

FARMACOLOGIA DO SISTEMA HEMATOPOÉTICO
Nyara Mourão - MED T.XXVII

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
ERITROPOETINA	Eritropoetina Recombinante	80 - 150µg/kg (pode chegar a 300) ou 4.000 U (SC ou IV) <i>(3x na semana - Pode fazer a dose total 1x na semana)</i>	Eritropoetina similar a humana, que induz a eritropoese	• Insuficiência Renal Crônica • Anemia na neoplasia • Anemia em Aids	• Poliglobulia (aumento da massa de eritróцитos) -> Aumento da viscosidade, piora função cardíaca, cerebral e aumenta o risco de trombose • Agravamento da HAS e encefalopatia hipertensiva • Cefaleia, taquicardia, edema, dispneia, náusea, vômito, diarreia, ardência no local da injeção.	• Fatores que bloqueiam a produção dos eritrócitos: - Sepse, infiltração de medula óssea (tumor sólido/hematológico), perda renal (diminui eritropoetina), deficiência de ferro. • O objetivo não é deixar o paciente com Hb de 12/13, é deixar ele independente de transfusão.
CRESCIMENTO MIELOÍDE (Granulocítico)	G-CSF - Filgrastim* (fator estimulador de colônias granulocitárias)	1 - 20µg/kg/dia (<i>ideal 5µg/kg</i>)	Estimular a CFU-G a aumentar produção de neutrófilos	• Tratamento da neutropenia após transplante ou quimioterapia -> Encurtamento do tempo	• Mal-estar • Sintomas Gripais (aumento de células de defesa, maior produção de citocina e mobilização de leucócitos)	Diminuem o período de aplasia após quimioterapia, mas não diminuem a sobrevida de doença
	GM-CSF - Sagrasmotim (Fator Estimulador das Colônias de Granulócitos e Monócitos)	125 - 500µg/kg/m²/dia	• Maturação, proliferação monocítica	• Aplasia medular (congênita ou adquirida (quimioterapia))	• Febre • Extravasamento periférico • Dor óssea (estímulo elevado da MO, osso dilata e expande periosteio)	
CRESCIMENTO TROMBOPOÉTICO	IL-11	25 - 50µg/kg/dia	• Citocina que estimula a hematopoiese e atua na maturação dos megacariócitos	• Aplasia medular adquirida por quimioterapia, com trombocitopenia grave	• Retenção de fluidos (alteração na permeabilidade vascular/capilar importante) -> paciente cardiopata, atenção, pois pode evoluir para congestão, da EAP. • Sintomas cardíacos (aumenta FC) • Taquicardia e palpitação	Não estão relacionados com melhora de sobrevida e sim com melhora de qualidade de vida.
	Trombopoetina		• É uma glicoproteína reguladora na produção plaquetária			
ANEMIA FERROPRIVA*	Ferro elemental: - Sulfato ferroso - Fumarato ferroso - Gliconato ferroso Ferro parenteral: - Noripurum (ferro sacarato) - Ferro dextran - Ferro gluconato	Ferro elemental: • 200mg/dia • Ferro elemental: 2 a 3mg/kg/dia • Grávidas: 15-30mg/dia <i>(Ferro parenteral não é primeira opção - pode dar anafilaxia) - EV ou IM</i>	• Reposição de ferro	• Anemia ferropriva por diversas causa • Deve observar a tolerância do tratamento, gravidade da anemia e causa	• Alteração do TGI (diarreia, constipação, gases, pirose, náusea, vômito, mal estar, desconforto gástrico)	*Deficiência de ferro é a principal causa de anemia *Necessidade diária de ferro: 1mg/dia (homem) e 1,4mg/dia (mulher) *Adulto, principal fator de anemia ferropriva é sangramento (Hb é onde está 70% de fe do organismo, então, sempre tem que se atentar a alguma perda de sangue) *Importante investigar a causa da anemia e tratar a causa *Perda de Fe é pela ferritin, pois ela que está na célula *O Ferro parenteral é utilizado em intolerância a compostos orais, deficiência comprovada de absorção, hemodiálise e nutrição parenteral
ANEMIA SIDEROBЛАSTICA	Vitamina B12	VO ou Via parenteral	• Captação de radical metil do ácido fólico	• Anemia sideroblástica (macrocítica)	Geralmente, a VitB12 não é tóxica, mas em doses muito altas pode causar: tontura, dor de cabeça, ansiedade, náuseas e vômito, diarreia, dor abdominal, batimentos cardíacos acelerados, urticária e acne.	*Deficiência nesses compostos (ácido fólico e B12), prejudica a síntese normal das purinas e pirimidinas, e portanto da DNA. *A B12 faz a captação do radical metil do ácido fólico (a metilação ocorre no figado). *Um milagre desplaçado é quando as células na MO começam a ser produzida de maneira maior, células na periferia ainda maiores, deformadas.
	Ácido fólico	5mg/dia	• Atua na síntese das purinas e pirimidinas	• Anemia sideroblástica • Gestação • Qualquer deficiência de folato: Paciente com alterações de absorção duodenal ou hepáticas	Ácido fólico oral não é habitualmente tóxico, o parenteral pode levar a reações.	* A deficiência de B12, ainda pode levar ao aparecimento de trombose , uma vez que com a falha do ciclo, vai promover a homocisteína que tem alta capacidade de lesar o endotélio e pode levar à formação de trombos. * Pode levar a lesão neurológica - bloqueia a produção de bainha de mielina (def. ácido fólico geralmente não causa) * Encontrar a causa p/ tratamento -> geralmente defeito de absorção
ANTICOAGULANTES	Heparina* (alto peso molecular)	Infusão venosa: - Ataque 80U/kg em bólus - Manutenção 18U/kg/hr <i>Monitoramento : PTt em torno de 1,5-2,5 do valor normal</i>	• Catalisador do fator antitrombina 3 -> Bloqueia os fatores 10a, 9a e trombina (via Intr.) • Atua também no fator 7 e plaquetas	• Trombose • Embolia pulmonar • Profilaxia TVP e EPA (emb. Pulmonar aguda)	• Sangramento • HIT - trombocitopenia induzida por heparina - Quadro grave - Tipo 1: Plaquetas baixas - Tipo 2: Anticorpo contra complexo heparina/fator 4 plquetário (ativa a plaqueta) -> Trombose disseminada (venosas e arteriais) -> É uma reação alérgica -> Suspender definitivamente - Osteoporose e hipercalemia (potassio) em pacientes que receberam heparina por longo tempo	* Cascata de coagulação: * Via Extrínseca: Lesão -> expressão do fator tissular -> ativa fator 7 -> forma o complexo fator tissular fator 7 ativado -> ativa o fator 10 -> que ativa o fator 5 -> o complexo 10-5 ativado, atua na protrombina -> que gera a trombina -> transforma fibrinogênio em fibrina * Via Intrínseca: Lipoproteína ativa o fator 10 -> que ativa o 11 -> que ativa o 9 -> o 9 se junta com o 8 e forma o complexo 9-8ativado -> Ativa o 10 e 5 -> protrombina -> trombina -> fibrinogênio -> Fibrina * Os anticoagulantes vão impedir a cascata de coagulação * Triade de Virchow (na trombose): Lesão endotelial + fluxo sanguíneo anormal + Hipercogulabilidade * Varfarina: Observar hepatopatias, já que mexe com fatores de coagulação produzidos no fígado, uso de antibióticos e infecções (pode aumentar/diminuir a disponibilidade da droga), drogas hepatotóxicas, ICC (pode aumentar chance de sangramento devido a interação medicamentos), pacientes com hipermetabolismo * Alternativas a Heparina (caso tenha HIT): Lepirudina, Bivalirudina, Argatroban, Danaparoid, Drotrecogina * Alternativas a Rivaroxaban, apixaban, dabigatran Ximelagatran, Fempucumona, acenocumarol
	Heparinas de baixo peso: -Enoxaparina - Dalteparina - Tinzaparina - Nadroparina	Subcutânea: - 1mg/kg/dose - 12/12hrs - Profilaxia: Pacientes até 100kg = 40mg/dia independente do dia, acima de 100kg pode fazer 60mg	• Inibição do fator 10a	• Não utiliza em pacientes com trombose em primeiro momento, por inibir os anticoagulantes naturais, e pode piorar o quadro. • Utiliza como manutenção de anticoagulação, e não como inibidor.	• Sangramento • Teratogenicidade (não pode em Gravidas) • Alterações no TGI • Reações alérgicas	*Os anticoagulantes vão impedir a cascata de coagulação *Triade de Virchow (na trombose): Lesão endotelial + fluxo sanguíneo anormal + Hipercogulabilidade *Varfarina: Observar hepatopatias, já que mexe com fatores de coagulação produzidos no fígado, uso de antibióticos e infecções (pode aumentar/diminuir a disponibilidade da droga), drogas hepatotóxicas, ICC (pode aumentar chance de sangramento devido a interação medicamentos), pacientes com hipermetabolismo *Alternativas a Heparina (caso tenha HIT): Lepirudina, Bivalirudina, Argatroban, Danaparoid, Drotrecogina *Alternativas a Rivaroxaban, apixaban, dabigatran Ximelagatran, Fempucumona, acenocumarol
	Orais: - Varfarina*	5mg/dia <i>(monitorização pelo TAP -> deve alcançar INR entre 2-3)</i>	• Impede a carboxilização (ativação) dos fatores 2, 7, 9 e 10. • Inibe proteína C e S -> Anticoagulantes naturais	• Não utiliza em pacientes com trombose em primeiro momento, por inibir os anticoagulantes naturais, e pode piorar o quadro. • Utiliza como manutenção de anticoagulação, e não como inibidor.	• Sangramento • Teratogenicidade (não pode em Gravidas) • Alterações no TGI • Reações alérgicas	* Os anticoagulantes vão impedir a cascata de coagulação *Triade de Virchow (na trombose): Lesão endotelial + fluxo sanguíneo anormal + Hipercogulabilidade *Varfarina: Observar hepatopatias, já que mexe com fatores de coagulação produzidos no fígado, uso de antibióticos e infecções (pode aumentar/diminuir a disponibilidade da droga), drogas hepatotóxicas, ICC (pode aumentar chance de sangramento devido a interação medicamentos), pacientes com hipermetabolismo *Alternativas a Heparina (caso tenha HIT): Lepirudina, Bivalirudina, Argatroban, Danaparoid, Drotrecogina *Alternativas a Rivaroxaban, apixaban, dabigatran Ximelagatran, Fempucumona, acenocumarol
FIBRINOLÓTICOS	Alteplase* Retepalte Tenecteplase	15mg (em bólus) 50 mg (em 30 min) 35 mg (em 1 hora)	• Lise da fibrina e dissolução do trombo já formado • Ativa o Plasminogênio tecidual	• Trombose	• Sangramento	* O plasminogênio é uma proenzima inativa que é convertida em plasmina, principal enzima ativa do sistema fibrinolítico, que degrada a fibrina.
	Estreptoquinase		• Atua no plasminogênio, liberando plasmina livre		• Hipotensão • Sangramento	* Contra-indicações ABSOLUTAS: Hemorragia intracraniana prévia em qualquer momento da vida, AVC isquêmico há mais de 3 meses. Alguma descrição sangüínea conhecida. Uso de anticoagulante com INR > 3. Uso dos novos anticoagulantes orais. Púrpuras de vasos sanguíneos de sitio não compressivos. Gestação. Ólera péptica ativa. Sangramentos internos nas últimas 2-4 semanas. Procedimentos cirúrgicos maiores nas últimas 3 semanas. Demência avançada. Quando uso de estreptoquinase: uso recente há menos de 5 dias ou história de reação alérgica, RCP > 10 minutos
INIBIDORES DE FIBRINOLISE	Ácido Aminocapróico* Ácido Tranxâmico (transomim)	5g de ataque (EV) 1g de manutenção/hora (EV)	• Bloqueia a ação da plasmina contra a fibrina (parar sangramento)	• Sangramento	• Pacientes com hematúria, pode levar a obstrução ureteral por coagulos e evolução de IR após tratamento • Miopatia e necrose muscular	* Impede que a fibrina va embora
ANTIPLAQUETÁRIO	Aspirina (AAS)	50 - 320mg/dia (200mg)	• Inibe a agregação plaquetária -> Inibindo o Tromboxano A2 (cox1) permanentemente	• Pacientes com doenças vasculares: AVC, infarto, DM, HAS, AVE, coronariopatia	• Sangramento • Leucopenia (neutropenia) e trombocitopenia (ticlopidina)	* Tromboxano é uma enzima que potencializa e intensifica a atividade plaquetária * A aspirina é anti-inflamatório , pode dar alterações no TGI
	Ticlopidina*	250mg 12/12hrs	• Inibição da P2Y12 -> Aumenta os níveis de AMP ciclio -> Diminui a atividade plaquetária	• Pacientes alérgicos a Aspirina	• PTT (purpura trombocitopenica trombótica)	
	Clopidoogrel	75mg/dia Ataque: 300mg				
INIBIDORES DA GLICOPROTEÍNA IIb e IIIa	Axitimabe	*não vai cobrar	• Inibição da agregação plaquetária	• Doenças vasculares, trombose coronariana, infarto, etc	• Sangramento	* As proteinases IIb e IIIa São receptores para o fibrinogênio e fator de von Willebrand e fazem a ativação e fixação plaquetária ao endotélio e entre elas * Os inibidores irão inibir a ação delas e bloquear a agregação plaquetária
	Epifibatida					
	Tirofibama					
VITAMINA K	Vitamina K Injetável	IM ou SC	• Auxilio na produção de fatores de coagulação	• Pacientes com deficiência de Vitamina K • Pacientes com TAP alterado		* A vitamina K, atua na produção de fatores de coagulação * Pacientes sem vitamina K, tem mais chance de sangramento, pois não vai produzir fatores de coagulação * Causas da deficiência: Ingestão inadequada, recém-nascido, absorção ruim, Bile com produção inadequada, drogas (atb)

AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

Nyara Mourão - MED T.XXXVII

Imunossupressão: Necessidade de se controlar a resposta imunológica para diminuir o dano ao organismo
(transplante, doenças autoimunes, Síndrome da resposta inflamatória sistêmico, neoplasias hemoalógicas)

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
GLUCOCORTICÓIDES	Predinisona	1 - 2mg/kg/dia - 14 a 28 dias	<ul style="list-style-type: none"> Atua em vários pontos da resposta imune Causa Linfopenia, diminuição dos linfócitos T > Abre os poros da MP dos linfócitos, causando a morte. Diminui IL1,2 e 6 e TNF-a Para produzir respostas prolongadas, ligam-se a receptores no interior da célula e regulam a transcrição de diversos genes 	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser usado em qualquer fase: Indução biológica de imunossupressão, manutenção e tratamento de rejeição estabelecida Utilizado em Transplantes (evitar a doença Hespedeiro x enxerto) Doenças autoimunes (Artrite reumatoide, lupus, psoríase, distúrbios alérgicos como asma, esclerose múltipla, etc) 	<ul style="list-style-type: none"> O corticóide em uso prolongado, tem efeito sobre todos os tecidos: Alteração do humor, diminuição do tonus muscular, aumento da reabsorção óssea e diminuição da formação (osteopenia), diminuição do tecido conjuntivo, diminuição da filtração glomerular, diminuição do tonus muscular e massa muscular, aumenta o tonus arteriolar e diminui a permeabilidade endotelial, aumenta risco de infecção, ganho de peso e obesidade, ulcera gastrica, catarata e glaucoma, aumenta RC Atraso no crescimento de crianças, hiperglicemia, hipertensão 	<ul style="list-style-type: none"> O organismo produz glicocorticode = Cortisol (cortisona ou hidrocortisona), que tem efeito ANTI-INFLAMATÓRIO e atua em diversos componentes do sistema imune -> Por isso, pacientes que usam corticoides em dose alta, são imunossuprimidos Cada um dos medicamentos tem sua potência de acordo com a ação glicocorticode (imunossupressão) e mineralcorticóide (capacidade de reter sódio), por isso deve-se considerar a equivalência (tabela), e fazer regra de 3 para migrar de um medicamento para outro Droga que não cai de linha: Barata, resposta rápida e com bom efeito. Glicocorticoides orais em doses a baixas parecem ter efeitos biológicos diferentes (prednisona oral em baixa dose Agravou neurite óptica em comparação com a metilprednisolona intravenosa em altas doses)
	Metil-prednisolona	30mg/dia durantes 3 dias				
	Hidrocortisona	Ataque 5 - 7 mg/kg/dia	Manutenção 5mg/kg/dia			
	Dexametasona	20mg/m² - 5 dias	40mg/dia - 4 dias			
INIBidores DE CALCINEURINA	Ciclosporina*	VO ou IV Cápsulas gelatinosas 25 - 100 mg Solução 100mg/ml (Meia vida 5-18 hrs)	<ul style="list-style-type: none"> Atua no NFAT -> Impede a ligação da Ciclofilina com a calcineurina -> O FAT não consegue ser desfosforilado -> impedindo então a leitura de um gene do linfócito T -> que faz a transcrição da IL2 -> A IL-2 é essencial para atividade e manutenção do Linf. T 	<ul style="list-style-type: none"> Transplante Aplasia medular (AAS Anemia aplásica severa) Artrite reumatoide (grave) Psoríase Doença Inflamatória Intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> Nefrototoxicidade -> IR Hipertensão Hiperlipidemia Tremor, hirsutismo, hiperplasia gengival Nefrototoxicidade (principalmente associado a ciclosporina) Neurotoxicidade Quêntias GI Hipertensão, hipertotassemia e hipercalemia Diabetes: Efeito negativo sobre as células β e intolerância a glicose Quando associado a Micofenolato -> Alopécia e diarreia 	<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporina: Fácil manuseio, manutenção e resposta, VO, IV ou VO - Meia vida: Metabolização hepática CYP3A: Drogas hepatoxicas irão alterar a ciclosporina - piora da imunossupressão Interação medicamentos: Antibióticos (nafticina, rifampicina), fenobarbital, fenitoina, bloqueadores de canais de cálcio, antifúngicos, corticoides, inibidores de protease (HIV), e qualquer fármaco que afete a CYP (citocromo). Monitorar níveis sanguíneos e função renal Em paciente com transplante renal, deve-se atentar para diferenciar entre nefrototoxicidade e rejeição O uso de inibidores da calcineurina com glicocorticoides é Diabetogênico Não recomendado associar com ciclosporina ou sirolimo -> Em profilaxia de transplante renal
	Tacrolimo* (FK506)	VO - (0,5, 1 e 5mg) Solução injetável (5mg/ml) (meia vida de 12hrs)				
ANTIPLORIFERATIVO E ANTIMETABÓLICO	Sirolimo* (rapamicina)	VO: 3 a 12 mg/m² 1mg/m²/dia - Acima de 13 anos e nenhuns que 40kg	<ul style="list-style-type: none"> Inibição da proteinquinase mTOR -> Bloqueio do ciclo celular na transição da fase G1 para S -> Inibe a proliferação de linfócitos T quando induzidos por IL-2 e outras citocinas (Inibe imunofilina) 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia da rejeição em Transplantes (geralmente associado com glicocortoides e inibidor de calcineurina - doses baixas) Incorporado aos stents (para inibir a proliferação celular local e obstrução dos vasos) 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperlipidemia Mielotoxicidade -> Inibe MO -> Anemia, leucopenia, trombocitopenia, Neфротико -> Se associado com Ciclosporina ou tacrolino Linfocite -> complicação cirúrgica após transplante renal Úlceras orais, hipototassemia, proteinúria e distúrbios do TGI e dificultar cicatrização de feridas 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolização hepática CYP3A, e transporte pela glicoproteína C e se liga a albumina. Absorção rápida -> Rejeição rica em gordura diminui a concentração sanguínea max. Interação medicamentos: qualquer fármaco que afete a CYP (citocromo) e a glicoproteína C, e rifampicina . Deve monitorar função renal
	Everolimo	Meia vida mais curta				
	Azatioprina* (imuran)	VO: 3 - 5mg/kg/dia	<ul style="list-style-type: none"> Inibe a síntese de purinas (No organismo é metabolizada em 6 mercaptopurina) -> inibe a proliferação celular e supressão de várias funções dos linfócitos 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia da rejeição em Transplantes Artrite reumatoide grave 	<ul style="list-style-type: none"> Mielotoxicidade -> Inibe MO -> Anemia, leucopenia, trombocitopenia Aumento da suscetibilidade às infecções e neoplasia Alopécia Hepatotoxicidade Toxicidade do TGI, pancreatite 	<ul style="list-style-type: none"> Deve monitorar função renal Aumento da toxicidade se combinado com Alepurinol (usado para baixar ac. Úrico)
	Micofenolato Mofetila*	1g 2x/dia	<ul style="list-style-type: none"> O MMF ativo é o MPA que é -> Inibidor da monofosfato inosina desidrogenase (IMDH) -> enzima que atua na via da guanina -> Linfócitos são altamente dependentes dessa via para proliferação 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia da rejeição em Transplantes 	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia e vômitos Leucopenia A associação com tacrolimo tem sido associado a ativação do poliomavírus que pode causar nefrite Anomalias congénitas se utilizado na gravidez 	<ul style="list-style-type: none"> Meia vida de 16 horas Maior parte excretada na urina, por isso as concentrações plasmáticas do fármaco, aumentam em pacientes com IR. Geralmente associado com glicocortoides ou inibidores de calcineurina, mas Não com Azatioprina MMF -> MPA -> MPAG Associado com tacrolimo -> acentua a toxicidade GI Associado com Aciclovir/ganciclovir -> aumenta as concentrações do medicamento.
ANTICORPOS	Globulina antitimônico (GAT)*	1,5mg/kg/dia de 7 a 14 dias	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpos citotóxicos que se ligam a CD2, CD4, CD8, CD11a, CD11b, CD25, CD44, CD45 e nas moléculas HLA das classes II e III presentes na superfície dos linfócitos T. Ação direta citotóxica ou mediada por células do complemento 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de rejeição em Transplantes Aplasia de medula idopática 	<ul style="list-style-type: none"> Mielotoxicidade -> Leucopenia, trombocitopenia Doença do Soro -> resposta inflamatória exacerbada pois libera muita citocina Glomerulonefrite -> Toxicidade direta ou a destruição dos linfócitos leva a liberação de citocina e outros Febre, calafrios, hipotensão 	
	Anticorpos Monoclonais Anti-CD3 (Muromonabe - CD3)*	5mg/dia de 10 a 14 dias - IV	<ul style="list-style-type: none"> Se liga ao receptor do CD3 -> Promove a destruição celular -> Logo tem a diminuição de citocinas (IL2) Antes de ser destruído -> Migração celular de células T para dentro das paredes do endotélio vascular e redistribuição para órgãos não linfoides, como os pulmões. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de rejeição em Transplantes 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome da liberação de citocinas -> pela destruição maciça de linfócitos -> febre, calafrios, cefaleia, tremores, náusea, vômito, diarreia, fraqueza -> Trata com corticóide Edema Agudo pulmonar não cardiogênico e SARA (síndrome da angustia respiratória do adulto) -> Pela migração dos linfócitos e liberação de citocinas nos capilares pulmonar 	
	Anticorpos Monoclonais Anti-IL2 (Dacizumabe e Basiliximabe)	*Dacizumabe: 1mg/kg - 5 doses a cada 2 semanas *Basiliximabe: 20mg - dose fixa (antes da cirurgia, d0 e d4)	<ul style="list-style-type: none"> Bloqueio da atividade do receptor da IL2 -> Antagonista do receptor -> Inibe a ativação e proliferação das células T, sem induzir lise. 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia da rejeição em Transplantes 	<ul style="list-style-type: none"> Anafilaxia Síndrome linfoplurifativa -> Aumenta chance de aparecimento de linfomas -> Com o bloqueio da IL2, o organismo entende que precisa de linfócitos para tentar atuar encima do objetivo -> Há um estímulo para MO produzir mais linfócitos -> Que continuam sendo não utilizados, pelo bloqueio -> Quanto mais há proliferação, mais chance de produzir um erro clonal. 	
	Anticorpos Monoclonais Anti-CD52 (Canpath - 1H ou Alemtuzumabe)	Depende do objetivo do uso	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpo se liga ao CD52 (expressa a superfície de linfócitos maduros) -> lise -> Linfócitos T e B 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de rejeição de Transplantes Tratamento de LLC (leuc. Linf. Crônica) Esclerose múltipla 	<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia, trombocitopenia e anemia Aumenta a chance de infecção por CMV 	
	Reagente Anti-TNF (Infliximabe, etanercepte e adalimumabe)	-	<ul style="list-style-type: none"> Liga-se ao TNF-a e inativa-o -> O TNF-a é uma citocina inflamatória que está associado com a patogênese de várias doenças autoimunes. 	<ul style="list-style-type: none"> Artrite reumatoide (classico uso) Doença de Crohn 	<ul style="list-style-type: none"> Reação anafilática - Reação de infusão -> ebre, urticária, hipotensão, dispneia 	
	Inibição do LFA-1 (Efalizumabe)	07mg/kg na dose inicial e depois 1mg/kg > 1x/semana SC	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpo liga ao LFA-1 nos linfócitos e impede sua interação com a molécula de adesão intracelular -> Inibe a aderência, transito e ativação das células T 	<ul style="list-style-type: none"> Psoríase Rejeição de transplante 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome linfoplurifativa -> Aumenta chance de aparecimento de linfoma 	

*Os anticorpos atuam contra antígeno da superfície linfocitária, promovendo sua destruição ou bloqueio de funções inflamatórias e proliferativas.

FARMACOLOGIA DO SISTEMA DIGESTÓRIO

Nyara Mourão - MED T.XXVII

ESTÔMAGO

Célula parietal: Libera ácido clorídrico -> estimulada principalmente pela Histamina - Receptor H2 e inibida por prostaglandina - Receptor EP3

Célula Epitelial superficial: Libera muco e bicarbonato -> Estimulada pro prostaglandinas - Receptor EP3

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
INIBidores DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP)	Omeprazol* Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Diferentes doses	<ul style="list-style-type: none"> Inibidores da secreção de ácido gástrico Os IBP se liga a bomba de prótons na membrana das células da mucosa gástrica e inibe a excreção de íons hidrogênio, assim a produção do HCl é prejudicada 	<ul style="list-style-type: none"> Refluxo (DRGE - doença do refluxo gastroesofágico) Cicatrização de úlceras gástricas (as úlceras se dão pela perda do equilíbrio de forças de defesa e produção de ácido - produz mais ácido ou produz menos defesa) Esofagite erosiva (Inflamação pelo refluxo ácido) Prevenção de lesões GI provocadas por medicamentos (uso de AINE's - diminui prostaglandinas) 	<ul style="list-style-type: none"> Dor abdominal, faltulência, constipação, náusea e diarreia Pode afetar a biodisponibilidade de certas medicações - As drogas são preparadas para o pH ácido do estômago, como a secreção deste está diminuída, pode alterar. Artralgia, miose, cefaleia e exantemas 	<ul style="list-style-type: none"> Diminuem cerca de 80 a 95% da secreção gástrica do estômago Devem ser ingeridos 30 min antes da refeição Metabolização hepática A inibição da bomba de prótons é irreversível, assim a sereção ácida permanece suprimida por 24-48 hrs ou mais. Para impedir a degradação dos IBP na acidez estomacal, as formas posológicas são diversas: -> Cobertura entérica, Grânulos com Cobertura Entérica, Cobertura entérica + cápsula de gelatina, Pó + bicarbonato em capsula.
ANTAGONISTA DO RECEPTOR H2	Ranitidina* Cimetidina Nizatidina Famotidina	Diferentes doses	<ul style="list-style-type: none"> Inibe o receptor H2, que é de Histamina, que induz a produção de HCl (abre a bomba de prótons) -> Compete com o receptor Consegue inibir ao longo da noite 	<ul style="list-style-type: none"> Refluxo Cicatrização de úlceras gástricas Prevenção de úlceras por estresse 	<ul style="list-style-type: none"> Diarréia, cefaleia, sonolência, fadiga, dor muscular, constipação Alteração do SNC com confusão, delírio e sonolência (a histamina é responsável tbm pela vigília, como está usando inibidor, pode ter essas alterações) Ipotensão 	<ul style="list-style-type: none"> Diminui em 70% a secreção gástrica basal e diminui a noturna Excreção renal Pode ter efeito rebote e elevar a gastrina
AGENTES QUE FORTALECEM AS DEFESAS DA MUCOSA	Misoprostol* (análogos da prostaglandina e prostaciclina)	200ug - 6/6horas	<ul style="list-style-type: none"> Se ligam no receptores EP3 das células parietais e Inibem a liberação de HCl Se ligam no receptor EP3 das células epitelial superficial e estimula a liberação de muco e bicarb. 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxia de úlceras gástricas (principalmente em uso de AINE's) 	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia (30% dos pacientes) 	<ul style="list-style-type: none"> Boa absorção oral, com inibição em 30 min Contra indicado na gestação Não é utilizado
ANTIÁCIDOS	Sulcrafato*	1g - 4x ao dia	<ul style="list-style-type: none"> Produz um polímero viscoso que se adere na área da lesão e diminui a proteólise (quebra de proteínas na mucosa) Estimula a produção local de prostaglandinas e fatores de crescimento epidérmico. 	<ul style="list-style-type: none"> Lesão, Ulceração e inflamação da mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> Constipação (polímero, "cola" no intestino) Diminuição de absorção de outras medicações (pela camada viscosa) Bezoares (são massas compactas de matéria parcialmente digerida ou não digerida que podem ficar presas no estômago) 	<ul style="list-style-type: none"> Na presença de lesão induzida por ácido, a quebra de proteínas na digestão, mediada pela pepsina, contribui para a erosão e ulceração da mucosa Alternativa importante ao IBP e Anta. H2 Deve tomar 2 hrs após adm de outros fármacos Deve ser evitado em pacientes com IR que corre risco de sobrecarga de alumínio
	Bicarbonato de sódio Carbonato de cálcio Complexo de magnésio e alumínio (Rebamipida, ecabete, carbonoxolona, composto de Bismuto)	VO - 1 e 3h após cada refeição - Para casos graves pode adm a cada 30-60min	<ul style="list-style-type: none"> Neutralizam o ácido clorídrico pela reação simples ácido-base 	<ul style="list-style-type: none"> Refluxo (DRGE) Úlceras não complicadas Síndrome de Zollinger-Ellison (tumor neuroendócrino produtor de gastrina que causa hipersecreção de ácido gástrico e úlcera péptica) 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente sem problemas colaterais Diminuição de absorção de outras medicações 	<ul style="list-style-type: none"> Existem fármacos mais persistentes que os antiácidos, porém, seu preço, a acessibilidade e a ação rápida determina a escolha e eficácia. Atuam na luz do estômago

FARMACOLOGIA DO SISTEMA DIGESTÓRIO

Nyara Mourão - MED T.XXVII

INTESTINO

Desordens intestinais relacionadas a motilidade e ao fluxo de água

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
PROCINÉTICOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA DOPAMINA (Procinéticos)	Metoclopramida (Plasil)*	10mg - 8/hrs Gastroparesia pediátrica 0,1-2mg/kg	• Agonismo nos receptores 5-HT4 (receptor de serotonina -> faz "andar" o intestino) e antagonismo nos receptores 5-HT3 • Aumenta contrações do antrô e intestino delgado e o tônus do esfínter esofágico inferior	• Gastroparesia (Condição que afeta os músculos do estômago e impede o esvaziamento adequado desse órgão)	• Reação extrapiramidal -> Distonia (contrações musculares involuntárias), Discinesia (movimentos involuntários com parte de seu rosto, como boca, língua e nariz), Agitação • Galactorrea (bloqueio da dopamina) • Raro: metemoglobinemia em RN e a termo	*Antiemético potente -> "joga a comida para frente", não tem o que vomitar *Absorção oral boa *Metabolismo Hepático *Excreção renal
	Domperidona	10 - 20mg - 3x/dia	• Antagonista do receptor D2 - Dopamínérigo (inibe a dopamina e faz o intestino andar)		-	
AGONISTA DOS RECEPTORES DA SEROTONINA (Procinéticos)	Tegaserode	2 a 6mg - 2x/dia	• Agonista parcial do receptor 5HT4(serotonina) -> Importante papel na concentração e secreção do TGI-> estimula várias classes de neurônios -> Vagais, sensoriais e mioentéricos -> Estimula a motilidade de todo intestino e a secreção de cloreto	• Constipação	-	* Boa parte excretada nas fezes
AGONISTAS DA MOTILINA (Procinéticos)	Eritromicina	200 a 250mg - 8/hrs	• Agonista da motilina, que é um hormônio peptídico produzido no intestino que o coloca pra funcionar	• É um antibiótico que tem como efeito colateral o estímulo do TGI, mas pode ser utilizado em pacientes com gastroparesia diabética.	• Diarréia, cólicas	* Os receptores de motilina estão presentes nas células musculares lisas e nos neurônios entéricos * Mais efeito no estômago e intestino delgado e pouco efeito no int. grosso * Outros fármacos motilídeos são: Dexlaxiglumida e octreotida
SUPRESSÃO DA MOTILIDADE	Bloqueadores de canais de Ca++ Nitratos orgânicos Toxina Botulínica	-	-	• Diarreia • Acalasia - Contração permanente do esfínter inf. do esôfago -> dificuldade para deglutiir	-	* Na acalásia usa a toxina botulínica para paralisar essa musculatura.
AGENTES OSMOTICAMENTE ATIVOS (Laxativos)	Laxativos salinos: Sulfato de magnésio Hidróxido de magnésio Citrato de magnésio Fosfato de sódio	Com magésio: 40 a 120 mEq Mg++ Fosfato de Sódio 20-30ml/dose	• Estimulam a liberação de colecistocinina que aumenta a retenção de água e motilidade intestinal .	• Constipação • Preparação do colo antes de procedimentos radiológicos, cirúrgicos e endoscópico	• Distúrbios eletrolíticos • Desidratação • IR • Acidose metabólica • Tetania associada a hipocalêmia	* Os sais de fosfato são mais bem absorvidos que os compostos a base de magnésio * Os fosfatos devem ser evitados em pacientes IDOSOS, com patologias intestinais, com disfunção renal e sob tratamento com inibidores de ECA, BRA ou aines . * As preparações contendo magnésio e fosfato devem ser administradas com cautela e evitadas em pacientes com IR, DC, distúrbios eletrolíticos e sob tratamento com diuréticos. * Aumenta a ingestão hídrica
	Açúcares e álcoolis não digeríveis: Lactulose Manitol	20-30g - 3ou 4x/dia	• Estimula a atividade propulsiva do colo por atração osmótica de água para o lúmen intestinal	• Constipação por Vincristina (medicamento oncológico), opióides e crônica idiopática • Encefalopatia hepática	• Desconforto, distenção e gases abdominal	-
	Soluções eletrolíticas e de polietilenoglicol	4 litros em 3 horas - 4hrs antes do procedimento	• Não são bem absorvidos e retém a água por sua natureza altamente osmótica	• Preparação do colo antes de procedimentos radiológicos, cirúrgicos e endoscópico	• Espoliação - espollar microbiota intestinal, levando a distúrbios hidroeletrolíticos e nutricionais.	* Atenção com a espolação em idosos
AGENTES UMECTANTES E EMOLIENTES FECAIS (Laxativos)	Sais de docusato Óleo Mineral	-	• Diminui a tensão superficial, das fezes e amacia, facilitando a saída -> Perde atrito, "escorrega"	• Constipação com motilidade preservada (ex: por opióide - morfina)	• Interferência na absorção de substâncias lipossolúveis (vitaminas) • Vazamento de óleo no esfínter anal	* Não resolve para pacientes com problemas de motilidade
LAXATIVOS ESTIMULANTES (Laxativos)	Derivados do Difenilmetano Derivados da Atraquinona Óleo de ricino	Diferentes doses	• Promovem inflamação local com atuação em neurônios, mucosa e enterócitos -> Leva ao acúmulo de água e eletrólito -> + motilidade	• Constipação	• Coolite - Reação inflamatória no intestino	* Drogas tóxicas para mucosa intestinal e causa uma diarreia inflamatória
ENEMAS E SUPÓSITÓRIOS (Laxativos)	Glicerina Soro fisiológico	-	• Distensão do colo/reto com evacuação reflexa	• Constipação	• Ardência ou hiperemia local, desconforto, sangramento	-
AGENTES HIGROSCÓPICOS FORMADORES DE BOLO (Antidiarreico)	Carboximetilcelulose	-	• Ajudam na fixação de enterotoxinas (caolim e pectina) -> Deixam as fezes mais densas	• Diarreia	-	-
SEQUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES (Antidiarreico)	Colestiramina Colestipol Colessevalam	4g - 4x ao dia	• Os sais biliares diminui a tensão das fezes, fazendo com que se espelhem -> essa medicação sequestra esses sais e impede que as fezes espalhem	• Diarreia provocada pelos sais biliares	-	* Em pacientes que ressecaram o ileo distal, alta concentração de sais biliares alcança o intestino grosso e estimula a secreção de água e eletrólitos.
BISMUTO (Antidiarreico)	Bismuto	30ml ou 2cp (30/60min) Até cessar a diarréia (max 8 doses)	• Produz efeito antisecretor, antiinflamatório e antimicrobiano	• Diarreia transitória, diarreia do viajante, gastroenterite • Alívio de Náusea e cólica abdominal • H. pylori	• Fezes escurezas e coloração negra na língua	* As fezes escurezas NÃO É MELENA
OPIÓIDES (Antidiarreico)	Loperamida*	4mg de ataque 2 mg após cada evacuação subsequente	• Atua nos receptores opióides (mi/delta) -> diminuem a secreção, motilidade e contração	• Diarreia	• Altas doses pode causar depressão do SNC e ileo paralítico • Megacôlo Tóxico* -> Risco acentuado se desenvolver na Doença Inflamatória Intestinal	*40x mais potente que a morfina *Aumenta o tempo de transito da boca ao ceco, aumenta o tonus do esfínter anal *tem atividade contra a toxina colérica da E. coli *Boa disponibilidade oral *Metabolização hepática
	Difenoxilato Difenoxina	2,5mg de difenoxilato 1 mg de difenoxina A cada 3-4hrs	-	-	-	* Pouco mais potente que a morfina * Pode afetar o SNC
OCTREOTÍDEO E SOMATOSTATINA (Antidiarreico)	Octreotida	50 - 100ug SC - 3x/dia	• Análogo a somatostatina -> Inibição de hormônios como a serotonina e peptídeos que desencadeiam a diarréia por tumores secretores	• Diarreia desencadeada por tumores secretores de hormônios do pâncreas e Trato GI	• Náuseas • Uso a longo prazo cálculos biliares, hipo ou hiperglicemias.	* Também pode ser utilizada em ssngamentos varicosos
ANTAGONISTAS DO 5-HT3 (Síndrome do Colón irritável)	Alosetrona Ondansetrona*	1mg/dia - 4 semanas	• O receptor 5-HT3 participa da sensibilização dos neurônios espinais de sinalização dos reflexos peristálticos -> O antagonista deste receptor reduz a contratilidade global do TGI	• Diarreia na Síndrome do Colon irritável	• Colite isquêmica -> Para o trânsito, sangue demora a circular, predispõe isquemia	-
ANTIESPASMÓDICO (Síndrome do Colón irritável)	Dicitolmina Hiosciamina Metescopolamina	Dicitolmina 10-20mg - 4-6h Hiosciamina 0,125 e 0,25mg	• Antagonistas inespecíficos do receptor muscarínico -> diminui a cólica abdominal	• Síndrome do Colon irritável - evita dor e urgência fecal	-	* Utilizados antes das refeições para evitar dor e urgência fecal

FARMACOLOGIA DO SISTEMA DIGESTÓRIO
Nyara Mourão - MED T.XXVII

ANTIEMÉTICOS E ANTINAUSEANTES

Náuseas e vômitos: Reflexos protetores para livrar o estômago e intestino de substâncias tóxicas, e impedir a continuidade da ingestão

Zona quimiorreceptora do gatilho: Monitora o sangue e Liq. cerebroespinal para detectar substâncias tóxicas e Adionar o centro hemético no bulbo -> tem os receptores 5-HT3 (serotonina), D2 (dopamina) e M1 (muscárino) -> Receptor de Acth)

Núcleo do trato solitário: recebe informações geradas no intestino pelo nervo vago e ationa o centro hemético -> Receptores para encefalina, histamina (H1), ACtH, NK1 (substância P) e 5HT3

* Os antieméticos classificam-se de acordo com os receptores que eles atuam*

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR 5-HT3	Ondansetron* Granisetron Dolasetron Palonosetron	-	• Se ligam ao receptor 5-HT3 e inibe a náusea e vômito	• Vômitos causados pela quimioterapia • Hiperemese gravídica • Náuseas pós operatória	• Cefaléia, constipação, delírios	
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA DOPAMINA	Fenotiazinas Clorpromazina	-	• Atuam no receptor D2 (dopamina) como antagonista	• Náusea desencadeada por movimento • Atividade anti-histamínica eanticolinérgica	-	• NÃO eficaz nos vômitos causados pela quimioterapia
ANTI-HISTAMÍNICO	Difenidramina Prometazina Hidroxizina	-	• Antagonistas dos receptores H1 (histamínico) -> Age nos receptores eferentes vestibulares e interior do tronco cerebral	• Êmese pós-operatório • Náuse por movimento	-	
ANTICOLINÉRGICOS	Escopolamina	-	• Antagonistas dos receptores muscarínicos	• Profilaxia e tratamento da cinetose • Náusea e vômito pós-operatórios	-	*Em geral NÃO são eficazes no tratamento das náuseas induzidas pela quimioterapia (Segundo o Goodman -> Slide do professor diferente)
CANABINOIDES	Dronabinol	5mg/m2	• Estimula receptores CB1 (canabinoídes) presentes nos neurônios do centro do vômito e vizinharia -> previne a estimulação do vômito, pois esses neurônios dessensibilizam a zona do gatilho	• Antiemético -> Profilaxia em pacientes em quimioterapia e câncer • Estímulo do apetite em pacientes com AIDS e anorexia	• Estímulo do apetite • Efeitos no SNC: Atividade simpaticomimética = Palpitações, vasodilação, hipotensão, hiperemia conjuntival • Efeitos de Euforia, sonolência, tontura, ansiedade, nevosoismo, panico • Reações paranóicas anormalidade do pensamento • Síndrome da abstinência após retirada	*Canabinoide natural que pode ser sintetizado ou extraído da maconha *Extensa metabolização hepática e intensa ligação a proteínas plasmáticas *Excreção via fecal-biliar e pouco na urina *Pacientes sem resposta a outros antieméticos
ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA SUBSTÂNCIA P	Aprepitanto	125mg antes da quimioterapia + 80mg 1x ao dia na manhã dos dias 2 e 3 pós quimio	• Antagonista do receptor NK1 da substância P (substância liberado e acumulado após quimio, causa vomitos)	• Êmese tardia pós quimioterapia	-	*Metabolização hepática intensa e ligação intesa nas proteínas plasmáticas *Excreção pelas fezes *Contraindicado em pacientes em uso da cisaprida ou pimoziда -> taquicardia

OUTROS AGENTES PARA DESORDENS GASTROINTESTINAIS DIVERSAS

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
ENZIMAS PANCREÁTICAS	Enzimas pancreáticas (Lipase, protease e amilase)	De acordo com o teor de gordura na dieta -> Adm durante ou logo depois das refeições	• Atua como as enzimas pancreáticas -> Faz papel do pâncreas	• Pancreatite crônica ou pancrectomia -> Má absorção e inflamação (dor) • Esteatorreia (gordura nas fezes -> Pela ausência de enzimas digestivas)	• Em geral as preparações enzimáticas são bem toleradas • Em pacientes com fibrose cística pode ocorrer hiperuricosúria (aum. Ac. Urico) e má absorção de folato e ferro	* Objetivo do tratamento é evitar a má absorção e aliviar a dor * Compostos com lipase, protease e amilase * Etilico -> Leva a pancreatite crônica -> Síndrome abortiva * Pode ter substâncias com ou sem cobertura entérica -> Diferença a quantidade de comprimido (sem cobertura deve ter mais comprimidos para aumentar a absorção)
ÁCIDOS BILIARES	Ácido cólico Ácido Quenodesoxicólico Ácido desoxicólico Ácido ursodesoxicólico (Epopler)	-	• Mimetizam a bile	• Má Absorção de Gordura • Cálculos Biliares (Alguns tipos de ácidos biliares podem ajudar a dissolver pequenos cálculos biliares), • Alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases)	-	* Os ácidos biliares são compostos produzidos pelo fígado que auxiliam na digestão da gordura.
AGENTES ANTIFLATULENTOS	Simeticona Dimeticona	-	• Tem a capacidade de colapsar as bolhas, formando uma fina camada em sua superfície • Promove a diminuição da produção dos gases	• Gases e distensão abdominal		

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)

Condição inflamatória intestinal idiopática e que engloba duas entidades: **Doença de Crohn** e **Recolite ulcerativa**.

Quadro clínico: dor abdominal, diarréia, sangramento, artrite, artralgia, entre outras manifestações extraintestinais (sistêmicas)

Pode ser utilizado imunossupressores como: Azatioprina, 6-MP (mercaptopurina), Corticóides, Metotrexate, Ciclosporina

	MEDICAMENTO	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
MESALAZINA (5-ASA)	Sulfasalazina (5-ASA ligado a sulfapiridina)	4g/dia (pode fazer aplicação tópica - enema)	• Inibição da atividade imune inflamatória	• Sulfasalazina -> Retocolite • Outros: Crohn	• Relacionados a Sulfa -> mielotoxicidade, anemia megaloblastica, febre, cefaleia, náusea, fadiga, síndrome de stevens-johnson, hepática, alteração na motilidade dos sptz, nefrite intersticial, exantema.	*5 ASA = ácido 5-aminoacálico *Promove a liberação da medicação apenas no colon *Absorção Oral é boa com 70% da droga chegando ao colon *Sulfapiridina sofre extenso metabolismo hepático *Pode associar com outros compostos com ação diferentes em locais do intestino
TRATAMENTO ANTI-TNF	Infliximabe	-	• Modificador da resposta imune -> Inibe o TNF-α -> Diminui a resposta inflamatória e o recrutamento de outras células da resposta imune -> Diminui sintomas	• Doença de Crohn	• Reações alérgicas, surgimento de Ac contra o DNA de cadeia dupla, síndrome lúpica (raro), maior incidência de infecções e neoplasias	* Hoje em dia é a terapia alvo, 1ª linha na doença de Crohn * TNF-α está em altos níveis na DII, sendo responsável pelo quadro clínico da doença
ANTIBIÓTICOS	Metronidazol Clariotromicina Ciprofloxacin	-	• Ação contra bactérias que desencadeou a inflamação ou profilaxia	• DII • Tratamento adjuvante -> pós operatório e complicações de Crohn	-	* Bactérias do cólon pode iniciar ou agudizar a inflamação da DII, pois são agentes que fazem lesão na luz intestinal * Usar com parcimônia -> Acto de poupar, de despedir moderadamente -> Se toda DII usar antibiótico, pode aumentar a chance de resistência
TRATAMENTO DE SUPORTE	Anticolinérgicos, antidiarreicos, analgésicos -> Redução de sintomas e melhoria da qualidade de vida Suporte de folato, B12, ferro -> Síndrome absorbtiva					
MEGACÓLON TÓXICO	Maior complicaçao que pode ocorrer na Doença inflamatória intestinal -> Se não tratado = fatal					

FARMACOLOGIA DO SISTEMA ENDÓCRINO

Nyara Mourão - MED T.XXVII

HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS E HIPOTALÂMICOS

- Hipófise Posterior: Ocitocina e Vasopressina

- Hipófise anterior: GH, prolactina, FSH, LH, TSH, ACTH, alfa-estimulante de melanóto

Hipotálamo: GhRH, GnRH, TRH, CRH, SST (somatostatina)

	MEDICAMENTO	DOSE	AÇÃO	USO CLÍNICO	REAÇÕES ADVERSAS	OBSERVAÇÕES
GH	GH*	Deficiência de GH: - 40ug/kg/dia. Síndrome de Turner: - 50ug/kg/dia.	<ul style="list-style-type: none"> Aumento longitudinal do osso e da massa muscular; Formação de adipócitos favorecendo a lipólise -> crescimento simultâneo com emagrecimento; Gliconeogênese Anabolismo -> indução da liberação de IGF-1. Mecanismo de ação: pelos receptores JAKSTAT -> Receptor do GH recruta JAK2 -> Ativa a via STAT 5 - ce ativo transportador da glicose (célula precisa de energia para crescer) 	<ul style="list-style-type: none"> Deficiência de GH congênita/adquirida; Síndrome de Turner: Síndrome de Prader-Willi -> perda da regulagem do GH pelo aumento da grelina (paciente come muito - Geralmente obeso) Raro: Hipertensão intracraniana, papiledema, alterações visuais, cefaleia, náusea e vômito. Baixa estatura idiopática. 	Crianças (Baixa incidência de efeitos colaterais) <ul style="list-style-type: none"> Leucemia Maior chance de DM2 Crescimento muito rápido -> Deslizamento das epífises ou escolioses Raro: Hipertensão intracraniana, papiledema, alterações visuais, cefaleia, náusea e vômito. Adultos: <ul style="list-style-type: none"> Edema periférico, síndrome do túnel do carpo, artralgia e mialgia 	<ul style="list-style-type: none"> É um hormônio extremamente catabólico Atua nos músculos, fígado e ossos; Regulado pelo GHR -> hormônio liberador do horônio do crescimento Regulado NEGATIVAMENTE pelo IGF-1 e Somatostatina; Regulado POSITIVAMENTE pela grelina (estomago); O excesso de GH leva a acromegalia e pode estar relacionado com adenoma hipofisário: -> O tratamento é cirúrgico e com análogos da somatostatina (100ug 3x/dia)
PROLACTINA	<i>Para tratar o excesso -> Antagonistas da dopamina:</i> Bromocriptina* Pergolida Cabergolina Quinagolida	Bromocriptina: 2,5mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> Lactação -> diferenciação do epitélio ductal e lobuloalveolar. Estimula a produção de leite. Mecanismo de ação: atuação molecular igual à do GH (JAKSTAT), porém sem necessidade do transportador de glicose; 	<i>Utiliza-se medicamentos para tratar o excesso de prolactina</i> <ul style="list-style-type: none"> Mulheres: Galactorréia, Amenorréia e infertilidade Homens: Infertilidade, impotência e perda de libido CAUSAS: Doenças hipotalâmicas e hipofisárias, níveis elevados de TRH , adenomas de hipófise, IR.	<ul style="list-style-type: none"> Cefaleia Hipotensão Postural Náuseas e vômitos 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis mais altos em mulheres; Regulada pelos neurônios tubero-infundibulares; Regulada NEGATIVAMENTE pela dopamina; Fatores associados ao aumento da secreção: sono, vigília, estrogênio, TRH; Além das medicações, para tratar o excesso: Cirurgia e radiação
GONADOTROPINAS E HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS	<i>Análogos do GnRH:</i> Goserelina Leuprorelin Triptorelin Abarrelix	Dose e aplicação variável	<ul style="list-style-type: none"> Supressão da produção de hormônios sexuais -> A supressão da produção de LH e FSH leva à redução dos níveis de hormônios sexuais, como estrogênio em mulheres e testosterona em homens. 	<ul style="list-style-type: none"> Puberdade Precoce *Neoplasias (próstata e mama) Endometrios Mioma Uterino Porfiria intermitente aguda 	<ul style="list-style-type: none"> São medicamentos bem tolerados Podem apresentar sintomas como ondas de calor, diminuição da densidade óssea, ressecamento e atrito da vagina em mulheres e disfunção erétil em homens. 	<ul style="list-style-type: none"> Fatores ambientais e fisiológicos estimulam o hipotálamo a produzir GnRH, que estimula a hipófise a produzir LH e FSH, os quais estimulam as gônadas. Elas, por sua vez, produzem esteroides e inibina que fazem feedback NEGATIVO sobre a hipófise e hipotálamo;
	Gonadotropina hCG	Criptorquia: 3.000 UI/m2 em dias alternados 6 aplicações - IM	<ul style="list-style-type: none"> Estimula a produção de testosterona (homens) 	<ul style="list-style-type: none"> Criptorquia (ausência da descida do testículo) Infertilidade masculina 	<ul style="list-style-type: none"> Ginecomastia em homens 	
OCITOCINA	Ocitocina	Indução: 10mUI/ml Parto disfuncional: 10mUI/min 3º estágio T. parto: 10UI - IM e 10m/min	<ul style="list-style-type: none"> Indução do parto; Ejeção do leite; Controle de hemorragia no parto no 3º estágio; Contração uterina; Mecanismo de ação no parto: Intensifica a ativação dos canais de cálcio, aumenta a produção local de protaglandinas e estimula contração uterina 	<ul style="list-style-type: none"> Indução do Trabalho de parto Partos disfuncionais em que há prolongada fase latente de dilatação cervical. Terceiro estágio do trabalho de parto -> para manter a contração e tônus uterino, evitando hemorragias 		<ul style="list-style-type: none"> Sua produção é estimulada por: o Dilatação do cérvico/vagina; o Estradiol; o Dor, hemorragia, hipovolemia. o Succção da mama
ESTROGÊNIOS E PROGESTINAS	Estrogênios*	0,625mg/dia Etinoestradiol: 20-30ug/dia	Efeito nos homens: <ul style="list-style-type: none"> Crescimento e maturação do esqueleto, alteração do tamanho dos testículos, fertilidade, metabolismo de carboidratos e lipídios Efeito nas mulheres: <ul style="list-style-type: none"> Crescimento e desenvolvimento da vagina, útero, trompas, seios e modelagem do corpo. Crescimento na puberdade, características sexuais secundárias, pigmentação da aréola e região genital Efeitos metabólicos: Metabolismo de lipídeos: aumento do HDL e diminuição do LDL, aumento de colesterol na bile e diminuição no ácido biliar; Aumento dos níveis de globulinas; Aumenta os fatores de coagulação e de fibrinólise 	<ul style="list-style-type: none"> Contracepção Reposição Hormonal (incremento de massa óssea) Ressecamento vaginal Terapia pós-menopausa para melhora de sintomas 	<ul style="list-style-type: none"> Doença cardiovascular e tromboembólica Cognição: demência; Neoplasia; Alterações hepáticas: tumores Náuseas, vômito, inchado, enxaqueca, amolecimento da mama e edema. Hipertrigliceridemia discreta 	<ul style="list-style-type: none"> Os estrogênios são produzidos a partir da progesterona e são eles: 17-beta-estradiol (+potente), estrona e estriol Muito importante no desenvolvimento de homens e mulheres
	<i>Moduladores seletivos do receptor de estrogênio e antiestrogênio</i> Tamoxifeno* Raloxifeno Toremifeno Clomifenico Fluvestrano		<ul style="list-style-type: none"> Producem efeitos estrogênicos benéficos em certos tecidos e antiestrogênicos (atividade antagonista) em outros 	<ul style="list-style-type: none"> CA de mama (inibe o crescimento do tumor) -> Tamoxifeno Osteoporose -> Raloxifeno Infertilidade -> Clomifeno 	<ul style="list-style-type: none"> Produz ondas de calor, catarata e náusea Inibe a reabsorção óssea Diminui Colesterol total LDL e LPA Aumento de risco de CA endometrial, ovarian Aumento do risco de doença tromboembólica. 	<ul style="list-style-type: none"> Metabolização hepática Baixa absorção oral, poré, com picos de equilíbrio distintos Fluvestrano: adm IM/nês (eliminação nas fezes) O tamoxifeno melhora o CA de mama avançado, reduz risco de desenvolvimento de CA contralateral,
	Progesterinas	-	Útero: <ul style="list-style-type: none"> Diminui a proliferação do endométrio e ativa o endométrio secretor; Diminui a contratilitade uterina; Sensação de bem-estar na grávida; Mudança de secreção do endocervixe. Mama: <ul style="list-style-type: none"> Proliferação de ácinos nas glândulas mamárias; SNC: Aumento de temperatura basal; Aumento de sensibilidade dos receptores de CO2; Efeitos metabólicos: Aumenta a insulina basal; Aumenta LDL; 	<ul style="list-style-type: none"> Contracepção Reposição Hormonal para efeitos gestacionais seletivos Reposição hormonal após menopausa Amenorréia secundária Hemorragia uterina anormal Suporte da fase lutea no tto da infertilidade e prto prematuro Carcinoma endometrial Debilidade no HIV 	-	<ul style="list-style-type: none"> A progesterona é produzida e secretada pelo corpo lúteo durante a segunda metade do ciclo menstrual. Durante o 2 ou 3 mês de gestação a placenta também começa a secretar progesterona e estrogênio
	Antiprogestinas e moduladores dos receptores de progesterona Mifepristona Onapristona	-	<ul style="list-style-type: none"> Atividade antiglicocorticóide e antiandrogênica (compete com a progesterona e glicocorticoides) 	<ul style="list-style-type: none"> Interrupção da gestação no inicio Contraceptivo de emergência CA de mama Miomias Uterinas 	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia Dor abdominal cíclicas uterinas Náuseas, vômito e diarreia 	<ul style="list-style-type: none"> Cuidado em pacientes anticoagulados, ou com distúrbios hemorrágicos -> Pelo fato de causar hemorragia Não utilizar em mulher em tto crônico com glicocorticoides.

HORMÔNIOS TIROIDIANOS	Hipertireoidismo: Propiltiouracil* Metimazol* Carbimazol Iodeto	Propiltiouracil: 300mg/dia Metimazol: 10-30mg/dia Iodeto: 15-150mg/dia	• Inibem a formação de hormônios, interferindo na incorporação do iodo nos resíduos tirois da Tireoglobulina	Hipertireoidismo causado por: • Amiodarona • Doença de graves • Jodebasedow • Tireoidite de querain • Neoplasia de tireoide e tumor de hipofise • Struma Ovari	• Agranulocitose: dor de garganta (odinofagia), febre e prostação • Tto exagerado pode induzir o hipotireoidismo • Exantema Urticariforme • Artralgia, parestesias, cefaleia, náusea, pigmentação cutânea, perda de cabelos • Febre, hepatite e nefrite • Anormalidade nos testes de função hepática • Uso de propiltiouracil -> Ac ANCA	* Ação dos hormônios tireoidianos: -> Metabolismo celular; -> Efeitos termogênicos: aumento do consumo de O2; -> Efeitos cardiovasculares: contração cardíaca, resistência vascular; -> Metabolismo de colesterol e ácidos graxos; -> Crescimento e desenvolvimento do organismo; -> Atua como acelerador das funções orgânicas: lipólise, adrenal, hematopoiese, síntese de DNA * A degradação dos hormônios tireoidianos ocorre principalmente no figado e intestino -> Atenção para pacientes hepatopatas , pode alterar o metabolismo dos hormônios * Regulação da tireoide: -> TSH é liberado pelo hipófise e estimula a liberação do TSH -> TSH é liberado pela hipófise e estimula a liberação de T3 e T4 -> Dopamina, corticóides e somatostatina = INIBEM o TSH -> O hormônio tireoidiano circulante faz retroalimentação negativa na hipófise * IODO é importante para a função d tireoide (1ug/kg/dia) -> Sua carência pode levar ao hipotireoidismo crônico. * Hipertireoidismo: aumenta o metabolismo e produção de calor pelo SNS, pode da taquicardia, sudorese, pele quente, perda de peso, -> Tratamento medicamentoso ou cirurgia ou iodo radioativo. * Hipotireoidismo: Pode ser leve assintomático ou grave: letargia, edema de face, bradicardia, pele fria, ganho de peso;
	Hipotireoidismo Levotiroxina (T4)* Liotironina (T3)*	Levotiroxina: 100ug/dia Liotironina: 50-75ug/dia	• Forma sintética do hormônio tireoidiano (T3 ou T4), que é produzido naturalmente pela glândula tireoide. O mecanismo de ação da levotiroxina é simular a ação do hormônio tireoidiano natural, ajudando a regular o metabolismo do corpo.	Causa primárias: • Doença de Hashimoto: doença autoimune • Tiroidectomia: • Iodo Radioativo: Tratamento com iodo radioativo para hipertireoidismo • Deficiência de Iodo • Medicamentos • Congênito (Hipotireoidismo Congênito):	• Alterações na Frequência Cardíaca • Aumento da Sensibilidade ao Calor: • Nervosismo ou Agitação: • Perda de Peso Rápida: • Tremores • Diarreia • Insônia • Aumento da Frequência Urinária	* TRH é liberado pelo hipotálamo e estimula a liberação do TSH -> TSH é liberado pela hipófise e estimula a liberação de T3 e T4 -> Dopamina, corticóides e somatostatina = INIBEM o TSH -> O hormônio tireoidiano circulante faz retroalimentação negativa na hipófise * IODO é importante para a função d tireoide (1ug/kg/dia) -> Sua carência pode levar ao hipotireoidismo crônico. * Hipertireoidismo: aumenta o metabolismo e produção de calor pelo SNS, pode da taquicardia, sudorese, pele quente, perda de peso, -> Tratamento medicamentoso ou cirurgia ou iodo radioativo. * Hipotireoidismo: Pode ser leve assintomático ou grave: letargia, edema de face, bradicardia, pele fria, ganho de peso;
CONTRACEPTIVOS ORAIS	Estrogênio + Progestina OU Progestina isolada	Varia de 20 - 50ug de estrogênio (geralmente contém 30-35) A dose de progestina é variável	• Em combinação inibem eixo hipotálamo - hipófise -> Impede ovulação, pois os níveis plasmáticos de LH e FSH são suprimidos • Progestina: Atua sobre o eixo hipotálamo - hipófise -> Eficiência decorrente dos efeitos locais sobre a cervix uterina	• Contracepção	• Riscos mínimos • Trombose • CA -> Adenoma hepático (relação não confirmada) • Náuseas, edema, cefaleia	* Podem ser em combinação (estrogênio (etinilestradiol e mestranol) + progestina) * Progestinas isoladas (ligeiramente menos eficiente que combinado) * Pós-coito (de emergência): * Contra indicação ABSOLUTA: -> Risco de trombose e risco CV; -> Neoplasia do trato reprodutor e mama; -> Gravidez; -> Sangramento anormal não diagnosticado; -> Medicamentos que aceleram o metabolismo hepático ou tumores hepáticos. -> Função renal comprometida -> Mulheres > 35 anos fumantes
ANDROGÊNIOS	Testosterona Androgênios alquilados; Sistema de liberação transdérmica. 1 aplicação/dia.	Ésteres de testosterona: 200mg/IM/15-15d.	• Engrossamento da voz, crescimento ósseo e dos pelos, anabolismo proteico, espermatogênese; • Útero (des. fetal): indução dos ductos de Wolff para formar a genitalia masculina interna (epidídimo, vesículas seminais, vasos deferentes); • Puberdade: Aumento do saco escrotal, pênis, oleosidade da pele, pelos sexuais e tom de voz, aumento da massa muscular e crescimento ósseo e aumento da hematopoiese; • Adulto: poucas alterações, calvície, hiperplasia prostática benigna e neoplasia de próstata; • Iodo: diminuição drástica de testosterona, diminuição da libido, massa muscular e força.	• Hipogonadismo masculino -> principal indicação (similar as concentrações séricas normais) • Induz a virilização, aumenta a libido, aumenta massa magra e densidade óssea. • Senescência masculina; • contracepção masculina; • Angioedema; • Estados catabólicos e debilidade.	• Na preparação transdérmica, em dose NÃO excessiva, não tem efeito adverso. • Testosterona alquilada: acne, ginecomastia, comportamento sexual agressivo. Menos comum tem os efeitos hepáticos como colesterol, e cistos hepáticos. E diminuição dos níveis séricos de colsterol.	* Sua ação depende do receptor que vai estimular e o tecido que vai atuar; * Testosterona -> diidrotestosterona + estradiol quando metabolizada; * Deficiência: -> Dentro do útero: desenvolvimento sexual incompleto por anormalidades dos receptores de androgênios e da Sfala-redutase; -> Pré-puberdade: ausência da fase ou puberdade incompleta; -> Pós-puberdade: diminuição da energia e libido e da massa muscular e perda dos pelos sexuais. -> Mulheres: rarefação de fâneros e diminuição da libido, energia e massa.
	Antagonista do receptor de androgênio: Flutamida Bicalutamida Nilutamida Espiranolactona (fraco)	-	• Inibidores da secreção de testosterona;	• Puberdade precoce -> Suprimem a puberdade precoce; • CA de próstata; • Reprodução assistida. • Hirsutismo feminino	-	* São Utilizados associado a inibidores de GnRH, exceto Espironolactona.
	Inibidores da 5α-redutase Finasterida Dudasterida	-	• Bloqueiam a conversão de testosterona em dihidrotestosterona.	• Tto de hiperplasia protástica benigna • Usada também para calvice e hirsutismo	• Impotência • Ginecomastia (raro)	

OUTRAS CONDIÇÕES

	INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL CRÔNICA	INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL AGUDA	INIBIDORES DA BIOSSÍNTSE E AÇÃO DOS ESTERÓIDES ADRENOCORTICIAIS	TOXICIDADE DO USO DE CORTICOIDE	OBSERVAÇÕES
ADRENAIS	• Mesmos efeitos que a aguda, porém, com sintomas menos pronunciados; • Respondem bem a reposição de corticoides: -> Hidrocortisona: 20-30mg/dia; -> Acetato de cortisolona: 25-37,5mg/dia (2/3 pela manhã e 1/3 à tarde); -> Prednisona; -> Dexametasona; -> Fludrocortisona: 0,05-0,2mg/dia com reposição de mineralocorticode. • Monitorar tratamento com dosagem de ACTH; • Drogas que aumentam a depuração hepática ou situações de estresse ao organismo -> aumentar a dose; • Cirurgia: 200mg/dia de hidrocortisona; -> Hiperplasia suprarrenal congênita. -> Doenças reumáticas, renais, alérgicas, asma, prematuros, doenças oculares, neoplasias, transplante, lesões de medula espinhal.	• Causa precipitante; • Ausência da regulação do sistema vascular e renal; • Quadro: fraqueza, letargia, hipotensão, diarreia, Miopatia, diminuição de sódio, aumento de potássio, sintomas TGI; • Conduta: -> Acesso e reposição volêmica (NaCl e glicose); o -> Hidrocortisona: 100mg em bolus de 8/8hrs; -> Alternativa: fosfato de dexametasona 4mg	• Aminoglutetimida -> Inibe a CYP11A1; -> Usada na síndrome de Cushing e tumores suprarrenais; -> Efeitos no TGI e neurológicos; -> Dose: 250mg 6/6hrs até 2g/dia; • Cetocozol -> Inibe a CYP17 e CYP11A1; -> Mais eficaz na síndrome de Cushing; -> Dose: 600-800mg/dia, até 1200mg/dia; -> Lesão hepática: leve a moderada. • Antiglucocortídeo -> Antagonista do receptor de progesterona: Mifepristona.	A toxicidade do uso de cortisol se dá em duas condições: • Uso prolongado: Manifestação exacerbada dos efeitos fisiológicos do cortisol (anormalidades hidreletrolíticas, hipertensão, hiperglicemia, osteoporose, miopatia, distúrbios comportamentais, etc) • Suspensão do tratamento: Exacerbação da doença de base, insuficiência supra renal aguda (Fraqueza, letargia, hipotensão, diarreia, miopatia)	* Glândula adrenal é dividida em zonas: -> Zona externa = Granulosa: Aldosterona -> Regulada por receptores de angiotensina II -> Ubera aldosterona Aldosterona - Atua sobre os túbulos renais para reabsorver sódio e excretar H+ e potássio; Muito relacionada no controle de HAS; Pode causar fibrose cardíaca e hipertensão. -> Zona Intermediária: Citol -> Produção de corticoides -> 2 enzimas 17-hidroxilase (CYP17) e 11B-hidroxilase Mineralocorticóide e Glucocorticóide: Retém sódio (mineral). Metabolismo de carboidratos e proteínas; Aumenta a produção hepática de glicose e glicogeno (cuidado com diabéticos); Diminuem a utilização de glicose na periferia; Aumentam a degradação de proteínas e síntese da glutamina.Glucocorticóide excreta cálcio pelo rim -> Zona Interna: Desidroepiandrosterona (DHEA) -> conversão de corticóides em androgênios • ACTH estimula a adrenal -> estimula a zona intermediária e interna • Cushing: hipofunção da adrenal -> Anemia, leucopenia, linfocitose, linfopenia, -> Absorção e transporte: Oral ou EV. O cortisol é transportado pela transcortina ou albumina e a aldosterona maior parte é livre * Metabolismo: Hepático