

FARMACOLOGIA DO TRATO GASTRINTESTINAL



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DOENÇAS GASTRINTESTINAIS

- 1- Gastrite e Úlcera Péptica
- 2- Vômito
- 3- Refluxo Gastroesofágico
- 4- Constipação Intestinal
- 5- Diarréia
- 6- Doença Intestinal Inflamatória
- 7- Gases Intestinais

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

1- GASTRITE E ÚLCERA PÉPTICA

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Gastrite**Inflamação da mucosa gástrica**

Infecções bacterianas (*Helicobacter pylori*)
 Ingestão substâncias irritantes (álcool, aspirina)
 Alimentos muito quentes ou frios
 Tabagismo
 Secreção aumentada de ácido clorídrico

Úlcera Péptica

Escoriação da mucosa gástrica e duodenal

- As mesmas causas da gastrite

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

**Uma gastrite pode evoluir para
 uma úlcera péptica.**

**Uma úlcera péptica pode evoluir
 para um câncer.**

**Entretanto, o câncer pode se
 desenvolver silenciosamente!**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

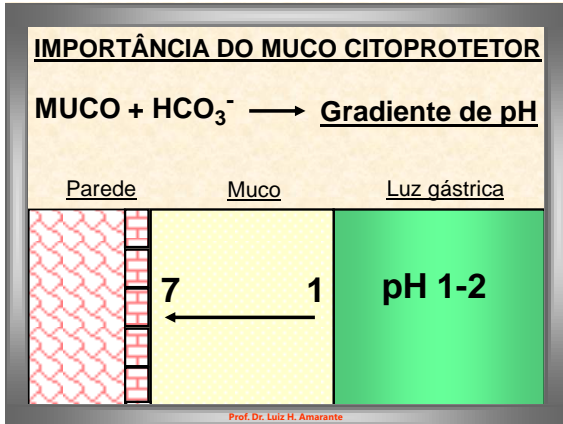
SECREÇÕES EXÓCRINAS DO ESTÔMAGO

**Pepsinogênio → Células Principais
 (Pépticas)**

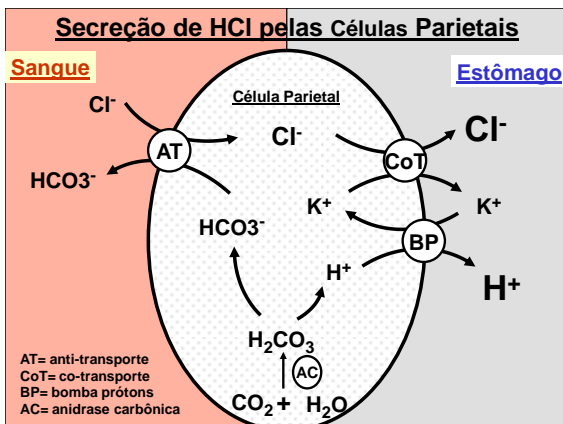
**Ácido Clorídrico → Células Parietais
 (Oxínticas)**

Muco Citoprotetor → Células Superficiais

Prof. Dr. Luiz H. Amarante



- ### DESTRUIÇÃO DO MUCO CITOPROTETOR
- Álcool
 - Bile
 - Substâncias do Cigarro
 - MAINE
 - Glicocorticoides, etc
- Prostaglandinas locais
- Estimulam secreção do muco e bicarbonato
 - Impedem a secreção ácida
- Prof. Dr. Luiz H. Amarante



CONTROLE HORMONAL DA SECREÇÃO ÁCIDA

Estimulação (Secretagogos)

- Gastrina: hormônio
- Acetilcolina: neurotransmissor
- Histamina: autacóide

Inibição

- PGE₂ e PGI₂

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

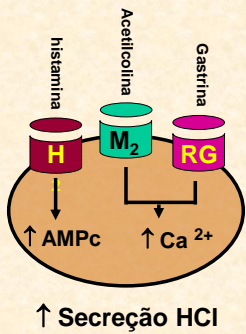
GASTRINA

- Secretada pelo estômago e duodeno
- Estimula sua secreção:
 - Proteínas alimentares
 - Sais de Cálcio (leite)
Não usar sais de cálcio como antiácidos
- Inibe sua secreção: pH < 2,5
- Síndrome de Zollinger-Ellison (tumor de células secretoras de gastrina)

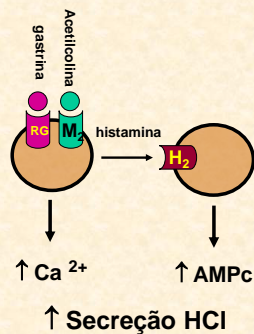
Prof. Dr. Luiz H. Amarante

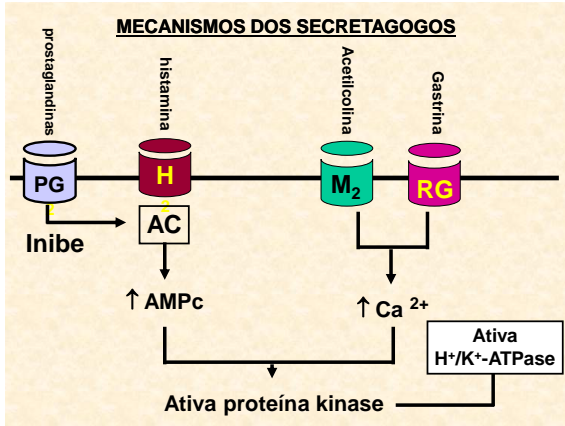
MECANISMOS DOS SECRETAGOGOS

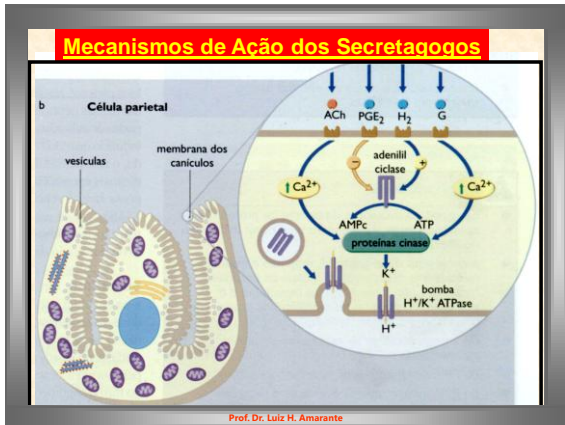
Hipótese da Célula Única



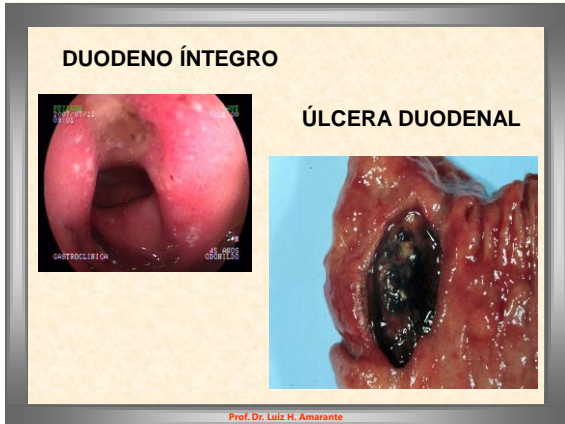
Hipótese de duas Células

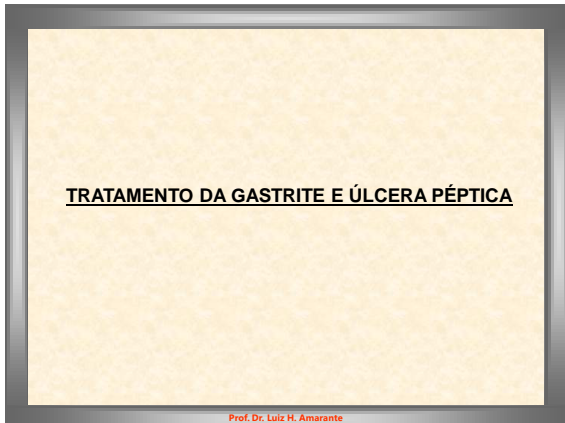


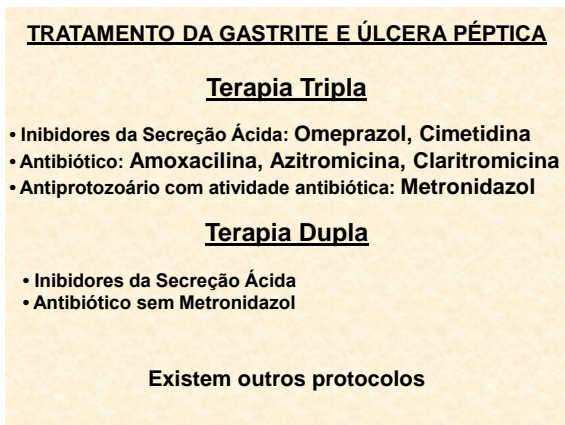












MODELO DE UM PROTOCOLO

- Omeprazol : 40 mg
- Claritromicina: 500 mg
- Metronidazol: 500 mg

Uso: duas vezes ao dia, durante 14 dias

Apenas o médico tem competência legal para fazer o diagnóstico e prescrever o tratamento.

É atribuição do farmacêutico orientar o médico e o paciente sobre o uso adequado dos medicamentos.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

INIBIDORES DA SECREÇÃO GÁSTRICA

- Anti-histamínicos H_2
- Anti-muscarínicos M_2
- Inibidores da bomba de prótons

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ANTI-HISTAMÍNICOS H_2

- Fármacos: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina } **(B)**
- Mecanismo de Ação: Bloqueio H_2 -histamínico
- Uso: Preferencialmente à noite, quando o tamponamento ácido é menor
- RAM: Cimetidina: Ginecomastia, inibição P450
Ranitidina: menos efeitos adversos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Atualmente, são os fármacos de escolha para a cicatrização da úlcera péptica

Cicatrização em 95% dos pacientes, com manutenção por 12 meses/20mg/dia

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

- Fármacos: Omeprazol (C), Lanzoprazol (B), Pantoprazol
- Mecanismo de Ação: Inibe reversivelmente a H^+/K^+ -ATPase da bomba de prótons, diminuindo a secreção de íons hidrogênio e potássio para a luz gástrica
- Ativação pelo pH: Ativado em pH ácido (protonação)
Podem ser degradados (omeprazol) em pH ácido (gastro-resistentes)
- RAM: Incomuns

ANTIACIDOS (A)

Sais de Alumínio e de Magnésio, Carbonatos, Bicarbonatos

- Reações químicas de neutralização
- Inativam diretamente a pepsina
- Menos eficazes que antagonistas histamínicos, muscarínicos e inibidores da bomba protônica
- Aumentam excreção urinária de ácidos
- Sais de magnésio causam diarreia
- Sais de alumínio causam constipação

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

ANTI-MUSCARINICOS M₂

Fármacos: Pirenzipina

Mecanismo de Ação: Bloqueio M₂-muscarínico

RAM: Efeitos anticolinérgicos: boca seca,
visão turva, etc

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TMT DA GASTRITE E UP

- Misoprostol (X): Análogo da PGE₁
Tmt de úlceras hemorrágicas ocasionadas por anti-inflamatórios
- Sucralfato (B): Barreira mucosa sobre a úlcera (carafate)
Aumenta fluxo sanguíneo TGI
Aumenta secreção muco, PG, HCO₃⁻
Diminui Absorção Intestinal quinolonas
- Quelato de Bismuto (B): Semelhante Sucralfato (peptulan, peptozyll)
- Antiácidos

2- REFLUXO GASTROESOFÁGICO (GERD)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

GERD: Patogenese

Refluxo do conteúdo do estômago e do duodeno para o esôfago

- Conseqüências {
- Esofagite
 - Metaplasia de Barret (pré-maligna)
 - Adenocarcinoma Esofágico (MALÍGNO)

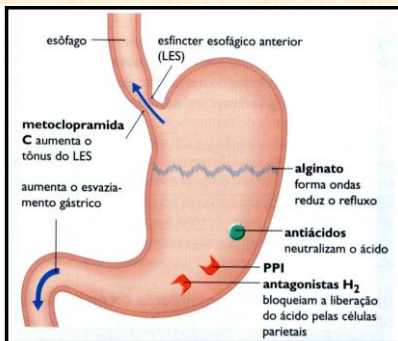
Prof. Dr. Luiz H. Amarante

GERD: Tratamento

- Diminuir as Causas {
- Álcool
 - Excessos alimentares
 - Bulemia

- Medicamentos {
- Anti-ácidos
 - Inibidores Bomba Protônica
 - Anti-histamínicos H2
 - Pró-Cinéticos (domperidona)

Local de Ação de drogas usadas no GERD



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Esofagite Infecciosa

- Cândida
- Citomegalovírus – CMV
- Herpes Simples - HSV

Esofagite Química

- AINE
- Potássio Oral
- Quinidina
- Álcool

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

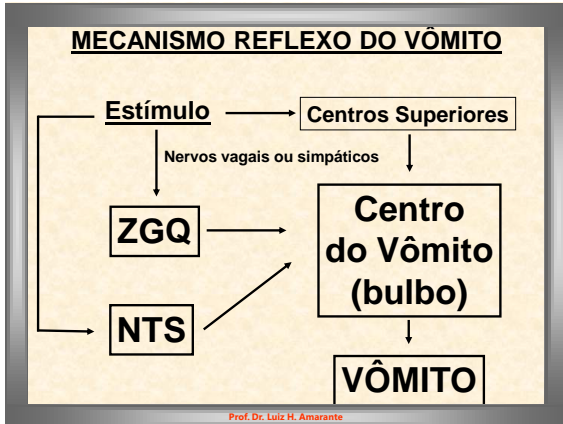
3- VÔMITO

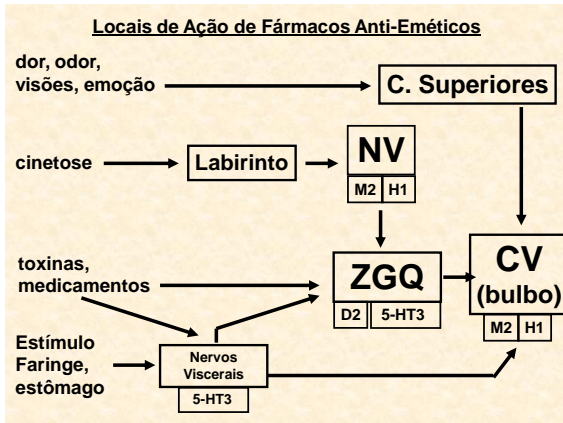
Prof. Dr. Luiz H. Amarante

VÔMITO

Meio pelo qual o estômago devolve (regurgita) o seu conteúdo, quando o tubo digestivo, principalmente o duodeno, sofre uma irritação, distensão ou excitação excessiva

Prof. Dr. Luiz H. Amarante





- ### O ato do vômito
- 1- Inspiração profunda
 - 2- Elevação o íoide e da laringe, para manter aberto o esfíncter esofágico superior
 - 3- Fechamento da glote
 - 4- Elevação do palato mole para fechar as cloanas
 - 5- Contração e abaixamento do diafragma
 - 6- Contração de todos os músculos abdominais
 - 7- Compressão do estômago entre o diafragma e os músculos abdominais
 - 8- Elevação da pressão intragástrica
 - 9- Relaxamento do esfíncter esofágico inferior
 - 10- Expulsão do conteúdo gástrico
- Prof. Dr. Luiz H. Amarante

4- CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Constipação: Patogênese

Diminuição ou inexistência de contrações propagadoras (peristálticas), associadas com diminuição ou aumento de contrações segmentares (de mistura)

Conseqüência

Diminuição da motilidade do TGI

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Constipação: Causas

- Medicamentos: narcóticos, sais alumínio, suplementos de ferro
- Sedentarismo
- Internações prolongadas (sedentarismo)
- Hemorróidas (dor ao defecar)
- Diabetes melito
- Hipo e hipertireoidismo
- Câncer de cólon (principalmente idosos)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Constipação: Tratamento

- Melhoria na dieta alimentar
- NÃO usar medicamentos que diminuam a motilidade do TGI

Fármacos {

- Procinéticos
- Laxativos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Drogas Procinéticas

- **Metoclopramida (B):** plasil
- **Bromoprida:** plamet, digecap
- **Domperidona:** motilium
- **Cisaprida (C):** prepulsid
- **Betanecol**
- **Eritromicina (C)**

Não constam do Manual de Terapêutica Clínica
da Escola de Medicina
da Universidade de Washington

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Metoclopramida

- Antagonista dopaminérgico central
- Em animais:
Agonista 5-HT₄, em interneurônios entéricos, estimulando a liberação de acetilcolina
- Em humanos:
Não há comprovação deste mecanismo, mas É PROCINÉTICA

Bromoprida e domperidona: efeito semelhante

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Cisaprida

- **Agonista 5-HT₄**: ↑ liberação acetilcolina
- **Efeitos Adversos: Arritmias** ????
- **Interações**: - Aumenta a absorção de fármacos administrados por via oral (o que pode acontecer com outras drogas pró-cinéticas)
- Potencializa efeitos sedativos do álcool e BZD

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

- **Betanecol**: Agonista Colinérgico resistente à acetilcolinesterase
- **Eritromicina**: Antibiótico que apresenta efeitos procinéticos gástricos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Laxativos

Absorção mínima ou inexistente

- de massa
- osmóticos
- irritantes
- emolientes fecais

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Laxativos de Massa (fibras)

Metilcelulose, Ágar, Farelos, Fibras Cítricas

Mecanismo de Ação:

Absorve água → aumenta o bolo Fecal →
distende o cólon → aumenta a motilidade do TGI

Vários dias para exercer efeito
Quase nenhum efeito adverso

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Laxativos Osmóticos

Lactulose, Sais Magnésio, Fosfato Ácido Sódio
Soluções para lavagem pré-endoscópica ou
cirúrgica (6 litros/4horas)

Mecanismo de Ação:

Favorecem a entrada de água no intestino (osmose)
→ aumenta o volume dos líquidos intestinais
→ aumenta a motilidade do TGI

Sais de Magnésio:

Também favorecem a síntese de colecistocinina

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Laxativos Irritantes (estimulantes)

Extrato de cáscara sagrada e sena,
bisacodil, dantron, óleo de rícino

Mecanismo de Ação: São Incertos, sabe-se que

- Danificam enterócitos e enfraquecem as junções intercelulares
- Aumentam a síntese de prostaglandinas, AMPc, colecistocinina e do peptídeo intestinal vasoativo (VIP)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Laxativos Emolientes Fecais

Docusato Sódico (B)

Mecanismo de Ação:

São agentes tensoativos,
que aumentam a fluidez fecal

Interações:

Promovem a absorção intestinal de óleo mineral,
não devem ser utilizados simultaneamente

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

5- DIARRÉIA

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia: Causas

- ♣ **Doenças Crônicas Intestinais**
 - Síndrome do Cólon Irritável
 - Doenças por Má-Absorção
 - Doenças Endócrinas
- ♣ **Agentes Infeciosos**
 - Bactérias
 - Verminoses
 - Rotavírus
- ♣ **Drogas de Abuso e Fármacos**
- ♣ **Fatores Psicológicos**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia Infecciosa: Causas

Agente	Frequência (%)	
	< 2 anos	Adultos
Vírus (principalmente Rotavírus)	22	----
Bactérias (50 % casos: Campylobacter)	14	33
Protozoários	2	2

(Adaptado de HOFFMAN et al., 1999. Farmacologia Integrada)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia Infecciosa: Gastroenterite

- * Tratamento depende {
- diagnóstico diferencial
 - idade do paciente

Complicação mais comum:

DESIDRATAÇÃO

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia Infecciosa BACTERIANA

- * Bactérias Invasivas {
- sanguinolenta
 - de pequeno volume
- * Bactérias Enterotoxigênicas {
- não invadem intestino
 - de grande volume
(mais 1 litro líquido/hora)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia Infecçiosa BACTERIANA

- * Bactérias Invasivas
 - Shigellas
 - Escherichia coli
 - Campylobacter jejuni

- * Bactérias Enterotoxigênicas
 - E. coli
 - Salmonelas
 - Vibrio cholerae

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia por ROTAVÍRUS

- Mais comum das diarréias infantis com desidratação
- EUA: 3,5 milhões casos/ano (1999)
- Mundo: 800.000 mortes/ano (1999)
- Vacina: útil na prevenção em crianças

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia: TRATAMENTO

- 1- Avaliar o risco/benefício do uso de drogas que diminuem a motilidade gastrointestinal
- 2- Rehidratação Oral
- 3- Medicamentos:
 - Adsorventes intestinais
 - Agentes Antimotilidade
 - Antibioticoterapia

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Rehidratação Oral - TRO

Organização Mundial de Saúde

NaCl	_____	3,5 g/L
KCl	_____	1,5 g/L
Citrato de Sódio	_____	2,9 g/L
Cloreto	_____	80 mmol/L
Glicose	_____	20 g/L

- Levemente Hipertônico
- Glicose: facilita absorção do sódio e água
- Soro Caseiro: Receita?

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Adsorventes Intestinais

**Caulin (A), Pectina (A),
Carvão Vegetal (A), Colestiramina (A)**

Mecanismo de Ação:

Adsorve Toxinas e Microrganismos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Agentes Antimotilidade: OPIÓIDES

**Difenoxilato (C), Loperamida (B), Codeína (C),
Elixir Paregórico (tintura de cânfora e ópio)**

Mecanismo de Ação:

Ativação de receptores μ -opioides, diminuindo a liberação de acetilcolina

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Agentes Antimotilidade: ANTI-MUSCARÍNICOS

Atropina (C), Hioscina

Mecanismo de Ação:

Antagonismo colinérgico muscarínico

Associação:

Lomotil® (difenoxilato + atropina) (C)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Agentes Antimotilidade:

SUBSALICILATO BISMUTO (B)

Mecanismo de Ação:

Diminui a secreção de líquidos para a luz intestinal

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Muito cuidado com o uso de agentes antimotilidade

O risco/benefício deve ser avaliado, principalmente se a diarreia for de origem infecciosa ou tóxico-alimentar

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Antibióticos e Antimicrobianos

- **Uso criterioso**
- **Geralmente, a DIARRÉIA INFECCIOSA é DE ORIGEM VIRAL, principalmente em países desenvolvidos**
- **Uso indiscriminado: RESISTÊNCIA**
- **Destruição da flora residente: Repor com floratil® ???????**

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diarréia em Pacientes com AIDS

Infecções Oportunistas:

- **Cryptosporidium**
- **Isospora**
- **CMV**
- **Mycobacterium avium**
- **Amebíase**
- **Giardiase**

Existem outras causas de diarréia crônica.

Por isso, o diagnóstico de exclusão deve ser feito antes de "supor" uma infecção por HIV

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Drogas que causam diarréia ou constipação

Constipação	Diarréia
Sais de Alumínio	Sais de Magnésio
Sais de Ferro	Eritromicina
Adrenérgicos	Azitromicina
Anticolinérgicos	Teofilina
Antidepressivos	Indometacina
Opióides	Levodopa
Antagonistas Cálcio	Propranolol
	Colinérgicos

(Adaptado de HOFFMAN et al., 1999. Farmacologia Integrada)

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

6- DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

- ♣ **Tipos** {
 - Colite Ulcerativa
 - Doença de Crohn
 } → 1/10.000/ano
- ♣ **Causas** {
 - Agentes etiológicos desconhecidos
 - Infartos multifocais e mycobactérias podem estar envolvidos
- ♣ **Sintomas** {
 - Febre
 - Anemia
 - Diarréia sanguinolenta
 - Dores abdominais

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

- ♣ **Complicações** {
 - Megacólon tóxico (fulminante)
 - Câncer
- ♣ **Tratamento** {
 - Aminossalicilatos
 - Glicocorticóides
 - Imunossuppressores
 - Antidiarréicos
 - Anticorpos

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

- | | | |
|---|---|--|
| Aminossalicilatos
(pró-droga → 5-ASA) | } | <ul style="list-style-type: none"> • Sulfassalazina • Mesalamina • Olsalazina |
| Imunossupressores | } | <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina • Azatioprina • Metotrexato |
| Anticorpos | } | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNF • Anti-Interferon Gama • Anti CD4 |

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

7- GASES INTESTINAIS

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

GASES INTESTINAIS

- Sensação de “estômago cheio”
- Flatulência
- Interferência em exames
- Causas: alimentos, aerofagia e infecções
- Tratamento: Dimeticona

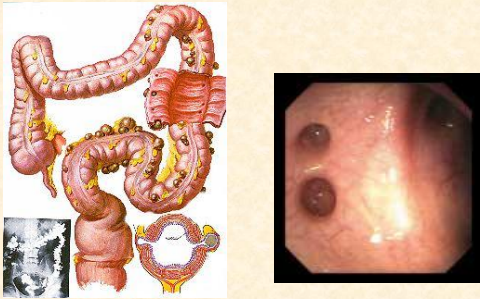
Prof. Dr. Luiz H. Amarante

DOENÇA DIVERTICULAR

Causada pelo desenvolvimento de pequenas bolsas em áreas de fraqueza da parede do intestino grosso (cólon), principalmente no cólon sigmóide (no lado esquerdo do abdome), formando herniações.

Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Diverticulose



Prof. Dr. Luiz H. Amarante

Outras Patologias Intestinais

- Hemorróidas
- Síndrome do Cólon Irritável
- Espru Celíaco (intolerância ao glúten)
- Intolerância à lactose (e laticínios)
- Pancreatite
- Cálculos Biliares
- Neoplasias (altamente invasivas)
- Doenças Hepáticas
- Apendicite

Prof. Dr. Luiz H. Amarante
