

Farmacologia do Aparelho Digestório - 2

Objetivo deste material didático é promover uma introdução ao estudo de farmacologia e motivar a leitura do tema em livros textos e consensos ou diretrizes.

Busca contribuir para que o(a) futuro(a) prescritor(a) esteja atento(a) aos critérios da prescrição racional de medicamentos, fundamentado em bases técnicas e éticas.

Solicitamos o envio de sugestões e críticas para o aprimoramento do material para larb@vm.uff.br

Universidade Federal Fluminense
Instituto Biomédico
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Prof: Luiz Antonio de Ranzeiro Bragança

Farmacologia do Aparelho Digestório - 2.2

Farmacologia da Doença Ácido Péptica

3. ANTIÁCIDOS E MEDICAMENTOS COM AÇÃO NO SISTEMA GASTROINTESTINAL - 2014

compare com a lista antiga:

Bromoprida 10 mg. (I)

Hioscina 10 mg. (I)

Omeprazol 10, 20 mg.(M)

Pantoprazol 20 mg (I)

Ranitidina 150 mg.(I)

Bromoprida 10 mg. (M)

Domperidona 10 mg (I)

Esomeprazol 20 mg (I)

Hioscina 10 mg. (I)

Lanzoprazol (I)

Metoclopramida 10 mg. (I)

Omeprazol 10, 20 mg.(M)

Pantoprazol 20 mg (I)

Ranitidina 150 mg.(I) , 300 mg.(M)

Simeticona (I)

Exercício. Montar uma tabela com os dados abaixo:

Classe terapêutica – mecanismo de ação – colaterais - alternativa

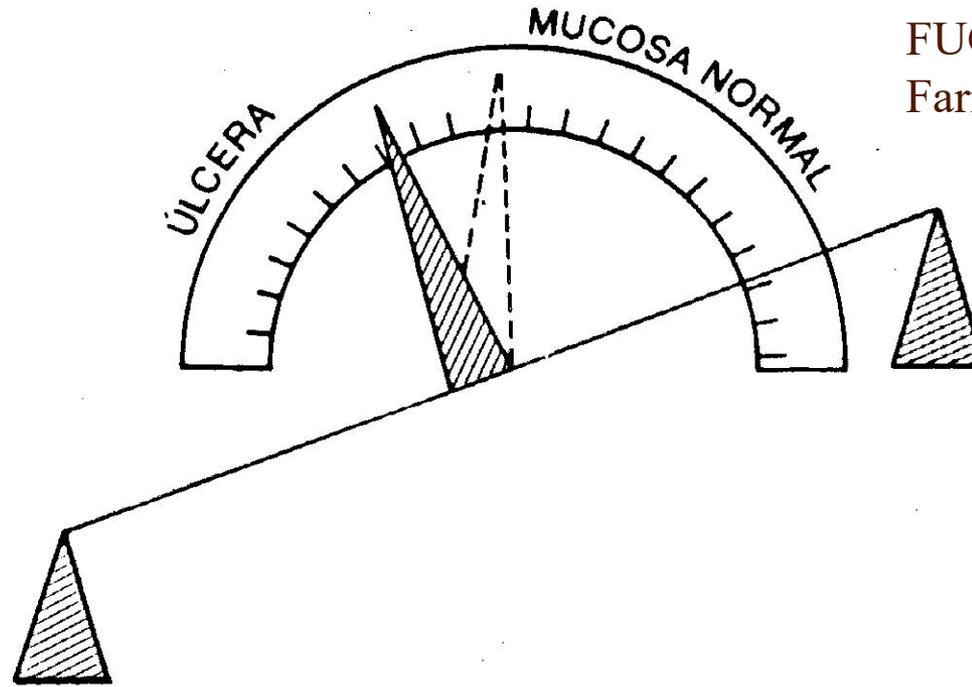


Farmacologia
da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

Fatores agressores e defensivos da mucosa

FUCHS, 2004

Farmacologia Clínica



aumento dos fatores agressores

endógenos: ácido clorídrico
pepsina
sais biliares

exógenos: ● *helicobacter pylori*
● aspirina e outros
● antiinflamatórios não-esteróides
● álcool
● fumo

redução dos fatores defensivos

extracelulares: secreção de muco e bicarbonato

epiteliais: hidrofobicidade e rápida renovação das células epiteliais

subepiteliais: bicarbonato intersticial
fluxo sangüíneo
● prostaglandinas
sulfidrilas

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

■ GASTRITE:

erro alimentar; irritantes diversos (incluindo **fármacos**); ação da hipersecreção gástrica, *stress* e/ou por agentes infecciosos ou parasitários.

■ ÚLCERA PÉPTICA:

expressa agressão mais intensa pelos fatores acima, sendo mais importante o controle da ação do ácido clorídrico e da pepsina do suco gástrico e a pesquisa da *Helicobacter pylori*.

CASO CLÍNICO - DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

O Sr. XY, 45 anos, casado, executivo, vinha apresentando queixas de “dores de cabeça - que só passavam com duas aspirinas; queimação no estômago, azia e má digestão”.

Sem tempo e estressado, conversou com um amigo, que lhe recomendou pastilhas de **HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO** associado com **SIMETICONA**.

Apesar de seguir as suas recomendações, inclusive a de ingerir, no mínimo, um copo de leite a cada 2 horas, o paciente obteve apenas alguma melhora.

Usou, então uma nova droga, **FAMOTIDINA**, cujo **esquema posológico** não recorda.

Passado algum tempo, resolveu consultar um clínico geral, que identificou um perfil alimentar bastante comum nestes casos.

CASO CLÍNICO - DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

O Sr. XY, 45 anos, casado, executivo, vinha apresentando queixas de “dores de cabeça que só passavam com duas aspirinas, queimação no estômago, azia e má digestão”. Sem tempo e estressado, conversou com um amigo, dono de uma farmácia próxima ao seu trabalho, que lhe recomendou pastilhas de **HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO** associado com **SIMETICONE**.

Apesar de seguir as suas recomendações, inclusive a de ingerir, no mínimo, um copo de leite a cada 2 horas, o paciente obteve apenas alguma melhora. Usou, então um novo medicamento, **FAMOTIDINA**, cujo **esquema posológico** não recorda. Passado algum tempo, resolveu consultar um clínico geral, que identificou um perfil alimentar bastante comum nestes casos.

A endoscopia digestiva alta diagnosticou a presença de bulbo duodenal deformado e duas úlceras em atividade, além de confirmar a presença de *Helicobacter pylori*.

O Sr. XY recebeu como prescrição uma combinação de antibióticos associados com **OMEPRAZOL**. Passadas algumas semanas, o paciente já se sentia melhor e motivado em novos hábitos alimentares

www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes.php

www.projetodiretrizes.org.br

Projeto Diretrizes



Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar

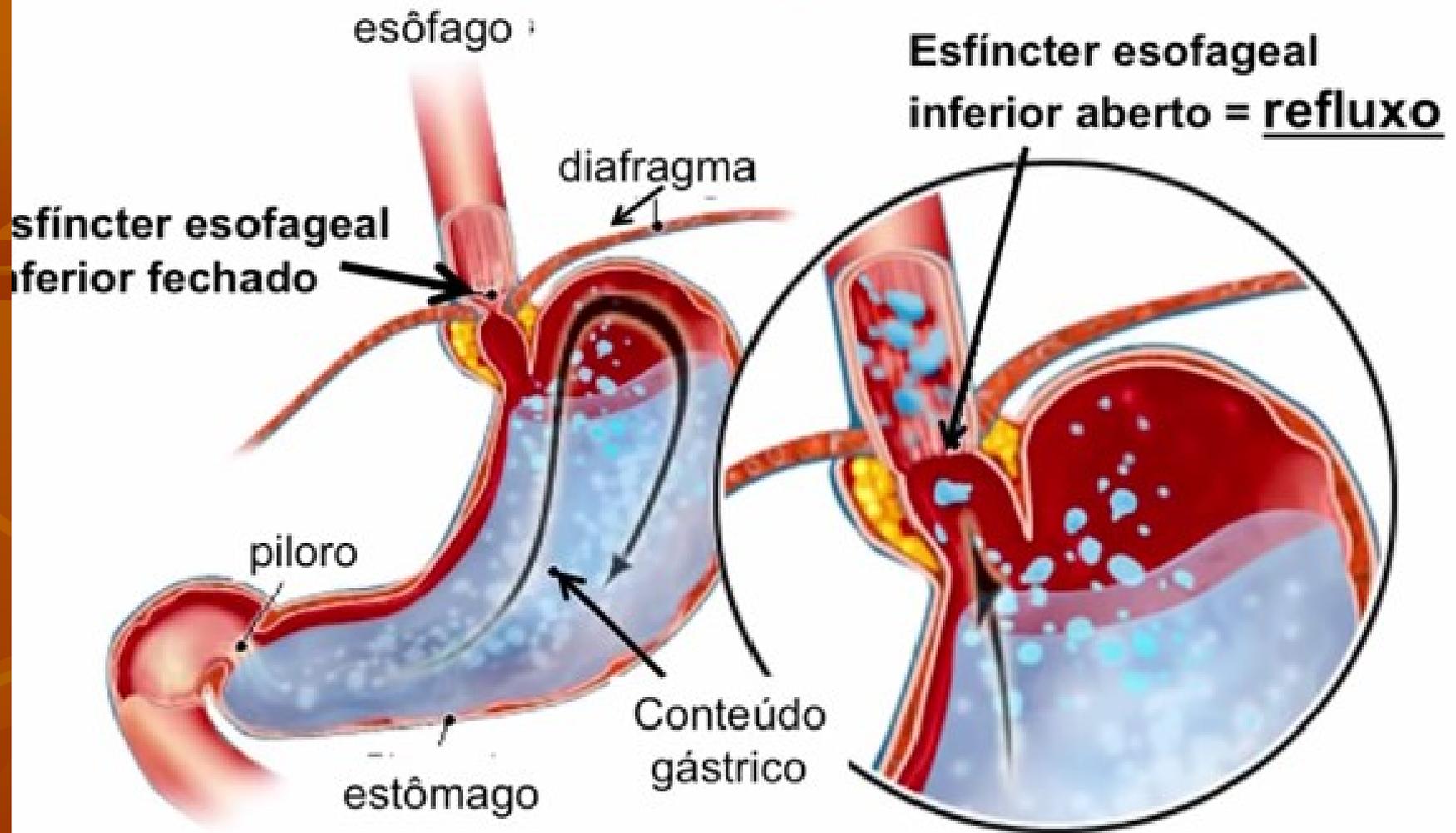
Projeto Diretrizes

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CFM Conselho Federal de Medicina

AMB Associação Médica Brasileira

Sobre a patologia – Refluxo



Refluxo gastroesofágico

Sobre a patologia – Refluxo - Sintomas

Gravidade da DRGE

Estágio I

Pirose esporádica não complicada, frequentemente na presença de um fator precipitante conhecido. Com frequência, não constitui a queixa principal. Menos de 2-3 episódios por semana. Ausência de sintomas adicionais



Tratamento clínico

Modificação do estilo de vida, incluindo dieta, mudanças de posição, diminuição da massa corporal etc.
São necessários antiácidos e/ou antagonistas dos receptores H₂ de histamina

Estágio II

Sintomas frequentes, com ou sem esofagite
Mais de 2-3 episódios por semana



Inibidores da bomba de próton são mais eficazes que os antagonistas dos receptores H₂ da histamina

Estágio III

Sintomas inexoráveis e crônicos; sem terapia há recidiva imediata
Complicações esofágicas (p. ex., estenose, metaplasia de Barrett)



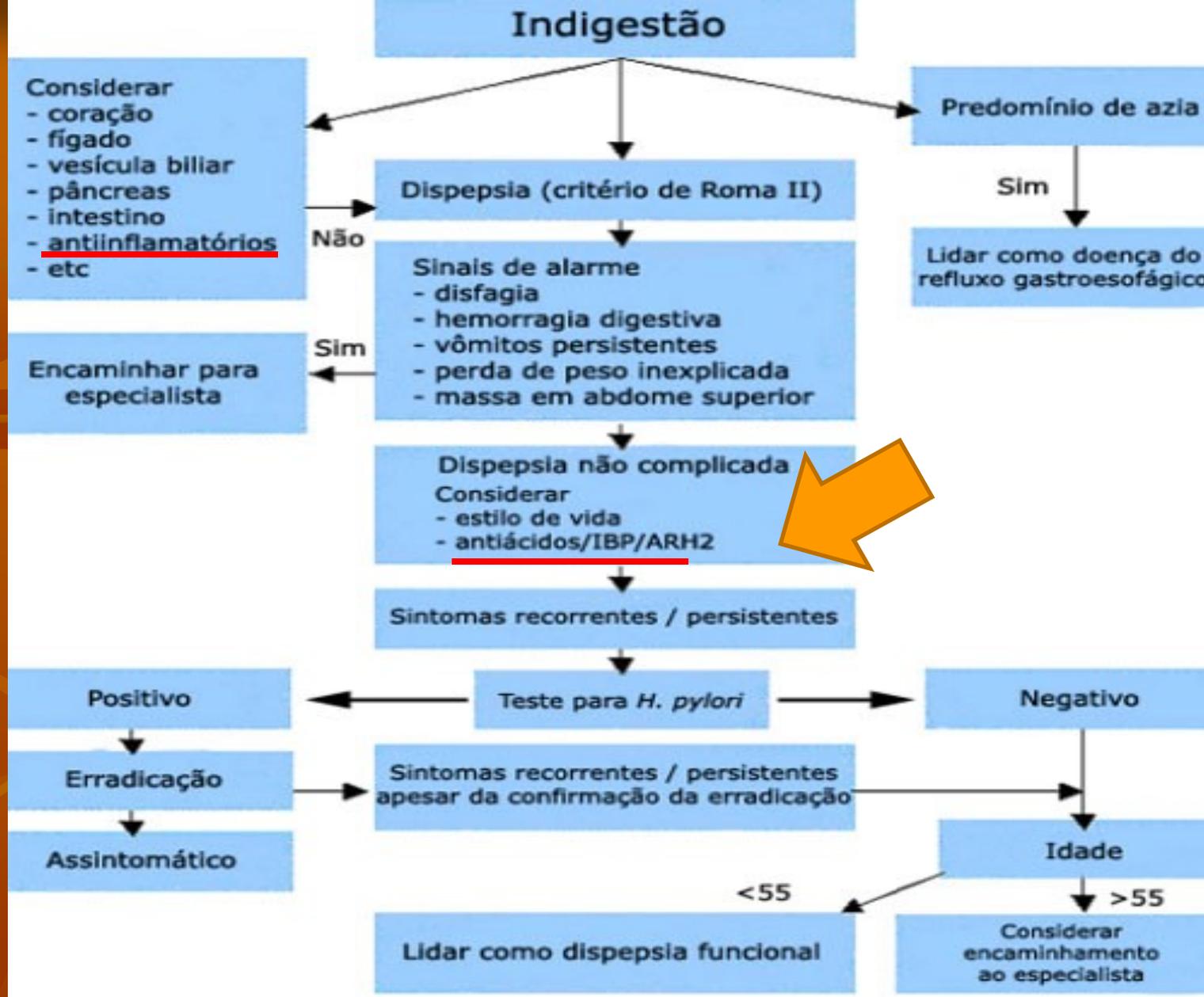
Inibidor da bomba de próton 1 ou 2 vezes/dia

Figura 45-5 Diretrizes gerais para o tratamento clínico da doença por refluxo gastroesofágico (DRGE). São mostradas somente as medicações que suprimem a produção de ácido ou que o neutralizam. (Adaptada de Wolfe e Sachs, 2000, com autorização de Elsevier. Direitos autorais © Elsevier.)

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

Medidas comportamentais no tratamento da DRGE

- Elevação da cabeceira da cama (15 cm)
- Moderar a ingestão dos seguintes alimentos, na dependência da correlação com sintomas: gordurosos, cítricos, café, bebidas alcoólicas, bebidas gasosas, menta, hortelã, produtos à base de tomate, chocolate
- Cuidados especiais com medicamentos potencialmente “de risco”, como colinérgicos, teofilina, bloqueadores de canal de cálcio, alendronato
- Evitar deitar-se nas duas horas posteriores às refeições
- Evitar refeições copiosas
- Suspensão do fumo
- Redução do peso corporal em obesos



Farmacologia

Medicamentos empregados na DRGE

Classe	Substância	Dose Plena Diária
Antiácidos ou alcalinos	Hidróxido de alumínio Hidróxido de magnésio	Variável, a depender da concentração dos componentes
Bloqueadores dos receptores H2 da histamina	Cimetidina Ranitidina Famotidina Nizatidina	800mg 300mg 40mg 300mg
Inibidores da bomba protônica	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Esomeprazol	20mg 30mg 40mg 20mg 40mg
Procinéticos	Cisaprida Domperidona Metoclopramida Bromoprida	15-30mg 30mg 30mg 10mg

Tratamento farmacológico da ÚLCERA PÉPTICA

	Mechanisms	Use
H ₂ -receptor antagonists (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine)	Acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative peptic ulcer; replaced by PPI because of inferiority in acid suppression
PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole)	Most potent acid inhibition	Standard treatment for all <i>H pylori</i> -negative peptic ulcers; prevention of NSAID or aspirin ulcers; essential component in eradication regimen; given intravenously in bleeding ulcers
Prostaglandin analogues* (misoprostol)	Increase mucosal resistance; weak acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative gastric ulcer; prevention of NSAID ulcers
<i>H pylori</i> eradication regimens (PPI plus two antibiotics)	Cure of <i>H pylori</i> infection	Standard therapy in all <i>H pylori</i> -positive ulcers
Bismuth salts (subcitrate, subsalicylate)	Weak antibacterial effect; increase of mucosal prostaglandin synthesis	In quadruple therapy for <i>H pylori</i> eradication

Several mucosal protectives used in some countries (ie, sucralfate, rebamipide, and others) do not have sufficient trial documentation to be included in the efficacy comparison with the listed standard therapies. PPI=proton-pump inhibitor. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *Contraindicated in pregnancy.

Table 1: Classes of drugs with proven effect on healing of peptic ulcer

QUADRO 52.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS USADOS COMO ANTIULCEROSOS.

Agente	Dose (mg ou µg)	Via	Intervalo (horas)	Horário	Duração (semanas/meses)
Cimetidina	800 (UD)	oral	24	noturno	4-8
	400 (UG)	oral	12	manhã e ao deitar	4-8
	400 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Ranitidina	300	oral	24	noturno	4-8
	150 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Famotidina	40	oral	24	noturno	4-8
	20 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Nizatidina	300	oral	24	noturno	4-8
	150 (M)	oral	24	noturno	12 ^a
Omeprazol	20 (UD)	oral	24	manhã	1
	30 (UG)	oral	24	manhã	6-8
Sucralfato	1.000 (UD)	oral	—	1 h antes das 3 refeições e ao deitar	4-8
	1.000 (M)	oral	12		12 ^a
Misoprostol	200 ^b	oral	6	junto às refeições	4-8
Bismuto coloidal (citrato)	120	oral	—	após 3 refeições e ao deitar	2
Metronidazol	250	oral	8		2
Tetraciclina	500	oral	6		2
Amoxicilina	500	oral	8		2
	750		12		

FUCHS, 2004
Farmacologia Clínica

CASO CLÍNICO - DROGAS USADAS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ÁCIDO-PÉPTICAS

O Sr. XY, 45 anos, casado, executivo, vinha apresentando queixas de “dores de cabeça que só passavam com duas aspirinas, queimação no estômago, azia e má digestão”. Sem tempo e estressado, conversou com um amigo, dono de uma farmácia próxima ao seu trabalho, que lhe recomendou pastilhas de **HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO** associado com **SIMETICONE**.

Apesar de seguir as suas recomendações, inclusive a de ingerir, no mínimo, um copo de leite a cada 2 horas, o paciente obteve apenas alguma melhora. Usou, então um novo medicamento, **OMEPRAZOL**, cujo **esquema posológico** não recorda. Passado algum tempo, resolveu consultar um clínico geral, que identificou um perfil alimentar bastante comum nestes casos.

A endoscopia digestiva alta diagnosticou a presença de bulbo duodenal deformado e duas úlceras em atividade, além de confirmar a presença de *Helicobacter pylori*.

O Sr. XY recebeu como prescrição uma combinação de antibióticos associados com **FAMOTIDINA**. Passadas algumas semanas, o paciente já se sentia melhor e motivado em novos hábitos alimentares

prescrição

Fansiprazol 20mg - 20
Capulas
Jornal 1 Capula Vo
me - mais parles do capi
de vaule

Nitroglicida 100mg
Camsiprodol 200mg
Fototidina 20mg
Dividina 75mg
CLTIADIA 150mg } 60
Capulas

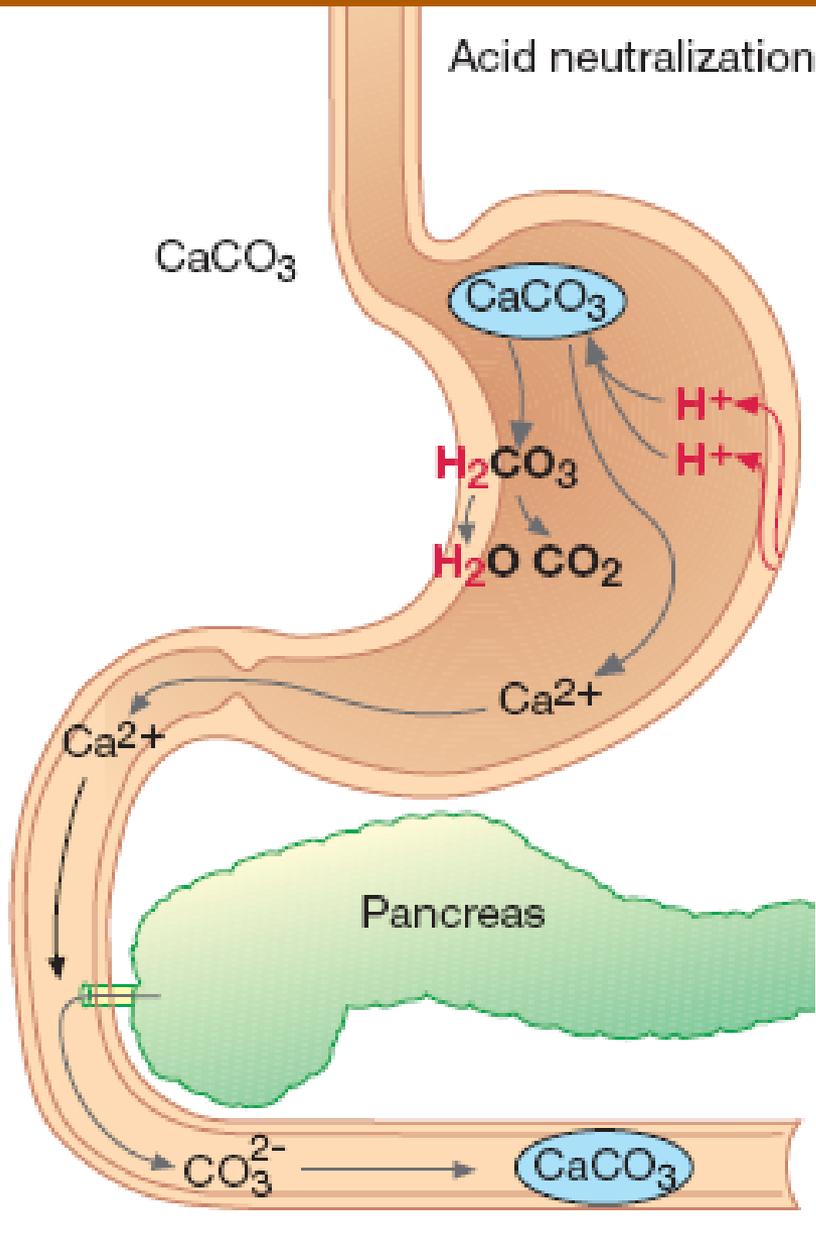
Jornal 1 Capula Vo
dos capi de vaule
Jornal

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

1 – ANTIÁCIDOS

**2 - DROGAS ANTI-SECRETORAS DE
ÁCIDO GÁSTRICO**

3 - AGENTES PROTETORES DA MUCOSA



1 - ANTIÁCIDOS:

HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO,
 TRISSILICATO DE MAGNÉSIO,
 HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO;
 CARBONATO DE CÁLCIO,
 BICARBONATO DE SÓDIO.

Ações:

- 1) Neutralizam o HCl → aumentam pH → **inibem a atividade da pepsina (no pH 5).**
- 2) Adsorvem a pepsina.

Indicações:

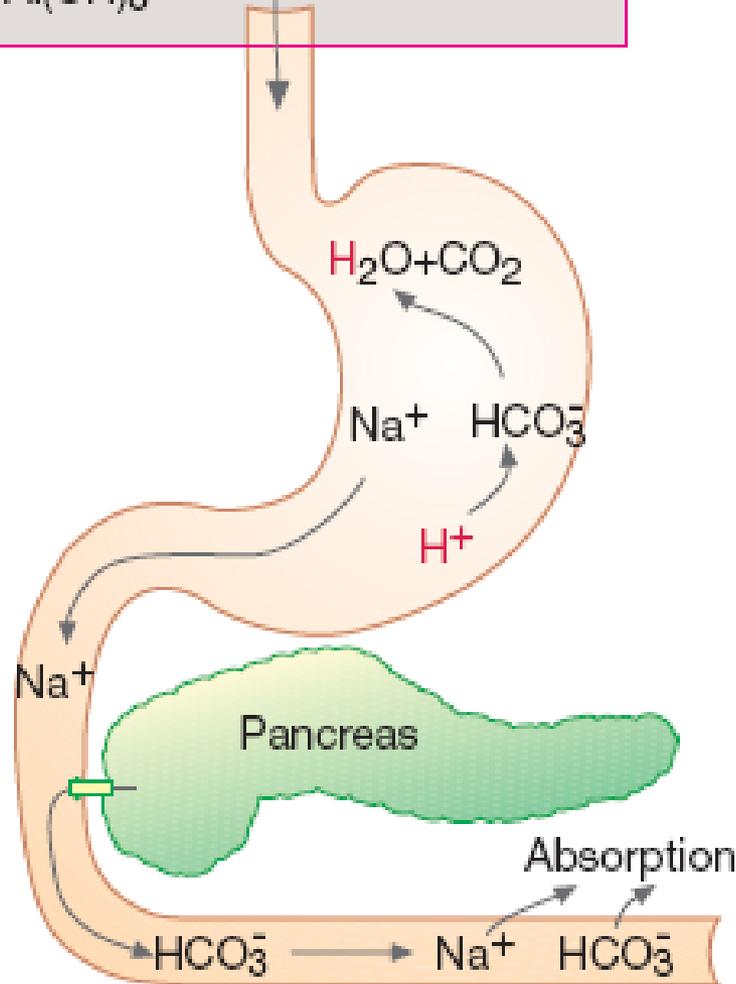
- Antiácido de alívio.
- Antidiarréico ou anticonstipante conforme a composição

Antacids
not absorbable

CaCO_3
 Mg(OH)_2
 Al(OH)_3

absorbable

NaHCO_3



1 - ANTIÁCIDOS:

HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO, TRISSILICATO DE MAGNÉSIO, HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO; CARBONATO DE CÁLCIO, BICARBONATO DE SÓDIO.

Usos: horário.

Efeitos colaterais:

Alumínio: constipação;

quelação de fosfato (fraqueza, mal estar anorexia), ferro e ácido fólico; D. de Alzheimer (?).

Magnésio: diarreia;

acúmulo na IRC.

Bicarbonato: formam CO_2 e risco de alcalose sistêmica; sobrecarga de Na^+

Carbonato de cálcio: constipação.

1 – ANTIÁCIDOS

Efeitos colaterais: :

Interação com outros fármacos = usá-los 1 h depois (ou 2 h antes) de outras drogas.

MAGNÉSIO: laxante; **ALUMÍNIO:** constipante. Reação química = gases.

BICARBONATO DE SÓDIO.

CARBONATO DE CÁLCIO - efeitos colaterais:

(15% do Ca^{++} administrado é absorvido, causando hipercalcemia transitória)

No passado, associação com leite = **SÍNDROME LEITE - ÁLCALI** decorrente de grande quantidade de leite e álcalis absorvíveis.



Hipercalcemia → ↓ secreção de PTH → retenção de fosfato → precipitação de sais de Ca^{++} nos rins e insuficiência renal

2 - DROGAS ANTI-SECRETORAS DE ÁCIDO GÁSTRICO:

2.1. ANTIHISTAMÍNICOS H2:

CIMETIDINA, RANITIDINA, FAMOTIDINA, NIZATIDINA

2.2. ANTIMUSCARÍNICOS:

PIRENZEPINA, TELENZEPINA

2.3. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:

OMEPRAZOL, PANTO- , LANZO-, RABE- ESOME- ...

2.4. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

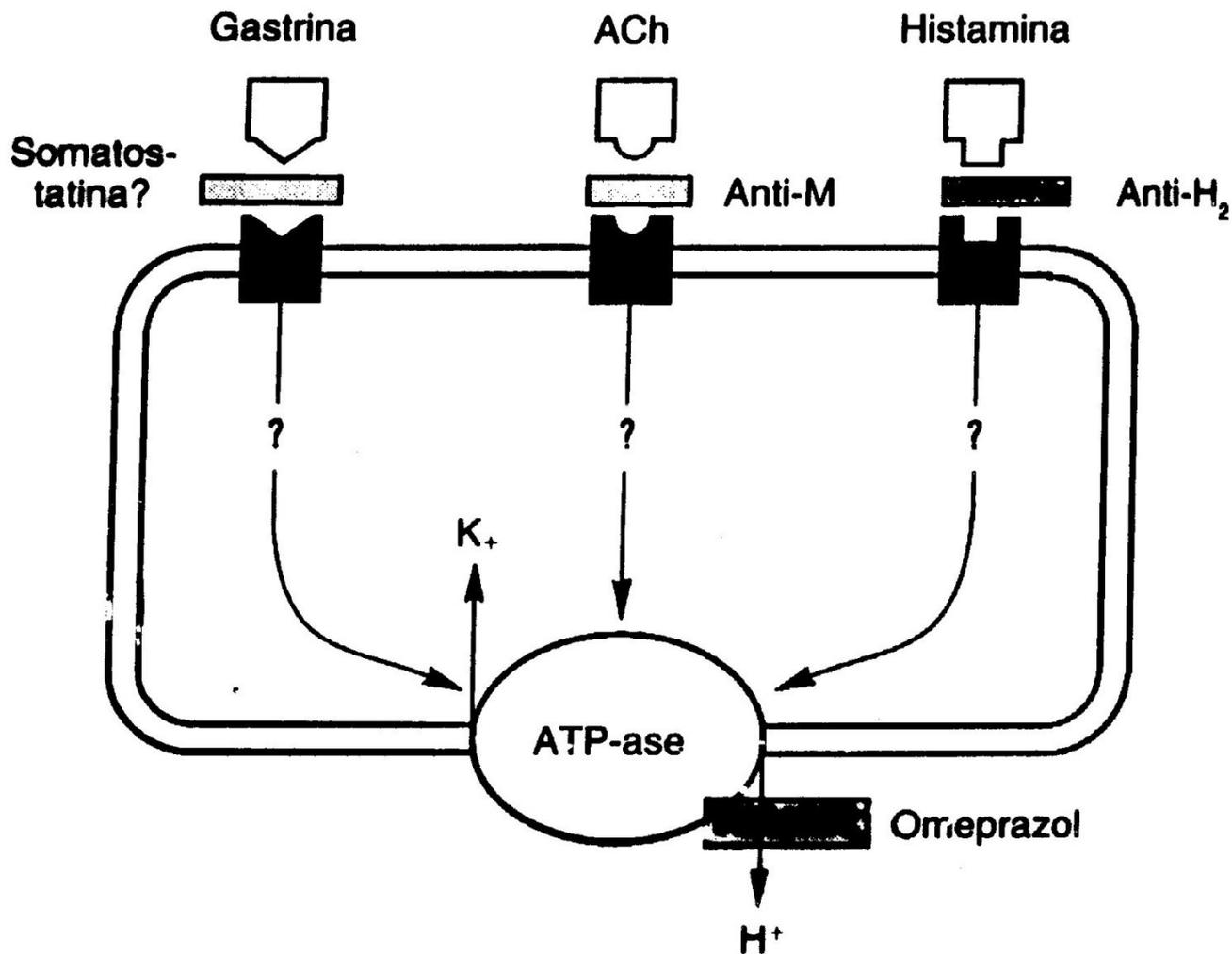
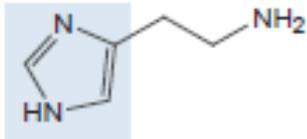


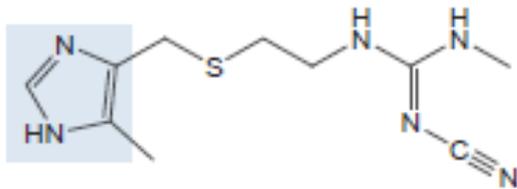
Fig. 64.1 Diagrama esquemático do controle hormonal e farmacológico da secreção de íons hidrogênio pela célula parietal gástrica. (Anti-M = agentes antimuscarínicos; anti-H₂ = drogas bloqueadoras dos receptores de histamina H₂.) Processos intracelulares ainda não elucidados por completo (pontos de interrogação).

2 - DROGAS ANTI-SECRETORAS DE ÁCIDO GÁSTRICO:

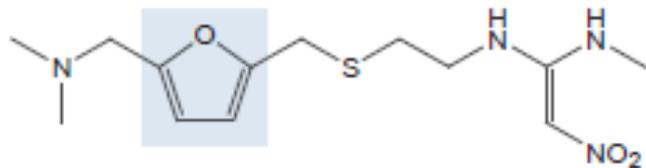
2.1. ANTI-HISTAMÍNICOS H2:



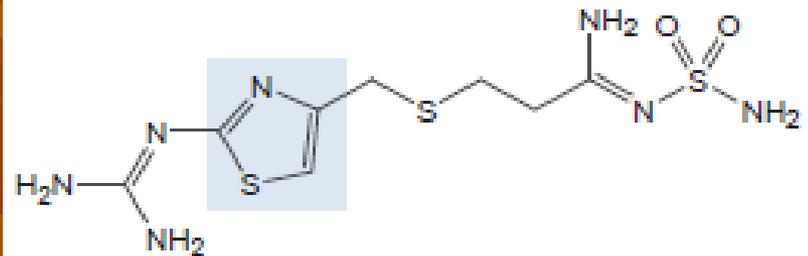
Histamine
(imidazole ring)



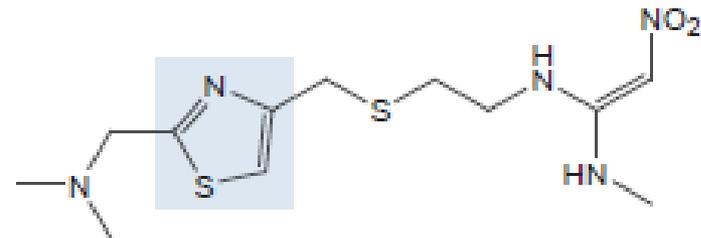
Cimetidine
(imidazole ring)



Ranitidine
(furan ring)



Famotidine
(thiazole ring)



Nizatidine
(thiazole ring)

2 - DROGAS ANTI-SECRETORAS DE ÁCIDO GÁSTRICO:

2.1. ANTI-HISTAMÍNICOS H2:

Indicações: Inibição competitiva;

Eficácia: ↓ 90% a secreção basal de ácido e a estimulação por alimento.

Indicações: desde os anos 70.

Doses. Horário.

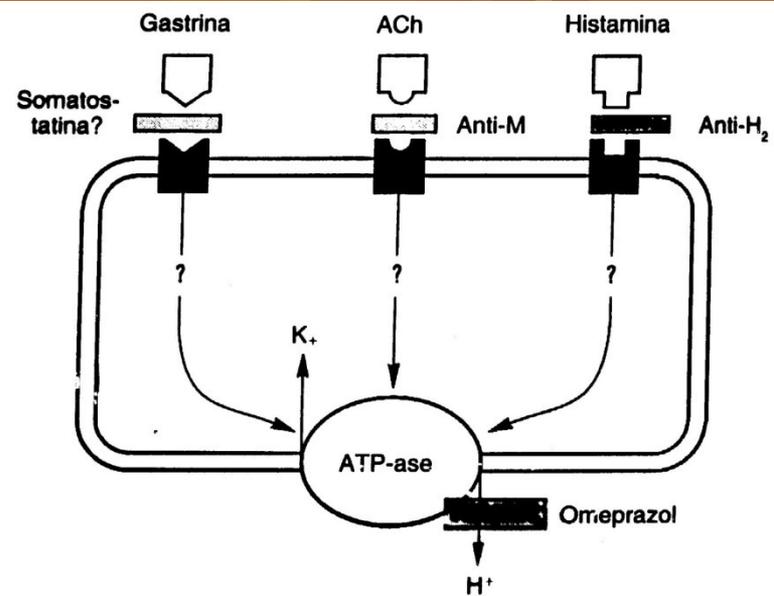


Fig. 64.1 Diagrama esquemático do controle hormonal e farmacológico da secreção de íons hidrogênio pela célula parietal gástrica. (Aqui, M = antagonistas)

QUADRO 52.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS USADOS COMO ANTIULCEROSOS.

Agente	Dose (mg ou µg)	Via	Intervalo (horas)	Horário	Duração (semanas/meses)
Cimetidina	800 (UD)	oral	24	noturno	4-8
	400 (UG)	oral	12	manhã e ao deitar	4-8
	400 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Ranitidina	300	oral	24	noturno	4-8
	150 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Famotidina	40	oral	24	noturno	4-8
	20 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Nizatidina	300	oral	24	noturno	4-8
	150 (M)	oral	24	noturno	12 ^a
Omeprazol	20 (UD)	oral	24	manhã	1
	30 (UG)	oral	24	manhã	6-8
Sucralfato	1.000 (UD)	oral	—	1 h antes das 3 refeições e ao deitar	4-8
	1.000 (M)	oral	12		12 ^a
Misoprostol	200 ^b	oral	6	junto às refeições	4-8
Bismuto coloidal (citrato)	120	oral	—	após 3 refeições e ao deitar	2
Metronidazol	250	oral	8		2
Tetraciclina	500	oral	6		2
Amoxicilina	500	oral	8		2
	750		12		

FUCHS, 2004
Farmacologia Clínica

Farmacocinética dos anti-histamínicos H2

Biodisponibilidade do Fármaco (%) (Goodman)	Concentração máxima (horas)	Meia-vida (horas)	Ligação à proteína (%)	Excreção renal (%)
Cimetidina 58-59 (80)	0,75-1,5	1-3	13-30	60-85
Famotidina 40-50 (40)	1-3	2,5-4	15-20	65-70
Nizatidina 70-90 (>90)	0,5-3	1-2	35	60
Ranitidina 39-88 (50)	2-3	2-3	15	68-79

- ✓ Absorção rápida: [] sérica máxima em 1-3 h
- ✓ travessam barreira placentária e leite materno
- ✓ Biotransformação hepática <10% até 35%
- ✓ Meia vida de eliminação de até 3 horas.
- ✓ Excreção renal: fármaco ativo e metabólitos.

2 - DROGAS ANTI-SECRETORAS DE ÁCIDO GÁSTRICO:

2.1. ANTI-HISTAMÍNICOS H2:

Segurança: efeitos colaterais

CIMETIDINA:

- estado confusional em idosos;
- **Antiandrogênico** (homens: ginecomastia e impotência; má formação de feto masculino se usado pela gestante);
- hiperprolactinemia e ginecomastia;
- **Inibe citocromo P450 (inibidor enzimático!)** = retarda o metabolismo hepático de outras drogas, ex: estrogênio, warfarina, teofilina, diazepam e fenitoína.

RANITIDINA e FAMOTIDINA:

- cefaléia.
- Outros: diarreia, tontura, dores musculares, *rash* cutâneo, alterações hematológicas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS no METABOLISMO:

Inibição enzimática:

inibidores (I) enzimáticos

específicos, ex. IMAO; IACHÉ (anticolinesterase), IAC (Anidrase Carbônica), IXO (xantinoxidase).

Inibidores de isoenzimas do citocromo P 450:

cimetidina, amiodarona, fenilbutazona, valproato de sódio, eritromicina, isoniazida.

outras drogas com efeito inibidor:

antidiabéticos, alopurinol, anestésicos, anticoncepcionais, antimicóticos, anticolinesterásicos, clofibrato, cloranfenicol, estrógenos, PAS, sulfonamidas, DPH, dissulfiram, bis-hidroxycumarina, inseticidas fluorofosforados, quinacrina.

Indução enzimática:

álcool etílico, nicotina;

GC., imipramina, meprobamato, clordiazepóxido, sedativos, hipnóticos, **fenobarbital**, anestésicos, fenacetina, griseofulvina, niquetamina, testosterona, rifampicina, fenitoína, valproato de sódio, eritromicina.

carcinógenos (ex benzopireno do cigarro)

DDT, inseticidas clorados e halogenados, pesticidas

Interações no metabolismo hepático

Isoenzima	Fármacos biotransformados	Fármacos inibidores	Fármacos indutores
CYP1A2	Amtriptilina; Imipramina Clomipramina Paracetamol Clozapina Ethinilestradiol Fluvoxamina Propranolol Teofilina Varfarina	Cimetidina Ciprofloxacina Diltiazem Fluvoxamina Fluoxetina Norfloxacina Paroxetina; Sertralina Ticlopidina Verapamil	Fenitoína Fenobarbital Omeprazol
CYP2C9/2C10	Amitriptilina Celecoxib Diclofenaco; Ibuprofeno Fenitoína Montelucast Naproxeno; Piroxicam Rosiglitazona Sildenafil Tamoxifeno	Amiodarona Cimetidina Fluconazol Fluvastatina; Lovastatina Metronidazol Paroxetina Ritonavir SMZ-TMP Zafirlucast	Fenobarbital Rifampicina
CYP2C18/2C19	Diazepan Fenitoína Imipramina Lansoprazol Omeprazol Ranitidina	Cetoconazol Fluoxetina Fluvoxamina OMPEPRAZOL	Fenitoína Fenobarbital

Table 48-1 Drugs Associated with Erectile Dysfunction

Classification	Drugs
Diuretics	Thiazides Spironolactone
Antihypertensives	Calcium channel blockers Methyldopa Clonidine Reserpine Beta blockers Guanethidine
Cardiac/antihyperlipidemics	Digoxin Gemfibrozil Clofibrate
Antidepressants	Selective serotonin reuptake inhibitors Tricyclic antidepressants Lithium Monoamine oxidase inhibitors
Tranquilizers	Butyrophenones Phenothiazines
H ₂ antagonists	Ranitidine Cimetidine

CIMETIDINA é antiandrogênico

V. Drug-induced hypersecretion

Dopamine receptor blockers

Atypical antipsychotics: risperidone

Phenothiazines: chlorpromazine, perphenazine

Butyrophenones: haloperidol

Thioxanthenes

Metoclopramide e domperidona (não usada nos EUA)

Dopamine synthesis inhibitors

α-Methyldopa

Catecholamine depletors

Reserpine

Opiates

H₂ antagonists

Cimetidine, ranitidine

Imipramines

Amitriptyline, amoxapine

Serotonin reuptake inhibitors

Fluoxetine

Calcium channel blockers

Verapamil

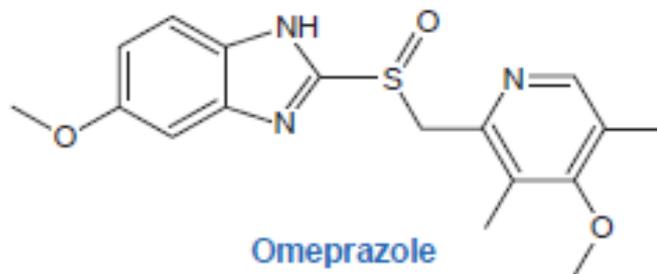
Estrogens

TRH

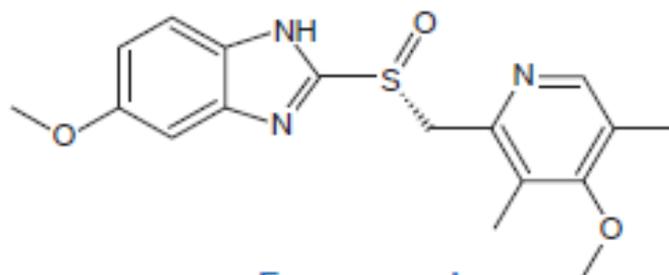
Drogas como causa de hiperprolactinemia

Harrison, 2012

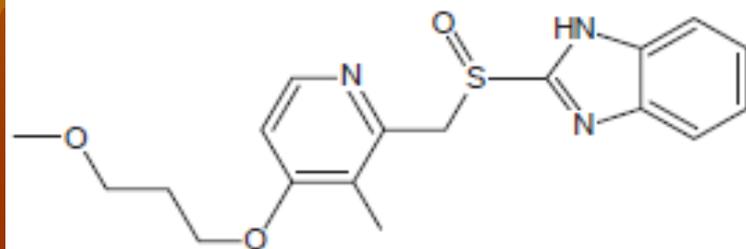
2.4. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:



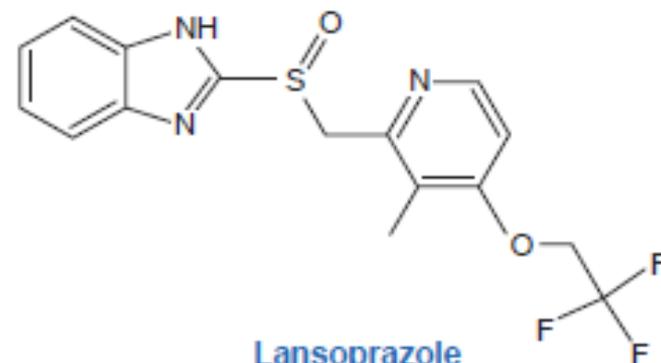
Omeprazole



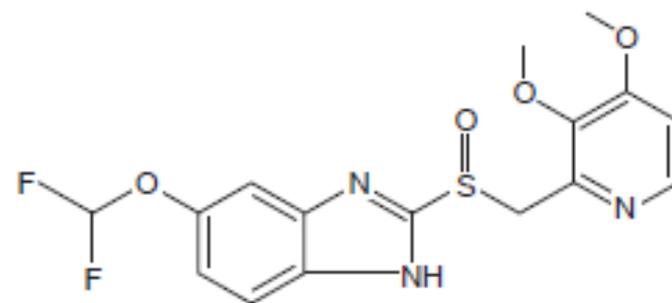
Esomeprazole



Rabeprazole

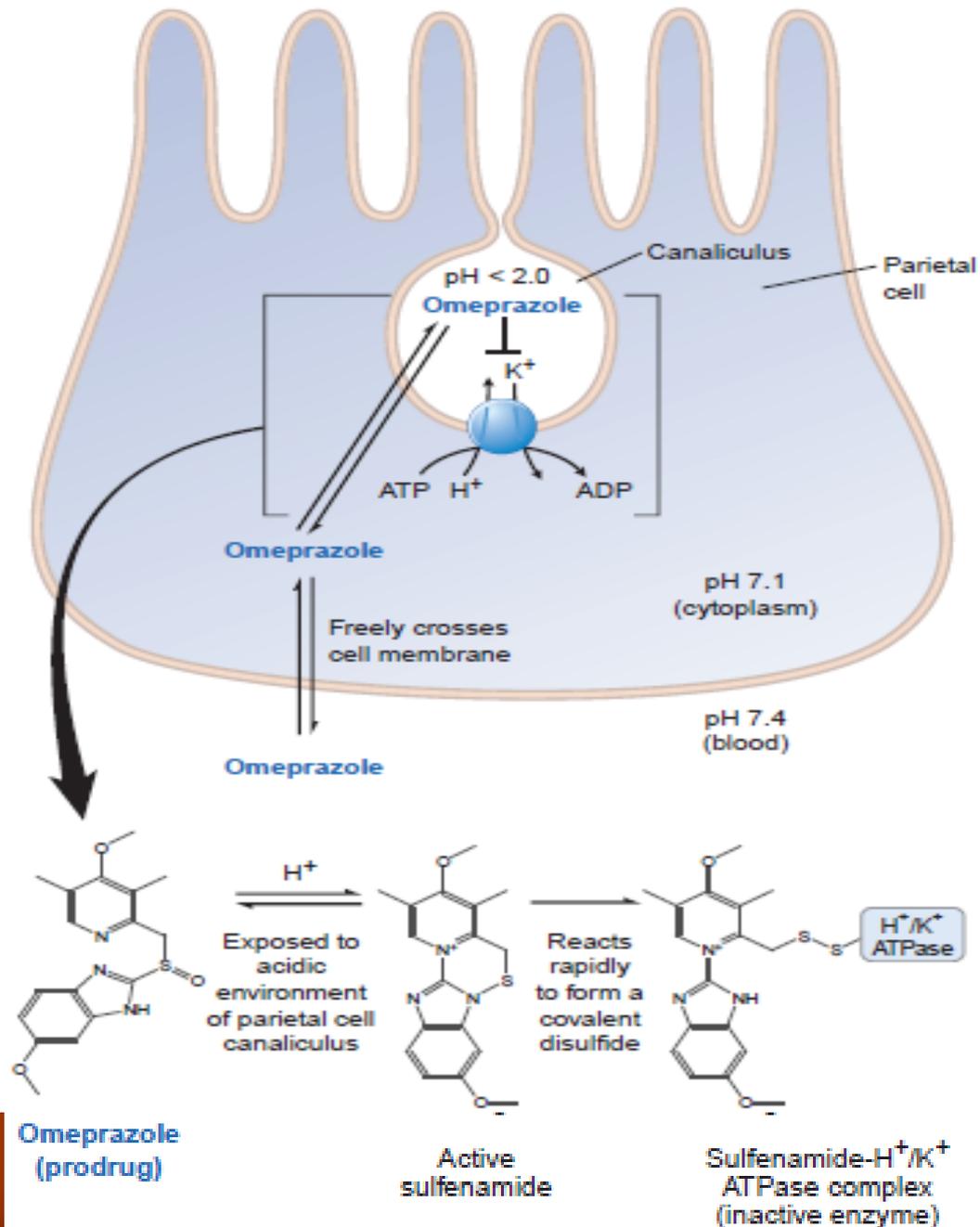


Lansoprazole



Pantoprazole

2.4. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:



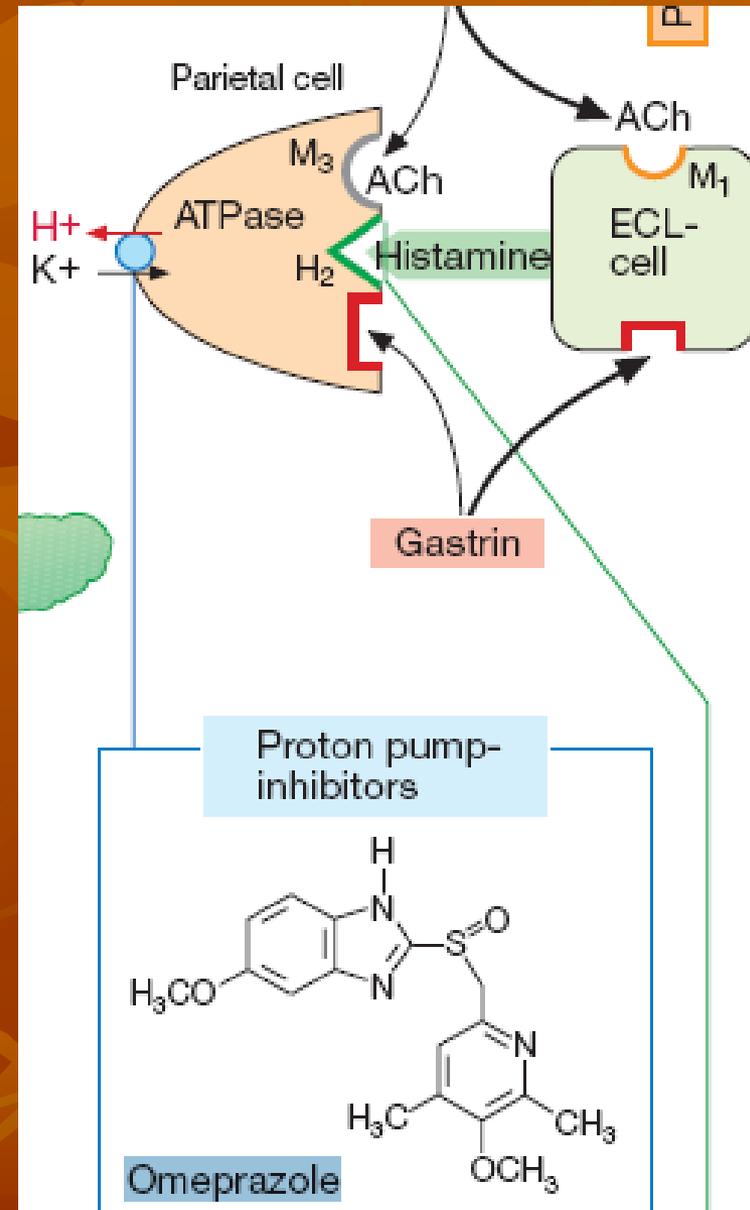
2.4. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:

OMEPRAZOL, PANTO-, LANZO-, RABE-,
ESOME- ...

Pró-drogas, ativadas em ambiente ácido em sulfenamida. Atuam no lado externo da membrana. = **ligação covalente** e **inibição da H^+,K^+ ATPase**.

EFICÁCIA:

- Dose única/dia inibe quase 100% a secreção de ácido.
- Variável, polimorfismo no metabolismo.
- Início de ação + rápido com Rabe e Lanzo.
- Esquemas posológicos alternativos...



2 - DROGAS ANTI-SECRETORAS DE ÁCIDO GÁSTRICO:

2.4. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:

Farmacocinética:

- Grânulos de desintegração entérica Dissolução em pH alcalino
- Rápida absorção
- Biodisponibilidade 60 – 80%
- Início do efeito em 1h, pico em 2h
- Ligação a Proteínas 95%
- **BIOTRANSFORMAÇÃO hepática. Há polimorfismo genético (CYP2C19) = metabolizadores lentos e rápidos!**
- Excreção Renal. Em geral não necessita ajuste de dose.
- Meia vida plasmática curta
- Duração de ação longa (>24h)
- **Dose única diária 2 – 5 dias para obter inibição de 70% das BP.**

Aspectos farmacocinéticos dos IBPs

	Omeprazol	Lanso-	Esome-	Panto-
Meia-vida	1h	1,5h	1,3h	1,5h
Ligação às Ptns. plasm.	95%	95%	97%	97%
Metabolismo	Hepático			
Eliminação				

Moore et al. mostraram, em 30 lactentes de 3 a 10 meses com diagnóstico comprovado de DRGE, que o **omeprazol** (dose de 1,0 a 2,0 mg/kg/dia) diminui a irritabilidade e o choro sem relação com a seqüência de tratamento. Os autores concluíram que a irritabilidade melhorou com o tempo e não esteve associada à abordagem farmacológica para DRGE.

Apenas **omeprazol** e **lanzoprazol** são aprovados pela FDA para uso em crianças. Para menores de 1 ano, nenhum é aprovado.

Embora semelhantes em sua estrutura, os IBP apresentam diferenças em relação ao metabolismo. Os IBP, principalmente **omeprazol**, são **metabolizados em graus variados pelo sistema enzimático hepático P450, especificamente pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4**. Aspectos importantes sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica dos IBP referem-se ao **polimorfismo genético** dessas enzimas que afeta a biotransformação e a eliminação plasmática dos IBP e pode levar a grandes diferenças na cinética dos IBP. Indivíduos de metabolismo lento podem ter maior exposição após uma dose terapêutica e pode explicar a grande variabilidade da dose observada em estudos com omeprazol em crianças.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:

A recent large randomised trial did not show any difference in gastric ulcer healing between groups receiving esomeprazole 40 mg (85.7%), esomeprazole 20 mg (84.8%), and ranitidine (76.3%).

So far, high-dose PPI has not proved better than standard-dose PPI in healing gastric ulcers in patients receiving continuous NSAID therapy.

www.thelancet.com Published online August 14, 2009

QUADRO 52.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS USADOS COMO ANTIULCEROSOS.

Agente	Dose (mg ou μg)	Via	Intervalo (horas)	Horário	Duração (semanas/meses)
Cimetidina	800 (UD)	oral	24	noturno	4-8
	400 (UG)	oral	12	manhã e ao deitar	4-8
	400 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Ranitidina	300	oral	24	noturno	4-8
	150 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Famotidina	40	oral	24	noturno	4-8
	20 (M)	oral	24	noturno	6/12 ^a
Nizatidina	300	oral	24	noturno	4-8
	150 (M)	oral	24	noturno	12 ^a
Omeprazol	20 (UD)	oral	24	manhã	1
	30 (UG)	oral	24	manhã	6-8
Sucralfato	1.000 (UD)	oral	—	1 h antes das 3 refeições e ao deitar	4-8
	1.000 (M)	oral	12		12 ^a
Misoprostol	200 ^b	oral	6	junto às refeições	4-8
Bismuto coloidal (citrato)	120	oral	—	após 3 refeições e ao deitar	2
Metronidazol	250	oral	8		2
Tetraciclina	500	oral	6		2
Amoxicilina	500	oral	8		2
	750		12		

FUCHS, 2004
Farmacologia Clínica

Reações adversas dos IBPs

Omeprazol náuseas, diarreia, cefaléia, tonteira, sonolência, erupção cutânea

Lansoprazol dor abdominal, diarreia, gastroenterite, constipação, artralgia, dor lombar, cefaléia, tonteira.

Esomeprazol cefaléia, dor abdominal, náuseas, constipação, prurido, urticária, vertigem, xerostomia

Pantoprazol dor abdominal, cefaléia, diarreia, constipação, prurido, angioedema, urticária, aumento de transaminases.

outros Efeitos Colaterais dos IBPs

O omeprazol é um medicamento considerado seguro.
Mas alguns colaterais foram descritos...

- elevação dos níveis de gastrina e pólipos gástricos
- hipomagnesemia,
- deficiência de cálcio e vitamina D,
- deficiência de vitamina B 12 e ferro,
- interações medicamentosas,
- susceptibilidade à infecções (*Clostridium difficile* etc.)

O uso amplo e prolongado dos IBP tem motivado investigações a respeito das consequências da inibição ácida gástrica sobre o trato gastrointestinal.

As principais alterações observadas até o momento são:

- **elevação dos níveis séricos de gastrina**, com normalização após suspensão da medicação;
- **hiperplasia de células enterocromafim-like**, associada a tumores carcinóides em animais, mas não confirmada em humanos;
- **pólipos gástricos**, de natureza benigna e com desaparecimento após suspensão da droga; **(devido à hipergastrinemia)**
- associação ainda não comprovada entre hipergastrinemia e adenocarcinoma colo-retal;
- **gastrite atrófica**;
- **super crescimento bacteriano e infecções** (ex. *Salmonella*) e
- **distúrbios nutricionais (hipovitaminose B12)**.

LESS IS MORE

Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

Arch Intern Med. 2010;170(9):772-778.

Os inibidores da bomba de prótons (PPIs) são supressores do ácido gástrico amplamente utilizados, mas eles são freqüentemente prescritos sem clara indicação e podem aumentar o risco de infecção por *Clostridium difficile* (CDI). Neste estudo, recentemente publicado na revista *Archives of Internal Medicine*, o objetivo foi determinar a associação entre o uso de PPI e o risco de CDI recorrente.

Este estudo retrospectivo de coorte utilizando base de dados administrativos do *New England Veterans Healthcare System* foi realizado de 01 de outubro de 2003 até 30 de setembro de 2008. Foram identificados 1166 pacientes internados e ambulatoriais com CDI incidente tratada com metronidazol ou vancomicina, dos quais 527 (45,2%) receberam PPIs orais dentro de 14 dias do diagnóstico e 639 (54,8%) não. Foi determinada a razão de risco (*hazard ratio* – HR) para CDI recorrente, definida por um achado de toxina positivo no dia 15 de 90 dias após a CDI incidente.

A CDI recorrente foi mais comum naqueles expostos aos PPIs do que naqueles não expostos (25,2% vs 18,5%). Usando métodos de sobrevivência proporcional de Cox, foi determinado que a HR ajustada de CDI recorrente foi maior naqueles expostos aos PPIs durante o tratamento (1,42; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,11-1,82). Os riscos entre os pacientes expostos foram maiores entre aqueles com mais de 80 anos (HR: 1,86; IC 95%: 1,15-3,01) e aqueles recebendo antibióticos não direcionados para *C. difficile* durante o acompanhamento (HR: 1,71; CI 95%: 1,11-1,64).

Os autores concluíram que o uso de inibidor da bomba de próton durante o tratamento de CDI incidente foi associado com um risco de recorrência aumentado de 42%. Afirmaram que estes achados garantem estudos adicionais para examinar essa associação e uma consideração cuidadosa das indicações para prescrever PPIs durante o tratamento de CDI.

GC e IBPs podem causar deficiência de cálcio e vitamina D

Calcium requirements increase among older persons; thus, the elderly population is particularly susceptible to calcium deficiency. Factors that lead to calcium deficiency include decreased intestinal absorption of both calcium and vitamin D and renal insufficiency that leads to decreased activation of vitamin D. Patients with GI malabsorption, those who are taking high-dose glucocorticoids, those who have diminished gastric acid production (for example, with a history of gastric bypass, with pernicious anemia, or with use of proton pump inhibitors), those receiving anti-epilepsy drugs, and even those with asymptomatic celiac disease are particularly predisposed to calcium and vitamin D deficiency. Consideration should be given to laboratory assessment of adequacy of calcium and vitamin D in patients who are candidates for pharmacologic therapy.



U.S. Food & Drug Administration (FDA) Date: Wed, 2 Mar 2011

Subject: Drug Information Update - Drug Safety Communication: **Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs)**

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing the public that prescription **proton pump inhibitor (PPI) drugs may cause low serum magnesium levels (hypomagnesemia) if taken for prolonged periods of time (in most cases, longer than one year)**. In approximately one-quarter of the cases reviewed, magnesium supplementation alone did not improve low serum magnesium levels and the PPI had to be discontinued.

PPIs work by reducing the amount of acid in the stomach and are used to treat conditions such as gastroesophageal reflux disease (GERD), stomach and small intestine ulcers, and inflammation of the esophagus. In 2009, approximately 21 million patients filled PPI prescriptions at outpatient retail pharmacies in the United States.² Patients who take prescription PPIs usually stay on therapy for an average of about 180 days (6 months).³

Prescription PPIs include Nexium (esomeprazole magnesium), Dexilant (dexlansoprazole), Prilosec (omeprazole), Zegerid (omeprazole and sodium bicarbonate), Prevacid (lansoprazole), Protonix (pantoprazole sodium), and AcipHex (rabeprazole sodium). Vimovo is a prescription combination drug product that contains a PPI (esomeprazole magnesium and naproxen). Over-the-counter (OTC) PPIs include Prilosec OTC (omeprazole), Zegerid OTC (omeprazole and sodium bicarbonate), and Prevacid 24HR (lansoprazole).

In contrast to prescription PPIs, OTC PPIs are marketed at low doses and are only intended for a 14 day course of treatment up to 3 times per year. FDA believes that there is very little risk of hypomagnesemia when OTC PPIs are used according to the directions on the OTC label.

Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B₁₂ Deficiency **FREE**

Jameson R. Lam, MPH¹; Jennifer L. Schneider, MPH¹; Wei Zhao, MPH¹; Douglas A. Corley, MD, PhD¹

[\[+\] Author Affiliations](#)

December 11, 2013, Vol 310, No. 22

CONCLUSION

This study found an association between the use of PPIs and H₂RAs **for 2 or more years** and a subsequent diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. We cannot completely exclude residual confounding as an explanation for these findings, but, at minimum, the use of these medications identifies a population at higher risk of B₁₂ deficiency, independent of additional risk factors. These findings **do not recommend against acid suppression** for persons with clear indications for treatment, **but clinicians should exercise appropriate vigilance when prescribing** these medications and use the lowest possible effective dose. These findings should inform discussions contrasting the known benefits with the possible risks of using these medications.



Interações farmacológicas dos IBPs

Drugs

[Share](#) [Email this page](#) [Print this page](#) [Change Font Size](#)[Home](#) > [Drugs](#) > [Drug Safety and Availability](#) > [Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers](#)

Drug Safety and Availability

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Drug Safety Information for Healthcare Professionals

[Communications about Ongoing Safety Reviews](#)[Early Communications About Ongoing Safety Reviews](#)[Healthcare Professional Sheets](#)

Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC)

[11/17/2009]

FDA is alerting the public to new safety information concerning an interaction between clopidogrel (Plavix), an anti-clotting medication, and omeprazole (Prilosec/Prilosec OTC), a proton pump inhibitor (PPI) used to reduce stomach acid. New data show that when clopidogrel and omeprazole are taken together, the effectiveness of clopidogrel is reduced. Patients at risk for heart attacks or strokes who use clopidogrel to prevent blood clots will not get the full effect of this medicine if they are also taking omeprazole. The updated label for clopidogrel will contain details of new studies submitted by Sanofi-Aventis and Bristol-Myers Squibb, the manufacturer of Plavix (clopidogrel).

Omeprazole inhibits the drug metabolizing enzyme (CYP2C19) which is responsible for the conversion of clopidogrel into its active form (active metabolite). The new studies compared the amount of clopidogrel's active metabolite in the blood and its effect on platelets (anti-clotting effect) in people who took clopidogrel plus omeprazole versus those who took clopidogrel alone. A reduction in active metabolite levels of about 45% was found in people who received clopidogrel with omeprazole compared to those taking clopidogrel alone. The effect of clopidogrel on platelets was reduced by as much as 47% in people receiving clopidogrel and omeprazole together. These reductions were seen whether the drugs were given at the same time or 12

Considerations for Healthcare Professionals

- The concomitant use of omeprazole and clopidogrel should be avoided based on clopidogrel's active metabolite levels and anti-clotting activity. Patients with heart attacks or strokes, who are given clopidogrel to prevent blood clots, may lose their protective anti-clotting effect if they also take prescription omeprazole (Prilosec OTC).

Separating the dose of clopidogrel and omeprazole in time will not reduce this drug interaction.

Other drugs that should be avoided in combination with clopidogrel because they may have a similar interaction include: esomeprazole (Nexium), cimetidine (which is available by prescription Tagamet and OTC as Tagamet HB), fluconazole (Diflucan), ketoconazole (Nizoral), voriconazole (VFEND), etravirine (Intelence), felbamate (Felbatol), fluoxetine (Prozac, Serafem, Symbyax), fluvoxamine (Luvox), and ticlopidine (Ticlid).

- At this time FDA does not have sufficient information about drug interactions between clopidogrel and PPIs other than omeprazole and esomeprazole to make specific recommendations about their co-administration. Healthcare professionals and patients should consider all treatment options carefully before beginning therapy.

There is no evidence that other drugs that reduce stomach acid, such as most H2 blockers ranitidine (Zantac), famotidine (Pepcid), nizatidine (Axid), except cimetidine (Tagamet and Tagamet HB - a CYP2C19 inhibitor) or antacids interfere with the anti-clotting activity of clopidogrel. Ranitidine and famotidine are available by prescription and OTC to relieve and prevent heartburn and antacids are available OTC to relieve heartburn.

- Talk with your patients about the OTC medicines they take. Be aware that patients may be taking non prescription forms omeprazole and cimetidine.

FDA will continue to investigate other drug interactions with clopidogrel. FDA will address this issue at the next meeting of FDA's Drug Safety Oversight Board. FDA will communicate any further recommendations or conclusions on this issue as they become available.

Não usar
Fluconazol
Fluoxetina
(es)Omeprazol

Pode usar
(famo)Ranitidina
(deslanz)Panto-prazol

CHARISMA: CYP2C19 variant effects on clopidogrel response unclear. 9 October 2009

Results from the CHARISMA Genomics Substudy failed to establish a clear relationship of the CYP2C19 genetic variant previously linked to clopidogrel response with outcomes in stable cardiovascular disease patients treated with the drug.

Although the study showed **patients homozygous for the CYP2C19*2 variant who were treated with clopidogrel had an increased risk for ischemic events compared with patients homozygous for the more common, normal wild-type (WT) version of CYP2C19**, a marked, albeit nonsignificant, increase in this risk was also observed in *2/*2 homozygotes in the placebo arm.

The CHARISMA (**Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance**) Genomics Substudy aimed to determine the effect of CYP2C19 polymorphisms on cardiovascular death, MI, and stroke in stable cardiovascular disease patients randomly assigned to receive treatment with clopidogrel or placebo.

Polymorphisms in the CYP2C19 allele, which encodes the enzyme that metabolizes clopidogrel into its active form, are thought to influence the efficacy of the drug. The CYP2C19*2 loss-of-function variant in particular has previously been associated with a reduction in clopidogrel efficacy and increased ischemic events.

To investigate this further, a subset (n=4862) of the over 15,000-patient population in CHARISMA who gave consent were genotyped for the CYP2C19*2, *3, and *17 alleles.

Investigator Deepak Bhatt (Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA) reported the findings at the Cardiovascular Research Foundation's annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics meeting held in San Francisco, California, USA.

Cimetidina

Inibe o Metabolismo de

E2
Warfarina
Fenitoína
Quinidina
Cafeína
Carbamazepina
BZD
Antidep. Tricíclicos
Metronidazol
Teofilina
Sulfoniluréias
Bloq canal Ca

IBP

Inibe o metabolismo de

Warfarina
Benzodiazepínicos
Fenitoína
Digoxina

↓ efeito de

Clopidogrel
Cetoconazol
Itraconazol

↓ absorção de **B12**

Sucralfato

↓ absorção de

Fenitoína
Digoxina
Cimetidina
Tetraciclina
Cetoconazol
Fluoroquinolona

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ALIMENTOS ALTERAM a ABSORÇÃO de:

RETARDANDO:

amoxicilina	sulfanilamida	aspirina
cefalexina	sulfadiazina	acetaminofen
cefradine	sulfametoxina	digoxina
sulfisoxazol	sulfametoxipiridazina	furosemida
cefaclor	metronidazol	indoprofeno
cimetidina	íon potássio	ASA

Obs: Pouco se sabe sobre os componentes específicos dos alimentos que retardam a absorção de drogas. Quanto ao acetaminofeno, parece ser a pectina.

DIMINUINDO:

penicilina G e V	rifampicina	fenobarbital
ampicilina	isoniazida	levo e metildopa
amoxicilina	Omeprazol	Azitromicina
tetraciclina	aspirina	Tiroxina
captopril	etanol	prometazina



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ALIMENTOS REDUZEM a ABSORÇÃO de:

Azitromicina
Captopril
Tetraciclina
Tiroxina
Omeprazol

Alguns mecanismos descritos:

1. leite e derivados provocam a formação de complexo/quelato da droga com o cálcio.
2. chá, **café** e frutas, contém ácido tânico ➡ precipitação da fármaco.
3. alimentos ricos em proteínas fazem competição com aminoácidos na absorção.

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

**3 - AGENTES
PROTETORES DA MUCOSA**

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

3 - AGENTES PROTETORES DA MUCOSA:

3.1. SUCRALFATO ou sulfato alumínio de sacarose:
dissacarídeo sulfatado sintético

3.2. BISMUTO COLOIDAL:

3.3. CARBENOXOLONA

3.4. ANÁLOGO DAS PROSTAGLANDINAS:
Misoprostol

	Mechanisms	Use
H ₂ -receptor antagonists (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine)	Acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative peptic ulcer; replaced by PPI because of inferiority in acid suppression
PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole)	Most potent acid inhibition	Standard treatment for all <i>H pylori</i> -negative peptic ulcers; prevention of NSAID or aspirin ulcers; essential component in eradication regimen; given intravenously in bleeding ulcers
Prostaglandin analogues* (misoprostol)	Increase mucosal resistance; weak acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative gastric ulcer; prevention of NSAID ulcers
<i>H pylori</i> eradication regimens (PPI plus two antibiotics)	Cure of <i>H pylori</i> infection	Standard therapy in all <i>H pylori</i> -positive ulcers
Bismuth salts (subcitrate, subsalicylate)	Weak antibacterial effect; increase of mucosal prostaglandin synthesis	In quadruple therapy for <i>H pylori</i> eradication

Several mucosal protectives used in some countries (ie, sucralfate, rebamipide, and others) do not have sufficient trial documentation to be included in the efficacy comparison with the listed standard therapies. PPI=proton-pump inhibitor. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *Contraindicated in pregnancy.

Table 1: Classes of drugs with proven effect on healing of peptic ulcer

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

3 - AGENTES PROTETORES DA MUCOSA:

3.1. SUCRALFATO ou sulfato Alumínio de sacarose: dissacarídeo sulfatado sintético

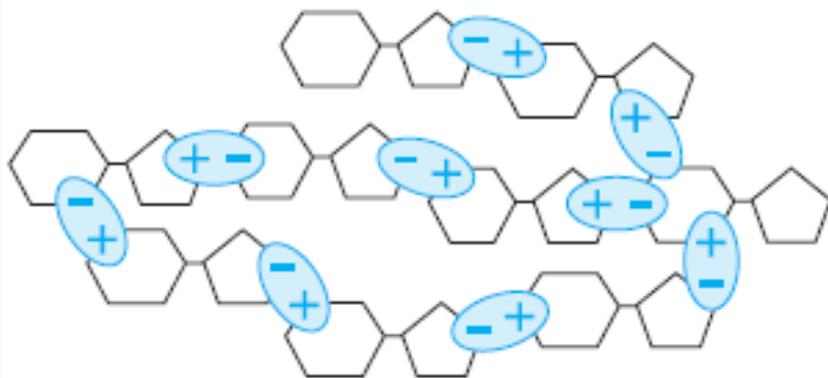
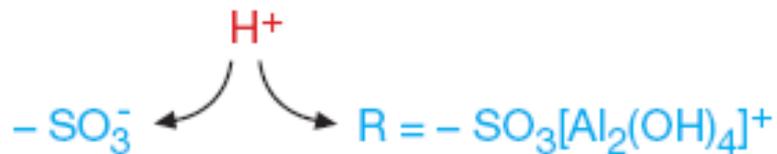
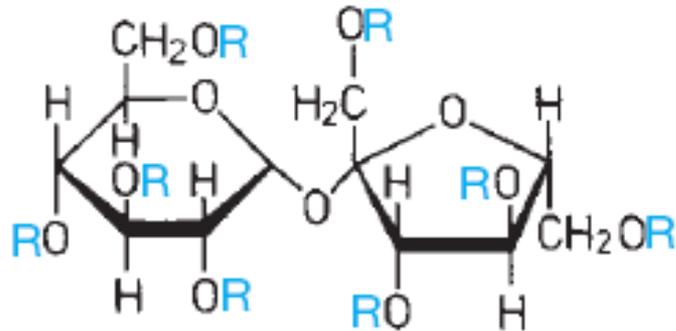
↑ PGL, muco e bicarbonato.

Na presença de H^+ forma uma camada sobre a mucosa lesada, impedindo a ação agressiva ácido-péptica e sais biliares.

Dose 1g, 4 x dia, antes das refeições.

Agente	Dose (mg ou μ g)	Via	Intervalo (horas)	Horário	Duração (semanas/meses)
Sucralfato	1.000 (UD)	oral	—	1 h antes das 3 refeições e ao deitar	4-8
Mifentidina	1.000 (M)	oral	12		12*

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA



Sucralfate

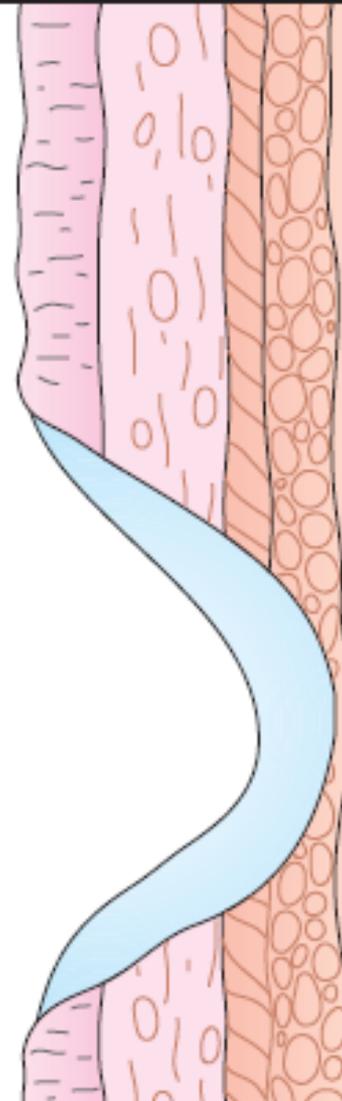
Conversion
in acidic en-
vironment
 $pH < 4$



Cross-linking
and formation
of paste



Coating of
mucosal
defects



Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

3 - AGENTES PROTETORES DA MUCOSA:

3.2. BISMUTO COLOIDAL:

Combina-se com GLICOPROTEÍNAS do muco formando uma barreira que recobre a úlcera;

Pode estimular produção de muco e PGE2

Ação contra *H. pylori*. Poucos efeitos colaterais.

Citrato de BISMUTO Ranitidina: coadjuvante de ATB contra *H. pylori*.

Agente	Dose (mg ou μ g)	Via	Intervalo (horas)	Horário	Duração (semanas/meses)
Bismuto coloidal (citrato)	120	oral	—	após 3 refeições e ao deitar	2

	Mechanisms	Use
H ₂ -receptor antagonists (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine)	Acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative peptic ulcer; replaced by PPI because of inferiority in acid suppression
PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole)	Most potent acid inhibition	Standard treatment for all <i>H pylori</i> -negative peptic ulcers; prevention of NSAID or aspirin ulcers; essential component in eradication regimen; given intravenously in bleeding ulcers
Prostaglandin analogues* (misoprostol)	Increase mucosal resistance; weak acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative gastric ulcer; prevention of NSAID ulcers
<i>H pylori</i> eradication regimens (PPI plus two antibiotics)	Cure of <i>H pylori</i> infection	Standard therapy in all <i>H pylori</i> -positive ulcers
Bismuth salts (subcitrate, subsalicylate)	Weak antibacterial effect; increase of mucosal prostaglandin synthesis	In quadruple therapy for <i>H pylori</i> eradication

Several mucosal protectives used in some countries (ie, sucralfate, rebamipide, and others) do not have sufficient trial documentation to be included in the efficacy comparison with the listed standard therapies. PPI=proton-pump inhibitor. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *Contraindicated in pregnancy.

Table 1: Classes of drugs with proven effect on healing of peptic ulcer

QUADRO 52.2 ESQUEMAS PROPOSTOS PARA ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*⁹.

Associação Antimicrobiana ^a	Doses (mg)	Intervalos (vezes/dia) ^b	Duração (dias)
Bismuto coloidal (citrato)	120	4	10
+			
Tetraciclina	500	4	10
+			
Metronidazol	250 → 500	4 (2)	7 → 10
ou			
● Amoxicilina	500 → 1000	3 (2)	7 → 10
+			
● Claritromicina	250 → 500	3 (2)	7 → 10

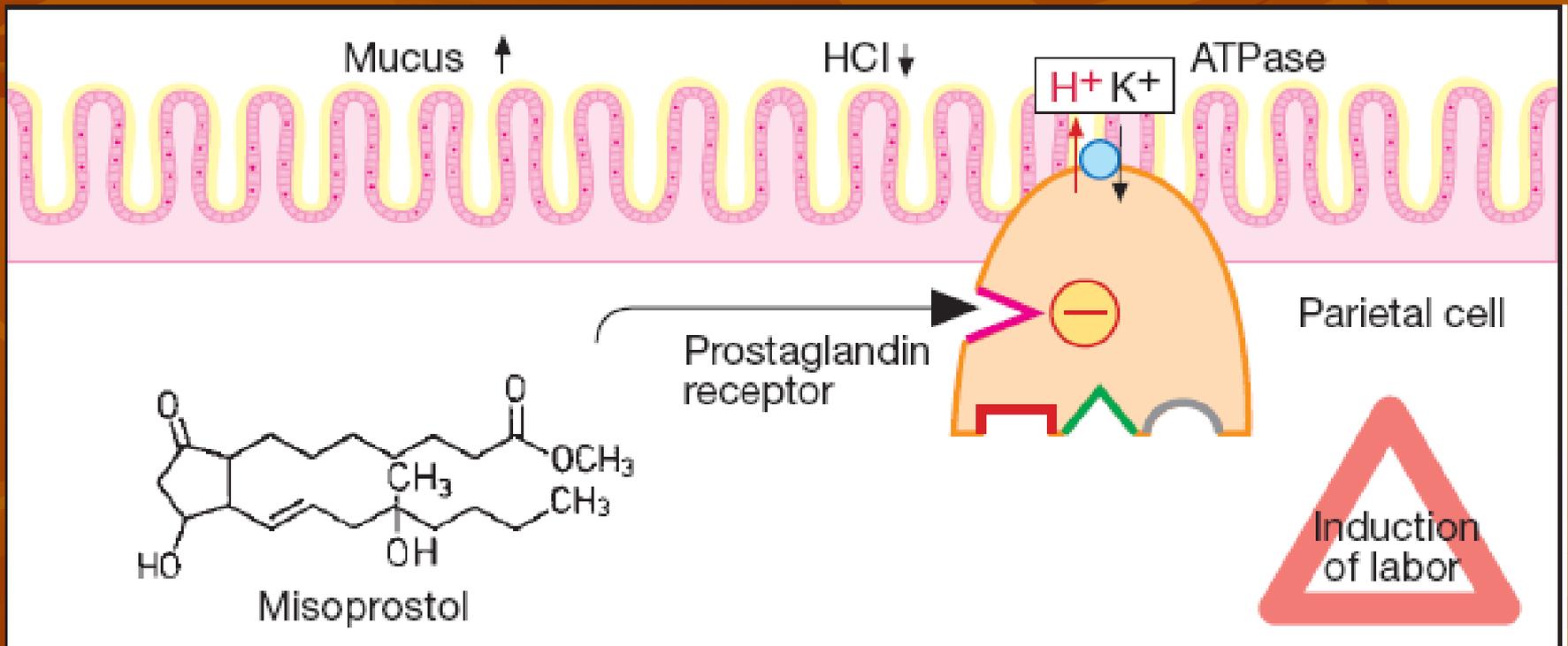
^aMais omeprazol, 20 mg, 2 vezes ao dia, às refeições, por 10 dias; ou ranitidina, 300 mg, dose única, ao deitar

^bJunto às refeições e ao deitar.

Farmacologia da DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

3 - AGENTES PROTETORES DA MUCOSA:

3.4. ANÁLOGO DAS PROSTAGLANDINAS: Misoprostol



	Mechanisms	Use
H ₂ -receptor antagonists (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine)	Acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative peptic ulcer; replaced by PPI because of inferiority in acid suppression
PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole)	Most potent acid inhibition	Standard treatment for all <i>H pylori</i> -negative peptic ulcers; prevention of NSAID or aspirin ulcers; essential component in eradication regimen; given intravenously in bleeding ulcers
Prostaglandin analogues* (misoprostol)	Increase mucosal resistance; weak acid inhibition	<i>H pylori</i> -negative gastric ulcer; prevention of NSAID ulcers
<i>H pylori</i> eradication regimens (PPI plus two antibiotics)	Cure of <i>H pylori</i> infection	Standard therapy in all <i>H pylori</i> -positive ulcers
Bismuth salts (subcitrate, subsalicylate)	Weak antibacterial effect; increase of mucosal prostaglandin synthesis	In quadruple therapy for <i>H pylori</i> eradication

Several mucosal protectives used in some countries (ie, sucralfate, rebamipide, and others) do not have sufficient trial documentation to be included in the efficacy comparison with the listed standard therapies. PPI=proton-pump inhibitor. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. *Contraindicated in pregnancy.

Table 1: Classes of drugs with proven effect on healing of peptic ulcer

3.4. ANÁLOGO DAS PROSTAGLANDINAS: Misoprostol

“is better than standard-dose H₂-receptor antagonists in preventing gastric but not duodenal ulcers.

PPIs have no advantage over misoprostol in reducing the risk of gastric ulcers.

Only full-dose misoprostol (200 µg four times a day) prevented NSAID associated ulcer complications in a large-scale trial.

Patients with high cardiovascular risk should start or continue to receive prophylactic low-dose aspirin, and full-dose naproxen is the preferred NSAID.

Co-therapy with a PPI or misoprostol is recommended since naproxen plus low-dose aspirin will substantially increase risk of ulcer complications even without other gastrointestinal risk factors.

www.thelancet.com Published online August 14, 2009

	Dose		Intervalo		Duração
Misoprostol	200 ^b	oral	6	junto às refeições	4-8

Cytotec® (Misoprostol)

ATUALIZAÇÃO DE BULA

Problema: é contra-indicado para grávidas que fazem o uso deste para reduzir o risco de úlceras estomacais induzidas por antiinflamatórios não esteróides (AINES). Esta droga é conhecida pelos obstetras e ginecologistas por induzir o trabalho de parto quando associado com mifepristona, **induz ao aborto na gravidez de 49 dias ou menos e ruptura uterina.**

Medida Reguladora: Requereu-se a inclusão de informações nas bulas, nos itens de CONTRA-INDICAÇÕES e PRECAUÇÕES do medicamento Cytotec® (Misoprostol).

Fonte: FDA Medwatch - Important safety information, 17/04/2002.

De uso proibido no Brasil, abortivo é encontrado com facilidade em camelôs do Centro

Remédio banido desde 2005 pode ser comprado com ambulantes na Rua Uruguaiana. Valor varia de R\$ 250 a R\$ 600

POR PAULO ROBERTO JUNIOR

04/03/2016 5:00 / atualizado 04/03/2016 13:15



Recommendations on non-steroidal anti-inflammatory use according to gastrointestinal and cardiovascular risks

	No gastrointestinal risk factors	One or two gastrointestinal risk factors	Many gastrointestinal risk factors or previous ulcer bleed
Low cardiovascular risk (low-dose aspirin not needed)	NSAID	NSAID plus PPI or misoprostol or COX-2 inhibitor alone	COX-2 inhibitor plus PPI or misoprostol
High cardiovascular risk (low-dose aspirin needed)	Naproxen plus PPI or misoprostol	Naproxen plus PPI or misoprostol	Avoid NSAIDs and COX-2 inhibitors if possible*
*Combination of low-dose aspirin, PPI or misoprostol, and naproxen or low-dose COX-2 inhibitor in selected cases (see text).			

Gerenciamento da infecção pelo *Helicobacter pylori*

Pontos-chave:

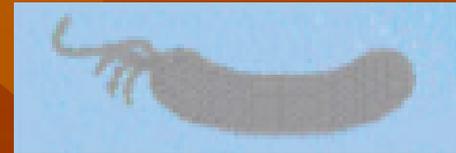
- Tanto a terapia tripla quanto a quádrupla levam a altos índices de erradicação.
- A terapia quádrupla (IBPs + antibióticos + bismuto) pode ser mais barata que a tripla.
- A resistência ao metronidazol e à claritromicina reduz os índices de erradicação.
- Deve ser investido tempo na explicação do tratamento ao paciente - isso aumentará a aderência.

PBP Ponto de Boa Prática (Good practice point)

Trate todos cujo teste foi positivo, mas não teste se não há intenção de tratar.

Indicações para tratamento da infecção em pacientes Hp positivos

- Dispepsia
- Úlcera duodenal
- Úlcera gástrica
- Doença ulcerosa péptica complicada
- Linfoma MALT
- Gastrite atrófica
- Pós-resssecção por câncer gástrico
- Pacientes com parentes de primeiro grau com câncer gástrico
- **Desejo do paciente**



www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_developing_countries_pt.pdf

Table 151-2 Recommended Treatment Regimens for *Helicobacter Pylori*

Regimen (Duration)	Drug 1	Drug 2	Drug 3	Drug 4
Regimen 1: OCM (7–14 days) ^a	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Clarithromycin (500 mg bid)	Metronidazole (500 mg bid)	—
Regimen 2: OCA (7–14 days) ^a	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Clarithromycin (500 mg bid)	Amoxicillin (1 g bid)	—
Regimen 3: OBTM (14 days) ^c	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Bismuth subsalicylate (2 tabs qid)	Tetracycline HCl (500 mg qid)	Metronidazole (500 mg tid)
Regimen 4 ^d : sequential (5 days + 5 days)	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Amoxicillin 1 g bid		
	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Clarithromycin (500 mg bid)	Tinidazole (500 mg bid)	
Regimen 5 ^e : OAL (10 days)	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Amoxicillin (1 g bid)	Levofloxacin (500 mg qid)	

^aMeta-analyses show that a 14-day course of therapy is slightly superior to a 7-day course. However, in populations where 7-day treatment is known to have very high success rates, this shorter course is still often used.

^bOmeprazole may be replaced with any proton pump inhibitor at an equivalent dosage or, in regimens 1 and 2, with ranitidine bismuth citrate (400 mg).

^cData supporting this regimen come mainly from Europe and are based on the use of bismuth subcitrate and metronidazole (400 mg tid). This is the most commonly used second-line regimen.

^dData supporting this regimen come from Europe. Although the two 5-day courses of different drugs have usually been given sequentially, recent evidence suggests no added benefit from this approach. Thus 10 days of the four drugs combined may be as good and may aid compliance.

^eData supporting this second- or third-line regimen come from Europe. This regimen may be less effective where rates of quinolone use are high. Theoretically, it may also be wise to avoid it in populations where *Clostridium difficile* infection is common after broad-spectrum antibiotic use.