



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Leandro Bolognesi

Avaliação do tempo de trânsito esofágico
de formas farmacêuticas sólidas pela
Cintilografia e Biosusceptometria AC

Botucatu
2008



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Leandro Bolognesi

Avaliação do tempo de trânsito esofágico
de formas farmacêuticas sólidas pela
Cintilografia e Biosusceptometria AC

Dissertação apresentada ao Instituto
de Biociências, Câmpus de Botucatu,
UNESP, para obtenção do título de
Mestre no programa de PG em
Biologia Geral e Aplicada

Orientador: Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda

Botucatu
2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Bolognesi, Leandro.

Avaliação do tempo de trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas pela Cintilografia e Biosusceptometria AC. Leandro Bolognesi – Botucatu : [s.n.], 2008.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2008

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Assunto CAPES: 21000000

1. Biosusceptometria 2. Tecnologia farmacêutica

CDD 615.1

Palavras-chave: Biomagnetismo; Trânsito esofágico; Formas farmacêuticas sólidas.

AGRADECIMENTOS

Um trabalho desta magnitude nunca poderia ser concluído sem a prestímosa ajuda de um grande número de pessoas. Devo minha gratidão a todas elas pelas várias formas de colaboração para que ele pudesse ser finalizado. Gostaria de agradecer em particular ao meu orientador Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda e às minhas amigas Dra. Madileine Francely Américo e Dra. Luciana Aparecida Corá pela competência e compreensão, e com cujo conhecimento me pude enriquecer. É gratificante ter a ciência de que eles fizeram parte de meu trabalho e de minha formação como mestre.

Gostaria de agradecer em especial ao meu amor Marjorie do Val Ietsugu pelo suporte emocional, motivacional e intelectual, sem os quais seria incapaz de concluir meu trabalho. *“Amar é ganhar com a vitória do outro”*.

Agradeço à minha família, meu pai Clécio Tadeu Bolognesi, minha mãe Sandra Márcia Bolognesi e meu irmão Fernando César Bolognesi que, mesmo distantes, me conduziram ao cabo de mais uma etapa de minha vida. Obrigado por sempre me deixarem uma “luz acesa”. *“Superar a família exige pelo menos dez anos de afastamento; regressar a ela bastam 10 minutos de convívio”*.

Gostaria de agradecer penhoradamente aos meus amigos do laboratório, Murilo Stelzer, Uilian de Andreis, Paulo Roberto Fonseca Filho, Giovana Sousa Evangelista, Fabiano Carlos Paixão, Marcelo Rodrigues Agostinho Fernando Gomes Romeiro e Ednaldo Alexandre Zandona pela prestatividade e generosidade.

Gostaria de agradecer, ainda, à Dra. Beatriz Lotufo Griva e à Raquel Starling Assad de Camargo pela flexibilização de meus horários de serviço e pelos espaços que por elas me foram abertos para a execução de meu trabalho; a elas meu apreço e meu reconhecimento.

RESUMO

BOLOGNESI, L. **Avaliação do tempo de trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas pela Cintilografia e Biosusceptometria AC.** 2008. 44p. Dissertação Mestrado – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

A administração oral de fármacos é uma prática comum na terapia e as formas farmacêuticas sólidas são amplamente utilizadas. O conhecimento sobre o trânsito de cápsulas e comprimidos no trato gastrointestinal é incompleto. Desse modo, avaliar o trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas fornece um entendimento mais profundo sobre os mecanismos que desencadeiam a esofagite induzida por fármacos. Geralmente, os estudos de trânsito esofágico são realizados por meio da cintilografia, manometria e técnicas biomagnéticas, como o SQUID (Dispositivos Supercondutores de Interferência Quântica) e a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC). A BAC é uma técnica que merece destaque por suas características, acurácia dos resultados obtidos e versatilidade. O objetivo do trabalho foi investigar a influência do tipo e peso da forma farmacêutica no tempo de trânsito esofágico e na velocidade de transporte no esôfago, além de estabelecer parâmetros comparativos entre os métodos cintilográfico e biomagnético empregados, para validar a BAC no estudo de trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas. Cada um dos seis voluntários que participaram do estudo deglutiou com 50 ml de água cápsulas e comprimidos com 0,5, 0,8 e 1,0 gramas de ferrita, na cintilografia e na BAC. Para o estudo cintilográfico, a radiomarcagem das formas farmacêuticas foi feita com ^{99m}Tc . Os resultados obtidos mostraram que o tipo e o peso da forma farmacêutica não influenciaram significativamente o tempo de trânsito esofágico e a velocidade de transporte no esôfago, embora os resultados estatísticos apontem para uma variação significativa para um número maior de voluntários. Além disso, uma comparação entre as técnicas permitiu validar a BAC como um método biomagnético para avaliar o trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas. Em síntese, este trabalho fortaleceu a BAC como um método alternativo na pesquisa farmacêutica e no entendimento da esofagite induzida por fármacos, demonstrando seu potencial para avaliar o trânsito esofágico de cápsulas e comprimidos mais comumente utilizados na terapia, apesar das suas limitações, com a vantagem de ser livre de radiação e inócua aos voluntários.

Palavras-chave: Biomagnetismo, trânsito esofágico, formas farmacêuticas sólidas.

ABSTRACT

BOLOGNESI, L. **Evaluation of the esophageal transit time of solid dosage forms by Scintigraphy and AC Biosusceptometry.** 2008. 44p. Dissertação de Mestrado – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Oral administration is a common practice in drug therapy and the solid dosage forms are widely used. Knowledge about esophageal transit of tablets and capsules is incomplete since it has been reported a number of injuries related to drug-induced esophageal damage. Esophageal transit time may be evaluated by employing gamma-scintigraphy, manometry, and biomagnetic techniques as SQUID and AC Biosusceptometry (ACB). ACB is a non-invasive and radiation free technique which has enough versatility for a number of studies related to the gastrointestinal behavior of solid dosage forms. The aim of this work was to investigate the influence of different dosage forms (hard gelatin capsules and tablets) on the esophageal transit time and transport velocity in the esophagus upon to establish a comparison between the Scintigraphy and Biosusceptometry and to validate the ACB as a tool for esophageal transit studies. Six volunteers have participated in the study and they swallowed capsules and tablets with 0.5g, 0.8g and 1.0g of ferrite together 50 ml of water. For scintigraphic study, the dosage forms were labeled with ^{99m}Tc . The results showed that the parameters evaluated could not be significantly influenced by the different dosage forms administered. However, it could be observed that the results pointed out to a decrease in the transit time measured for dosage forms with lower weight. We have shown that ACB allowed investigating the influence of dosage forms parameters on the esophageal transit time in healthy volunteers with high spatiotemporal resolution. In summary, this study has allowed introducing the ACB as an alternative technique to investigate the esophageal transit of pharmaceutical dosage forms to understand the factors which could contribute to drug-induced esophageal damages.

Key words: Biomagnetism, esophageal transit, solid dosage forms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sensor magnético constituído por dois pares de bobinas de indução.....	18
Figura 2	Esquema de funcionamento do sensor magnético.....	19
Figura 3	Sistema de Biosusceptometria AC com multisensores.....	20
Figura 4	Posicionamento dos marcadores.....	22
Figura 5	Posicionamento dos sistemas de BAC.....	23
Figura 6	Posicionamento do voluntário em frente aos sistemas de BAC.....	24
Figura 7	Registros biomagnéticos de um voluntário – comprimidos.....	27
Figura 8	Registros cintilográficos de um voluntário – comprimidos.....	28
Figura 9	Registros biomagnéticos de um voluntário – cápsulas.....	29
Figura 10	Registros cintilográficos de um voluntário – cápsulas.....	30
Figura 11	Tempo de trânsito esofágico de comprimidos na cintilografia e na biosusceptometria.....	31
Figura 12	Tempo de trânsito esofágico de cápsulas na cintilografia e na biosusceptometria.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tempo de trânsito esofágico de cápsula e comprimido na cintilografia.....	33
Tabela 2	Tempo de trânsito esofágico de cápsula e comprimido na biosusceptometria..	33
Tabela 3	Velocidade de transporte (cm/s) de cápsulas e comprimidos de diferentes pesos no esôfago, analisada na cintilografia e na biosusceptometria.	34

SUMÁRIO

Índice de Figuras e Tabela

Resumo

Abstract

1. Introdução	08
2. Objetivos	15
3. Materiais e Métodos.....	16
3.1. Fundamentos Teóricos.....	16
3.2. Delineamento experimental.....	20
4. Resultados.....	26
5. Discussão.....	35
6. Conclusões	39
7. Referências Bibliográficas.....	40

1. INTRODUÇÃO

A administração oral de fármacos é uma prática comum e, apesar de apresentar algumas desvantagens, essa via é a preferida por oferecer maior comodidade e permitir o estabelecimento de esquemas terapêuticos fáceis de serem cumpridos pelos pacientes (JIVRAJ et al., 2000; SASTRY et al., 2000). Do ponto de vista tecnológico, as formas farmacêuticas sólidas como cápsulas e comprimidos, são amplamente utilizadas devido à relativa facilidade de obtenção, ao custo reduzido e à estabilidade (JIVRAJ et al., 2000; PEZZINI et al., 2007).

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas convencionais que podem ser obtidos por granulação ou compressão direta, sendo a escolha do método dependente das características do princípio ativo que será utilizado. A compressão direta consiste na mistura e compactação dos pós que, por sua vez, implica na redução do volume e no aumento da força mecânica, devido às interações entre as partículas (ANSEL et al., 2000). Caracteriza-se por ser um método simples e econômico, pois requer menos tempo para o preparo da formulação, visto que envolve um menor número de etapas e unidades operacionais (JIVRAJ et al., 2000).

Cápsulas são formas farmacêuticas sólidas onde uma ou mais substâncias medicinais ou inertes são acondicionadas em um invólucro à base de gelatina ou derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (OGURA et al., 1998; ANSEL et al., 2000). As cápsulas são bastante versáteis, possuem diversos tamanhos e podem ser preenchidas por uma grande variedade de produtos como grânulos, pós e péletes. São formas farmacêuticas comuns na administração oral de medicamentos e apresentam como vantagens, em relação aos comprimidos, o processo de fabricação mais simples e com um menor número de etapas envolvidas.

Ao administrar fármacos pela via oral, os parâmetros fisiológicos relacionados ao trato gastrointestinal humano devem ser considerados, pois influenciam diversos processos farmacêuticos (ROUGE et al., 1996). Dentre esses parâmetros, o trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas merece destaque, visto que determinadas disfunções motoras desse órgão podem elevar a incidência de esofagite induzida por fármacos (OSMANOGLU et al., 2004).

O esôfago normal é um tubo muscular oco, distensível, que se estende desde a faringe, na altura da cartilagem cricóide, até a junção gastroesofágica (LI et al., 1994). Seu comprimento varia de 23 a 26 cm no adulto e é composto por músculo estriado no terço superior, músculo liso no terço inferior e pelos dois tipos musculares no terço médio (MEYER et al., 1986). A atividade da musculatura estriada do esôfago está sob controle do centro da deglutição, no tronco cerebral, através do sistema nervoso autônomo parassimpático (MARIANI et al., 2004). Já a atividade da musculatura lisa esofágica é controlada pelo sistema nervoso entérico (plexos mioentérico e submucoso), através das fibras colinérgicas excitatórias e fibras não-colinérgicas inibitórias, mediadas pelos neurotransmissores óxido nítrico (NO) e peptídeo vasoativo intestinal (VIP) (HOBSON & AZIZ, 2007).

A fase esofágica compreende a última etapa do processo de deglutição: o esôfago, através de movimentos peristálticos e auxiliados pela gravidade, conduz alimentos sólidos e líquidos da faringe ao estômago (MARIANI et al., 2004). O ato da deglutição voluntária inicia uma atividade motora coordenada chamada de peristaltismo primário: a rápida contração da faringe provoca o relaxamento do esfíncter esofágico superior (EES) e transfere o bolo alimentar para o esôfago; a onda de contração peristáltica progride no sentido distal ao longo do corpo do órgão e provoca o relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI),

impulsionando o bolo para o estômago (DIAMANT, 1997). Após o reflexo da deglutição, o EEI se fecha para prevenir o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago (SIFRIM et al., 1995). Ao término do peristaltismo primário, origina-se o peristaltismo secundário, caracterizado por uma contração progressiva no corpo do esôfago para limpeza de resíduos que não foram eliminados pelo peristaltismo primário (DIAMANT, 1997). Então, a peristalse normal é o resultado de uma seqüência de inibição e excitação do músculo esofágico, sendo que a interação desses dois mecanismos determina a velocidade de propagação e a amplitude das contrações (SIFRIM & JANSSENS, 1995). Desse modo, qualquer alteração na peristalse terá como conseqüência o prolongamento do tempo de trânsito esofágico (TTE). O retardamento no trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas pode resultar em um atraso ou redução na absorção do fármaco ou, ainda, em ulceração localizada na mucosa esofágica (CHANNER & VIRJEE, 1985).

A esofagite induzida por fármacos está associada ao tratamento prolongado com formas farmacêuticas administradas oralmente, principalmente com antibióticos e antiinflamatórios. O dano na mucosa esofágica pode ocorrer quando a forma farmacêutica se adere à parede do órgão e, à medida que absorve água, inicia sua desintegração liberando o fármaco localmente e em alta concentração (PERKINS et al., 1999). A porção distal do esôfago é a região mais comumente afetada, possivelmente refletindo a perda da força peristáltica nesta área (PERKINS et al., 1999). Nos casos mais graves, a evolução da esofagite resulta na perfuração da parede esofágica com conseqüente hemorragia, podendo levar a óbito. morte do paciente (OSMANOGLU et al., 2004).

Além disso, o comprometimento natural da motilidade esofágica durante o envelhecimento predispõe os indivíduos idosos à esofagite induzida por fármacos. Ademais, o

aumento da expectativa de vida eleva o consumo de produtos farmacêuticos e, por conseguinte, a probabilidade de aderência das formas farmacêuticas na mucosa esofágica (PERKINS et al, 2001).

Outro fator de risco importante para esofagite induzida por fármacos é a característica da forma farmacêutica, incluindo o tamanho, a forma e o revestimento (PERKINS et al. 2008). Perkins et al. (2001) demonstraram que estes parâmetros farmacêuticos podem ser controlados para minimizar o contato das formas farmacêuticas com a mucosa esofágica, e concluíram que formulações que possibilitam um trânsito esofágico mais rápido apresentam menor risco de adesão ao órgão.

Assim, tendo em vista a importância do diagnóstico e terapia das doenças que comprometem a função motora normal do esôfago, bem como o estudo do transporte das formas farmacêuticas sólidas ao longo do órgão, diversos métodos são empregados para uma avaliação clínica da fisiologia e fisiopatologia. Dentre esses métodos destacam-se a esofagografia baritada, a esofagogastrosopia, a manometria esofágica e a cintilografia. No entanto, cada um desses métodos apresenta limitações ou desvantagens significativas (TAILLEFER et al., 1990).

A esofagografia baritada é uma técnica de baixa sensibilidade, cujos resultados são baseados em interpretações subjetivas e não quantitativas. Além disso, é necessário a utilização de doses elevadas de radiação ionizante (TAILLEFER et al., 1990). A esofagogastrosopia e a manometria esofágica não utilizam radiação ionizante, no entanto, são técnicas muito invasivas, pois a introdução de um cateter via oral provoca grande desconforto, tornando-as técnicas pouco toleradas pelo paciente. Ademais, a própria intubação simula uma condição não fisiológica, podendo, por si só, alterar a motilidade do esôfago (TAILLEFER et

al., 1990). Estas técnicas avaliam a motilidade, porém não fornecem informações sobre o trânsito esofágico.

A cintilografia de trânsito esofágico consagrou-se como padrão-ouro na investigação de distúrbios de motilidade do esôfago, em substituição da técnica manométrica. Taillefer et al. (1990), em um estudo comparativo entre a cintilografia de trânsito e a manometria esofágica, afirmaram que a cintilografia tem mais sensibilidade e especificidade que a manometria. Blackwell et al. (1983), em um estudo de trânsito pelo método cintilográfico para a detecção de dismotilidade esofágica, concluíram que a cintilografia era tão sensível quanto à manométrica. Assim sendo, a Cintilografia de trânsito esofágico é um procedimento seguro, não invasivo, bem tolerado pelos pacientes, fácil e rápido para ser realizado (TAILLEFER et al., 1990). Além de uma avaliação visual da propulsão esofágica de um alimento ou de uma forma farmacêutica sólida deglutida, essa técnica possibilita o estudo da cinética do transporte para o estômago, por meio de uma análise quantitativa dos dados (BAULIEU et al., 1996; POWSNER & POWSNER, 1998; THRALL & ZIESSMAN, 2003). No entanto, apesar de utilizar pequenas doses, a cintilografia expõe pacientes, funcionários e voluntários à radiação ionizante. Além disso, o custo das gama-câmaras e a carência de padronização de um único protocolo de aquisição, frente aos diferentes procedimentos que podem ser usados para realizarem e analisarem o trânsito esofágico são as principais desvantagens desse método (MAURER & PARKMAN, 2006).

A implementação de métodos fundamentados no Biomagnetismo para monitorar de maneira não invasiva formas farmacêuticas sólidas constitui, atualmente, uma alternativa à medicina nuclear para a pesquisa farmacêutica (CORÁ et al., 2008a). Esses sensores magnéticos são capazes de medir os campos magnéticos resultantes da atividade elétrica

associada aos movimentos dos íons ou dos materiais magnéticos em resposta a um campo magnético aplicado externamente (WILLIAMSON & KAUFMAN, 1981). Os materiais magnéticos, quando empregados em medidas biomédicas, são agrupados em traçadores ou marcadores magnéticos, de acordo com a sua forma de apresentação. Os traçadores magnéticos são definidos como partículas do material magnético dispersas em um meio, enquanto nos marcadores as partículas estão contidas em uma forma farmacêutica sólida (AMÉRICO et al., 2008). Geralmente, as ferritas e magnetitas são materiais magnéticos muito utilizados por serem inertes e inócuos ao indivíduo (BAHADUR & GIRI, 2003). Dentre as técnicas que utilizam esses princípios, destacam-se: os Dispositivos Supercondutores de Interferência Quântica (SQUID), os Sensores Anisotrópicos Magneto-resistivos (AMR) e a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC).

Empregando-se o SQUID é possível determinar a localização, a orientação e a evolução temporal do marcador magnético, com informações sobre o tempo de trânsito esofágico de uma forma farmacêutica (OSMANOGLU et al., 2004). Por ser um método altamente sensível, o SQUID tem como principal desvantagem o alto custo de manutenção e a necessidade de um ambiente magneticamente blindado.

A BAC utiliza bobinas de indução para registrar a variação temporal do fluxo magnético obtida como resposta de um material ferromagnético. Esse material tem como principal característica uma alta susceptibilidade magnética (χ) e, por isso, produz uma resposta intensa quando um campo magnético é aplicado ao meio biológico (CORÁ et al., 2005). Além de ser um método não invasivo, exhibe uma alta relação sinal/ruído, um baixo custo de implementação e não requer o uso de radiação ionizante.

A BAC é constituída por um conjunto de sensores que apresentam dois pares de bobinas de indução separadas por uma linha de base fixa, sendo cada par de bobinas composto por uma bobina de excitação e uma bobina de detecção. Esse sistema constituído por um único sensor foi utilizado para monitorar traçadores magnéticos no trato gastrintestinal e determinar o tempo de trânsito orocecal (BAFFA et al., 1995; OLIVEIRA et al., 1996), o esvaziamento gástrico (MIRANDA et al., 1992), a atividade de contração gástrica em humanos (MIRANDA et al., 1997) e em cães (MORAES et al., 2003), o tempo de trânsito esofágico (DAGHASTANLI et al., 1998) e faringiano (MIQUELIN et al., 2001).

O constante aperfeiçoamento desse método permitiu implementar um sistema com multisensores, cuja finalidade foi aumentar a resolução espacial e a sensibilidade para aplicações farmacêuticas (CORÁ, 2008b). Esse sistema possui um par de bobinas de excitação e sete pares de bobinas de detecção para aquisição dos sinais em pontos distintos (CORÁ et al., 2005) e foi fundamental para avaliar diferentes processos farmacêuticos em comprimidos e cápsulas (CORÁ et al., 2003, 2006a, 2006b, 2008c), além de possibilitar uma análise mais acurada dos parâmetros motores do trato gastrintestinal humano (ROMEIRO et al., 2006; AMÉRICO et al., 2007).

Considerando a incidência de efeitos adversos relacionados à administração oral de formas farmacêuticas sólidas, especialmente a esofagite induzida por fármacos, torna-se imperativo dispor de técnicas não-invasivas para avaliar o trânsito esofágico. Nesse sentido, esse trabalho teve como objetivo principal avaliar o trânsito esofágico de comprimidos e cápsulas empregando a cintilografia e a Biosusceptometria AC.

2. OBJETIVOS

Utilizando a Cintilografia e a técnica biomagnética de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) objetivou-se:

- Avaliar a influência de duas formas farmacêuticas (cápsulas e comprimidos) no tempo de trânsito esofágico e na velocidade de transporte no esôfago;
- Avaliar a influência do peso das formas farmacêuticas no trânsito esofágico;
- Obter parâmetros comparativos entre as duas metodologias empregadas, para validar a BAC para esse tipo de estudo, através da confrontação de resultados com a Cintilografia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1.1. Cintilografia

A medicina nuclear é um ramo da medicina no qual são administradas substâncias radioativas que atuam como traçadores para processos fisiológicos específicos, a fim de diagnóstico ou terapia dos pacientes. O radionuclídeo comumente utilizado no diagnóstico é o tecnécio-99m (^{99m}Tc), com fotopico de 140 KeV (BADAWI, 2001). A letra m sobscrita significa metaestável, indicando que o radionuclídeo apresenta o seu núcleo excitado por um período de tempo considerável ($>10^{-12}\text{s}$) antes de emitir raios γ ou sofrer conversão interna (POWSNER & POWSNER, 1998).

O aparelho de gama-câmara é amplamente utilizado na medicina nuclear (BADAWI, 2001), e é o responsável por captar essa radiação γ e posteriormente transformá-la em imagem. As aquisições de imagens pela gama-câmara são classificadas como planares, incluindo as estáticas e dinâmicas, e tomográficas. Utilizam-se as aquisições dinâmicas quando se quer avaliar a rápida distribuição de um radionuclídeo. Dessa forma, são adquiridas imagens seqüenciais de uma mesma região, determinando-se quantas fotos serão obtidas e qual será o tempo de duração de cada foto. Pode-se, ainda, somar todas essas fotos e assisti-las como um vídeo (POWSNER & POWSNER, 1998).

As imagens obtidas pela gama-câmara podem ser avaliadas quantitativamente, através de computadores, independente do tipo de aquisição. Para isso, desenham-se regiões de interesse (ROIs) sobre o que se quer avaliar na imagem e, dessa forma, mede-se o número médio de contagem num determinado grupo de pixels contínuos (SARIDIN et al., 2007). Quando a análise de ROIs é feita em aquisições dinâmicas, tem-se a

possibilidade de avaliar, no tempo, a distribuição do radionuclídeo nessa região de interesse, através de curvas de radioatividade em função do tempo.

3.1.2. Biosusceptometria de Corrente Alternada

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é empregada para detectar sinais magnéticos com finalidades biológicas. Essa técnica utiliza bobinas de indução para registrar a variação temporal do fluxo magnético obtida como resposta de um material ferromagnético. Esse material tem como principal característica uma alta susceptibilidade magnética (χ) e, por isso, produz uma resposta intensa quando um campo magnético é aplicado ao meio biológico.

Os materiais magnéticos, quando empregados em medidas biomédicas, são agrupados em traçadores ou marcadores magnéticos, de acordo com a sua forma de apresentação. Os traçadores magnéticos são definidos como partículas do material magnético dispersas em um meio, enquanto nos marcadores as partículas estão contidas em uma forma farmacêutica sólida (AMÉRICO, 2008). Geralmente, as ferritas e magnetitas são materiais magnéticos muito utilizados por serem inertes e inócuos ao indivíduo (BAHADUR & GIRI, 2003).

Essencialmente, a BAC é constituída por um conjunto de sensores que apresentam dois pares de bobinas de indução separadas por uma linha de base fixa, sendo cada par de bobinas composto por uma bobina de excitação e uma bobina de detecção (Fig. 1).

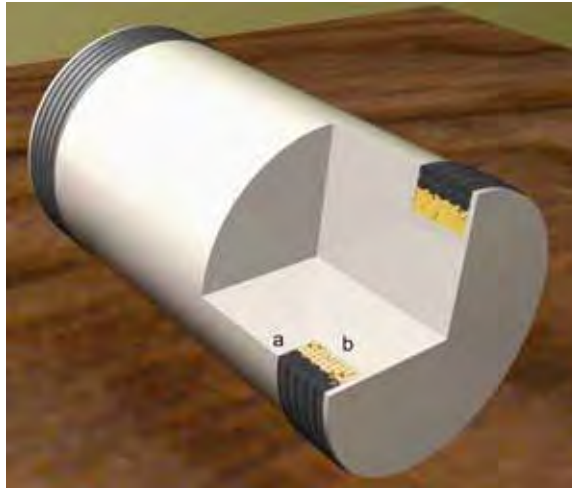


Figura 1. Sensor magnético constituído por dois pares de bobinas de indução. (a) Bobina de excitação externa e (b) bobina de detecção interna.

Essas bobinas de detecção estão arranjadas em uma configuração gradiométrica de primeira-ordem e dispostas em um arranjo coaxial, ou seja, a bobina de excitação é externa, enquanto a bobina de detecção é interna. Essa configuração consiste no uso de duas bobinas em série, enroladas em sentidos contrários, de modo que, os fluxos magnéticos concatenados em cada bobina sejam subtraídos, eliminando os ruídos ambientais e tornando-as mais sensíveis (MIRANDA et al., 1992).

Portanto, o sensor é montado como um transformador duplo de fluxo magnético, com núcleo de ar, sendo que o par de bobinas (excitação/ detecção) localizado mais distante do material magnético atua como transformador de referência e o par mais próximo do material como transformador de medida (Fig. 2). A bobina de excitação induz fluxo magnético na bobina de detecção e, ao aproximar esse par do material magnético, ocorre um desbalanceamento na voltagem. Desse modo, a diferença de fluxo magnético entre as bobinas de detecção pode ser monitorado. O sinal detectado depende da área das bobinas de detecção, do número de voltas, da frequência de excitação, da intensidade do

campo magnético aplicado, da quantidade de material magnético e da distância entre o sensor e o material.



Figura 2. Esquema de funcionamento do sensor magnético. A bobina de excitação induz fluxo magnético na bobina de detecção que ao ser aproximada do material magnético promove um desbalanceamento no fluxo magnético entre as bobinas, permitindo seu monitoramento.

Estes conceitos foram utilizados no desenvolvimento de um sistema de Biosusceptometria AC com multisensores, cuja finalidade foi aumentar a resolução espacial e a sensibilidade para aplicações farmacêuticas. O sistema com multisensores possui um par de bobinas de excitação e sete pares de bobinas de detecção para aquisição dos sinais em pontos distintos (Fig. 3). Além da resolução espacial, o sistema com multisensores também proporcionou um aumento na sensibilidade.

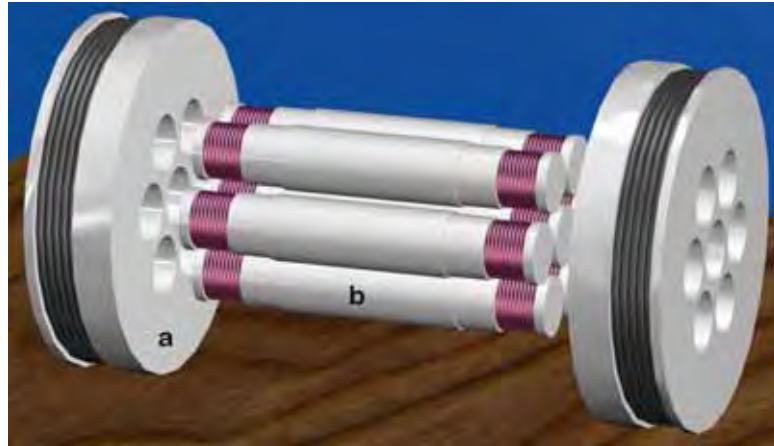


Figura 3. Sistema de Biosusceptometria AC com multisensores mostrando o par de bobinas de excitação (a) e os sete pares de bobinas de detecção (b).

3.2. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O protocolo experimental utilizado neste trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) humana da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – Universidade Estadual Paulista (UNESP). As medidas cintilográficas foram realizadas no Setor Técnico de Medicina Nuclear da FMB – UNESP. Enquanto que as medidas biomagnéticas foram adquiridas no Laboratório de Biomagnetismo do Instituto de Biociências de Botucatu (IBB) – UNESP.

3.2.1. Voluntários

Participaram deste estudo seis indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idade entre 25 e 45 anos, saudáveis, sem história de doenças gastrintestinais ou cirurgias abdominais, e que não estavam fazendo uso regular de nenhuma medicação.

3.2.2. Formas Farmacêuticas Sólidas

3.2.2.1. Cápsulas

Foram utilizadas cápsulas de gelatina dura (Capsugel[®], Brasil) de tamanho número 0, medindo 25 mm de comprimento por 7,3 mm de largura, preenchidas com 0,50 g, 0,80 g, 1,00 g de ferrita (Fe_2MnO_4 , $\phi \leq 53\mu\text{m}$ e 0,20 g de celulose microcristalina (Microcel[®], Blanver, Brasil).

3.2.2.2. Comprimidos

Comprimidos oblongos, medindo 16,2 mm de comprimento por 8,1 mm de largura, foram obtidos por compressão direta de 0,50 g, 0,80 g, 1,0 g de ferrita e 0,30 g de celulose microcristalina, e foram revestidos por uma solução de polímero pH-independente (Opadry TM[®], Colorcon, Brasil).

3.2.3. Aquisição dos sinais

3.2.3.1 Sinais cintilográficos

Utilizou-se a gama-câmara da marca SIEMENS, Integrated ORBITER[™] Gama camera System (ORBITER System), constituída de uma cabeça, com campo circular, colimador paralelo de alta resolução (Hi-Res) e FOV (*field of view*) de 42,5 cm.

Para cada medida, foram adquiridas 500 fotos com frequência de aquisição de 10 Hz, em matriz com formato 64 x 64 pixels. Dois marcadores contendo ^{99m}Tc foram

posicionados 5 cm à direita da linha média dos voluntários, um na altura da fúrcula esternal e o outro na altura do processo xifóide, atuando como referências para a localização do esôfago e para comparações entre as técnicas (Fig. 4).

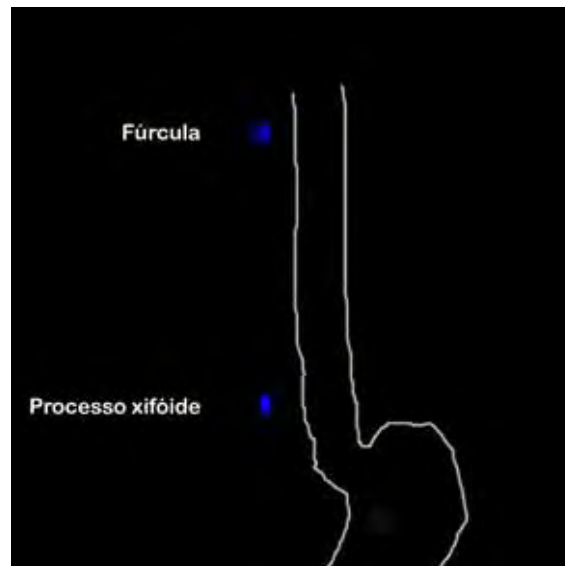


Figura 4. Posicionamento dos marcadores (azul) na projeção da fúrcula e na altura do processo xifóide.

A radiomarcagem dos comprimidos foi realizada através de um pequeno orifício feito com uma agulha na superfície da forma farmacêutica, com subsequente adição de 21 μ Ci de tecnécio obtido do gerador de molibdênio previamente eluído. Em seguida, esse orifício contendo o radiotraçador foi vedado com resina. A radiomarcagem das cápsulas foi realizada perfurando a forma farmacêutica com uma agulha de insulina e subsequente injeção de 1 mCi de tecnécio obtido do gerador de molibdênio previamente eluído.

Os voluntários foram orientados a permanecer em posição ortostática de frente para o colimador da gama-câmara e cada um realizou seis deglutições, uma para cada forma farmacêutica (três comprimidos e três cápsulas radiomarcadas) com 50 ml de água. Cada medida teve duração total de 20 segundos, com uma aquisição basal inicial de 2 segundos antes do início de cada deglutição.

Os dados cintilográficos foram coletados em um dos terminais da gama-câmara e armazenados em formato *DICOM* e posteriormente os arquivos foram exportados para outro computador e convertidos ao formato *ASCII*. Os dados foram analisados em ambiente MatLab[®] (Mathworks Inc., EUA) e quantificados utilizando-se o software Origin[®] (OriginLab Corporation, EUA).

3.2.3.2. Sinais biomagnéticos

Para as medias magnéticas foram utilizados dois sistemas de BAC: um sistema de único sensor, que possui 15 cm de linha de base e 3,5 cm de diâmetro, posicionado na região correspondente à fúrcula e um sistema com sete sensores que possui diâmetro total de aproximadamente 11 cm e linha de base medindo 15 cm, sendo que cada bobina detectora apresenta diâmetro de 3,5 cm. O sistema de BAC multi-sensores e o sensor único foram posicionados de acordo com as mesmas referências anatômicas externas citadas para a cintilografia (Fig. 5).

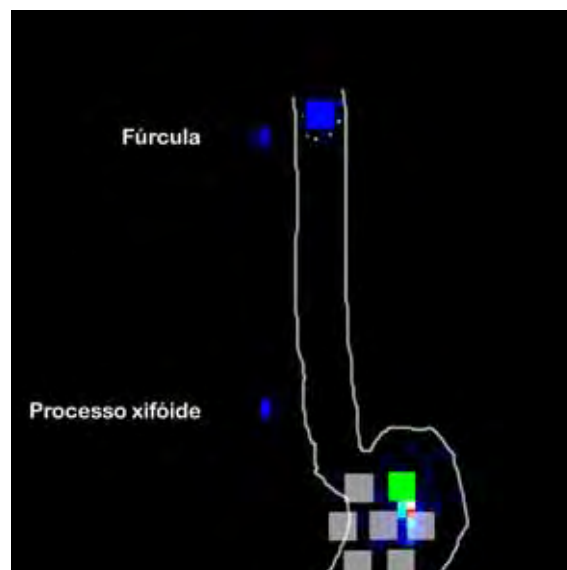


Figura 5. Posicionamento dos sistemas de BAC: em azul, sistema de único sensor na fúrcula e em verde e cinza, sistema de multi-sensores na região gástrica.

Os voluntários foram orientados a permanecer em posição ortostática, em frente ao sistema de BAC durante as sessões de medidas (Fig. 6). Foi realizada uma aquisição basal de 2 segundos antes da ingestão das formas farmacêuticas sólidas. Os voluntários ingeriram 6 formas farmacêuticas com 50 ml de água, sendo 3 cápsulas e 3 comprimidos que diferiram entre si pela quantidade de ferrita em sua constituição. Os sinais foram adquiridos durante 20 s, com uma frequência de aquisição de 200 Hz com auxílio de uma placa A/D de 16 bits (PCI-MIO-16XE-10, National Instruments Inc., EUA) e armazenados, em um computador, em formato *ASCII* para posterior análise. Foram, ainda, utilizados sete amplificadores sensíveis à fase Lock-in (Stanford Research Systems, EUA).

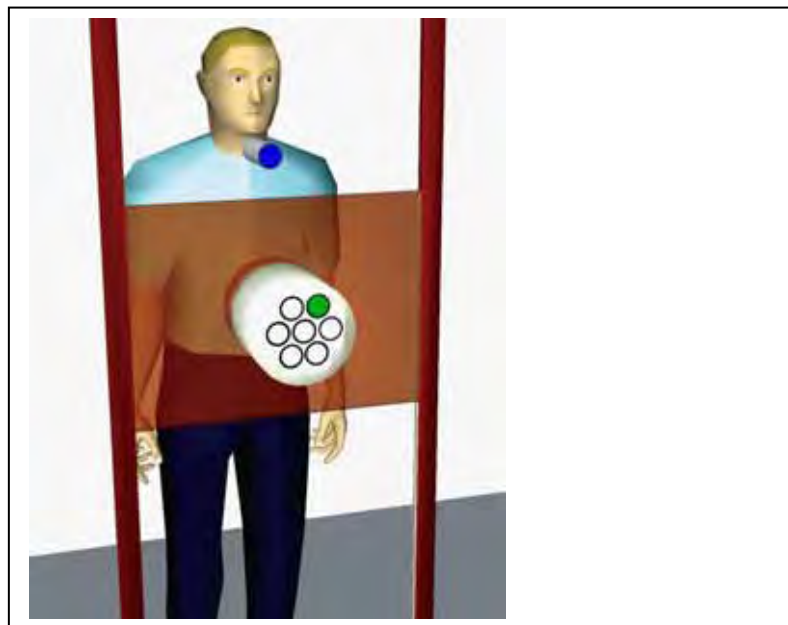


Figura 6. Posicionamento do voluntário em frente aos sistemas de BAC.

3.2.4. Análise dos dados

Nas medidas cintilográficas foram desenhadas duas regiões de interesse (ROI), sendo uma delas na fúrcula e a outra na projeção do estômago proximal, para obter as curvas de contagem em função do tempo. A diferença temporal dos máximos de contagens dessas ROIs foi a medida cintilográfica do tempo de trânsito esofágico (TTE).

Os sinais magnéticos adquiridos como intensidade em função do tempo foram projetados seguindo as mesmas referências anatômicas selecionadas nas medidas cintilográficas. A diferença temporal entre as intensidades máximas registradas pelos dois sistemas de BAC foi a medida do TTE do método biomagnético. A função *Voigt* (Origin[®]) foi sobreposta aos sinais magnéticos e cintilográficos para obter os perfis do trânsito das formas farmacêuticas sólidas e quantificar os parâmetros definidos a seguir.

Foram quantificados dois parâmetros: o TTE, definido como o tempo decorrido, em segundos, para a forma farmacêutica ser transportada do esfíncter esofágico superior (fúrcula) até a região de projeção do estômago proximal; e a velocidade de transporte, em cm/s, que foi determinada pela medida entre a distância percorrida (cm) da fúrcula até o estômago proximal no intervalo de tempo t (s).

O protocolo estatístico adotado foi o teste t-Student independente para determinar a significância das diferenças entre os valores médios obtidos para os TTEs. Apenas valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes, embora todos os valores obtidos tenham sido apresentados. Uma análise univariada (ANOVA) foi conduzida para analisar os três pesos de comprimido e cápsula (0,5, 0,8, 1,0 g) e as médias comparadas pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade, por meio de programa Origin[®].

4. RESULTADOS

As figuras 7, 8, 9 e 10 mostram as curvas cintilográficas e biomagnéticas. A contagem de radioatividade nas duas regiões mostrou dois picos positivos claramente definidos (Fig. 8 e 10). O primeiro pico máximo (em azul) foi devido à passagem da forma farmacêutica pela fúrcula e o segundo (em verde) pelo estômago proximal. As voltagens produzidas pelos dois sistemas de BAC devido à presença da forma farmacêutica magnética são mostradas nas figuras 7 e 9. A passagem da forma farmacêutica em frente aos sensores posicionados na fúrcula e no estômago proximal também produziu dois picos positivos (azul e verde, respectivamente).

A figura 7 mostra os registros das medidas com os sistemas de BAC de um voluntário, para comprimidos com quantidades diferentes de ferrita.

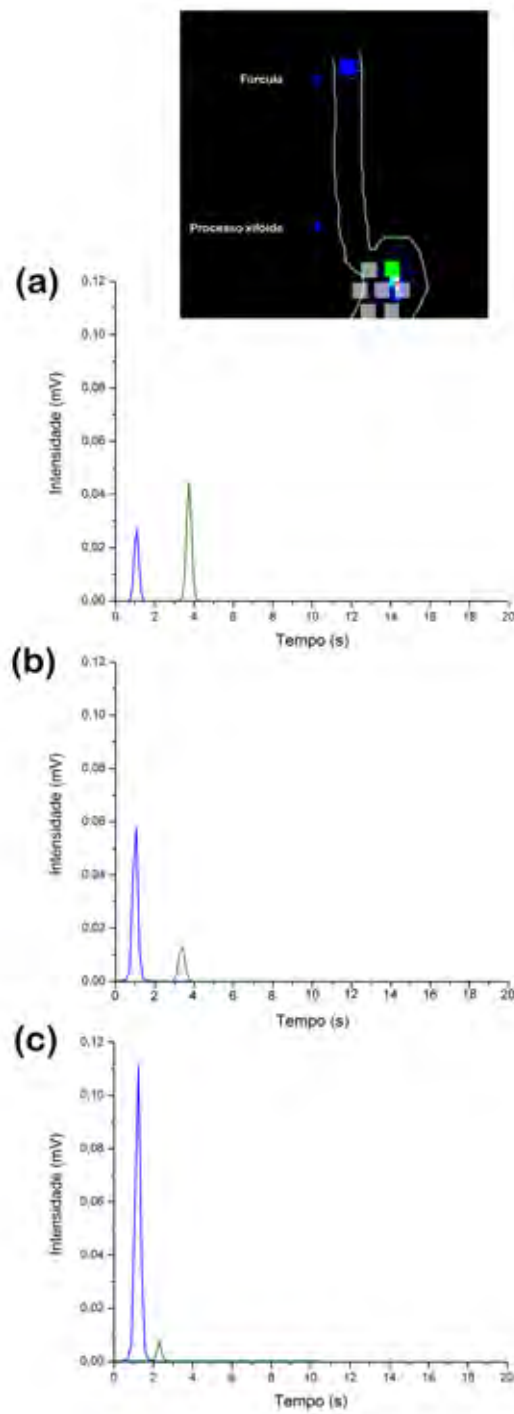


Figura 7. Registros biomagnéticos de um voluntário: **(a)**, comprimido com 0,5 g de ferrita; **(b)**, comprimido com 0,8 g de ferrita; **(c)**, comprimido com 1,0 g de ferrita.

A figura 8 mostra os registros cintilográficos de um voluntário, para comprimidos com quantidades diferentes de ferrita.

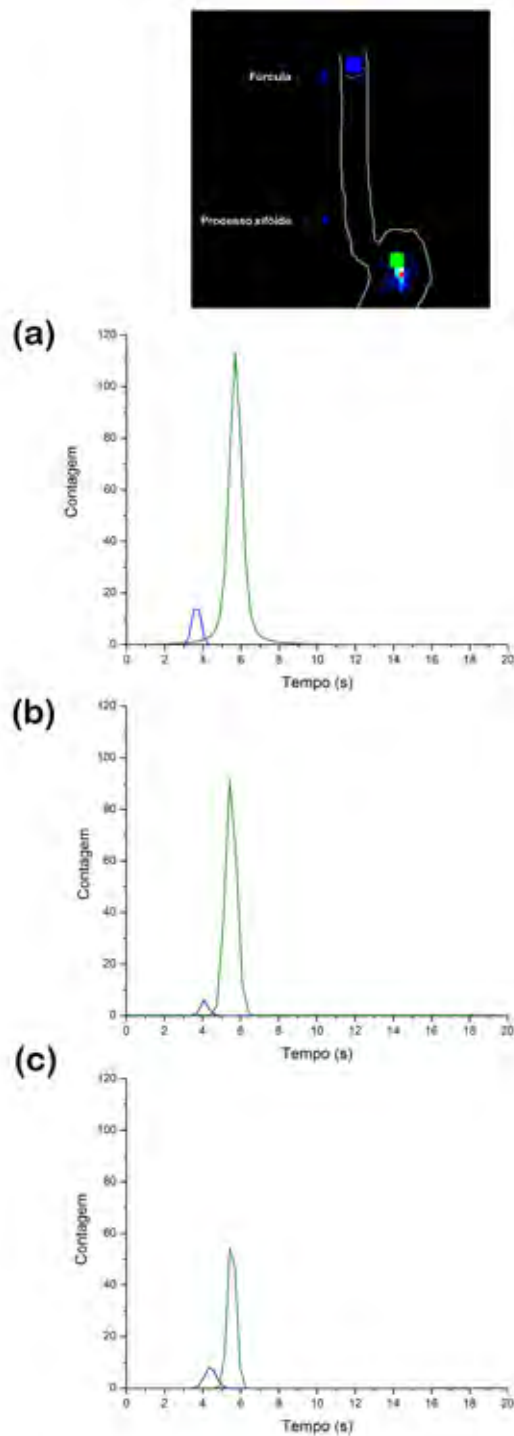


Figura 8. Registros cintilográficos de um voluntário: (a), comprimido com 0,5 g de ferrita; (b), comprimido com 0,8 g de ferrita; (c), comprimido com 1 g de ferrita.

A figura 9 mostra os registros das medidas com os sistemas de BAC de um voluntário, para cápsulas com quantidades diferentes de ferrita.

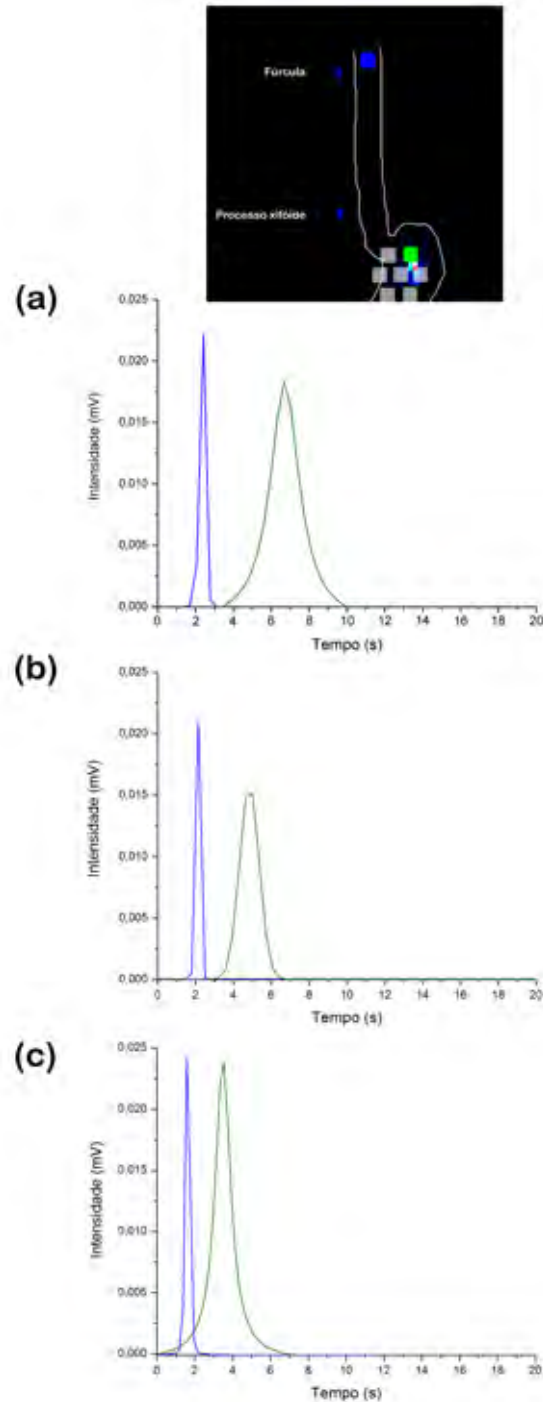


Figura 9. Registros biomagnéticos de um voluntário: **(a)**, cápsula com 0,5 g de ferrita; **(b)**, cápsula com 0,8 g de ferrita; **(c)**, cápsula com 1,0 g de ferrita.

A figura 10 mostra os registros cintilográficos de um voluntário, para cápsulas com quantidades diferentes de ferrita.

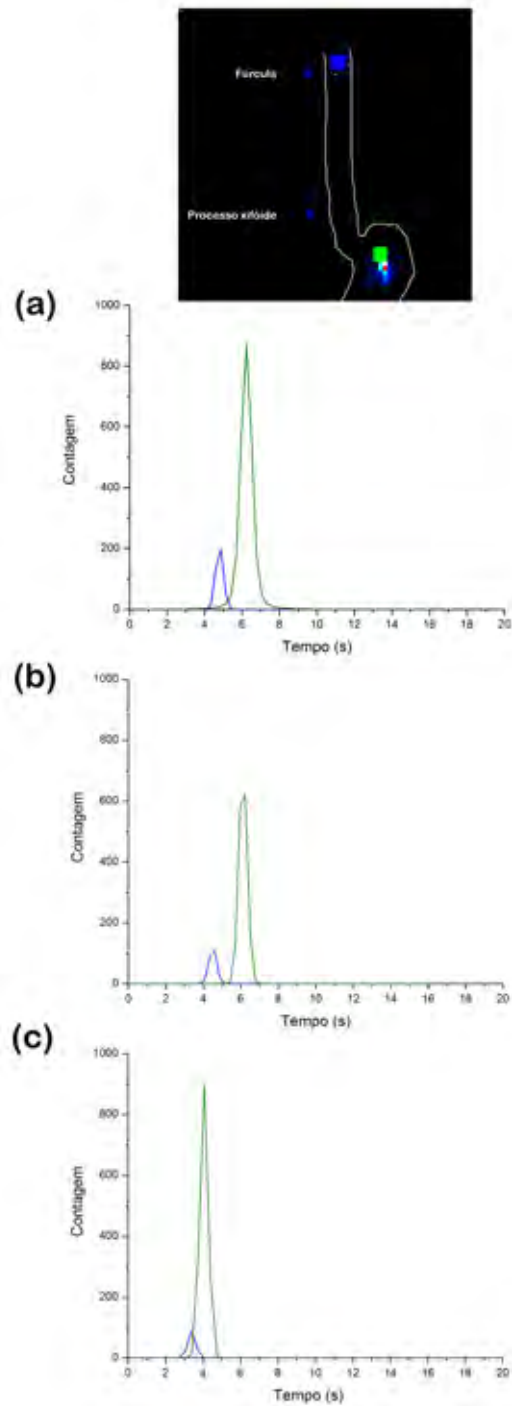


Figura 10. Registros cintilográficos de um voluntário: (a) cápsula com 0,5 g de ferrita; (b) cápsula com 0,8 g de ferrita; (c) cápsula com 1,0 g de ferrita.

Não foi observada variação significativa entre as médias do TTE dos comprimidos em função da quantidade de ferrita, tanto na cintilografia ($p=0,18$) como na biosusceptometria ($p=0,17$) (Fig. 11).

Também em ambas as técnicas, as médias do TTE das cápsulas não variaram significativamente ($p=0,43$, na cintilografia; $p=0,14$, na biosusceptometria) em função da quantidade de ferrita (Fig. 12).

Comparando a biosusceptometria com a cintilografia, os tempos de trânsito médios das duas formas farmacêuticas não apresentaram diferença significativa para todos os pesos investigados ($p>0,8$ para comprimidos; $p>1$ para cápsulas) (Fig. 11 e 12).

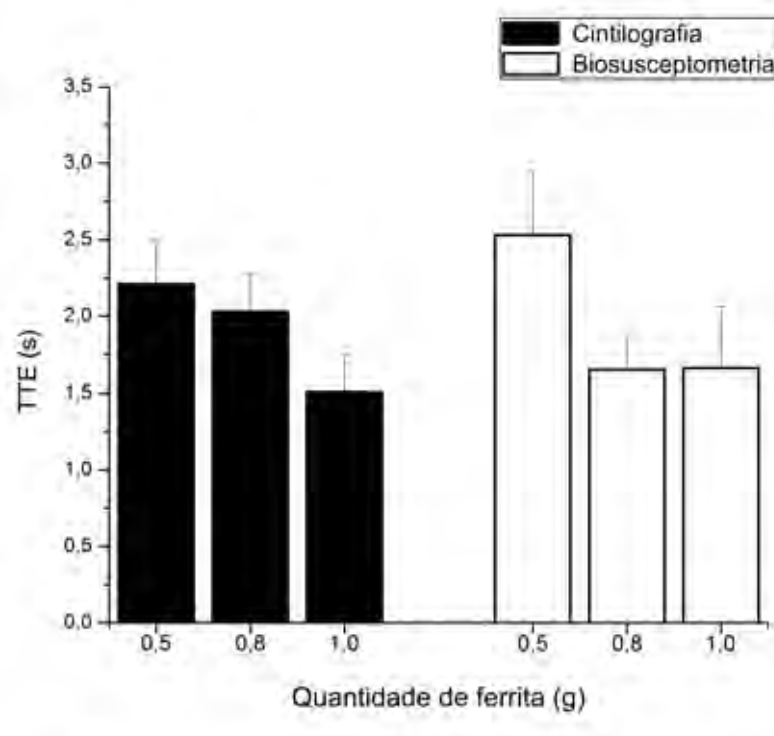


Figura 11. Tempo de trânsito esofágico de comprimidos com quantidades diferentes de ferrita, na cintilografia e na biosusceptometria.

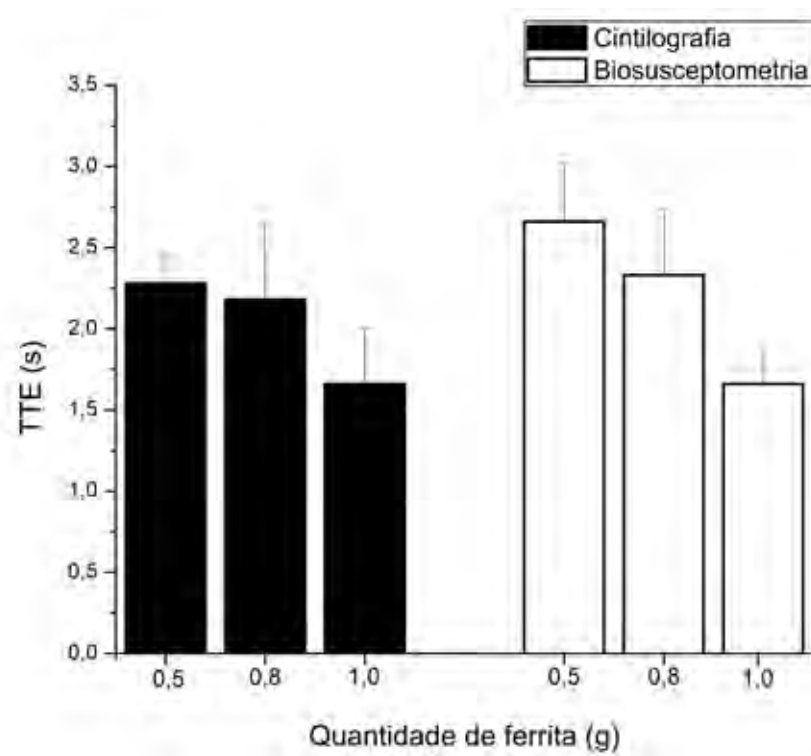


Figura 12. Tempo de trânsito esofágico de cápsulas com quantidades diferentes de ferrita, na cintilografia e na biosusceptometria.

Comparando comprimido e cápsula, observou-se que o tipo de forma farmacêutica não influenciou o TTE para todos os pesos investigados, tanto na cintilografia ($p > 0,7$) como na biosusceptometria ($p > 0,1$) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Tempo de trânsito esofágico de cápsula e comprimido com diferentes quantidades de ferrita, na cintilografia

Cintilografia						
Voluntários	0,5g		0,8g		1g	
	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula
1	1,8	2,3	1,5	2,0	1,1	1,8
2	2,0	2,2	1,6	2,0	1,1	1,4
3	1,1	3,0	3,0	4,5	2,6	3,3
4	3,0	1,8	2,6	1,5	1,8	1,1
5	2,6	2,5	1,8	1,7	1,4	1,2
6	2,8	1,9	1,7	1,4	1,1	1,2
Média	2,2	2,3	2,0	2,1	1,5	1,7
Erro padrão	0,3	0,2	0,2	0,5	0,2	0,3

Tabela 2. Tempo de trânsito esofágico de cápsula e comprimido com quantidades diferentes de ferrita, na biosusceptometria.

Biosusceptometria						
Voluntários	0,5g		0,8g		1g	
	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula
1	0,7	1,6	2,7	1,0	0,7	1,9
2	2,7	3,2	0,4	2,8	1,1	1,6
3	2,0	2,5	2,7	3,0	0,7	2,5
4	3,3	2,9	0,4	2,5	2,0	1,1
5	3,2	4,0	2,7	3,5	3,5	1,8
6	3,3	1,8	0,4	1,2	1,3	1,1
Média	2,5	2,7	1,7	2,3	1,6	1,7
Erro padrão	0,4	0,4	0,2	0,4	0,4	0,2

Outra análise comparativa mostrou que a velocidade de transporte de cápsulas e comprimidos no esôfago não foi dependente do peso da forma farmacêutica, em ambas as técnicas (Tabela 3).

Tabela 3. Velocidade de transporte (cm/s) de cápsulas e comprimidos de diferentes pesos no esôfago, analisada na cintilografia e na biosusceptometria. Os valores são dados em média \pm EP.

Peso (g)	Cintilografia		BAC	
	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula
0,5	11,2 \pm 1,66	9,8 \pm 1,04	12,16 \pm 4,40	9,5 \pm 1,70
0,8	11,2 \pm 1,60	11,6 \pm 2,03	15,15 \pm 2,34	12,4 \pm 3,30
1,0	16,7 \pm 2,53	14,7 \pm 2,55	15,63 \pm 3,90	17,8 \pm 2,20

5. DISCUSSÃO

A esofagite induzida por fármacos ocorre quando há adesão da forma farmacêutica administrada oralmente no esôfago, e pode ser causada por uma variedade de medicamentos. A princípio, acreditava-se que o dano na mucosa esofágica era limitado a pacientes com distúrbios de motilidade gastrointestinal, mas hoje se sabe que este fenômeno também acomete indivíduos sem disfunção de deglutição (OSMANOGLU et al., 2004). A maioria dos pacientes com esofagite induzida por fármacos não apresenta anormalidade de trânsito esofágico, e doença esofágica prévia não é pré-requisito para o desenvolvimento da patologia (KIKENDALL et al., 1983). A compressão fisiológica do terço superior do esôfago pelo ramo do brônquio esquerdo principal, pelo arco aórtico e pelo átrio esquerdo é considerada por alguns estudos um dos fatores que predispõe o indivíduo à esofagite induzida por fármacos (OSMANOGLU et al., 2004).

O trabalho mostrou que o tipo de forma farmacêutica não influenciou o TTE, tanto na cintilografia como na biosusceptometria. O TTE de cápsulas e comprimidos com quantidades iguais de ferrita não variou significativamente em ambas as técnicas, indicando que a biosusceptometria é uma alternativa ao método cintilográfico. Além disso, uma comparação entre as cápsulas com quantidades diferentes de ferrita mostrou que o TTE não foi influenciado significativamente pelo peso da forma farmacêutica, na cintilografia e na técnica biomagnética. O mesmo ocorreu para comprimidos com quantidades diferentes de ferrita. Porém, os dados indicam uma tendência de diminuição deste tempo quando a massa aumenta.

Uma análise da velocidade de transporte esofágico de cápsulas e comprimidos, nas duas técnicas, não mostrou variação significativa deste parâmetro em função do tipo e

peso da forma farmacêutica. Novamente, existe uma tendência de aumento da velocidade com o aumento de massa da forma farmacêutica sólida.

A maioria dos trabalhos sobre trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas atesta que o peso e a forma influenciam seus tempos de trânsito. Cápsulas mais pesadas apresentam um trânsito mais rápido quando comparadas com cápsulas mais leves. Formas longas e finas são mais fáceis para deglutir e têm um trânsito esofágico mais rápido quando comparadas com comprimidos redondos de mesmo peso (CHANNER & VIRJEE, 1986.). Estas diferenças entre formas farmacêuticas podem ser explicadas pelo efeito da força de atrito no esôfago. Se este órgão fosse um tubo sem atrito, todas as formas farmacêuticas, seja qual fosse o tamanho e o peso, viajariam com a mesma velocidade, sob a influência constante da gravidade. No entanto, a força de atrito retarda o trânsito de comprimidos e cápsulas pelo esôfago. A força exercida pela gravidade sobre as cápsulas mais pesadas é maior do que aquela exercida sobre as mais leves, assim, as mais pesadas superam mais facilmente a força de atrito que se opõe ao movimento. O atrito depende da superfície de contato e das características da superfície: comprimidos com uma área de superfície menor sofrem menor resistência imposta pelo atrito do que aqueles com uma área de superfície maior. A forma oval associada com uma superfície lisa reduz o atrito e melhora o trânsito da forma farmacêutica (CHANNER & VIRJEE, 1986).

Ademais, o volume do bolus deglutido e a posição do corpo são fatores que também influenciam o TTE de formas farmacêuticas. Volumes grandes tomados na posição ortostática determinam uma força de propulsão faringiana e esofágica maior, com conseqüente aumento da velocidade de transporte esofágico e redução do tempo de trânsito (OSMANOGLU et al., 2004).

Em vista disto, os resultados obtidos neste trabalho podem ser explicados pelo uso da ferrita na formulação dos comprimidos e das cápsulas, e, também, pelo número pequeno de voluntários que participaram do estudo.

Além disso, os resultados estatísticos e uma análise visual dos gráficos 1 e 2 mostraram uma tendência a uma variação significativa dos TTEs em função da forma e do peso da forma farmacêutica para um número maior de voluntários.

Uma análise comparativa entre as técnicas mostrou uma variação não significativa, com uma estatística bastante razoável, dos TTEs de cápsulas de mesmo peso avaliadas na cintilografia e na biosusceptometria. O mesmo ocorreu para os TTEs de comprimidos de mesmo peso, em ambas as técnicas. A BAC, quando comparada com a técnica cintilográfica, mostrou-se capaz de avaliar com fidedignidade e reprodutibilidade o TTE de formas farmacêuticas. Esta técnica biomagnética foi empregada por Daghasanli et al (1998) para medir o TTE de uma refeição teste contendo traçador magnético. No entanto, seu desempenho na quantificação do trânsito esofágico de marcador magnético era, até então, desconhecido.

A BAC apresentou algumas dificuldades técnicas: seu sinal é dependente da distância entre o sensor e o material magnético. A anatomia do esôfago o coloca mais próximo da parede anterior na altura da fúrcula esternal e o torna mais posterior à medida que se aproxima do estômago. Devido a este fato, o pico gerado pela passagem da forma farmacêutica na fúrcula tem amplitude maior do que aquele gerado próximo à junção esofagogástrica. Além disto, a quantidade de ferrita é determinante na geração do sinal magnético, impondo, para este trabalho, uma quantidade mínimo de 0,5 g para a formulação das formas farmacêuticas.

Em geral, a cintilografia, a manometria, a fluoroscopia e o SQUID são as técnicas mais empregadas nos estudos de trânsito esofágico de formas farmacêuticas

sólidas. Este trabalho utilizou a cintilografia como técnica padrão de referência para a validação do método biomagnética. A cintilografia é uma técnica já consagrada, não-invasiva, bem aceita pelo paciente, utiliza refeições fisiológicas e permite uma análise quantitativa da motilidade esofágica. No entanto, faz uso de radiação ionizante, o que limita o número de repetições do exame (BLACKWELL et al. 1983).

Este trabalho mostrou que a BAC pode ser empregada no estudo do trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas como um método alternativo ou complementar às técnicas padrões, contribuindo, assim, para um melhor entendimento dos fatores que desencadeiam a esofagite induzida por fármacos e auxiliando na escolha da forma farmacêutica mais adequada para pacientes submetidos ao tratamento prolongado com medicamentos administrados por via oral.

6. CONCLUSÃO

- O tipo da forma farmacêutica (cápsula e comprimido) não influenciou o tempo de trânsito esofágico e a velocidade de transporte no esôfago;
- O peso das formas farmacêuticas não teve influência significativa sobre o trânsito esofágico, apesar de apresentar tendência de diminuição conforme o aumento da massa da forma farmacêutica sólida;
- A BAC foi validada como uma técnica biomagnética para medir o tempo de trânsito esofágico de formas farmacêuticas sólidas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMÉRICO, M.F. et al. Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans. *Neurogastroenterol. Motil.*, v.19, p.804-811, 2007.

AMÉRICO, M.F. **Desenvolvimento de método para o estudo da motilidade gastrintestinal no cão empregando a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC)**. 2008. 111p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568 p.

BADAWI, R.D. Nuclear medicine. *Phys. Educ.*, v.36, p.452-459, 2001.

BAFFA, O. et al. Analysis and development of an AC Biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. *Med. Biol. Eng. Comput.*, v.33, p.353-357, 1995.

BAHADUR, D., GIRI, J. Biomaterials and magnetism. *Sadhana*, v.28, p.639-656, 2003.

BLACKWELL, J.N. et al. Radionuclide transit studies in the detection of esophageal dysmotility. *Gut*, v.24, p.421-426, 1983.

BAULIEU et al. Radionuclide oesophageal transit. *Medicine Nucleaire*, v.20, n.2-3, p.108-115, 1996.

CHANNER, K.S.; VIRJEE, J.P. The effect of formulation on esophageal transit. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.37, p.126-129, 1985.

CHANNER, K.S.; VIRJEE, J.P. The effect of size and shape of tablets on their esophageal transit. *J. Clin. Pharmacol.*, v.26, p.141-146, 1986.

CORÁ, L.A. et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.56, p.413–420, 2003.

CORÁ, L.A. et al. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v.57, p.1223-1241, 2005.

CORÁ, L.A. et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by AC Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.27, p.1-8, 2006a.

CORÁ, L.A. et al. Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC Biosusceptometry. *Pharm. Res.*, v.23, p.1809-1816, 2006b.

CORÁ, L.A. et al. Biomagnetic approaches applied to drug delivery studies. In: HARTMANN, A.O., NEUMANN, L.K. **Drugs: approval and evaluation, delivery and control**. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2008a. p. 1-33.

CORÁ, L.A. **A biosusceptometria AC aplicada à tecnologia farmacêutica**. 2008. 84p. Tese (Doutorado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

CORÁ, L.A. et al. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.69, p.372-379, 2008c.

DAGHASTANLI, N.A. et al. Oesophageal transit time evaluated by biomagnetic method. *Physiol. Meas.*, v.19, p.413-420, 1998.

DIAMANT, N.E. Neuromuscular mechanisms of primary peristalsis. *Am. J. Med.*, v.103, p.405-435, 1997.

HOBSON, A.R.; AZIZ, Q. Oesophagus and stomach motility. *Medicine*, v.35, n.5, p.263-266, 2007.

JIVRAJ, M., MARTINI, L.G., THOMSON, C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Tech. Today*, v.3, p.58-63, 2000.

KIKENDALL, J.W. et al. Pill-induced esophageal injury – case reports and review of the medical literature. *Dig.Dis.Sci.* v.28, p.174-182, 1983.

LI, Q. et al. Manometric determination of esophageal length. *Am. J. Gastroenterol.*, v.89, p.722-725, 1994.

MARIANI, G. et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J. Nucl. Med.*; v.45, n.6, p.1004-1028, 2004.

MAURER, A.H.; PARKMAN, H.P. Update on gastrointestinal scintigraphy. *Semin. Nucl. Med.*, v.36, p.110-118, 2006.

MEYER, G.W. et al. Muscle anatomy of the human esophagus. *J. Clin. Gastroenterol.*, v.8, p.131-134, 1986.

MIQUELIN, C.A. et al. Pharyngeal clearance and pharyngeal transit time determined by a biomagnetic method in normal humans. *Dysphagia*, v.16, n.4, p.308-312, 2001.

MIRANDA, J.R.A. et al. An AC Biosusceptometer to study gastric emptying. *Med. Phys.*, v.19, p.445-448, 1992.

MIRANDA, J.R.A et al. A novel biomagnetic method to study antral contractions. *Phys. Med. Biol.*, v.42, p.1791-1799, 1997.

MORAES, R. et al. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry. *Physiol. Meas.*, v.24, n.2, p.337-345, 2003.

OGURA, T., FURUYA, Y., MATSUURA, S. HPMC capsules: an alternative to gelatin. *Pharm. Technol. Europe*, v.10, p.32–42, 1998.

OLIVEIRA, R.B. et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, v.8, n.5, p.491-495, 1996.

OSMANOGLU, E. et al. Oesophageal transport of solid dosage forms depends on body position, swallowing volume and pharyngeal propulsion velocity. *Neurogastroenterol. Motil.*, v.16, p.547-556, 2004.

PERKINS, A.C. et al. Esophageal transit of risedronate cellulose-coated tablet and gelatin capsule formulations. *Int. J. Pharm.*, v.186, p.169-175, 1999.

PERKINS, A.C. et al. Oesophageal transit, disintegration and gastric emptying of a film-coated risedronate placebo tablet in gastro-oesophageal reflux disease and normal control subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.15, p.115-121, 2001.

PERKINS, A.C. et al. Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronic acid tablets: a single-center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin. Ther.*, v.30, p.834-844, 2008.

PEZZINI, B.R., SILVA, M.A.S., FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 43, p.491-502, 2007.

POWSNER, R.A.; POWSNER, E.R. **Essential of nuclear medicine physics**. Malden: Blackwell Science, 1998. 199p.

ROUGE, N., BURI, P., DOELKER, E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int. J. Pharm.*, v.136, p.117-139, 1996.

SARIDIN, C.P., RAIJMAKERS, P., BECKING, A.G. Quantitative analysis of planar bone scintigraphy in patients with unilateral condylar hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v.104, p.259-263, 2007

SASTRY, S.V., NYSHADHAM, J.R., FIX, J.A. Recent technological advances in oral drug delivery. *Pharm. Sci. Tech. Today*, v.3, p.138-145, 2000.

SIFRIM, D.; JANSSENS, J.; VANTRAPPEN, G. Failing digestive inhibition in primary esophageal motility disorders. *Gastroenterology*, v.106, p.875-882, 1994.

SIFRIN, D.A.; JANSSENS, J. Inhibitory and excitatory mechanisms in the control of esophageal peristalsis in the cat. *Gastroenterology*, v.108, p.691, 1995.

TAILLEFER, R. et al. Radionuclide esophageal transit study in detection of esophageal motor dysfunction: comparison with motility studies. *J. Nucl. Med.*, v.31, p.1921-1926, 1990.

THRALL, J.H.; ZIESSMAN, H.A. Sistema gastrintestinal. In: THRALL, J.H.; ZIESSMAN, H.A. **Medicina nuclear**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.263-289.

ROMEIRO, F.G. et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans. *Neurogastroenterol. Motil.*, v.18, p.1078-1083, 2006.

WILLIAMSON, S.J., KAUFMAN, L. Biomagnetism. *J. Magn. Magn. Mater.*, v.22, p.129-201, 1981.