

EFEITO DA INDOMETACINA SOBRE A REGIÃO GLANDULAR GÁSTRICA DE RATAS FÊMEAS AGRUPADAS OU NÃO

Deborah Chajetas *
Hitomi Arimori *
Lisete Pessôa de Oliveira *
Maria Lúcia da Fonseca Schoenwetter *
Senira Satsuki Shinmyo *
Wania Elda Mercante *
Abraham Hamaoui **

RESUMO: Os autores apresentam os resultados da utilização de uma metodologia de contagem de úlceras aplicada a verificação da influência ambiental na intensificação da ação ulcerogênica da indometacina. Foi observada ação da indometacina nas diferentes porções do estômago do rato, as áreas de cada ulceração, as áreas de cada porção da mucosa gástrica e o efeito da indometacina nos animais isolados e agrupados.

Foi analisada também a garantia da metodologia utilizada.

UNITERMOS: Rato, Estômago, Indometacina, Metodologia.

I. Introdução

Ia — Anatomia, Histologia e Fisiologia

O estômago do rato possui duas áreas bastante distintas: a proximal, lisa, chamada rúmen, e a distal, rugosa, denominada de glandular, que por sua vez é dividida em corpo e antro.

O rúmen não é secretor, ocupa uma área de aproximadamente 2/5 do total, é translúcente e delgado. Histologicamente, é constituído de epitélio pavimentoso estratificado, com três camadas:

- queratinizada fina,
- intermediária,
- células basais

A glandular tem parede grossa e ocupa 3/5 da área total. A porção mais proximal, o corpo, atinge 2/5 aproximadamente, e a mucosa tem dobras proeminentes, glândulas tubulares com células parietais, principais, produtoras de muco.

A porção mais distal, o antro, ocupa apenas 1/5 da área gástrica total e em relação ao corpo, a parede é um pouco mais delgada. A mucosa possui glândulas curtas, revestidas por epitélio cilíndrico mucosecretor.

Abaixo da mucosa dessas 3 áreas (rúmen, corpo e antro), tem-se consecutivamente: tecido conjuntivo, muscular da mucosa, tecido conjuntivo, musculatura circular e longitudinal e serosa.

Ib — Farmacologia da Indometacina

É o ácido orgânico 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético, com atividade analgésica e anti-inflamatória. Suas doses variam de 25 a 200mg por dia, utilizáveis por via oral ou retal (supositórios) ^(3, 5).

In vitro, inibe a histamina-descarboxilase, propiciando menor liberação de histamina, embora o inverso tenha sido observado experimentalmente in vivo. Também se lhe atribui a característica de inibir prolongamente a mobilidade de polimorfonucleares, embora isto não esclareça o seu modo de ação.

A indometacina pode alterar a seletiva permeabilidade de células ou de organelas da membrana celular, provocando estabilização de hemácias (porém, se a concentração for muito alta pode ter efeito hemolítico), se bem que ela se distinga por se ligar mais facilmente a proteínas plasmáticas.

Ela inibe a biossíntese das prostaglandinas que participam na resposta inflamatória. Tal fato pode ter implicações no seu efeito anti-inflamatório em diversas regiões do organismo. Ademais, a indometacina inibe a neurotransmissão simpática em diversos tecidos de várias espécies animais, modulando esse processo (embora não interfira na liberação de acetil-colina). Além disso, modificações nas características da prolongada fase de choque por endotoxinas podem ser observadas.

Seus efeitos colaterais são observados com relativa frequência ⁽⁶⁾. Alguns se atenuam e mesmo desaparecem com o prosseguimento de emprego, como a cefaléia, mas outros obrigam a suspensão do uso. Especial prudência e vigilância se recomendam em casos de afecção constante do tubo digestivo, pois a indometacina, além de causar queimação gástrica e diarreia, é potencialmente ulcerogênica ⁽³⁾. Estas ações se devem à

* Acadêmicos do 3.º Ano da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

** Professor Assistente da Cadeira de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

inibição da síntese de Prostaglandinas, redução da qualidade e quantidade de muco e mudança da permeabilidade iônica.

Reações de hipersensibilidade ocasionais incluem prurido e erupção cutânea, edema angioneurótico e mesmo asma brônquica.

São acometimentos raros: leucopenia, tontura, zumbido e deformação da imagem visual. Assinala-se outrossim, que ela pode agravar disritmias encefálicas, parksonianas e estados psicoemotivos. A hemorragia gastrointestinal pode ser facilitada pela presença de resíduos.

Ic — Metodologias para contagem de úlcera gástrica

Há muito tempo tem-se procurado aprimorar métodos para a contagem de úlceras gástricas experimentais.

Rossi em 1956 verificou a severidade da ulceração gástrica através de exame macroscópico, por transluminação e microscopicamente através de exame histológico.

Djahanguiri em 1969 usou uma metodologia semelhante utilizando uma iluminação direta, considerando apenas as áreas necrohemorrágicas acima de 2mm como ulceração positiva.

Carlini e colaboradores em 1970 também produziram ulcerações na mucosa gástrica de ratos. Os estômagos foram abertos pela região fúndica, estendidos em papelões e o número de úlceras foi contado com auxílio de uma lupa (aumento de 6 vezes).

Depois de fixado com formol, o número de úlcera foi recontado com lupa estereoscópica.

Okabe, em 1976, conseguiu induzir um tipo de úlcera crônica em ratos. O estômago foi retirado do animal, inflado com 10ml de solução de formol 1% através da junção esofagogástrica, imerso em solução de formol 1%, por 5 minutos.

Então foi cortado ao longo da grande curvatura e a área ulcerada (em mm²) foi medida com auxílio de uma grelha quadriculada, expostas juntamente sob um microscópio (10×).

Id — Objetivos

Não temos encontrado referências na literatura de dados comparativos de ratos isolados ou em grupos, especificamente influenciando sobre o efeito ulcerogênico da indometacina.

Ainda mais notamos uma certa indefinição quanto a padronização da metodologia de contagem das úlceras.

Propomos então estudar a influência do agrupamento sobre a ação ulcerogênica da indometacina no

rato, ao mesmo tempo propondo uma metodologia simples de contagem de úlceras gástricas.

Material e métodos

Utilizamos para este trabalho 44 ratas, Wistar de 100 a 140gr. obtidas de um biotério particular, as quais foram escolhidas ao acaso, divididas em 4 grupos de 11 e mantidas em jejum por 24 horas.

No grupo 1 analisamos a ação da indometacina nas ratas mantidas em coletividade; para isso injetamos por via subcutânea indometacina, na dosagem de 50 mg/kg de peso, diluído em 5 ml de soro fisiológico. No grupo 2 visamos o controle das ratas agrupadas num compartimento de madeira, sendo que os animais receberam previamente 5 ml/kg de peso de soro fisiológico. No grupo 3 verificamos a ação da indometacina em ratas mantidas em isolamento. Primeiramente injetamos indometacina segundo os parâmetros do grupo 1 e posteriormente submetemos os animais ao isolamento em gaiolas de 9x8x5cm cada. No grupo 4 visamos o controle das ratas mantidas em isolamento injetando subcutaneamente soro fisiológico na quantidade de 5ml/kg de peso.

As ratas foram submetidas novamente a 24 horas de jejum e ao término desse período foram anestesiadas com éter sulfúrico. Foi feita uma incisão no abdome dos animais, sendo então isolado e retirado o estômago; este foi aberto ao longo da grande curvatura e colocado em cuba com álcool 75%.

A contagem foi iniciada após o sacrifício do último animal por elementos da equipe que não tinham conhecimento do grupo ao qual pertenciam as ratas.

Utilizamos 5 pares de vidros 10×10cm e 2mm de espessura, possuindo em cada extremidade um orifício onde foi introduzido um parafuso e um porca tipo "asa de borboleta". Entre estas duas placas de vidro foram colocados e prensados os estômagos previamente numerados. Sobre a placa superior foi colocada uma folha milimetrada, transparente e com o auxílio de uma lupa (aumento de 10×) mensurou-se não só a área de cada porção da mucosa gástrica como também o número de úlceras e seu diâmetro a fim de que se pudesse calcular a área de cada uma (consideramos como úlceras todos os pontos necrohemorrágicos visíveis por sobre a placa de vidro).

Resultados

Os resultados constam das tabelas I, II, III obtidos através de dados estatísticos pelo teste "T" de Student⁽¹²⁾ com correção de nível de significância para o número de comparações.

O nível de significância usado foi de $p < 0,05$.



Os parâmetros avaliados são os que se seguem: ação da indometacina nas diferentes porções do estômago do rato (rúmen, antro, glandular), a média das áreas ulceradas e sua relação com a área gástrica total,

o efeito da indometacina nos animais isolados e agrupados, a garantia da metodologia utilizada.

As tabelas I, II, III sintetizam os resultados obtidos. A análise estatística dos dados demonstrou um

Tabela I: Número de úlceras dado em média \pm erro padrão nos diversos grupos de onze ratas discriminando a situação no estômago.*

	Indometacina	Indometacina (isolamento)	Controle (isolam)	Controle
<i>N.º de úlceras totais</i>				
Rato	12.18 \pm 1.60	12.91 \pm 2.26	2.64 \pm 1.18	1.55 \pm 0.62
<i>N.º de úlceras corpo</i>				
Rato	11.45 \pm 1.11	12.55 \pm 2.17	2.18 \pm 0.65	1.27 \pm 0.50
<i>N.º de úlceras antro</i>				
Rato	0.55 \pm 0.28	0.18 \pm 0.12	0.09 \pm 0.09	0.27 \pm 0.14
<i>N.º de úlceras C+A</i>				
Rato	12.00 \pm 1.15	12.73 \pm 2.23	2.27 \pm 1.18	1.55 \pm 0.62
<i>N.º de úlceras rúmens</i>				
Rato	0.18 \pm 0.12	0.18 \pm 0.18	0.36 \pm 0.27	0.00 \pm 0.00

* Teste "T" de Student
Índice de significância $p < 0,05$

Tabela II: Área ulcerada dada, em média \pm erro padrão nos diversos grupos de onze ratas discriminando a situação no estômago.*

	Indometacina	Indometacina (isolamento)	Controle (isolamento)	Controle
<i>Área de ulc totais</i>				
Rato	9.89 \pm 3.04	27.86 \pm 10.87	2.03 \pm 1.23	0.58 \pm 0.28
<i>Área de ulc corpo</i>				
Rato	9.70 \pm 3.05	27.76 \pm 10.88	1.94 \pm 1.24	0.06 \pm 0.26
<i>Área de ulc Antro</i>				
Rato	0.03 \pm 0.01	0.08 \pm 0.08	0.09 \pm 0.09	0.02 \pm 0.28
<i>Área de ulc C+A</i>				
Rato	9.73 \pm 3.05	27.85 \pm 10.87	2.03 \pm 1.23	0.58 \pm 0.28
<i>Área de ulc rúmen</i>				
Rato	0.16 \pm 0.10	0.009 \pm 0.009	0.003 \pm 0.003	0.00 \pm 0.00

Tabela III: Relação da área ulcerada por região gástrica sobre área gástrica total.*

	Indometacina	Indometacina (isolamento)	Controle (isolam)	Controle
<i>Área de ulc total</i>				
Área gástrica total	1.5800 \pm 0.5541	3.6418 \pm 1.0814	0.2791 \pm 0.1677	0.0845 \pm 0.0446
<i>Área de ulc corpo</i>				
Área gástrica total	1.4645 \pm 0.5700	3.6318 \pm 1.0836	0.2627 \pm 0.1694	0.0818 \pm 0.0432
<i>Área de ulc antro</i>				
Área gástrica total	0.0036 \pm 0.0027	0.0082 \pm 0.0081	0.1555 \pm 0.1554	0.0027 \pm 0.0027
<i>Área de ulc C+A</i>				
Área gástrica total	1.5489 \pm 0.5575	3.6409 \pm 1.0815	0.2785 \pm 0.1677	0.0845 \pm 0.0446
<i>Área de ulc rúmen</i>				
Área gástrica total	0.0218 \pm 0.0152	0.0009 \pm 0.0009	0.0000 \pm 0.0000	0.0000 \pm 0.0000

maior comprometimento da mucosa gástrica dos dois grupos submetidos a tratamento com indometacina. Com relação à área gástrica atingida, a região glandular (corpo) mostrou ser a porção mais atingida.

A média da área ulcerada dos grupos tratados com indometacina foi estatisticamente maior em comparação aos grupos controle; tal evento foi observado principalmente na área glandular.

Em relação ao parâmetro isolamento e agrupamento dos animais, notamos aumento da área ulcerada nos grupos submetidos a isolamento, tanto no grupo controle como no submetido ao uso de indometacina.

A metodologia apresentada facilitou a verificação, bem como a contagem das áreas ulceradas.

Discussão

Sabidamente, no homem, a influência ambiental

pode gerar angústia, e principalmente nas pessoas predispostas, levar a intensificação da moléstia ulcerogênica duodenal.

A respeito da úlcera gástrica, ainda há muitas controvérsias; sabendo que a indometacina é um analgésico muitas vezes utilizado clinicamente em doentes portadores de moléstias imuno-colagenosas, em que há, notadamente influências psicológicas, perguntamos se estas influências poderiam afetar sua ação farmacológica facilitando esse efeito colateral, dificultando o tratamento.

Conclusão

Pela técnica de contagem utilizada, há uma certa tendência a demonstrar que o isolamento potencializa a ação ulcerogênica da indometacina.

SUMMARY: The authors present the results of the utilization of a method of counting ulcers applied to the verification of the environmental influence in the intensification of the ulcerogenic of indometacin.

The action of indomethacin was observed in the various areas of the stomach of the rats: the areas of each ulceration, the areas of each portion of the gastric mucosa and the effect of indomethacin on isolated animals and in groups.

They also analyze the guarantee of the method utilized.

KEYWORDS: Rat, Stomach, Indomethacin, Method.

Effects of indomethacin on gastric glandular portion of rats.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brow, P. A. Aspirin and indomethacin induced ulcers and their antagonism by antihistamines. *Eur J Pharmacol* 51 (3): 275-83, 1978.
2. Carlini, E. A.; Palermo, J.; Almeida, E. T.; Marigo, C. Úlcera por contenção em ratos: ação protetora de extrato aquoso de "bálsamo". Estudo preliminar. *An. Acad. Bras. Ciência* 42:267-70, 1970.
3. Corbett, C. E. Antiinflamatórios e antireumáticos. In: *Farmacodinâmica*. 3. ed., Rio de Janeiro, 1977, p. 696.
4. Djahanghiri, B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand. J. Gastroent.* 4:265-67, 1969.
5. Goth, A. Indometacina. In: *Farmacologia Médica*. 3. ed., 1978. p. 296.
6. Machella, T. E. and Griffith, J. O. The digestive system. In: *The rat*. Laboratory investigation.
7. Okabe, S.; Takeuchi, M. A.; Urushidanit, T.; Takagi, K. Effects of cimetidine, a histamine H₂ receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *Digest. dis.* 22(8):677-84, 1977.
8. Okabe, S.; Takeuchi, M. A.; Murata, T.; Takagi, K. Effects of cimetidine and atropine sulfate on gastric secretion and healing of gastric and duodenal ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 41:205-08, 1977.
9. Sufians, S.; Lugimachi, K.; Leahy, J.; Matsumoto, T. The effect of cimetidine on the stress ulcers. *Intern Surg* 63:143-46, 1978.