

Nota importante: Este resumo não pretende esgotar a matéria, mas servir como encaminhamento para o estudo deste capítulo de grande aplicação prática para nós médicos. Sugiro a leitura dos consensos da www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines. Estarei premiando comentários e correções ao texto que segue, bem como o relato de casos em que as drogas citadas foram empregadas (casos que possam enriquecer o estudo do tema e promover alertas para evitar erros de prescrição).

Texto didático: **FARMACOLOGIA DO TRATO GASTROINTESTINAL**

I - DROGAS ANTIDIARRÉICAS

DIARRÉIA. Embora existam diversos conceitos, geralmente descreve-se diarreia como: "eliminação de fezes excessivamente líquidas ou freqüentes". Possui inúmeras causas que devem ser investigadas antes de um tratamento puramente sintomático. Entre estas podemos citar: erros alimentares, doenças infecto-parasitárias, doenças sistêmicas que afetam o intestino, distúrbios psicossomáticos, fármacos etc.

Tab. 1: Alguns fármacos que causam diarreia

Ácidos biliares; Ácidos graxos	Laxantes estimulantes (sene, cáscara sagrada lactulose etc.).
Colchicina;	Laxantes osmóticos (sorbitol, catárticos salinos)
bloqueadores de neurônios adrenérgicos (reserpina)	Prostaglandinas; AINES
Agentes pró-cinéticos (metoclopramida, domperidona)	Quinidina
Agonistas colinérgicos e inibidores da colinesterase; Suplementos de ferro	Secreções de tumores carcinóides (ex., VIP, 5-hidroxitriptamina)
Antimicrobianos (sulfonamidas, tetraciclina etc.)	Metformina
Lovastatina; genfibrozila.	Frutose, sorbitol, manitol

Diante de uma diarreia aguda devemos, inicialmente, adotar **MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS**, cuidados alimentares evitando gorduras, leite, doces e caldas, bem como o excesso de fibras. No entanto, alguns autores defendem a livre ingestão de alimentos.

Um procedimento simples e extremamente útil, principalmente em pediatria, é a preparação do chamado **soro caseiro**. Utiliza-se 1 litro de água filtrada + 2 colheres de sopa de açúcar e 1 colher de chá de sal de cozinha (NaCl) (OMS). O ideal é que seja utilizada a colher-medida (distribuída nos postos de saúde), pois erros de preparo podem levar à convulsões, principalmente em crianças desnutridas. Algumas preparações comerciais oferecem soro rehidratante, incluindo também potássio. Ex.: Hidrafix®, Pedialyte®, Rehidrat 50 e 90® etc. No íleo, existe o co-transporte glicose-sódio que beneficia a absorção de sódio.

Tab. 2: SOLUÇÕES DE REHIDRATAÇÃO ORAL USADAS NO TRATAMENTO DA DIARRÉIA

Solução	Na+	K+	Cl-	Citrato	Bicarbonato	Glicose
Soro caseiro	90	20	80	30		111
Pedialyte	45	20	35	10		140
Resol	50	20	50			111
Infantyte	50	25	45		30	111
Gatorade	23.5	<1	17			40
Coca-cola	1.6	<1			13	100
Suco de maçã	<1	25	30			120
Chá	0	0	0	0	0	0
Caldo de galinha	250	8	250	0	0	0

Fonte: Goodman & Gilman's; 2001

À listagem acima, a experiência em nosso meio inclui água de côco e chá (decocção do broto da goiabeira). Já as drogas antidiarréicas são usadas no quadro agudo inespecífico; na afecção crônica por doença inflamatória e para reduzir o volume eliminado por ileostomias. Didaticamente poderíamos dividi-las em 4 grupos:

1-PROTETORES E ADSORVENTES:

Tem ação protetora, pois parecem adsorver algumas toxinas e microorganismos. Não interferem na motilidade.

1.1. **CAULIM** (silicato de alumínio hidratado). De ocorrência natural; usada após cada evacuação diarreica.

1.2. **PECTINA**. A pectina cítrica em ocorrência natural, sendo obtida de frutas cítricas. São exemplos de produtos que associam caulim + pectina: Kaopectate[®], Kaomagma[®]. Em alguns deles encontramos também o hidróxido de alumínio (antiácido constipante).

1.3. **SUBCARBONATO DE BISMUTO**. O mecanismo é parcialmente conhecido e parece estar envolvida a ligação a ácidos biliares e à propriedade hidrofílica. O efeito protetor demulcente (revestimento de mucosa) não está completamente demonstrado. O bismuto pode causar o escurecimento das fezes, escurecimento da língua (por reação entre a droga e substâncias produzidas por bactérias na boca) e tinido.

SUBSALICILATO DE BISMUTO (Peptobismol[®]) Tem sido utilizado com sucesso na prevenção e tratamento da “diarreia do viajante”. O uso antibacteriano mais comum deste agente é no tratamento do *Helicobacter pylori*.

1.4. **CARVÃO ATIVADO**. Mais usado no tratamento de intoxicações exógenas, reduzindo a absorção de determinadas substâncias tais como medicamentos, carbamato e organofosforados. Em geral, dilui-se em 250ml de SF a 0,9% 25g de CA (crianças: até 1g/kg corporal), via SNG, mantendo a sonda em sinfonagem aberta. Administrar até 4 doses (média de 5/5 h). Contra-indicado na ausência de peristalse.

1.5. **CARBONATO DE CÁLCIO; hidróxido de alumínio**. São antiácidos constipantes.

2 - ADSTRINGENTES:

Capazes de precipitar as proteínas do muco, formando uma capa protetora insolúvel sobre a mucosa, que reduz a ação de substâncias irritantes.

2.1. **TANINO**: de ocorrência natural (plantas), parece também diminuir as secreções e a absorção de toxinas. Parece ser o princípio ativo do “chá” de broto de goiaba e de outras plantas medicinais tradicionalmente empregadas.

3 - DEPRESSORES DA MOTILIDADE:

3.1.ANTICOLINÉRGICOS:

Atropina, escopolamina (hioscina) são fármacos antimuscarínicos e reduzem a peristalse (ver drogas que atuam no parassimpático).

Obs: Em intoxicações por organofosforados e carbamato (“chumbinho”), muito comuns em nosso meio, o tratamento usa altas doses de atropina como antídoto; além do carvão ativado como adsorvente. Portanto, sugere-se utilizar um catártico salino uma hora após o início do carvão ativado (Não fazer caso já esteja ocorrendo diarreia devido à intoxicação).(CCIN-HUAP-UFF)

3.2. OPIÁCEOS:

. Ações: REDUZIR: o movimento de propulsão do íleo e a motilidade intestinal, possibilitando maior reabsorção de água e fezes mais consistentes; AUMENTAR: a segmentação e contração das fibras circulares do intestino delgado e o tônus do esfíncter pilórico, ileocólico e anal externo. Não devem ser usados em crianças, principalmente menores de dois anos.

3.2.1. **ÓPIO**, (= suco) da papoula - *Papaver somniferum*, contém morfina, codeína e papaverina. Alcalóide do ópio, o Elixir Paregórico[®], contém 0,04% de ópio. Efeitos colaterais: pode causar espasmo do músculo liso e contração de outros esfíncteres, causando cólica; tontura, sonolência, euforia, dependência, vício; e **ÍLEO PARALÍTICO**.

3.2.2.**DIFENOXILATO** (Lomotil[®], Colestase[®] etc). Diminui a secreção da mucosa, além dos efeitos acima. Como possui potencial para droga de abuso e causar dependência é disponível em preparações contendo pequenas doses de atropina, para desencorajar o uso abusivo. Com o uso excessivo pode ocorrer megacolon e constipação.

3.2.3.**LOPERAMIDA** (Imosec[®], Obstar[®] etc). Trata-se de um agente antidiarreico ativo por via oral, sendo 40 a 50 vezes mais ativo do que a morfina nesta função, além de ter pobre penetração no SNC. Possui também ação anti-secretora, aumenta a absorção de água e eletrólitos pela parede do TGI. Vale lembrar que pode ser útil no tratamento de alguns pacientes com incontinência anal, por aumentar o tônus deste esfíncter.

3.3.DEPRESSORES DA MUSCULATURA LISA POR AÇÃO DIRETA:

3.3.1. PAPAVERINA.

4-ANTAGONISMO COMPETITIVO

4.1. *Saccharomyces boulardii* – 17 **liofilizado** (Floratil[®])

Beneficiam a formação da flora intestinal fisiológica, comprometendo a proliferação de microorganismos potencialmente nocivos ao tubo digestivo.

. Ações: antagonismo sobre microorganismos e fungos, notadamente *Candida albicans*; síntese de vitaminas do complexo B (1, 2, PP, 6 e ácido nicotínico); aumento da atividade de enzimas como as dissacaridases (sacarase, lactase, maltase), com conseqüente aumento da capacidade digestiva. Enfim, parece impedir o desenvolvimento de populações bacterianas anormalmente proliferadas, restabelecendo o equilíbrio da flora normal.

Não sendo absorvidas (não têm ações sistêmicas), as doses preconizadas são iguais para crianças (2 envelopes 2x/d) e adultos (2 cápsulas 2x/d). Reações adversas: em crianças, odor de fermento nas fezes.

5- ANTI-SECRETOR (racecadotrila - tiorfan®):

Agentes como enterotoxinas, peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e prostaglandina E₂ (PGE₂) promovem um aumento nos níveis de AMP_c resultando na hipersecreção de água e eletrólitos (que atua como mecanismo de defesa para “lavar” o tubo digestivo). A ação das encefalinas determinando a diminuição dos níveis de AMP_c tem vida curta, uma vez que são rapidamente inativadas pela encefalinase. O resultado é hipersecreção prolongada de água e eletrólitos na luz do intestino, provocando diarreia.

Ações: Reduzem a secreção intestinal de água e sais através da inibição da encefalinase. Conseqüentemente há aumento da concentração de encefalinas, diminuição do AMP_c, inibição da secreção e perdas intestinais

O fármaco não exerce efeito depressor da motilidade. Uso: cápsula de 100mg de 8/8 horas (max. 400 mg/d).

6- FÁRMACOS UTILIZADOS EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

6.1 COLESTIRAMINA

Resina trocadora de ânions que efetivamente adsorve ácidos biliares e algumas toxinas bacterianas. É útil no tratamento da diarreia induzida por sais biliares e também nos pacientes com ressecção do íleo distal. Nestes há interrupção parcial da circulação entero-hepática dos sais biliares, resultando em concentrações excessivas alcançando o cólon e estimulando a secreção de água e eletrólitos.

Pacientes com ressecção ileal extensa eventualmente desenvolvem depleção de sais biliares, podendo produzir esteatorrêia pela inadequada formação micelar requerida para absorção de gorduras. Neste tipo de pacientes o uso de colestiramina pode agravar a diarreia.

Colestiramina adsorve também medicações e vitaminas lipossolúveis, devendo ser tomada 4 horas longe da administração de outras drogas.

6.2 AGONISTAS DOS RECEPTORES $\alpha 2$ ADRENÉRGICOS

Podem estimular a absorção e inibir a secreção de fluidos e eletrólitos assim como deprimir a motilidade, interagindo com receptores específicos. Estes agentes podem ter um papel especial nos diabéticos com diarreia crônica, nos quais neuropatia autonômica pode acarretar perda da inervação noradrenérgica. Pode ser utilizada **CLONIDINA**. Efeitos colaterais tais como hipotensão, depressão e fadiga podem ser fatores limitantes ao uso.

6.3 FIBRAS HIDROFÍLICAS:

Colóides hidrofílicos como Psyllium e carboximetilcelulose são usados para constipação, mas podem ser úteis na diarreia crônica dos pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável. Estas substâncias adsorvem água e modificam a consistência das fezes, além de fixar sais biliares, o que aumenta o efeito antidiarrêico.

6.4 ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA:

OCTREOTIDE é usado na diarreia causada por tumores secretores de hormônio do pâncreas e TGI causando inibição da secreção hormonal e na síndrome de dumping.

II – ANTICONSTIPANTES

CONSTIPAÇÃO: "dificuldade ou esforço excessivo no ato de evacuar". Muitas vezes é causada pela reduzida ingestão hídrica e de fibras, bem como pela vida sedentária (inatividade), idade avançada, uso de medicamentos e hábito de ignorar os reflexos evacuatório (ortostático e gastro-cólico). Pode ainda dever-se a alterações hormonais, distúrbios neurogênicos, doenças sistêmicas etc.

Indicações dos anticonstipantes (Aco): cirurgias eletivas; preparo de exames; intoxicações; parasitose intestinal; reduzir o esforço da defecação no pós-infarte, pós-operatório etc.

Devemos ressaltar a importância do tratamento não farmacológico e que o uso abusivo de Aco pode ocasionar perda de água e eletrólitos, hiperaldosteronismo secundário (se a depleção de volume for grande). Foram relatados ainda esteatorrêia, enteropatia perdedora de proteína e excreção excessiva de cálcio nas fezes.

Laxativos: agentes utilizados para amolecer as fezes. **X Catárticos:** formam fezes mais fluidas.

A Organização Mundial de Gastroenterologia recomenda, assim, que em primeiro lugar o tratamento seja orientado no sentido de MEV (mudanças no estilo de vida) e que se comece com suplementação de fibras.

Tab.3: ALGUNS FÁRMACOS CONSTIPANTES

Analgésicos (inibid. da síntese de prostaglandinas)	Agentes bloqueadores ganglionares
Antiácidos (contendo carbonato de cálcio ou hidróxido de alumínio)	Diuréticos que causam hipocalcemia
Anti-histamínicos (bloqueio H ₁ , pelo efeito anticolinérgico)	Drogas antiparkinsonianas (efeito anticolinérgico)
Agentes anticolinérgicos	Fenotiazinas (efeito anticolinérgico)
Agentes antidiarréicos	Sais de Ferro
Metais pesados (particularmente chumbo)	Inibidores de monoaminoxidase
Propranolol	Laxantes (uso crônico)
Clonidina	(analgésicos) Opióides
Lítio	Relaxantes musculares

Corticóides	Sulfato de bário
Verapamil	
Benzodiazepínicos	

1- LAXATIVOS DE VOLUME ou FORMADORES DE MASSA:

FIBRAS (carbohidrato na forma de pectina, lignina e celulose), são polímeros polissacarídeos não destruídos pela digestão normal do homem. Aumentam a massa fecal e tem ação hidrofílica, com isso distendem as paredes do TGI e aumentam a peristalse. É indispensável a ingesta hídrica adequada; caso contrário, pode haver obstrução esofágica e impaction intestinal.

* Vantagens: ação “mais fisiológica”; reduz o tempo de trânsito e o efeito de carcinógenos (?).

* Desvantagens: distensão abdominal, flatulência; ação lenta, 2 a 3 dias após o uso.

1.1.(Carboxi)METILCELULOSE;

1.2.**GOMAS VEGETAIS**: AGAR-AGAR; PSYLLIUM ou *Plantago ovata* (metamucil[®]) pode desencadear reação alérgica; farelo de TRIGO; casca de ISPAGHULA. Argumenta-se que algumas das fibras podem sofrer metabolização pela flora bacteriana intestinal causando aumento da produção de gases, cólicas, distensão abdominal e empachamento.

1.3. FIBRAS SINTÉTICAS:

POLICARBOFILA CÁLCICA (Muvivor[®]) não sofreria a ação bacteriana. Apresentação em comprimidos, usados 1 a 2 comp duas vezes ao dia (12/12h) com água, durante ou após refeições. É hidrofílica e poderá ser usado em algumas formas de diarreia.

Contra-indicados em pacientes com sintomas obstrutivos e naqueles com megacólon.

2 - EMOLIENTES ou AMOLECEDORES FECAIS:

. Não absorvíveis, causam um aumento do bolo fecal e seu amolecimento por interferirem na absorção intestinal de água.

2.1.**PARAFINA LÍQUIDA ou ÓLEO MINERAL**: mistura de hidrocarbonetos líquidos. (Agarol[®], Nujol[®] etc)

* Usos: eventual como laxativo; pacientes com hemorróidas ou doenças anais; às vezes em associação com Hidróxido de Mg.

* Desvantagens: 1) perda de vitaminas lipossolúveis; 2) formação de parafinomas; 3) pneumonia lipídica (por broncoaspiração), devendo ser usados na hora de dormir; 4) extravasamento anal; 5) é contra-indicado o uso prolongado.

2.2.**DIIOCTIL SULFOSSUCCINATO DE SÓDIO = DSS**. (Dioctil[®], Humectol[®])

Detergente, permite a penetração da água e amolecimento fecal, facilitando a defecação. Pode ainda estimular a secreção de fluidos e eletrólitos e alterar a permeabilidade da mucosa intestinal.

* Usos: VO, ação em 1 a 2 dias. Usado por via retal em enemas de retenção (para limpeza da porção terminal do TGI)

* Risco: hepatotoxicidade (pode aumentar a absorção de outras drogas).

3 - ESTIMULANTES = IRRITANTES = DROGAS QUE ATUAM NA MUCOSA:

Devem ser administrados na menor dosagem efetiva, e pelo menor período de tempo, para evitar abuso. São inativas por via parenteral. Agem na luz do TGI. Mecanismo: Provavelmente induzem uma inflamação limitada e de baixo grau na mucosa intestinal. Estimulam a secreção de água e eletrólitos para a luz, além de aumentar a motilidade intestinal. Alguns deles compõem fórmulas falsamente ditas homeopáticas. O uso abusivo pode causar cólon atônico.

3.1. **ANTRAQUINONAS** (derivados da antraquinona): cáscara sagrada; aloes ou aloína; sene e figo; ruibarbo (presente na ameixa). São os mais antigos estimulantes, possuem ação maior nos cólons. Podem causar pigmentação melanótica do cólon, reversível com descontinuação do uso. * Uso: noturno, efeito 8 a 10 h após.

3.2. **ÓLEO DE CASTOR ou ÓLEO DE RÍCINO** ou ricinoléina (Laxol[®]): dão origem ao ácido ricinoléico (que promove acúmulo de água e eletrólitos) purgante ativo, depende de bile. Age no íleo. Por causa de seu gosto desagradável e potenciais efeitos tóxicos sobre o epitélio intestinal e nervos entéricos, é pouco recomendado atualmente. * Uso: VO, ação em 3-5 horas; em pré-operatório. Desidrata os tecidos, estimula o reflexo retal.

3.3. **FENOLFTALEÍNA** Atualmente retirada do mercado por seu potencial cardiogênico (maio 2002 – ANVISA). Existia no Agarol[®] (que mudou a composição para óleo mineral, agar e picosulfato de sódio) e no Composto Homeopático 46[®] (atualmente a composição contém *Cássia Senna*, *Collinsonia cenadensis*, *Polygonium punctatum*, Picossulfato de sódio).

Cerca de 15% da droga é absorvida e re-excretada por via biliar. Há risco de intoxicação com o uso crônico. De fato o composto citado não é homeopático.

3.4. **BISACODIL** (Lactopurga[®], Dulcolax[®]): estimula terminações sensoriais do cólon. Ação rápida em 15 a 30 minutos com aplicação retal. É usada para esvaziamento intestinal no preparo de exames radiológicos da coluna etc. Evitar ingerir com leite ou antiácido para impedir a ativação da droga no estômago e conseqüentemente irritação gástrica. Pode causar diarreia grave, déficit de fluidos e eletrólitos.

3.5. **GLICERINA:** Assim como a fenolftaleína estimula reflexo do peristaltismo por estimulação dos nervos sensitivos. Empregado na forma de supositório (adulto e criança). Pode causar desconforto retal ou hiperemia local com discreto sangramento.

3.6. OXIFENISTANINA.

4 - PURGATIVOS ou CATÁRTICOS SALINOS ou OSMÓTICOS:

4.1. **SULFATO DE MAGNÉSIO; HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO** (leite de magnésia®); **SULFATO DE SÓDIO.** São íons multivalentes, levam horas para atuar, isto é reter água na luz intestinal (8g de S. de Mg, retém 120 ml de água - o que duplica o volume fecal). Ação em 1 a 2 horas, não devendo usar à noite.

. **Ações:** aumenta o volume no TGI, o que distende o cólon e estimula a atividade motora do intestino delgado (ID); colagoga (aumenta a contração da vesícula biliar); diminui a absorção intestinal de sais e água pelo ID; aumentar a secreção de enzimas pancreáticas.

. **Desvantagens:** sabor (pode ser mascarado quando administrado com suco de frutas); náusea; necessita oferta de água; riscos: na insuficiência renal (magnésio) e cardíaca (sódio).

4.2. **LACTULOSE** (lactulosum®): Dissacarídeo semi-sintético. Leva 2 a 3 dias para atuar.

* **Uso:** a sua fermentação causa um aumento da produção de H⁺, com aumento da pressão osmótica e estímulo à peristalse. Além disto, a acidificação do meio ambiente (a fermentação da lactulose origina ácido fórmico, acético e láctico) o torna desfavorável aos microorganismos produtores de amônia por este motivo também se faz útil na encefalopatia hepática.

Tab. 4: PARÂMETROS DE PRESCRIÇÃO DOS LAXATIVOS COMUNS

Agente	Via	Forma Farmacêutica	Dose Diária	latência
Fibras	Oral	Grãos	6g	1-3 dias
Farelo	Oral	Grãos, capsulas	6g	1-3 dias
Psyllium	Oral	Pós	3,6-10,8g	1-3 dias
Metilcelulose	Oral	Soluções, capsulas	4-6g	1-3 dias
Óleo mineral	Oral	Óleo	30-90ml	1-2 dias
Sais de magnésio				
sulfato	Oral	Soluções, comprimidos	5-15g	3-8 horas
Hidróxido	Oral	Comprimidos	1,8- 3,6g	3-8 horas
citrato	Oral	Solução	240ml	3-8 horas
Lactulose	Oral	Xarope	7-10g	1-3 dias
	Retal	Enema	80-120*	
Sorbitol	Oral	Solução a 70%	30-60ml	1-3 dias
	Retal	Solução a 25-30%	120ml	30 minutos
Glicerina	retal	Supositórios	3	30 minutos
		Enemas	120 - 240ml	30 minutos
Bisacodil	Oral	Soluções, drágeas	10-15mg	6-12 horas
Diocetil-sulfossuccinato	Oral	Drágeas	50-500mg	1-3 dias
	Retal	Enemas		imediate

Fonte: **Farmacologia Clínica.** Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Ed. Guanabara Koogan, 2ª edição, 1998

*Doses preconizadas na encefalopatia hepática; pró-doses de 20 a 30g podem ser repetidas a cada hora, até que se produzam 2 a 3 evacuações ao dia.¹⁰

IV - VÔMITO

A estrutura anatômica integradora da êmese é o centro bulbar do vômito, localizado na formação reticular lateral, o qual recebe estímulos provenientes de áreas encefálicas (cortex cerebral, aparelho vestibular), periféricas (faringe, mucosa gástrica, duodeno, coração, peritônio, testículos, articulações...) e zona deflagadora quimiotáxica (centro localizado na área prostroma do IV ventrículo). Essa estrutura é sensível à estimulação de drogas e toxinas circulantes no sangue e no líquido.

1- FÁRMACOS EMÉTICOS:

Induzem o vômito. Uso limitado na intoxicação por determinadas substâncias. Só podem ser utilizados se o paciente estiver consciente (perigo de broncoaspiração) e se a substância não for corrosiva.

1.1. **XAROPE DE IPECA:** extraído das raízes secas da *Cephalëlis ipecacuanha*. Ação em 15 – 30 min. Princípios ativos: alcalóides emetina e cefalina. Mecanismos: irritação gástrica e ação direta da Zona Deflagradora Quimiotóxica (ZDQ) do bulbo. É cardiotoxica, podendo causar distúrbio da condução, fibrilação atrial e miocardite fatal se absorvida.

1.2. **APOMORFINA:** derivado da morfina mas tem pouca ação analgésica. Ação emética direta na ZDQ (receptor D2 para dopamina). Doses excessivas causam depressão respiratória e colapso circulatório.

2 - ANTI-EMÉTICOS

Na êmese, estão envolvidos neuroreceptores para a dopamina, histamina, serotonina e agentes colinérgicos. Conseqüentemente, antagonistas competitivos desses receptores podem exercer ação anti-emética.

Reduzem a excitabilidade dos núcleos vestibulares aos estímulos aferentes. Como o reflexo do vômito pode envolver diferentes receptores e mediadores químicos, são úteis diversos fármacos são emetizantes: opióides, glicosídeos cardíacos, estrógenos, anticoncepcionais hormonais, anestésicos e agentes citotóxicos.

A êmese requer controle porque, além do desconforto, pode causar complicações sistêmicas, como desidratação, alcalose hipoclorêmica e pneumonia aspirativa.

Obs.: Uma situação que se mescla à êmese é a vertigem, geralmente descrita pelos pacientes como tontura; deve ser bem avaliada, preferencialmente por um otoneurologista.

2.1. **Antagonistas muscarínicos:** hioscina. Em desuso pelos efeitos colaterais antimuscarínicos. Principal uso: cinetose. Atuam na Zona de gatilho (ao diminuir a recaptção nesta região), no núcleo do tracto solitário e aparelho vestibular (diminuindo a estimulação e condução nas vias vestibulares) e no trato digestivo (inibição – receptores M e M₁).

2.2. **Anti-histamínicos H1:** prometazina (Fenergan[®]) e difenidramina, dimenidrato (Dramim[®]). Causam sonolência. Usado em distúrbios do labirinto, cinetose, hiperemese gravídica, pós-operatório.

Atuam no centro do vômito, no núcleo do tracto solitário e no aparelho vestibular (receptores H₁). Agem alterando as vias neurais originadas no labirinto.

2.3. **Antagonistas da Dopamina:** METOCLOPRAMIDA (Plasil[®], Eucil[®]), domperidona (Motilium[®]) e bromoprida (Digerex[®], Digesan[®], Plamet[®]). Atuam na zona de gatilho e nos receptores dopaminérgicos periféricos – agem bloqueando diretamente a zona de gatilho; há aceleração do esvaziamento gástrico e contração do esfíncter esofágico inferior.

Usos: cinetose; plenitude gástrica, náusea e outros distúrbios do TGI; na quimioterapia do câncer (para atenuar as náuseas e vômitos, tão presentes na quimioterapia). Clorpromazina, flufenazina, procloperazina, droperidol: usadas na quimioterapia do Câncer; corticóides e canabinóides também são úteis no controle das náuseas no Ca. Agem bloqueando os receptores dopaminérgicos na zona de gatilho e no núcleo do tracto solitário.

A metoclopramida pode causar tonturas e lassidão, constipação e diarreia, rash cutâneo, agitação, ansiedade, fadiga, secura na boca, edema periorbitário. Reações extra-piramidais (distônicas e parkinsonismo) são os principais efeitos colaterais. Pode causar aumento da prolactina e galactorrêia.

A cisaprida (prepulsid ou cinetic[®]) - foi retirada do mercado (FDA julho, 2000) devido a arritmias ventriculares - e a bromoprida estimulam o movimento de propulsão gástrica e conseqüente esvaziamento do seu conteúdo também a partir da liberação de acetilcolina do plexo mioentérico.

2.4. **Antidepressivos tricíclicos:** nortriptilina, amitriptilina; Agem em estruturas centrais por um mecanismo desconhecido.

2.5. **Mistas:** nabilona, esteróides em altas doses. Ambas são usadas especialmente nos pacientes submetidos à quimioterapia. São efeitos colaterais distúrbios gerais do SNC e sonolência.

DICA: Pró-cinético para situações especiais

ERITROMICINA. Local de ação no antro gástrico e duodeno. Causa estímulo do esvaziamento e contração gástricos pós-prandiais. Usado na gastroparesia diabética.

Tab. 7: FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

Antagonistas Muscarínicos

HIOSCINA (ESCOPOLAMINA)

(+) cinetose

(-) efeitos colaterais

Anti-Histamínicos H1

DIMENIDRATO

DIFENIDRAMINA

PROMETAZINA

(+) labirintopatia;

cinetose pós hiperemese gravídica

(-) sonolência

Antagonistas da Dopamina

METOCLOPRAMIDA; BROMOPRIDA; DOMPERIDONA

CLORPROMAZINA

FLUFENAZINA

(+) cinetose; disfunção do TGI;

quimioterapia do câncer

(-) reações distônicas

PROCLORPERAZINA; HALOPERIDOL

Antidepressivos Tricíclicos

NORTRIPTILINA
AMITRIPTILINA

(+) quimioterapia do câncer
(-) euforia, variados sintomas neurológicos

Anti-serotoninérgicos

ONDANSETRONA
GRANISETRONA

(+) quimioterapia do câncer
(-) constipação

Mistas

NABILONA
ESTERÓIDES EM ALTAS DOSES

(+) quimioterapia do câncer
(-) distúrbios gerais do SNC; sonolência

Transmissores químicos do vômito (e receptor envolvido): Acetilcolina (muscarínico), Histamina (H1), Dopamina (D2), 5HT (5HT3)

V - ANTI-FISÉTICOS

SIMETICONA ou **DIMETICONA** (Luftal®, Finigas®, Flatex®, Flagass® etc.): promovem o alívio da distensão de alças intestinais por diminuir a tensão superficial das bolhas de gás. Não foram apontados efeitos colaterais destes agentes e dentre as suas indicações está a eliminação de muco que envolve as bolhas de gás para melhor visualização do exame endoscópico.

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1 - DROGAS ANTICONSTIPANTES

A Sra. J., 50 anos, viúva, procurou um especialista para tratar sua obstipação intestinal crônica. Na história clínica observou-se que a mesma tinha hábitos sedentários, bebia pouco líquido ao longo do dia, não gostava de verduras, regularmente usava calmantes. A paciente acrescentou ainda que normalmente usa "composto homeopático" com FENOLFTALEÍNA, mas algumas vezes precisou lançar mão de SULFATO DE MAGNÉSIO e até mesmo de enema de retenção com DIOCTILSULFOSUCCINATO DE SÓDIO. Seu exame físico e exames complementares não acrescentaram dados relevantes.

Ao concluir a consulta, foram recomendadas algumas medidas gerais e prescrito o uso regular de FARELO DE TRIGO e PSYLLIUM, além de BISACODIL quando necessário.

Sobre o caso responda:

- 1)Quais causas comuns de constipação você identifica neste caso?
- 2)A que grupos pertencem os fármacos anticonstipantes citados?
- 3)Quais são os mecanismos de ação e efeitos colaterais?
- 4)Quais as vantagens e desvantagens dos medicamentos prescritos na última consulta?

CASO CLÍNICO 2 - DROGAS ANTIDIARREICAS

Fulano, 20 anos, apresentou diarreia intensa após as comemorações de fim de ano. Como de costume lançou mão de alguns recursos como o "chá de broto de goiaba" e uma medicação composta de CAULIM + PECTINA. Não tendo melhorado, passou a usar LOPERAMIDA e ELIXIR PAREGÓRICO. Como andava sentindo enjoos, foi recomendado a usar BROMOPRIDA ou METOCLOPRAMIDA, às refeições principais.

Sobre o caso comente:

- 1)A que grupos pertencem as drogas antidiarreicas citadas?
- 2)Quais os principais mecanismos de ação? Que reações adversas podem ser esperadas?
- 3)Qual o risco do uso por auto-medicação e/ou indiscriminado de drogas depressoras da motilidade gastrointestinal?
- 4)Como atuam as drogas antieméticas citadas?
- 5)Esquematize: 3 transmissores químicos do vômito, receptores que atuam e exemplos de drogas antieméticas.
- 6)Em que situação mais comumente é utilizado o xarope de ipeca?

CASO CLÍNICO 3 -

Utilizando um modelo semelhante aos casos acima, elabore um caso farmacológico onde um paciente utiliza drogas para tratar afecções do aparelho digestivo, valorizando indicação e possíveis efeitos colaterais.

III - DOENÇA ÁCIDO-PÉPTICA

A **gastrite**, inflamação da mucosa gástrica, pode ser causada por erro alimentar e uso de alimentos e substâncias irritantes, ação da secreção gástrica, *stress* e/ou por agentes infecciosos ou parasitários. A **úlcera péptica** é uma lesão da mucosa gastroduodenal provocada pela ação do ácido clorídrico e da pepsina do suco gástrico.

Dentre os fármacos utilizados estão as drogas anti-secretoras (antagonistas de receptores H2 e M1) e inibidores da bomba de prótons); os antiácidos e as drogas que protegem a mucosa.

É importante comentar que cerca de 95% das úlceras duodenais e 70% das úlceras gástricas estão associadas ao *Helicobacter pylori*.

1- DROGAS ANTI-SECRETORAS DE ÁCIDO GÁSTRICO:

Histamina (nos receptores H2), acetilcolina (nos receptores M1) e gastrina têm papel de destaque no estímulo da secreção de ácido pelo estômago. Estas substâncias endógenas atuam por processos intracelulares parcialmente esclarecidos mas sabe-se que passam pela chamada bomba de prótons, que envolve a enzima $H^+,K^+ - ATPase$ (responsável pela entrada de potássio e saída de hidrogênio da célula).

1.1. ANTIHISTAMÍNICOS H2:

CIMETIDINA (Tagamet[®], Ulcemet[®], Ulcedine[®] etc); **RANITIDINA** (Antak[®], Label[®], Zillium[®] etc) e **FAMOTIDINA** (Famox[®] etc).

. **Ações:** Inibem de forma competitiva as ações da histamina em todos os receptores H2, sendo capazes de reduzir em cerca de 90% a secreção basal de ácido e a estimulada por alimento. Diminuem a secreção de fator intrínseco pelas células parietais, mas nas doses normalmente empregadas não prejudicam a absorção de vitamina B12.

. **Usos:** Em doses fracionadas ou em dose única à noite, no tratamento de úlceras duodenais e gástricas. Introduzidos na década de 70, são comumente empregadas na prevenção de hipersecreção gástrica, gastrite e úlceras de estresse (após cirurgias, internações, infartos etc). O uso de dose única à noite parece ser igualmente eficaz ao uso em duas ou quatro vezes ao dia. Observando-se o custo-benefício, alguns autores consideram não ser razoável a associação com antiácidos, uma vez que não parece acelerar a cicatrização ou promover maior alívio da dor.

Tab. 5: Anti-histamínicos

FÁRMACO	POSOLOGIA	EFEITOS ADVERSOS
CIMETIDINA	300 mg 4x ao dia/ 400 mg 2x ao dia ou 800 mg ao deitar	Efeitos antiandrogênicos, ↑creatinina, ↑metabolismo hepático dos medicamentos, ↑dos níveis de aminotransferases séricas, discrasias sangüíneas raras. Diarréia, náuseas, vômitos, hiperprolactinemia, <i>rash</i> cutâneo.
RANITIDINA	150 mg 2x ao dia ou 300 mg ao deitar	Difere da cimetidina, não tem efeitos antiandrogênicos e sobre o metabolismo dos medicamentos são menos comuns. Cefaléia.
FAMOTIDINA	40 mg ao deitar	Os mesmos da Ranitidina.

1.2. ANTIMUSCARÍNICOS:

Antagonista competitivo de M1, a **PIRENZEPINA** tem uso clínico hoje limitado a alguns países.

1.3. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS:

Mecanismo de ação impreciso, parecem promover um bloqueio H2 e /ou antimuscarínico.

1.4. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS:

A inibição da chamada bomba de prótons (constituída principalmente pela enzima $H^+,K^+ - ATPase$), na célula parietal do estômago pode ser obtida com o emprego de uma série de agentes, sendo o primeiro deles o **OMEPRAZOL** (Losec[®], Gastrium[®], Gaspirem[®], Gasec[®]-20 gastrocaps[®], Victrix[®]). Atua no lado externo da membrana da célula parietal do estômago (produtora de HCl). Em dose única ao dia, parece inibir em quase 100% a secreção de ácido. Usado por 2 a 4 semanas. Há certa cautela quanto ao seu emprego, por induzir hipergastrinemia e tumores carcinóides gástricos em animais de experimentação. Efeitos colaterais pouco frequentes: tontura, diarréia e erupção cutânea.

Inibidores da bomba de prótons são pró-drogas, requerendo ativação em meio ácido. Esta requisição sugere que tais drogas deveriam ser tomadas durante ou após as refeições, uma vez que o alimento estimularia a produção de ácido pelas células parietais (Goodman, 2001). No entanto, acreditando-se que o alimento atuaria como um tampão, na prática clínica recomenda-se a ingestão da droga longe das refeições. Conseqüentemente a coadministração de agentes antiácidos ou antagonistas do receptor H2 podem diminuir a eficácia dos inibidores da $H^+ - ATPase$.

Muitos outros inibidores da bomba de prótons (H^+ , K^+) foram lançados nos últimos anos, como lansoprazol, pantoprazol (Pantozol[®]), esomeprazol magnésio etc.

2 - AGENTES PROTETORES DA MUCOSA:

2.1. **SUCRALFATO** ou sulfato alumínio de sacarose: dissacarídeo sulfatado sintético, parece ligar-se seletivamente ao tecido necrótico da úlcera, agindo como barreira mecânica às ações do ácido, da pepsina e da bile. Não sofre absorção sistêmica e pode agir diretamente sobre ácidos biliares. Necessita de ambiente ácido para ser ativado, não devendo ser usado com antiácidos. Estimula a produção de PGL endógena, de muco e bicarbonato. Na presença de H^+ forma uma camada sobre a mucosa lesada, impedindo a ação agressiva ácido-péptica e dos sais biliares. Dose 1g, 4 x ao dia, antes das refeições. Eficácia semelhante aos bloqueadores H_2 na cicatrização da úlcera. Efeito colateral mais freqüente é a constipação intestinal.

2.2. SAIS de **BISMUTO COLOIDAL**: além de atuar recobrando a úlcera – atividade citoprotetora. Parece ter ação bactericida sobre a *Helicobacter pylori*. Poucos efeitos colaterais descritos. Tomar 4 a 6 vezes ao dia. Escurece as fezes. **SUBCITRATO** e **SUBSALICILATO**.

2.3. **CARBENOXOLONA**: Caiu em desuso. Derivado do ácido glicirrízico (extraído do alcaçuz). Mecanismo (?), parece aumentar a produção de muco intestinal mais viscoso. Por apresentar ação semelhante à aldosterona, retém sódio e líquidos, levando à hipertensão e hipocalemia.

2.4. **ANÁLOGOS DAS PROSTAGLANDINAS**: Parecem inibir a secreção gástrica (por reduzir o AMPc, segundo mensageiro da histamina) e efeito citoprotetor, pelo aumento da produção de muco e do fluxo sanguíneo da mucosa. Efeitos colaterais: cólica e diarreia dose-dependentes, sangramento vaginal e risco de abortamento. Ex.: **misoprostol** (Cytotec[®]). Vários estudos controlados mostraram que são mais eficazes do que os anti- H_2 na prevenção de úlceras gástricas por AINEs, sendo tão eficazes quanto os inibidores de bomba de prótons. Contra-indicado em gestantes.

3 - ANTIÁCIDOS:

HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO (leite de magnésia[®]), **TRISSILICATO DE MAGNÉSIO**, **HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO**; **BICARBONATO DE SÓDIO**; **CARBONATO DE CÁLCIO**; **ÓXIDO DE MAGNÉSIO**.

. Ações: neutralizam o ácido gástrico, aumentando o pH; conseqüentemente inibe a atividade péptica (atividade máxima entre pH 1,5 e 2) que inativa em pH 2,3 a 4. Adsorvem a pepsina (= ligam-se diretamente a ela) ou recobrem a úlcera.

Mesquita e Magalhães (1995) indicam que em doses baixas são tão eficazes quanto os bloqueadores H_2 na cicatrização da úlcera. Os AA à base de alumínio parecem agir mediante a liberação de prostaglandinas (PGL) endógenas.

. Usos: alívio da dor gástrica causada pela hipercloridria; tratamento de úlcera duodenal, mas não a de estômago (desde que usado na dose e tempo adequados). Devem ser empregados uma hora após às refeições uma vez que o pico de acidez ocorre nesta hora o AA permanece mais tempo no estômago.

. Efeitos colaterais: sais com alumínio podem causar constipação; alguns acreditam que a sua absorção pode causar a Doença de Alzheimer. Os de magnésio podem atuar como purgativo salino leve. O Bicarbonato pode causar alcalose sistêmica (absorvido no intestino).

. Observação: Hidróxido de Alumínio nos intestinos forma sais de fosfato de alumínio, insolúveis e não absorvidos. Este fato explica a depleção de fosfato com hipofosfatemia e hipofosfatúria. Esta propriedade é utilizada para eliminação de fosfatos do organismo na nefrolitíase fosfática e na insuficiência renal avançada.

Tab. 6: Exemplos de antiácidos (fonte: DEF 2003)

NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO	FORMA DE APRESENTAÇÃO
Gastran [®]	Hidróxidos de alumínio e magnésio, dimeticona	Comprimidos e suspensão
Gastrex [®]	Hidróxidos de alumínio e magnésio, carbonato de cálcio	Pastilhas mastigáveis
Gastroplus [®]	Hidróxidos de alumínio e magnésio, dimeticona	Pastilhas e gel
Gaviz [®]	Hidróxido de alumínio, carbonato de magnésio	Suspensão e comprimidos mastigáveis
Gelusil M [®]	Hidróxidos de alumínio e magnésio, dimeticona	Suspensão sabor morango

CASO CLÍNICO 3 - 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 recomendou-lhe 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 associado com FAMOTIDINA. Passadas algumas semanas, o paciente já se sentia melhor e motivado em novos hábitos alimentares.

Sobre o caso comente:

1. Quais os itens da anamnese representam fatores agravantes para a condição apresentada?
2. A que grupo pertence o HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO? Comente a respeito do seu mecanismo de ação, esquema posológico ideal e efeitos colaterais.
3. Cite outro agente terapêutico deste grupo e comente sobre o mesmo.
4. Para que serve a SIMETICONE, e como esta droga atua?
5. Qual a sua opinião sobre o uso do leite neste caso?
6. Qual o mecanismo de ação do OMEPRAZOL? Porque não teria “funcionado” neste caso?
7. Qual seria este perfil alimentar condenado para o paciente?
8. Discuta sobre o grupo de medicamentos representado pela FAMOTIDINA. Comente sobre este e os outros fármacos deste grupo, destacando: mecanismo de ação, potências relativas, esquema posológico correto e efeitos colaterais?
9. Que outro grupo de fármacos poderia ser usado nesta patologia?

Gastricin®	Hidróxidos de alumínio e magnésio, dimeticona	Comprimidos e gel
Gastri-vyr®	Hidróxidos de alumínio e magnésio	Suspensão
Gastrogel®	Hidróxidos de alumínio e magnésio, dimeticona	Comprimidos e suspensão
Gastrol®	Hidróxidos de alumínio e magnésio, carbonato de cálcio	Pastilhas e suspensão
Gastrox®	Hidróxido de alumínio	Comprimidos e suspensão
Gastrol TC®	Hidróxidos de alumínio e magnésio, dimeticona	Suspensão e pastilhas