal®, Medley) e, após 30 min, seguiram o protocolo descrito fase I. Para a Fase III: enterocinético, os voluntários receberam 1 mg de prucaloprida (Resolor®, Janssen) e, após 30 min seguiram o protocolo descrito anteriormente. Para cada uma das fases houve um período *wash-out* de 10 dias.

Análise dos dados

A partir dos monitoramentos da superfície abdominal, foram obtidas imagens magnéticas que foram processadas e analisadas para quantificar o esvaziamento gástrico. O momento estatístico¹⁴ foi utilizado para quantificar o tempo médio de esvaziamento gástrico (MGET), que representa a quantidade de material magnético que esvazia do estômago em função do tempo *t* (min). O coeficiente de variação interindividual (CV_{inter}) foi calculado e expresso em valores percentuais. Essas análises foram efetuadas em ambiente MatLab® (Mathworks Inc., EUA) e Origin® (OriginLab Co., EUA).

Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP). O protocolo estatístico adotado foi análise univariada (ANOVA) para verificar diferenças entre as fases do estudo. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados e Discussão:

O tempo médio de esvaziamento gástrico (MGET) foi quantificado e comparado entre as fases do estudo. Na Fase I, o MGET foi de 114 ± 44 min. Após a administração de domperidona (Fase II) e prucaloprida (Fase III), os valores obtidos para o MGET foram 118 ± 35 min e 94 ± 25 min, respectivamente. Não foram observadas diferenças entre as fases do estudo. O coeficiente de variação (CV) calculado para as fases I, II e III foram, respectivamente, 39%, 29,7% e 26,5%. Os resultados mostraram que, a administração única e na dose preconizada na clínica, não foi suficiente para acelerar o esvaziamento gástrico nas condições avaliadas. O esvaziamento gástrico é um parâmetro fisiológico importante, que determina o tempo de retenção das substâncias ingeridas e pode ser influenciado por uma série de fatores incluindo o estado prandial, doenças e diversos fármacos^{2,3}. Portanto, avaliar essa função por meio de técnicas não-invasivas que permitem a obtenção de imagens, fornecem informações complementares para melhor compreender as interações entre a fisiologia e o comportamento de partículas ingeridas em diferentes segmentos do TGI. A BAC reúne algumas características que possibilitam sua utilização como um método alternativo às técnicas que necessitam do uso de radiofármacos.

Conclusões:

A BAC tem se caracterizado como uma técnica promissora para avaliar a ação de fármacos no trato gastrointestinal e pode contribuir para um melhor entendimento da fisiologia e de alterações induzidas por fármacos ou por distúrbios que afetam o trato gastrointestinal.

Referências bibliográficas

1. Quigley EMM. Gastric and small intestinal motility in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996; 25:113–45.
2. McLaughlin J. *Gastrointestinal physiology. Surgery*, 2009 vol. 27 (6) pp. 225-230.
3. Varum FJO, Merchant HA, Basit AW. Oral modified-release formulations in motion: the relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *Int J Pharm.* 2010; 395:26–36.
4. Ward N. The impact of intestinal failure on oral drug absorption: a review. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14:1045–51.
5. Tonini M, Cipollina L., Poluzzi E, et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol.* 2004; Ther., v.19, p.379–390.
6. Quigley EMM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2012; v.5, p. 23–30.
7. Emmanuel AV, Roy AJ, Nicholls TJ, Kamm MA. Prucalopride, a systemic enterokinetic, for the treatment of constipation, *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1347–1356.
8. Smout AJPM, Mundt MW. Gastrointestinal motility testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23: 287–298.
9. Américo MF, Marques RG, Zandona EA, et al. Validation of ACB in vitro and in vivo as a biomagnetic method for measuring stomach contraction. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22:1340-e374.

10. Teixeira MCB, Américo MF, Oliveira RB, Miranda JRA, Romeiro FG, Corá LA. Influence of Post-Transplant Immunosuppressive Therapy on Gastrointestinal Transit Using Biomagnetic Method: A Pilot Study. Dig Dis Sci, 2014.
11. Corá LA, Américo MF, Romeiro FG, et al. Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry. Eur J Pharm Biopharm 74:67-77, 2010.
12. 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.
13. Kushchevskaya NF. Use of ferromagnetic particles in medicine. Powder Metall. Metal Ceram. 2007; 36:668–72).
14. Podczek F, Newton JM, Yuen KH. The description of the gastrointestinal transit of pellets assessed by gama scintigraphy using statistical moments. Pharm Res. 1995; 12:376–379.