

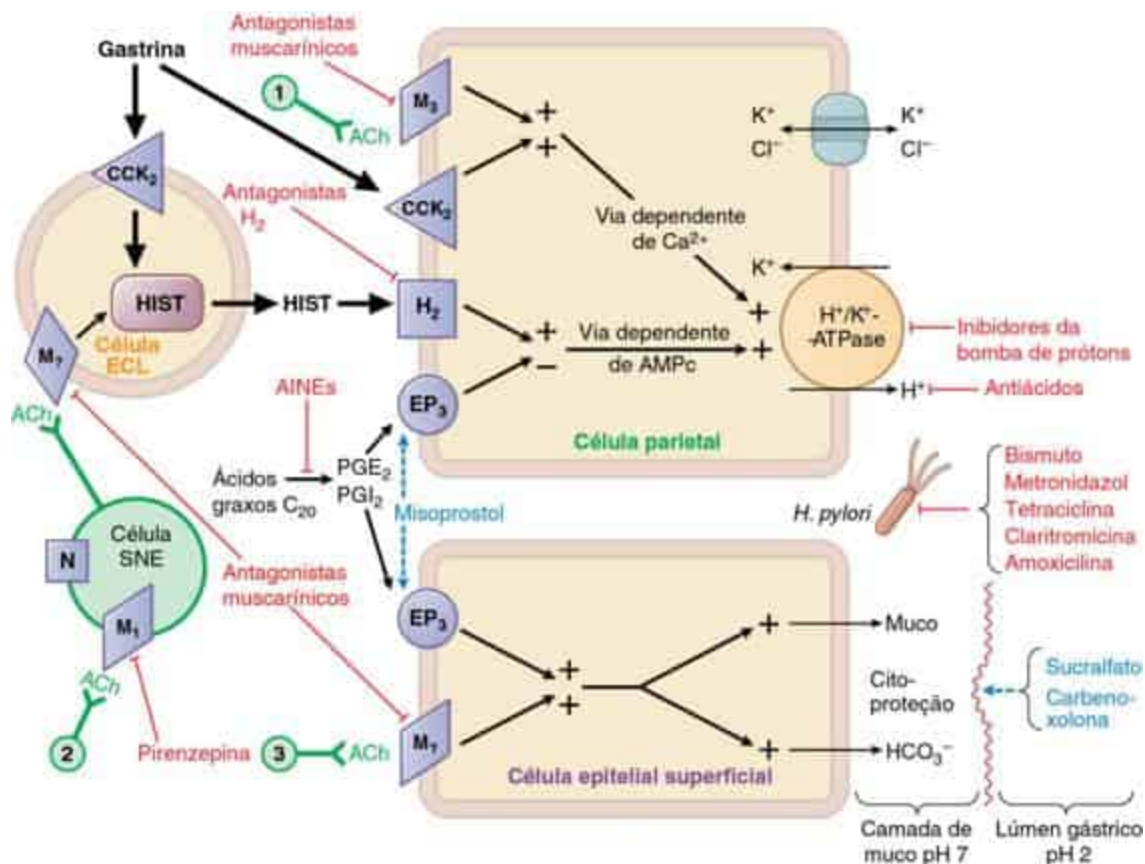
## Capítulo 45

# Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastresofágico

O tratamento e a prevenção de distúrbios relacionados a acidez é alcançado diminuindo a acidez gástrica e aumentando a defesa da mucosa. O reconhecimento de que um agente infeccioso, o *Helicobacter pylori*, desempenha um papel chave na patogênese das doenças ácido-pépticas, tem estimulado novas abordagens para a prevenção e para o tratamento.

## FISIOLOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

A secreção de ácido gástrico é um processo contínuo e complexo: fatores neuronais (acetilcolina, ACh), parácrinos (histamina) e endócrinos (gastrina), regulam a secreção de  $H^+$  pelas células parietais (Figura 45-1).



**Figura 45-1** Olhar do farmacologista na secreção gástrica e sua regulação: a base para a terapia das doenças ácido-pépticas. A figura mostra as interações entre uma célula semelhante às células enterocromafins (ECL) que secreta histamina, uma célula ganglionar do sistema nervoso entérico (SNE), uma célula parietal que secreta ácido e uma célula epitelial superficial, que secreta muco e bicarbonato. As vias fisiológicas, mostradas em negrito, podem ser estimuladoras (+) ou inibidoras (-). **1** e **3** indicam possíveis influxos de fibras colinérgicas pós-ganglionares, enquanto **2** mostra o influxo neural do nervo vago. Os agonistas fisiológicos e seus respectivos receptores de membrana incluem receptores de acetilcolina (ACh), muscarínicos (M) e nicotínicos (N); gastrina, receptor de colecistocinina 2 (CCK<sub>2</sub>); histamina (HIST), receptor H<sub>2</sub>; e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), receptor EP<sub>3</sub>. O vermelho indica os alvos de antagonismo farmacológico. A seta tracejada em azul claro indica uma ação farmacológica que imita ou potencializa uma via fisiológica. Os fármacos utilizados no tratamento das doenças ácido-pépticas são

mostrados em vermelho. AINEs são fármacos anti-inflamatórios não esteroides que podem induzir úlceras por inibição da cicloxigenase.

Receptores específicos ( $M_3$ ,  $H_2$  e  $CCK_2$ , respectivamente) localizam-se na membrana basolateral das células parietais no corpo e no fundo gástrico. Alguns desses receptores também estão presentes nas células tipo-enterocromafins (TE) em que regulam a liberação de histamina. O receptor  $H_2$  é um GPCR que ativa a via da  $G_s$ -adenilato-ciclase-AMPC-PKA. A ACh e a gastrina sinalizam por meio dos GPCR, que se acoplam à via  $G_q$ -PLC- $IP_3$ - $Ca^{2+}$  nas células parietais. Nas células parietais, o AMPC e as vias dependentes de  $Ca^{2+}$  ativam a  $H^+/K^+$ -ATPase (a bomba de prótons), que efetua a troca de  $H^+$  e  $K^+$  através da membrana da célula parietal. Essa bomba gera o maior gradiente iônico conhecido nos vertebrados, com um pH intracelular de  $\sim 7,3$  e um pH intracanalicular de  $\sim 0,8$ .

A liberação de ACh das fibras vagais pós-ganglionares estimula diretamente a secreção de ácido gástrico por meio dos receptores  $M_3$  muscarínicos na membrana basolateral das células parietais. O SNC modula predominantemente a atividade do sistema nervoso entérico através da ACh, estimulando a secreção de ácido gástrico em resposta à visão, olfato, paladar ou antecipação do alimento (a fase “cefálica” da secreção ácida). A ACh também afeta indiretamente as células parietais ao aumentar a liberação de histamina das células TE e de gastrina pelas células G. As células ECL, fonte de secreção gástrica de histamina, são encontradas habitualmente em estreita proximidade com as células parietais. A histamina atua como mediador parácrino, difundindo-se de seu local de liberação para as células parietais vizinhas, onde ativa os receptores  $H_2$ . Para estimular a secreção gástrica.

A *gastrina*, que é produzida pelas células G do antro, é o indutor mais potente da secreção de ácido. A liberação de gastrina é estimulada por múltiplas vias, incluindo ativação do SNC, distensão local e componentes químicos do conteúdo gástrico. A gastrina estimula a secreção ácida indiretamente ao induzir a liberação de histamina pelas

células TE; um efeito direto sobre as células parietais desempenha um papel menos importante. A *somatostatina* (SST), que é produzida pelas células D do antro, inibe a secreção de ácido gástrico. A acidificação do pH luminal gástrico para  $< 3$  estimula a liberação de SST que, por sua vez, suprime a liberação de gastrina em uma alça de retroalimentação negativa. As células produtoras de SST estão diminuídas em pacientes com infecção por *H. pylori* e a consequente redução do efeito inibitório da SST podem contribuir para a produção excessiva de gastrina.

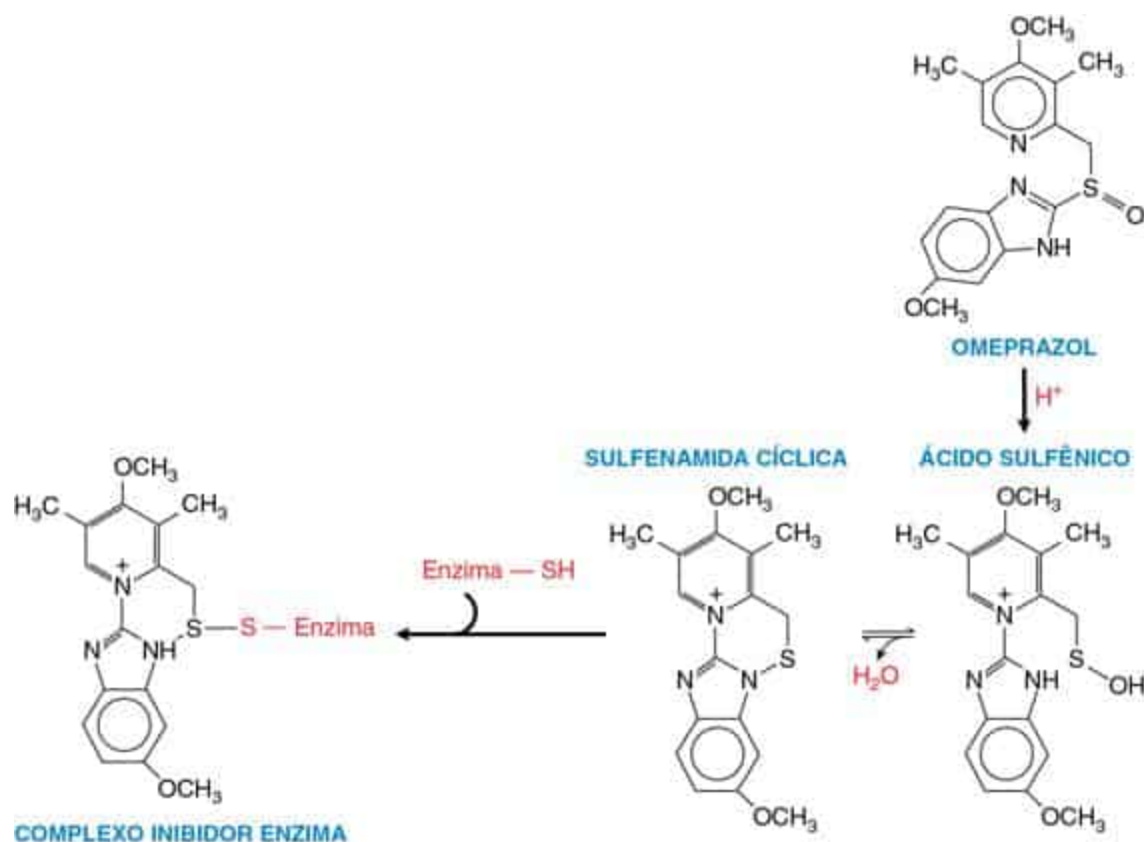
**DEFESAS GÁSTRICAS CONTRA O ÁCIDO.** A concentração extremamente elevada de  $H^+$  no lúmen gástrico requer mecanismos vigorosos de defesa para proteger o esôfago e o estômago. A principal defesa do esôfago é proporcionada pelo esfíncter esofágico inferior, que impede o refluxo do conteúdo gástrico ácido para dentro do esôfago. O estômago protege a si próprio da lesão ácida por diversos mecanismos que exigem um fluxo sanguíneo adequado pela mucosa. Constitui defesa importante a secreção de uma camada de muco que auxilia a proteção das células epiteliais gástricas restando na superfície celular o bicarbonato secretado. O muco gástrico é solúvel quando secretado, porém forma rapidamente um gel insolúvel que reveste a superfície mucosa do estômago, retarda a difusão de íons e impede a lesão da mucosa por macromoléculas, como a pepsina. A produção de muco é estimulada pelas prostaglandinas  $E_2$  e  $I_2$ , que também inibem diretamente a secreção de ácido gástrico pelas células parietais. Assim, fármacos que inibem a formação de prostaglandinas (p. ex., AINEs e etanol) diminuem a secreção de muco e predisõem ao desenvolvimento de doença ácido-péptica. A Figura 45-1 fornece a base racional e farmacológica para o tratamento das doenças ácido-pépticas. Os inibidores da bomba de prótons são utilizados mais comumente, seguidos dos antagonistas dos receptores  $H_2$  de histamina.

## INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

---

Os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico são os inibidores da  $H^+/K^+$ -ATPase gástrica (bomba de prótons) (Figura 45-2).

Esses fármacos diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulada) em 80-95%.



**Figura 45-2** Ativação de um pró-fármaco inibidor de bomba de prótons. O omeprazol é convertido em uma sulfenamida nos canalículos secretores de ácido da célula parietal. A sulfenamida interage de modo covalente com grupos sulfidríla na bomba de prótons, inibindo irreversivelmente a sua atividade. Lansoprazol, rabeprazol e pantoprazol sofrem conversões análogas.

**QUÍMICA, MECANISMO DE AÇÃO E FARMACOLOGIA.** Dispõe-se de seis inibidores da bomba de prótons para uso clínico: o omeprazol e seu S-isômero, o esomeprazol, o lansoprazol e seu enantiômero-R, o dexlansoprazol, o rabeprazol e o pantoprazol. Todos os inibidores da bomba de prótons possuem eficácia equivalente em doses comparáveis.

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são pró-fármacos que exigem ativação em ambiente ácido. Após a sua absorção na circulação

sistêmica, o pró-fármaco difunde-se nas células parietais do estômago e acumula-se nos canalículos secretores ácidos, onde é ativado pela formação de uma sulfenamida tetracíclica catalisada por prótons (Figura 45-2), retraindo o fármaco de modo que ele não pode difundir-se novamente por meio da membrana canalicular. A seguir, a forma ativada liga-se de modo covalente a grupos sulfidríla de cisteínas na  $H^+/K^+$ -ATPase, inativando irreversivelmente a molécula da bomba. A secreção de ácido só retorna após a síntese de novas moléculas da bomba e sua inserção na membrana luminal, proporcionando, assim, uma supressão prolongada da secreção ácida (de até 24-48 h), apesar das meias-vidas plasmáticas muito mais curtas do composto original (0,5-2 h).

Para impedir a degradação dos inibidores da bomba de prótons pelo ácido no lúmen gástrico, as formas posológicas orais são preparadas em diferentes formulações:

- Fármacos de revestimento entérico contidos em cápsulas de gelatina (omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol e lansoprazol)
- Grânulos de revestimento entérico fornecidos na forma de pó para suspensão (lansoprazol)
- Comprimidos de revestimento entérico (pantoprazol, rabeprazol e omeprazol)
- Omeprazol em pó combinado com bicarbonato de sódio embalado em cápsulas e formulado para suspensão oral

Pacientes nos quais a via de administração oral não está disponível podem ser tratados com esomeprazol, pantoprazol ou lansoprazol. A dose de pantoprazol intravenoso aprovada pelo FDA para a doença do refluxo gastroesofágico é de 40 mg/dia, durante até 10 dias. São utilizadas doses mais altas (p. ex., 160-240 mg em doses fracionadas) para o tratamento de distúrbios hipersecretores, como a síndrome de Zollinger-Ellison.

**ADME.** Devido à necessidade de um pH ácido nos canalículos ácidos das células parietais para a ativação dos fármacos, e como o alimento estimula a produção de ácido, a conduta ideal consiste na administração desses fármacos ~ 30 min antes das refeições. A administração

concomitante de alimento pode reduzir a taxa de absorção dos IBPs. Uma vez no intestino delgado, os IBPs sofrem rápida absorção, ligam-se altamente às proteínas e são extensamente biotransformados por CYP hepáticas, particularmente CYP2C19 e CYP3A4. Os asiáticos têm mais tendência do que os brancos ou os afro-americanos a apresentar o genótipo CYP2C19, que se correlaciona com um metabolismo lento dos IBPs (23% *versus* 3%, respectivamente), podendo contribuir para a maior eficácia e/ou toxicidade desses fármacos nesse grupo étnico.

Como nem todas as bombas ou nem todas as células parietais estão simultaneamente ativas, a supressão máxima da secreção ácida requer várias doses dos IBPs. Por exemplo, **podem ser necessários 2-5 dias de tratamento com uma dose única ao dia para obter a inibição de 70%** das bombas de prótons observada no estado de equilíbrio dinâmico. A dosificação inicial mais frequente (p. ex., 2 vezes/dia) reduzirá o tempo para obtenção de uma inibição completa, porém não foi comprovado se esse esquema pode melhorar o desfecho da doença. Como a inibição da bomba de prótons é irreversível, a secreção ácida permanece suprimida por 24-48 h ou mais, até que ocorra síntese de novas bombas de prótons e sua incorporação na membrana luminal das células parietais. A presença de insuficiência renal crônica não leva ao acúmulo do fármaco com uma dose única ao dia do IBP. A doença hepática reduz consideravelmente a depuração do omeprazol e do lansoprazol.

**EFEITOS ADVERSOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.** Em geral, os IBPs causam notavelmente poucos efeitos adversos. Os mais comuns consistem em **náuseas, dor abdominal, constipação, flatulência e diarreia**. Foi relatada a ocorrência de **miopatia subaguda, artralrias, cefaleias e exantemas cutâneos**. Conforme abordado anteriormente, os IBPs são biotransformados por CYP hepáticas e, portanto, podem interferir na eliminação de outros fármacos depurados por essa via. Foi observada uma **interação dos IBPs** com varfarina (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e rabeprazol), **diazepam** (esomeprazol e omeprazol) e ciclosporina (omeprazol e rabeprazol). Entre os IBPs, apenas o omeprazol inibe a CYP2C19 (diminuindo, assim, a depuração do dissulfiram, da fenitoína e de outros fármacos) e induz a expressão da



CYP1A2 (com consequente aumento da depuração da imipramina, de vários antipsicóticos, da tacrina e da teofilina). Emergem evidências que o omeprazol pode inibir a transformação do clopidogrel (ao nível da CYP2C19) a forma anticoagulante ativa. É menos provável que o pantoprazol apresente essa interação; o uso concomitante de clopidogrel e IBPs (principalmente pantoprazol) reduz significativamente o sangramento GI sem aumentar os efeitos adversos no coração (Capítulo 30).

O tratamento crônico com omeprazol diminui a absorção de vitamina B<sub>12</sub>, todavia, a relevância clínica desse efeito não está esclarecida. A perda da acidez gástrica também pode afetar a biodisponibilidade de fármacos como o cetoconazol, os ésteres de ampicilina e os sais de ferro. O uso crônico dos IBPs foi associado ao aumento do risco de fraturas ósseas e com maior suscetibilidade a certas infecções (p. ex., pneumonia adquirida no hospital, infecção por *Clostridium difficile* adquirida na comunidade). A hipergastrinemia é mais frequente e mais grave com os IBPs do que com os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>. Essa hipergastrinemia pode predispor à hipersecreção de rebote de ácido gástrico com a interrupção do tratamento e também pode promover o crescimento de tumores GI.

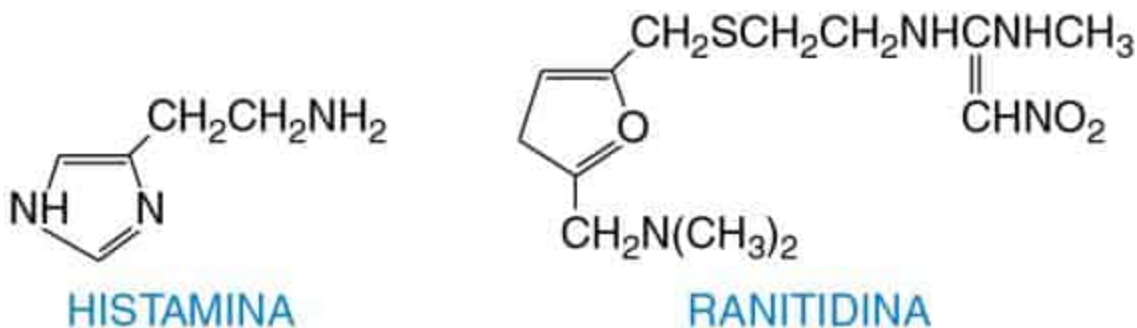
**Usos terapêuticos.** A prescrição dos IBPs é para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a doença do refluxo gastresofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva, que é complicada ou refratária ao tratamento com antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>. O Omeprazol de venda livre está aprovado para o autotratamento da azia. Os IBPs também constituem a base para o tratamento dos distúrbios hipersecretores patológicos, incluindo a síndrome de Zollinger-Ellison. O lansoprazol e o esomeprazol foram aprovados para tratamento e prevenção da recidiva de úlceras gástricas associadas ao uso de AINEs em pacientes que fazem uso contínuo desses fármacos. Não está claro se os IBPs afetam a suscetibilidade às lesões e sangramentos causados pelos AINEs nos intestinos delgado e grosso. Além disso, todos os IBPs são aprovados para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções por *H. pylori*. As aplicações terapêuticas dos IBPs



são discutidas de modo mais pormenorizado adiante sob ‘distúrbios ácido-pépticos específicos e estratégias terapêuticas’.

## ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H<sub>2</sub>

Os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> inibem a produção de ácido competindo de modo reversível com a histamina pela ligação aos receptores H<sub>2</sub> na membrana basolateral das células parietais.



Quatro antagonistas diferentes dos receptores H<sub>2</sub> estão disponíveis nos EUA: a cimetidina, a ranitidina, a famotidina e a nizatidina. Esses fármacos são menos potentes do que os IBPs, porém ainda suprimem a secreção de ácido gástrico em ~ 70% durante 24 h. Como o determinante mais importante da cicatrização de úlceras duodenais consiste no nível de acidez noturna, a administração de antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> à noite constitui um tratamento adequado na maioria dos casos. Os quatro antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> estão disponíveis em formulações de venda livre para administração oral. Dispõem-se também de apresentações para uso intravenoso e intramuscular de cimetidina, ranitidina e famotidina.

**ADME.** Os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> são absorvidos rapidamente após administração oral, com concentrações séricas máximas em 1-3 h. A absorção pode ser aumentada pela presença de alimento ou diminuída por antiácidos; entretanto, esses efeitos não são provavelmente importantes no contexto clínico. Os níveis terapêuticos são alcançados rapidamente após uma dose intravenosa e se mantêm por 4-5 h

(cimetidina), 6-8 h (ranitidina) ou 10-12 h (famotidina). Apenas uma pequena porcentagem dos antagonistas dos receptores  $H_2$  liga-se às proteínas. Pequenas quantidades (de < 10% a ~ 35%) desses fármacos sofrem biotransformação hepática; todavia, a presença de doença hepática em si não constitui uma indicação para ajuste das doses. Os rins excretam esses fármacos e seus metabólitos por filtração e secreção tubular renal, e, é importante reduzir as doses de antagonistas dos receptores  $H_2$  em pacientes com diminuição da depuração de creatinina. Nem a hemodiálise nem a diálise peritoneal removem quantidades significativas desses fármacos.

**REAÇÕES ADVERSAS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.** Os antagonistas dos receptores  $H_2$  geralmente são bem tolerados, com baixa incidência (< 3%) de efeitos adversos. Os efeitos adversos são habitualmente mínimos e incluem diarreia, cefaleia, sonolência, fadiga, dor muscular e constipação. Os efeitos menos comuns incluem aqueles que afetam o SNC (confusão, delirium, alucinações, fala arrastada e cefaleias), que ocorrem primariamente com a administração intravenosa dos fármacos ou em indivíduos idosos. Vários relatos associaram os antagonistas dos receptores  $H_2$  a várias discrasias hematológicas, incluindo trombocitopenia. Os antagonistas dos receptores  $H_2$  atravessam a placenta e são excretados no leite materno. Embora nenhum risco teratogênico significativo tenha sido associado a esses fármacos, justifica-se, ainda assim, muita cautela quando são utilizados durante a gravidez.

Todos os fármacos que inibem a secreção de ácido gástrico podem alterar a velocidade de absorção e a biodisponibilidade subsequente dos antagonistas dos receptores  $H_2$  (ver seção Antiácidos). As interações medicamentosas com os antagonistas dos receptores  $H_2$  são observadas principalmente com a cimetidina, e o seu uso diminuiu acentuadamente. A cimetidina inibe as CYP (p. ex., CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6) e, dessa maneira, pode aumentar os níveis de uma variedade de fármacos que são substratos dessas enzimas. A ranitidina também interage com as CYP hepáticas, porém com afinidade de apenas 10% daquela observada

com a cimetidina. A famotidina e a nizatidina são ainda mais seguras nesse aspecto. Pode ocorrer pequeno aumento na concentração sanguínea de etanol com o uso concomitante de antagonistas dos receptores  $H_2$ .

**Usos terapêuticos.** As principais indicações terapêuticas dos antagonistas são promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, tratar a DRGE não complicada e evitar a ocorrência de úlceras de estresse. São fornecidas mais informações sobre as aplicações terapêuticas dos antagonistas dos receptores  $H_2$  na seção “Distúrbios ácido-pépticos específicos e estratégias terapêuticas”.

#### TOLERÂNCIA E REBOTE COM MEDICAÇÕES SUPRESSORAS DE ÁCIDO

A tolerância aos efeitos supressores dos antagonistas dos receptores  $H_2$  sobre a secreção de ácido pode-se desenvolver em 3 dias após o início do tratamento e pode ser resistente ao aumento da dose da medicação. A sensibilidade diminuída a esses fármacos pode resultar da hipergastrinemia secundária que estimula a liberação de histamina das células ECL. Os IBPs não causam esse fenômeno, entretanto, aumentos rebote na acidez gástrica podem ocorrer quando ambas as classes desses fármacos são interrompidas.

## FÁRMACOS QUE AUMENTAM AS DEFESAS DA MUCOSA

---

### ANÁLOGOS DAS PROSTAGLANDINAS: MISOPROSTOL

A prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e a prostaciclina ( $PGI_2$ ) constituem as principais prostaglandinas sintetizadas pela mucosa gástrica. Ao contrário do efeito elevador do AMPc em várias células via receptores  $EP_2$  e  $EP_4$  estes prostanoídes se ligam ao receptor  $EP_3$  (nas células parietais) e estimulam a via  $G_i$ , diminuindo, assim, o AMPc intracelular e a secreção de ácido gástrico. A  $PGE_2$  também pode evitar a lesão gástrica por meio de efeitos citoprotetores, que incluem a estimulação da secreção de

mucina e bicarbonato e o aumento do fluxo sanguíneo da mucosa. A supressão ácida parece constituir o efeito clinicamente mais importante.

Como os AINEs diminuem a síntese de prostaglandinas por meio da inibição da ciclooxigenase, os análogos sintéticos das prostaglandinas oferecem uma abordagem lógica para reduzir a lesão da mucosa induzida por AINEs. O misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE<sub>1</sub>) é um análogo sintético da PGE<sub>1</sub> aprovado pelo FDA para prevenir a lesão da mucosa induzida por AINEs. O grau de inibição da secreção de ácido gástrico pelo misoprostol está diretamente relacionado com a dose; dose oral de 100-200µg inibe significativamente a secreção de ácido basal (até 85-95%) ou a secreção ácida estimulada pelo alimento (inibição de 75-85%). A dose habitual recomendada para profilaxia da úlcera é de 200µg 4 vezes/dia.

**ADME.** O misoprostol é raramente utilizado, devido a seus efeitos adversos. Ele é rapidamente absorvido após administração oral e é rápida e extensamente desesterificado para formar misoprostol ácido, o metabólito principal e ativo. Uma dose única inibe a produção de ácido em 30 min; o efeito terapêutico torna-se máximo em 60-90 min e persiste por até 3 h. Alimentos e antiácidos reduzem a taxa de absorção do misoprostol. O ácido livre é excretado principalmente na urina, com meia-vida de eliminação de 20-40 min.

**EFEITOS ADVERSOS.** Ocorre diarreia, com ou sem dor e cólicas abdominais em até 30% dos pacientes tratados com misoprostol. A diarreia, que aparentemente está relacionada com a dose, começa tipicamente nas primeiras 2 semanas após o início do tratamento e, com frequência, desaparece espontaneamente em uma semana. Os casos mais graves podem exigir a interrupção do fármaco. *O misoprostol pode causar exacerbações clínicas da doença inflamatória intestinal (Capítulo 47). O misoprostol está contraindicado durante a gravidez, visto que pode aumentar a contratilidade uterina.*

**SUCRALFATO**

Na presença de lesão induzida por ácido, a hidrólise das proteínas da mucosa mediada pela pepsina contribui para a erosão e as ulcerações da mucosa. Esse processo pode ser inibido por polissacarídeos sulfatados. O *sucralfato* consiste no octassulfato de sacarose ao qual foi acrescentado  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . Em ambiente ácido ( $\text{pH} < 4$ ), o sucralfato sofre extensa ligação cruzada, produzindo um polímero viscoso e pegajoso, que **adere às células epiteliais e às crateras das úlceras durante até 6 h** após uma dose única. Além de inibir a hidrólise das proteínas da mucosa pela pepsina, o sucralfato pode ter outros efeitos citoprotetores, incluindo a **estimulação da produção local de prostaglandinas e fator de crescimento epidérmico**. O sucralfato liga-se também aos sais biliares; por conseguinte, alguns médicos usam o fármaco no tratamento de pacientes com as síndromes de esofagite ou gastrite biliar (cuja existência é controversa).

**Usos terapêuticos.** O uso do sucralfato no tratamento da doença ácido-péptica diminuiu nos últimos anos. Entretanto, como o aumento do pH gástrico pode constituir um fator no desenvolvimento da pneumonia hospitalar em pacientes criticamente enfermos, o sucralfato pode ter vantagem sobre os IBPs e os antagonistas dos receptores  $\text{H}_2$  para a profilaxia das úlceras de estresse. O sucralfato também tem sido utilizado em várias outras afecções associadas à inflamação/ulceração da mucosa, que podem não responder à supressão de ácido, incluindo mucosite oral (úlceras por radiação e aftosas) e gastropatia por refluxo de bile. O sucralfato administrado por enema retal também tem sido utilizado na proctite por irradiação e em úlceras retais solitárias. **Como é ativado pelo ácido, o sucralfato deve ser tomado com estômago vazio, 1 h antes das refeições.** Deve-se evitar o uso de antiácidos em até 30 min após uma dose de sucralfato. A dose habitual de sucralfato é de 1 g, 4 vezes/dia (para a úlcera duodenal ativa), ou de 1 g, 2 vezes/dia (no tratamento de manutenção).

**EFEITOS ADVERSOS.** O efeito mais comum do sucralfato consiste em constipação (~ 2%). O sucralfato deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal, que correm risco de sobrecarga de alumínio. De forma semelhante, os antiácidos que contêm alumínio não devem ser

usados em combinação com o sucralfato nesses pacientes. O sucralfato forma uma camada viscosa no estômago, que pode inibir a absorção de outros fármacos, incluindo fenitoína, digoxina, cimetidina, cetoconazol e fluoroquinolonas. Por conseguinte, recomenda-se que o sucralfato seja tomado pelo menos 2 h após a administração de outros fármacos. A natureza “pegajosa” do gel viscoso produzido pelo sucralfato no estômago também pode ser responsável pelo desenvolvimento de bezoares em alguns pacientes.

## ANTIÁCIDOS

Há fármacos mais eficazes e persistentes do que os antiácidos, mas seu preço, acessibilidade e ação rápida os torna populares entre os consumidores. Muitos fatores, incluindo a palatabilidade, determinam a escolha e a eficácia do antiácido. Apesar do bicarbonato de sódio ser eficaz na neutralização do ácido, ele é muito hidrossolúvel, sendo rapidamente absorvido do estômago, e as cargas de álcali e de sódio podem ser um risco para pacientes com insuficiência cardíaca ou renal. O  $\text{CaCO}_3$  neutraliza o  $\text{H}^+$  gástrico rapidamente e de modo eficaz, porém a liberação de  $\text{CO}_2$  dos antiácidos contendo bicarbonato e carbonato pode causar eructação, náuseas, distensão abdominal e flatulência. O cálcio também pode induzir secreção ácida de rebote, exigindo a sua administração mais frequente. As combinações de hidróxido de  $\text{Mg}^{2+}$  (de reação rápida) e de  $\text{Al}^{3+}$  (de reação lenta) proporcionam uma capacidade de neutralização relativamente equilibrada e mantida e são preferidas pela maioria dos especialistas. O magaldrato é um complexo aluminato de hidroximagnésio, rapidamente convertido no ácido gástrico em  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  e  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , os quais são pouco absorvidos e, portanto, exercem um efeito antiácido sustentado. Embora as combinações fixas de magnésio e alumínio neutralizem teoricamente os efeitos adversos um do outro sobre o intestino (o  $\text{Al}^{3+}$  pode relaxar o músculo liso gástrico, produzindo esvaziamento gástrico tardio e constipação, enquanto o  $\text{Mg}^{2+}$  exerce efeitos opostos), esse equilíbrio nem sempre é obtido na prática. A dimeticona, um surfactante que pode diminuir a formação de espuma e, portanto, o refluxo esofágico, é incluída em muitas preparações de antiácidos. Entretanto, outras combinações fixas,

particularmente aquelas com ácido acetilsalicílico, que são comercializadas contra “indigestão ácida” são potencialmente inseguras em pacientes com predisposição a úlceras gastroduodenais e não devem ser usadas.

Para tratamento de úlceras não complicadas, os antiácidos são administrados por via oral, 1 e 3 h após as refeições e ao deitar. Para os sintomas graves ou o refluxo não controlado, os antiácidos podem ser administrados a cada 30-60 min. Em geral, os antiácidos devem ser administrados na forma de suspensão, por que provavelmente tem maior capacidade de neutralização do que nas formas em pó ou comprimidos. Os antiácidos são removidos do estômago vazio em ~ 30 min. Entretanto, a presença de alimento é suficiente para elevar o pH gástrico para ~ 5 durante 1 h e prolongar o efeito de neutralização dos antiácidos durante ~ 2-3 h.

Os antiácidos variam quanto a seu grau de absorção e, portanto, nos seus efeitos sistêmicos. Em geral, a maioria dos antiácidos tem a capacidade de elevar o pH urinário em cerca de uma unidade. Os antiácidos que contêm  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Mg}^{2+}$  são menos absorvidos do que aqueles que contêm  $\text{NaHCO}_3$ . Sob insuficiência renal, o  $\text{Al}^{3+}$  absorvido pode contribuir para a osteoporose, a encefalopatia e a miopatia proximal. Cerca de 15% do  $\text{Ca}^{2+}$  administrado por via oral são absorvidos, causando hipercalcemia transitória. A hipercalcemia em decorrência de apenas 3-4 g de  $\text{CaCO}_3$  ao dia pode ser problemática para pacientes com uremia. No passado, quando era comum administrar grandes doses de  $\text{NaHCO}_3$  e  $\text{CaCO}_3$  com leite ou creme para o tratamento da úlcera péptica, verificava-se com frequência o desenvolvimento da *síndrome de leite-álcali* (alcalose, hipercalcemia e insuficiência renal). Hoje, essa síndrome é rara e, em geral, resulta da ingestão crônica de grandes quantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  (5 a 40 comprimidos de 500 mg/dia de carbonato de cálcio) tomadas com leite.

Ao alterar o pH gástrico e urinário, os antiácidos podem afetar diversos fármacos (p. ex., hormônios tireóideos, alopurinol e antifúngicos imidazólicos, alterando as taxas de dissolução e absorção,



biodisponibilidade e eliminação renal). Os antiácidos contendo  $\text{Al}^{3+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  também são notáveis pela sua propensão a quelar outros fármacos presentes no trato GI, reduzindo assim sua absorção. É possível evitar a maioria das interações se os antiácidos forem tomados 2 h antes ou depois da ingestão de outros fármacos.

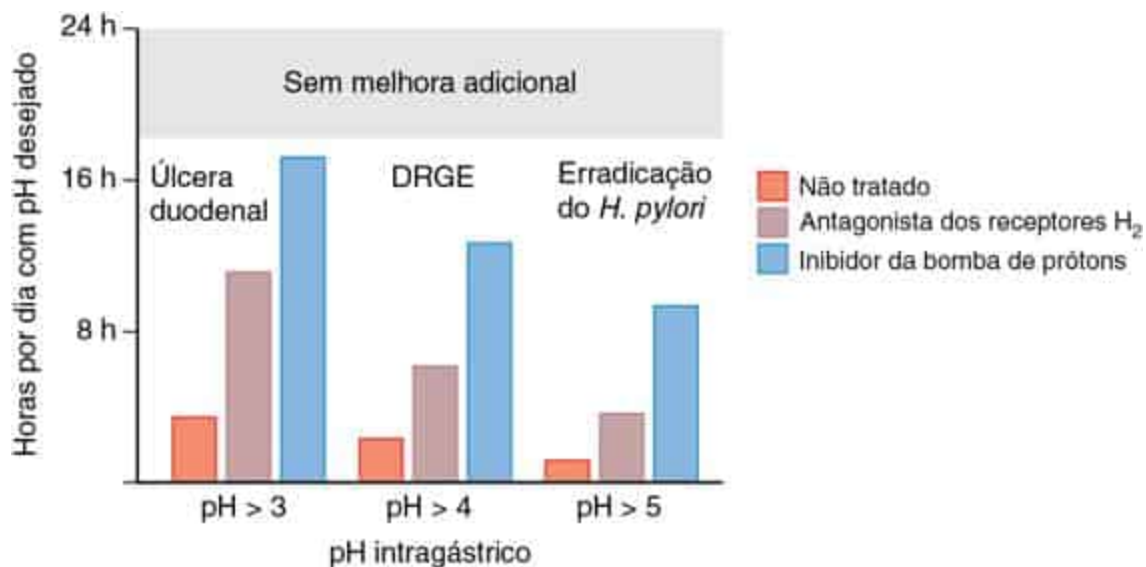
**OUTROS SUPRESSORES DE ÁCIDOS E CITOPROTETORES.** Os antagonistas dos receptores muscarínicos  $\text{M}_1$ , a *pirenzepina* e a *telenzepina* (Capítulo 9), podem reduzir a produção basal de ácido em 40-50%. O próprio receptor de ACh nas células parietais é do subtipo  $\text{M}_3$ , e acredita-se que esses fármacos suprimem a estimulação neural da produção de ácido por meio de ações sobre os receptores  $\text{M}_1$  dos gânglios intramurais (Figura 45-1). Em virtude de sua eficácia relativamente precária, dos efeitos adversos anticolinérgicos significativos e indesejáveis, e do risco de discrasias sanguíneas (*pirenzepina*), esses fármacos são raramente utilizados hoje.

A *rebamipida* é utilizada no tratamento da úlcera em alguns países da Ásia. Exerce seu efeito citoprotetor aumentando a produção de prostaglandinas na mucosa gástrica e neutralizando espécies reativas de oxigênio. O *ecabete*, que parece aumentar a formação da  $\text{PGE}_2$  e da  $\text{PGI}_2$ , também é utilizado no tratamento da úlcera, principalmente no Japão. A *carbenoxolona*, um derivado do ácido glicirrízico encontrado na raiz de alcaçuz, tem sido utilizada com sucesso moderado no tratamento das úlceras na Europa. Infelizmente, a *carbenoxolona* inibe a isozima tipo I da  $11\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, que protege o receptor de mineralocorticoides de sua ativação pelo cortisol no néfron distal; por conseguinte, provoca hipopotassemia e hipertensão, devido à ativação excessiva dos receptores de mineralocorticoides (Capítulo 42). Os compostos de bismuto (Capítulo 46) são prescritos em combinação com antibióticos frequentemente para a erradicação do *H. pylori* e para prevenir a recidiva das úlceras. Os compostos do bismuto ligam-se à base da úlcera, promovem a produção de mucina e de bicarbonato e exercem efeitos antibacterianos significativos.

# DISTÚRBIOS ÁCIDO-PÉPTICOS ESPECÍFICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

## DOENÇA DO REFLUXO GASTRESOFÁGICO

Embora a maioria dos casos de pirose ou regurgitação gastresofágica siga uma evolução relativamente benigna, estes sintomas, frequentemente referidos como doença do refluxo gastresofágico (DRGE) podem causar esofagite erosiva grave; formar estenoses e metaplasia de Barrett (substituição do epitélio escamoso por epitélio colunar intestinal), que, por sua vez, estão associados ao risco pequeno, porém significativo de adenocarcinoma. O tratamento da DRGE tem por objetivo a resolução completa dos sintomas e a cura da esofagite. Os IBPs são claramente mais eficazes que os antagonistas dos receptores  $H_2$  na obtenção dessas metas. (Figura 45-3).



**Figura 45-3** Comparação do sucesso do tratamento com inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores  $H_2$ . Os dados mostram os efeitos de um inibidor da bomba de prótons (administrado 1 vez/dia) e de um antagonista dos receptores  $H_2$  (administrado 2 vezes/dia) na elevação do pH gástrico para a faixa-alvo (i.e., pH 3 para a úlcera duodenal, pH 4 para a DRGE e pH 5 para a erradicação do *H. pylori* com antibiótico).

Em geral, a dose ideal para cada paciente é determinada com base no controle dos sintomas. As estenoses associadas à DRGE também respondem de modo mais satisfatório aos IBPs do que aos antagonistas dos receptores  $H_2$ . Uma das complicações da DRGE, o esôfago de Barrett, parece ser mais refratária ao tratamento, porque nem a supressão de ácido nem a cirurgia antirrefluxo demonstraram produzir convincentemente a regressão da metaplasia.

Os esquemas para o tratamento da DRGE com IBPs e antagonistas dos receptores  $H_2$  de histamina são relacionados na Quadro 45-1. Embora alguns pacientes com sintomas leves de DRGE possam ser tratados com doses noturnas de antagonistas dos receptores  $H_2$ , é habitualmente necessária a administração do fármaco 2 vezes/dia. Os antiácidos são recomendados, apenas, para o paciente com episódios leves e infrequentes de pirose. Em geral, os fármacos procinéticos (Capítulo 46) não são particularmente úteis contra a DRGE, seja isoladamente ou em associação com supressores da secreção ácida.

#### QUADRO 45-1

#### Esquemas de fármacos antissecretores para tratamento e manutenção da remissão da DRGE

FÁRMACO	DOSE (2 vezes/dia)
<b>Antagonistas dos receptores <math>H_2</math></b>	
Cimetidina	400 <sup>a</sup> /800 <sup>a</sup> mg
Famotidina	20/40 mg
Nizatidina	150 <sup>a</sup> /300 <sup>a</sup> mg
Ranitidina	150/300 mg
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>	
Esomeprazol	20/40 mg/dia, 40 <sup>a</sup> mg
Lansoprazol	30 <sup>a</sup> /60 <sup>a</sup> mg/dia, 30 <sup>a</sup> mg
Omeprazol	20/40 <sup>a</sup> mg/dia, 20 <sup>a</sup> mg
Pantoprazol	40/80 <sup>a</sup> mg/dia, 40 <sup>a</sup> mg
Rabeprazol	20/40 <sup>a</sup> mg/dia, 20 <sup>a</sup> mg

<sup>a</sup>Indica uso não especificado na bula.

**SINTOMAS GRAVES E SECREÇÃO NOTURNA DE ÁCIDO.** Em pacientes com sintomas graves ou manifestações extraintestinais de DRGE, pode ser necessária a administração de iBP 2 vezes/dia. Entretanto, é difícil, se não impossível, tornar esses pacientes aclorídricos e 66% ou mais dos indivíduos continuam produzindo ácido, particularmente à noite. Esse fenômeno, denominado *secreção noturna de ácido*, foi apontado como causa de sintomas refratários em alguns pacientes com DRGE. Entretanto, a redução do pH gástrico à noite durante o tratamento em geral não está associado a um refluxo de ácido no esôfago, e a base racional para a supressão da secreção noturna de ácido ainda não foi estabelecida. Os pacientes com sintomas persistentes, apesar do uso de IBPs 2 vezes/dia, são frequentemente tratados com a adição de um antagonista dos receptores H<sub>2</sub> à noite. Embora essa abordagem possa suprimir ainda mais a produção de ácido, o efeito é de curta duração, provavelmente em virtude do desenvolvimento de tolerância.

**TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais DA DRGE.** O refluxo de ácido foi implicado em uma variedade de sintomas atípicos, incluindo dor torácica não cardíaca, asma, laringite, tosse crônica e outros distúrbios otorrinolaringológicos. Os IBPs têm sido utilizados com algum sucesso em certos pacientes com esses distúrbios, geralmente em doses mais altas.

**DRGE E GRAVIDEZ.** Estima-se que 30-50% das gestantes tenham pirose, com a incidência podendo alcançar quase 80% em algumas populações. Na grande maioria dos casos, a DRGE desaparece pouco depois do parto e, portanto, não representa uma exacerbação de alguma afecção preexistente. Entretanto, em virtude de sua alta prevalência e ao fato de que pode contribuir para náuseas da gravidez, é frequentemente necessário instituir um tratamento. Nesse contexto, a escolha do tratamento é complicada pela escassez de dados sobre os fármacos mais comumente utilizados. Em geral, a maioria dos fármacos contra a DRGE estão incluídos na categoria B do FDA, à exceção do omeprazol (categoria C do FDA). Os casos leves de DRGE durante a gravidez

devem ser tratados de modo conservador; os antiácidos ou o sucralfato são considerados os fármacos de primeira escolha. Se os sintomas persistirem, podem-se utilizar antagonistas dos receptores  $H_2$ , entre os quais a ranitidina tem um registro histórico mais estabelecido nesse contexto. Os IBPs são reservados para mulheres com sintomas refratários ou com doença de refluxo complicada. Nessas situações, o lansoprazol é preferido.

## DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

A fisiopatologia da doença ulcerosa péptica é mais bem compreendida como um desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandinas, óxido nítrico e outros peptídeos e fatores de crescimento) e fatores lesivos (ácido e pepsina). Em média, os pacientes com úlceras duodenais produzem mais ácidos que os indivíduos controle, particularmente à noite (secreção basal). Embora os pacientes com úlceras gástricas tenham uma produção de ácido normal ou até mesmo diminuída, as úlceras raramente ou nunca ocorrem na ausência completa de ácido. Presumivelmente, a defesa da mucosa fragilizada e a produção reduzida de bicarbonato contribuem para a lesão nesses pacientes, mesmo com níveis relativamente mais baixos de ácido. O *H. pylori* e os fármacos exógenos, como os AINEs, interagem de modo complexo para causar a úlcera. Em torno de 60% das úlceras pépticas estão associadas à infecção do estômago por *H. pylori*. Essa infecção pode resultar em comprometimento na produção de somatostatina pelas células D e, com o decorrer do tempo, em redução da inibição da produção de gastrina, resultando em aumento da produção de ácido e redução da produção duodenal de bicarbonato.

O Quadro 45-2 fornece um resumo das recomendações atuais para o tratamento farmacológico das úlceras gastroduodenais. Os IBPs aliviam os sintomas das úlceras duodenais e promovem uma cicatrização mais rápida do que os antagonistas dos receptores  $H_2$ , embora ambas as classes sejam muito eficazes nesse contexto (Figura 45-3). A úlcera péptica é uma doença crônica, cuja recidiva é esperada em 1 ano na maioria dos pacientes que não recebem supressão profilática da secreção de ácido. Com o reconhecimento de que o *H. pylori* desempenha o papel

etiopatogênico principal na maioria das úlceras pépticas, a prevenção das recidivas focaliza-se na eliminação do microrganismo do estômago. Pantoprazol ou lansoprazol por via intravenosa constituem claramente o tratamento preferido para pacientes com úlceras hemorrágicas agudas. O benefício teórico da supressão máxima da secreção de ácido nesse contexto consiste em apressar a cicatrização da úlcera subjacente. Além disso, um pH gástrico mais elevado aumenta a formação de coágulo e retarda a sua dissolução.

#### QUADRO 45-2

#### Recomendações para o tratamento das úlceras gastroduodenais

FÁRMACO	ÚLCERA ATIVA	TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO
<b>Antagonistas dos receptores H<sub>2</sub></b>		
Cimetidina	800 mg ao deitar, 400 mg 2 vezes/dia	400 mg ao deitar
Famotidina	40 mg ao deitar	20 mg ao deitar
Nizatidina/ranitidina	300 mg após o jantar ou ao deitar, 150 mg 2 vezes/dia	150 mg ao deitar
<b>Inibidores da bomba de prótons</b>		
Lansoprazol	15 mg/dia (UD; redução do risco dos AINEs) 30 mg/dia (UG, incluindo aquela associada aos AINEs)	
Omeprazol	20 mg/dia	
Rabeprazol	20 mg/dia	
<b>Análogos das prostaglandinas</b>		
Misoprostol	200 µg 4 vezes/dia (prevenção da úlcera associada ao uso de AINEs) <sup>a</sup>	

UD, úlcera duodenal; UG, úlcera gástrica.

<sup>a</sup>Foi demonstrado que apenas o misoprostol, 800 µg/dia, reduz diretamente o risco de complicações da úlcera, como perfuração, hemorragia ou obstrução (Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian

Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits *versus* risks. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29:481–496).

Os AINEs também estão frequentemente associados a úlceras pépticas e sangramentos. Os efeitos desses fármacos são mediados por via sistêmica; no estômago os AINEs suprimem a síntese de prostaglandinas (particularmente PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) e dessa forma reduzem a produção de muco e a citoproteção (Figura 45-1). Assim, minimizar o uso de AINEs é um auxílio importante para o tratamento da úlcera gastroduodenal.

**TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*.** O *H. pylori*, um bastonete gram-negativo, tem sido associado à gastrite e ao desenvolvimento subsequente de úlceras gástrica e duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico de células B. Devido ao papel decisivo do *H. pylori* na patogenia das úlceras pépticas, a erradicação dessa infecção constitui o cuidado padrão em indivíduos com úlceras gástricas ou duodenais. Contanto que os pacientes não estejam fazendo uso de AINEs, essa estratégia elimina quase por completo o risco de recidiva da úlcera. A erradicação do *H. pylori* também está indicada no tratamento dos linfomas gástricos de tecido linfoide associados à mucosa, que podem regredir significativamente após esse tipo de tratamento.

Cinco aspectos importantes influenciam a seleção do esquema de erradicação (Quadro 45-3).

- Regimes com antibiótico único são ineficazes na erradicação da infecção pelo *H. pylori* e levam ao desenvolvimento de resistência microbiana. O tratamento associando dois ou três antibióticos (mais supressão da secreção de ácido) está associado à taxa mais elevada de erradicação do *H. pylori*.
- A administração de um IBP ou de um antagonista dos receptores H<sub>2</sub> aumenta significativamente a eficácia dos esquemas antibióticos contra *H. pylori* contendo amoxicilina ou claritromicina (Figura 45-3).
- O esquema de tratamento de 10-14 dias parece ser melhor que os esquemas de duração mais curta.



- A pouca adesão do paciente ao tratamento está associada aos efeitos adversos produzidos pela medicação, observados em até 50% dos que usam o esquema triplice, e à inconveniência do uso de três ou quatro fármacos, administrados várias vezes ao dia. Há disponível apresentações que combinam as doses diárias em uma unidade conveniente o que melhora a adesão ao tratamento.
- O aparecimento de resistência à claritromicina e ao metronidazol está sendo cada vez mais reconhecido como importante fator no insucesso da erradicação do *H. pylori*. Na presença de evidências *in vitro* de resistência ao metronidazol, deve-se utilizar amoxicilina em seu lugar. Em áreas com alta frequência de resistência à claritromicina e ao metronidazol, um esquema terapêutico quádruplo de 14 dias (três antibióticos combinados com um inibidor da bomba de prótons) é geralmente eficaz.

#### QUADRO 45-3

#### Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*

Tratamento triplice durante 14 dias: Inibidor da bomba de prótons + claritromicina 500 mg + metronidazol 500 mg ou amoxicilina 1 g duas vezes/dia. (A amoxicilina ou o metronidazol podem ser substituídos pela tetraciclina 500 mg)	
Tratamento quádruplo durante 14 dias: inibidor da bomba de prótons, duas vezes/dia + metronidazol 500 mg, três vezes/dia + (subsalicilato de bismuto 525 mg + tetraciclina 500 mg quatro vezes/dia)	
<b>ou</b>	
Antagonista do receptor H <sub>2</sub> , duas vezes/dia mais subsalicilato de bismuto 525 mg + metronidazol 250 mg + tetraciclina 500 mg quatro vezes/dia	
Doses:	
Inibidores da bomba de prótons:	Antagonistas dos receptores H <sub>2</sub> :
Omeprazol: 20 mg	Cimetidina: 400 mg
Lansoprazol: 30 mg	Famotidina: 20 mg
Rabeprazol: 20 mg	Nizatidina: 150 mg
Pantoprazol: 40 mg	Ranitidina: 150 mg

**ÚLCERAS RELACIONADAS COM OS AINEs.** Os usuários crônicos de AINEs apresentam 2-4% de risco de desenvolver úlcera sintomática, sangramento GI ou perfuração. De modo ideal, o uso de AINEs deve ser suspenso em pacientes com úlcera, se possível. A cicatrização das úlceras apesar do uso contínuo de AINEs é possível com a administração de fármacos supressores da secreção ácida, habitualmente em doses mais elevadas e por um período consideravelmente mais longo do que os esquemas padrões (p. ex., 8 semanas ou mais). Nessa situação, também, os IBPs são superiores aos antagonistas dos receptores  $H_2$  e ao misoprostol em promover a cicatrização das úlceras ativas e na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais em caso de administração contínua de AINEs.

**ÚLCERAS RELACIONADAS COM ESTRESSE.** As úlceras de estresse são aquelas do estômago ou do duodeno, que surgem no contexto de uma doença profunda ou de traumatismo que exigem tratamento intenso. A etiologia das úlceras relacionadas com estresse difere um pouco daquela de outras úlceras pépticas, envolvendo a presença de ácido e isquemia da mucosa. Devido às limitações da administração oral de fármacos em muitos pacientes com úlcera de estresse, os antagonistas dos receptores  $H_2$  por via intravenosa têm sido extensamente utilizados para reduzir a incidência de hemorragia GI causada pelas úlceras de estresse. Hoje, com a disponibilidade de IBPs para uso intravenoso, é provável que esses fármacos se mostrem igualmente benéficos. *Entretanto, existe certa preocupação quanto ao risco de pneumonia secundária à colonização gástrica por bactérias em meio alcalino.* Nesse contexto, o sucralfato parece proporcionar uma profilaxia razoável contra o sangramento, sem aumentar o risco de pneumonia por aspiração.

**SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON.** Os pacientes com essa síndrome desenvolvem gastrinomas pancreáticos ou duodenais, que estimulam a secreção de grandes quantidades de ácido, algumas vezes, no contexto da neoplasia endócrina múltipla tipo I. Isso pode levar a uma ulceração

gastroduodenal grave e a outras consequências de hipercloridria não controlada. Os IBPs constituem claramente os fármacos de escolha e, em geral, são administrados em doses duas vezes maiores que aquelas utilizadas rotineiramente para úlceras pépticas, com o objetivo terapêutico de reduzir a secreção de ácido para 1-10 mmol/h.

**DISPEPSIA NÃO ULCEROSA.** Esse termo refere-se a sintomas semelhantes aos da úlcera em pacientes que não apresentam ulceração gastroduodenal óbvia. Isso pode ocorrer em associação com gastrite (com ou sem *H. pylori*) ou com o uso de AINEs, porém a patogenia dessa síndrome permanece controversa.

---

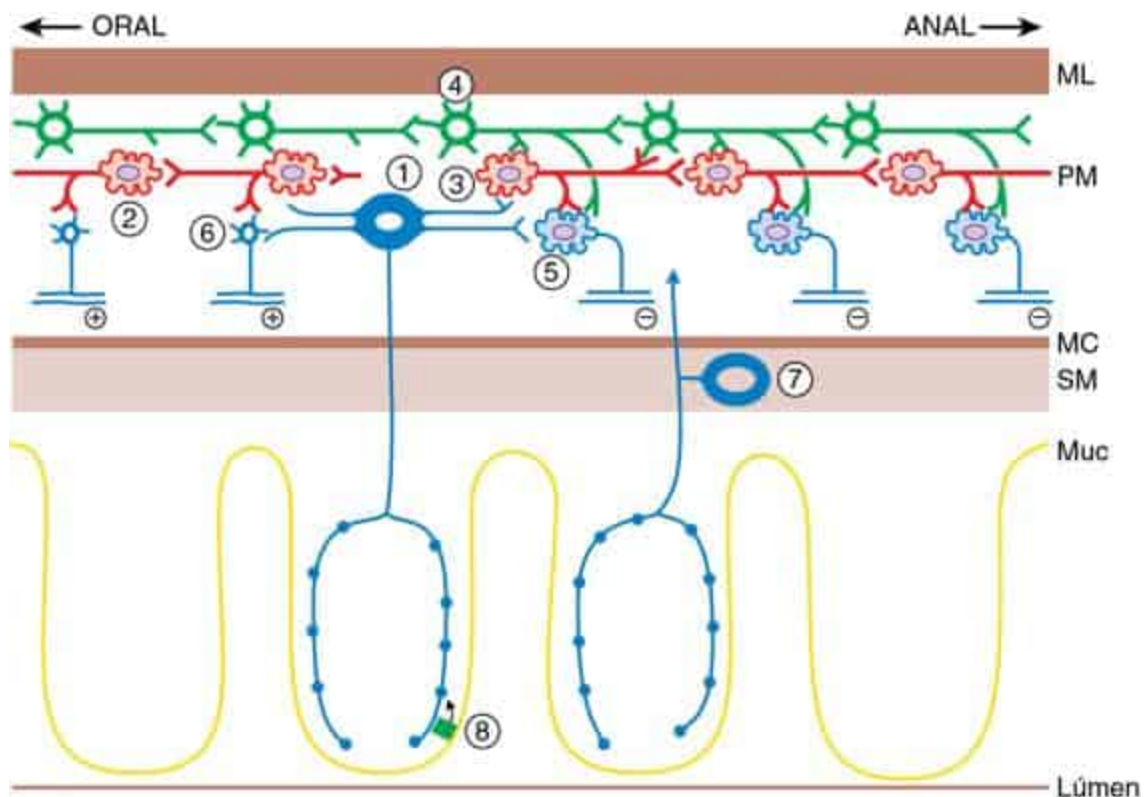
Para uma listagem bibliográfica completa, consulte ***As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman***, 12ª edição.

## Capítulo 46

# Motilidade intestinal e fluxo da água; Êmese; Doenças biliares e pancreáticas

### MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

O trato gastrointestinal (GI) está em constante atividade contrátil, absorptiva e secretora. O controle desse estado funcional é complexo e tem contribuições dos próprios músculos e epitélio, bem como dos nervos locais do sistema nervoso entérico (SNE), do sistema nervoso autômico (SNA) e dos hormônios circulantes. Entre esses, talvez o regulador mais importante da função intestinal fisiológica seja o SNE (Figura 46-1).



**Figura 46-1** Rede neural que desencadeia e gera a resposta peristáltica. A estimulação da mucosa provoca a liberação de serotonina pelas células enterocromafins (8), que estimulam os neurônios aferentes primários intrínsecos (1) que, por sua vez, comunicam-se com os interneurônios ascendentes (2) e descendentes (3) das vias reflexas locais. O reflexo resulta na contração do segmento oral *via* neurônio motor excitatório (6) e no relaxamento do segmento aboral *via* neurônio motor inibitório (5). Nessa figura, o complexo mioelétrico migratório (ver texto) está ilustrado como se fosse conduzido por uma cadeia diferente de interneurônios (4). Além disso, a figura ilustra outro neurônio aferente primário intrínseco com seu corpo celular na submucosa (7). PM, plexo mioentérico; MC, músculo circular; ML, músculo longitudinal; SM, submucosa; Muc, mucosa. (Adaptada, com permissão, da Annual Reviews, de Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol*, 1999; 61:117-142. Permissão transmitida por meio de Copyright Clearance Center, Inc.).

O SNE é um extenso conjunto de nervos que constitui a terceira divisão do SNA e é a única parte do SNA verdadeiramente capaz de funcionar autonomamente se separado do sistema nervoso central (SNC). O SNE situa-se dentro das paredes do trato GI e é organizado em duas redes de neurônios e fibras nervosas interligados: o *plexo mioentérico* (Auerbach), localizado entre as camadas musculares circulares e longitudinais, e o *plexo submucoso* (Meissner) localizado na submucosa. O primeiro é o grande responsável pelo controle motor, enquanto o segundo regula a secreção, o transporte de líquidos e o fluxo sanguíneo. O SNE e o SNA também estão envolvidos nas defesas do hospedeiro e inervam órgãos e células do sistema imune.

#### GERAÇÃO E REGULAÇÃO DA ATIVIDADE DO TRATO GI

O SNE é responsável pela natureza amplamente autônoma da maior parte das atividades gastrintestinais. Essa atividade está organizada em programas relativamente distintos, que respondem aos estímulos provenientes das estruturas locais do intestino, bem como do SNA-SNC. Cada programa consiste em uma série de padrões complexos e

coordenados de secreção e movimento, que mostram variações regionais e temporais. O programa intestinal do jejum é conhecido como CMM (*complexo mioelétrico migratório* quando se refere à atividade elétrica; e *complexo motor migratório* quando se refere às contrações associadas) e consiste em uma série de quatro atividades fásicas. A fase mais característica (fase III) consiste em grupos de contrações rítmicas que envolvem segmentos curtos do intestino por um período de 6-10 min, antes de avançarem caudalmente (em direção ao ânus). A fase II do CMM está associada à liberação do hormônio peptídico motilina. Os agonistas da motilina estimulam a motilidade no intestino proximal. Um ciclo completo de CMM (ou seja, todas as quatro fases) demora ~ 80-110 min. O complexo motor migratório ocorre no estado de jejum, durante o qual ajuda a deslocar os resíduos para os segmentos distais do intestino e limitar o crescimento excessivo de bactérias luminais. O CMM é interrompido pelo programa alimentar nos animais que se alimentam de modo intermitente como os humanos. O programa alimentar consiste em contrações de alta frequência (12-15 min), que são propagadas por segmentos curtos (*propulsivas*) ou são irregulares e não se propagam (*misturadoras*).

A *persistalse* é uma série de respostas reflexas à presença do bolo alimentar no lúmen de determinado segmento do intestino; o reflexo excitatório ascendente resulta na contração dos músculos circulares no lado oral do bolo alimentar, enquanto o reflexo inibitório descendente resulta no relaxamento da musculatura no lado anal. O gradiente de pressão final move o bolo alimentar em direção distal. Os neurônios motores recebem estímulos de interneurônios ascendentes e descendentes (que constituem os sistemas de retransmissão e programação), que são de dois grandes tipos: excitatórios e inibitórios. O neurotransmissor primário dos neurônios motores excitatórios é a acetilcolina (ACh). O neurotransmissor principal dos neurônios motores inibitórios parece ser o óxido nítrico (NO), embora contribuições importantes possam ser feitas pelo ATP, o peptídeo intestinal vasoativo e o peptídeo hipofisário ativador da adenilato-ciclase (PHAAC). Células enterocromafins dispersas por todo o epitélio do intestino liberam serotonina (5-HT) para iniciar vários reflexos do intestino atuando

localmente nos neurônios entéricos. A liberação excessiva de 5-HT da parede intestinal (p. ex., por fármacos quimioterápicos) provoca vômitos por ação da 5-HT em terminações vagais no intestino delgado proximal. Compostos que atuam no sistema 5-HT são moduladores importantes da motilidade, secreção e êmese.

Outros tipos celulares são importantes incluindo as células intersticiais de Cajal, que se encontram distribuídas nas paredes do intestino e são responsável por estabelecer o ritmo elétrico e assim a frequência das contrações nas diversas regiões do intestino. Essas células também traduzem ou modulam a comunicação neuronal excitatória e inibitória ao músculo liso.

#### ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO DA MUSCULATURA LISA DO TRATO GI

O controle da tensão do músculo liso GI é dependente da concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . Em geral, existem dois tipos de acoplamento excitação-contração. Os receptores ionotrópicos podem mediar alterações do potencial da membrana que, por sua vez, ativam os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes da voltagem para desencadearem a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  (acoplamento eletromecânico); os receptores metabotrópicos ativam várias vias de transdução de sinais para liberar  $\text{Ca}^{2+}$  das reservas intracelulares (acoplamento farmacomecânico). Os receptores inibitórios atuam por meio da PKA e da PKG, e causam hiperpolarização, redução do  $[\text{Ca}^{2+}]$  citosólico e menor interação entre actina e miosina. Por exemplo, o NO pode causar relaxamento *via* ativação da guanilato-ciclase (via do GMPC) e abrir vários tipos de canais de  $\text{K}^+$ .

## DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO E DA MOTILIDADE INTESTINAIS

---

Os distúrbios da motilidade GI constituem um grupo heterogêneo de síndromes. Os distúrbios típicos da motilidade são acalasia do esôfago (redução do relaxamento do esfíncter esofágico inferior associado a uma anormalidade da peristalse do esôfago, que resultam em disfagia e



regurgitação), gastroparesia (demora do esvaziamento gástrico) e as formas miopática e neuropática de dismotilidade intestinal, entre outros. Esses distúrbios podem ser congênitos, idiopáticos ou secundários a doenças sistêmicas (p. ex., diabetes melito ou esclerodermia). Tradicionalmente, esse termo também tem incluído distúrbios como a síndrome do colo irritável (SCI) e a dor torácica não cardíaca. Para a maioria desses distúrbios, o tratamento ainda é empírico e sintomático, o que reflete ignorância quanto a fisiopatologia envolvida.

## AGENTES PROCINÉTICOS E OUTROS ESTIMULANTES DA CONTRATILIDADE GI

---

Agentes *procinéticos* são fármacos que estimulam a motilidade GI coordenada e o trânsito do material no trato GI. Esses fármacos parecem estimular a liberação do neurotransmissor excitatório na junção neuromuscular, sem interferir no padrão e no ritmo fisiológico normal da motilidade. Em contrapartida, a ativação dos receptores muscarínicos com os antigos colinomiméticos (Capítulo 9) ou inibidores da AChE (Capítulo 10) aumenta as contrações em padrão relativamente incoordenado que produz pouca ou nenhuma atividade propulsiva.

### ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA DOPAMINA

A dopamina (DA) está presente em quantidades significativas no trato GI e produz vários efeitos inibitórios na motilidade, incluindo redução das pressões do esfíncter esofágico inferior e intragástricas, efeitos que resultam da supressão da liberação da ACh pelos neurônios motores mioentéricos e são mediados por receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Os antagonistas dos receptores da DA são eficazes fármacos procinéticos; além disso têm a vantagem adicional de aliviar as náuseas e os vômitos por meio do antagonismo aos receptores dopaminérgicos na zona de gatilho dos quimiorreceptores. *Metoclopramida* e *domperidona* são exemplos de fármacos desse grupo.

**METOCLOPRAMIDA.** A metoclopramida e outras benzamidas substituídas são derivadas do ácido *para*-aminobenzoico e relacionadas

estruturalmente com a *procainamida*.

Os mecanismos de ação da metoclopramida são complexos e envolvem o agonismo dos receptores 5-HT<sub>4</sub>, o antagonismo vagal e central dos receptores 5-HT<sub>3</sub> e, possivelmente, a sensibilização dos receptores muscarínicos dos músculos lisos, além do antagonismo dos receptores da DA. A administração de metoclopramida provoca contrações coordenadas que aceleram o trânsito. Os seus efeitos limitam-se em grande parte ao trato digestivo superior, em que ele aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior e estimula as contrações do antro gástrico e do intestino delgado. A metoclopramida não tem efeitos clinicamente significativos na motilidade do intestino grosso.

**ADME.** A metoclopramida é rapidamente absorvida depois da administração oral, submetida à sulfatação e conjugação com glicuronídeos no fígado e excretada principalmente na urina com meia-vida de 4-6 h. As concentrações máximas ocorrem 1 h depois da administração de uma única dose oral e a duração da ação é de 1-2 h.

**Uso terapêutico.** A metoclopramida é indicada para pacientes sintomáticos com *gastroparesia*, nos quais pode causar melhora modesta no esvaziamento gástrico. A metoclopramida injetável é usada como medida coadjuvante em procedimentos clínicos ou diagnósticos como entubação intestinal ou radiografia contrastada do trato GI. *Sua maior utilidade é aliviar as náuseas e os vômitos que geralmente acompanham as síndromes de dismotilidade do trato GI.* A metoclopramida está disponível em preparações orais (comprimidos e solução) e injetável para administração intravenosa ou intramuscular. A dose oral inicial habitual é de 10 mg administrados 30 min antes de cada refeição e ao deitar. O início da ação ocorre 30-60 min depois da dose oral. Nos pacientes com náuseas intensas, a dose inicial de 10 mg pode ser administrada por via intramuscular (início de ação em 10-15 min) ou intravenosa (início de ação em 1-3 min). Como profilaxia dos vômitos induzidos pela quimioterapia, a metoclopramida pode ser administrada em infusão de 1-2 mg/kg de massa corporal, lentamente por 15 min pelo menos, começando 30 min antes do início da quimioterapia e repetida a

cada 2 h por duas dosificações e, então, a cada 3 h, por três dosificações, se necessário.

**Efeitos adversos.** Os efeitos adversos principais da metoclopramida são **reações extrapiramidais**. As distonias, que geralmente ocorrem logo depois da injeção intravenosa, e os sintomas parkinsonianos que podem começar várias semanas depois do início do tratamento, em geral; respondem ao tratamento com fármacos anticolinérgicos ou anti-histamínicos e são reversíveis com a interrupção do uso da metoclopramida. **Discinesia tardia também pode ocorrer com o tratamento crônico (meses a anos) e pode ser irreversível.** Os efeitos extrapiramidais parecem ocorrer mais comumente em crianças e adultos jovens e com as doses mais altas. **A metoclopramida também pode causar galactorreia decorrente do bloqueio do efeito inibitório da dopamina na secreção da prolactina (observação incomum na prática clínica).** Existem relatos ocasionais de **metemoglobinemia** em recém-nascidos prematuros e a termo tratados com metoclopramida.

**DOMPERIDONA, UM ANTAGONISTA DOS RECEPTORES D<sub>2</sub>.** Ao contrário da metoclopramida, a domperidona **antagoniza principalmente o receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>**, sem afetar significativamente os outros receptores.

A domperidona não está disponível para uso clínico nos EUA, mas tem sido utilizado em outros países e mostra atividade procinética modesta em doses de 10-20 mg 3 vezes/dia. Embora **não atravesse facilmente a barreira hematencefálica a ponto de causar efeitos adversos extrapiramidais**, a domperidona exerce efeitos nas estruturas do SNC que não possuem tal barreira, como os centros que controlam os vômitos, a temperatura e a secreção de prolactina. A domperidona não parece ter efeitos significativos na motilidade do trato GI baixo.

## **AGONISTAS DOS RECEPTORES DA SEROTONINA**

A serotonina (5-HT) desempenha um papel importante nas funções motoras e secretoras normais do intestino (**Capítulo 13**). Na verdade, mais de 90% da quantidade total de 5-HT do corpo estão no trato GI. A célula enterocromafínica produz a maior parte dessa 5-HT e libera rapidamente

esse mediador em resposta aos estímulos químicos e mecânicos (p. ex., bolo alimentar; agentes nocivos como a cisplatina; algumas toxinas microbianas; agonistas dos receptores adrenérgicos, colinérgicos e purinérgicos). **A 5-HT desencadeia o reflexo peristáltico** (Figura 46-1) estimulando os neurônios sensoriais intrínsecos do plexo mioentérico (via receptores 5-HT<sub>1p</sub> e 5-HT<sub>4</sub>), bem como dos neurônios sensoriais vagais e espinais extrínsecos (via receptores 5-HT<sub>3</sub>). Além disso, a estimulação dos neurônios aferentes intrínsecos da submucosa **ativa os reflexos secretomotores que resultam na secreção epitelial.**

Os receptores da 5-HT também estão presentes em outros neurônios do SNE, onde podem exercer efeitos estimuladores (5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub>) ou inibidores (5-HT<sub>1a</sub>). Além disso, a 5-HT também estimula a liberação de outros neurotransmissores. Desse modo, a estimulação dos receptores 5-HT<sub>1</sub> do fundo gástrico leva à liberação de óxido nítrico e reduz o tônus da musculatura lisa. A estimulação dos receptores 5-HT<sub>4</sub> dos neurônios motores excitatórios aumenta a liberação de ACh na junção neuromuscular, enquanto os receptores 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub> facilitam a sinalização interneuronal. A recaptação da serotonina pelos neurônios entéricos e pelas células epiteliais é mediada pelo mesmo transportador (SERT; [Capítulos 5 e 13](#)) de recaptação da 5-HT pelos neurônios serotoninérgicos do SNC. Por essa razão, tal captação também é bloqueada pelos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs, Figura 15-1 e Quadro 15-1), o que explica o efeito adverso comum de diarreia associada ao uso desses fármacos. A modulação de vários efeitos complexos e, algumas vezes, opostos da 5-HT na função motora intestinal passou a ser uma estratégia significativa para o desenvolvimento de novos fármacos. A disponibilidade de fármacos procinéticos serotoninérgicos nos últimos anos foi restringida devido aos graves eventos cardíacos. O maleato de tegaserode foi suspenso e a cisaprida só é disponibilizada por meio de um protocolo restrito de investigação de fármacos. Um novo agonista de 5-HT<sub>4</sub>, o prucaloprida foi aprovado para uso na Europa para o tratamento sintomático da constipação crônica em mulheres nas quais os laxantes não produziram o alívio adequado.

**CISAPRIDA.** A *cisaprida* (Figura 46-2) é um agonista 5-HT<sub>4</sub> que estimula a atividade da adenilato-ciclase em neurônios. Ela também tem propriedades antagonistas fracas nos receptores 5-HT<sub>3</sub> e pode estimular diretamente os músculos lisos. A cisaprida era um agente procinético utilizado comumente, mas não está mais disponível nos EUA, em virtude do seu potencial de causar arritmias cardíacas graves e ocasionalmente fatais decorrentes do prolongamento do intervalo QT. A cisaprida está contraindicada para pacientes com história de intervalo QT prolongado, insuficiência renal, arritmias ventriculares, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória, distúrbios eletrolíticos não corrigidos, ou que estiverem usando fármacos que comprovadamente prolongam o intervalo QT. Hoje, a cisaprida pode ser conseguida apenas por meio de um programa experimental de acesso limitado para pacientes com DRGE, gastroparesia, pseudo-obstrução, constipação crônica grave refratária e intolerância neonatal a alimentação enteral que não responderam a todas as modalidades de tratamento e padrão e passaram por uma investigação diagnóstica detalhada, incluindo ECG.

 <p>5HT</p>	<table> <tr> <th>Ligante ANTAGONISTA</th><th>ESPECIFICIDADE</th></tr> <tr> <td>Alosetrona</td><td>antagonista 5-HT<sub>3</sub></td></tr> <tr> <td>Cisaprida</td><td>agonista 5-HT<sub>4</sub>; antagonista 5-HT<sub>3</sub></td></tr> <tr> <td>Prucaloprida</td><td>agonista 5-HT<sub>4</sub></td></tr> <tr> <td>Tegaserode</td><td>agonista parcial 5-HT<sub>4</sub></td></tr> </table>	Ligante ANTAGONISTA	ESPECIFICIDADE	Alosetrona	antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Cisaprida	agonista 5-HT <sub>4</sub> ; antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Prucaloprida	agonista 5-HT <sub>4</sub>	Tegaserode	agonista parcial 5-HT <sub>4</sub>
Ligante ANTAGONISTA	ESPECIFICIDADE										
Alosetrona	antagonista 5-HT <sub>3</sub>										
Cisaprida	agonista 5-HT <sub>4</sub> ; antagonista 5-HT <sub>3</sub>										
Prucaloprida	agonista 5-HT <sub>4</sub>										
Tegaserode	agonista parcial 5-HT <sub>4</sub>										

**Figura 46-2** *Fármacos serotoninérgicos que modulam a motilidade gastrointestinal.*

**PRUCALOPRIDA.** A prucaloprida (Figura 46-2) é um agonista específico dos receptores 5-HT<sub>4</sub>, que facilita a neurotransmissão colinérgica. Ela atua em toda extensão do intestino aumentando o trânsito oral-cecal e o trânsito colônico sem afetar o esvaziamento gástrico em voluntários normais. Administrada em doses de 2-4 mg, por via oral, 1 vez/dia melhora os hábitos intestinais. A prucaloprida recentemente foi

aprovado na Europa para uso em mulheres com constipação crônica nas quais os laxantes falharam em produzir o devido alívio.

## MOTILÍDEOS

**MACROLÍDEOS E ERITROMICINA.** A motilina, um hormônio peptídico de 22 aminoácidos encontrado nas células M e, em algumas células enterocromafínicas do intestino delgado proximal, é um agente contrátil potente do trato GI alto. Os níveis desse hormônio variam com a fase do complexo motor migratório e parecem ser responsáveis pela amplificação, ou mesmo pela indução efetiva da atividade da fase III. Além disso, os receptores da motilina estão presentes nas células musculares lisas e nos neurônios entéricos.

Os efeitos da motilina podem ser mimetizados pela eritromicina, uma propriedade compartilhada em graus variáveis pelos outros antibióticos macrolídeos (p. ex., oleandomicina, azitromicina e claritromicina; Capítulo 55). Além dos seus efeitos similares aos da motilina, que são mais pronunciados com doses mais altas (250-500 mg), a eritromicina em doses mais baixas (p. ex., 40-80 mg) também pode atuar por outros mecanismos pouco definidos, possivelmente envolvendo a facilitação colinérgica. A eritromicina exerce vários efeitos na motilidade GI anterior, aumentando a pressão esofágica distal e estimulando a contratilidade do estômago e do intestino delgado. Em contrapartida, tem pouco ou nenhum efeito na motilidade do intestino grosso. Em doses maiores que 3 mg/kg, pode causar um tipo de contração espástica no intestino delgado que resulta em cólicas, redução do trânsito e vômitos.

**USO TERAPÊUTICO.** A eritromicina é usada como fármaco procinético em pacientes com gastroparesia diabética, nos quais ela pode melhorar o esvaziamento gástrico em pouco tempo. As contrações gástricas estimuladas pela eritromicina podem ser intensas e provocar o “derramamento” dos alimentos relativamente indigeridos no intestino delgado. Essa desvantagem potencial pode ser explorada clinicamente para eliminar do estômago os resíduos indigeríveis como tubos plásticos ou bezoares. O desenvolvimento rápido de tolerância à eritromicina,

possivelmente por dessensibilização dos receptores da motilina, assim como os efeitos do antibiótico (neste contexto indesejáveis) têm limitado o uso desse fármaco como procinético. Para estimulação gástrica, a dosagem convencional de eritromicina é de 3 mg/kg por via intravenosa, ou 200-250 mg VO a cada 8 h. Para induzir estimulação do intestino delgado, doses menores (p. ex., 40 mg IV) podem ser mais úteis; as doses elevadas podem de fato retardar a motilidade. Preocupações com intoxicação, colite pseudomembranosa e a indução de cepas bacterianas resistentes, entre outros, limita o uso da eritromicina a situações agudas ou para situações onde o paciente é resistente a outras medicações.

O *motilina* (GM-611) é um macrólido não antibiótico, promissor para o tratamento da gastroparesia.

#### FÁRMACOS DIVERSOS PARA ESTIMULAR A MOTILIDADE,

O hormônio colecistocinina (CCK) é liberado pelo intestino em resposta às refeições e retarda o esvaziamento gástrico, causa contração da vesícula biliar, estimula a secreção de enzimas pancreáticas, aumenta a motilidade intestinal e promove saciedade. O octapeptídeo C-terminal da CCK, *sinicalida*, é útil para estimular a vesícula biliar e/ou o pâncreas e também para acelerar o trânsito do bário por meio do intestino delgado para testes diagnósticos nestes órgãos. A *dexloxiglumida* é um antagonista do receptor CCK<sub>1</sub> (ou CCK-A) que pode melhorar o esvaziamento gástrico e tem sido investigado para o tratamento da gastroparesia e da síndrome do colo irritável com predomínio de constipação, mas também pode ter uso na intolerância alimentar de pacientes criticamente doentes. Alguns estudos também sugeriram que a clonidina seja eficaz nos pacientes com gastroparesia. O acetato de octreotida é um análogo da somatostatina, que também tem sido usado em alguns pacientes com dismotilidade intestinal.

#### FÁRMACOS QUE SUPRIMEM A MOTILIDADE

Os relaxantes da musculatura lisa como os nitratos orgânicos e os antagonistas do canal de Ca<sup>2+</sup>, geralmente, proporcionam alívio temporário e parcial dos sintomas associados aos distúrbios da motilidade como a acalasia, na qual o esfíncter esofágico inferior não



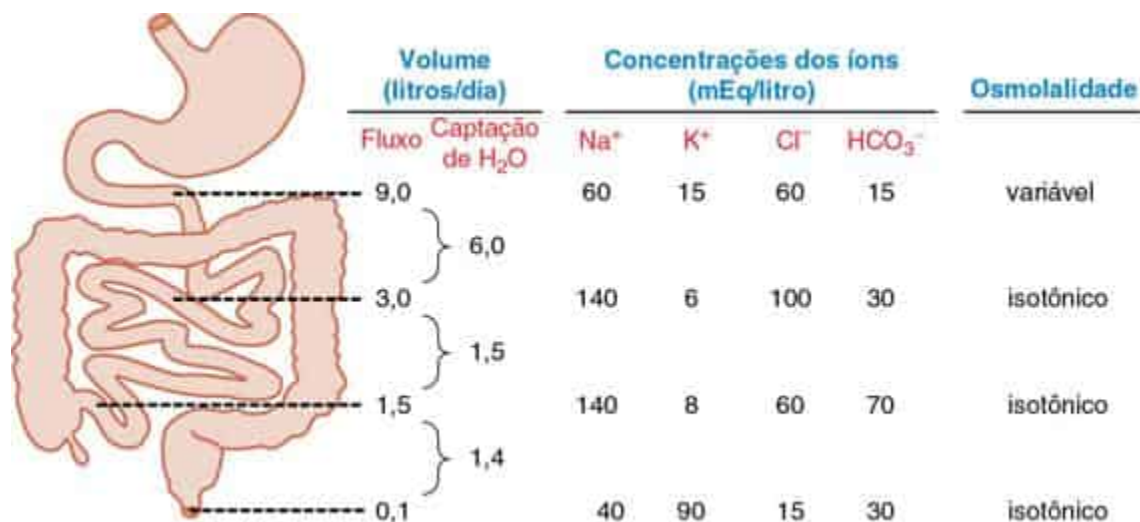
relaxa e provoca dificuldade grave para deglutir. Preparações da *toxina botulínica* injetada diretamente dentro do esfíncter esofágico inferior por um endoscópio em doses de 80-100 unidades inibem a liberação de ACh pelas terminações nervosas e podem causar paralisia parcial da musculatura do esfíncter, com melhoras significativas dos sintomas e do esvaziamento esofágico.

## LAXANTES, CATÁRTICOS E TRATAMENTO CONTRA CONSTIPAÇÃO

---

**REVISÃO DOS FLUXOS DE ÁGUA E ELETRÓLITOS NO TRATO GI.** Normalmente, a água constitui 70-85% da massa fecal total. O teor final de líquidos nas fezes reflete o equilíbrio entre a quantidade que entra no lúmen (ingestão e secreção de água e eletrólitos) e o volume que sai (absorção) ao longo de todo o trato GI. O desafio diário do intestino é extrair água, minerais e nutrientes do conteúdo intraluminal, deixando passar uma quantidade manuseável de líquidos para a expulsão apropriada dos resíduos por meio do processo da defecação.

Normalmente, ~ 8-9 L de líquidos entram diariamente no intestino delgado provenientes de fontes exógenas e endógenas (Figura 46-3). A absorção final da água ocorre no intestino delgado em resposta aos gradientes osmóticos que resultam da captação e da secreção de íons e da absorção dos nutrientes (principalmente açúcares e aminoácidos); apenas ~ 1-1,5 L atravessam a válvula ileocecal. Em seguida, o intestino grosso extrai a maior parte dos líquidos restantes e deixa diariamente ~ 100 mL de água fecal. Em condições normais, essas quantidades encontram-se perfeitamente dentro da faixa da capacidade absorptiva total do intestino delgado (~ 16 L) e do colo (4-5 L). Mecanismos neuro-humorais, patógenos e fármacos podem alterar a secreção ou absorção de líquidos pelo epitélio intestinal. A alteração da motilidade também contribui nesse processo. Com a redução da motilidade e a remoção excessiva de líquidos, as fezes podem ficar endurecidas e impactadas levando à constipação. Quando a capacidade de absorção de líquidos do colo é suplantada, o indivíduo apresenta diarreia.



**Figura 46-3** Volume aproximado e composição dos líquidos que passam diariamente pelos intestinos delgado e grosso. Dos 9 litros de líquidos ofertados diariamente ao intestino delgado, 2 L provêm da dieta e 7 L são originados das secreções (salivares, gástricas, pancreáticas e biliares). A capacidade absorptiva do intestino grosso é de 4-5 L/dia.

#### CONSTIPAÇÃO: PRINCÍPIOS GERAIS DA FISIOPATOLOGIA E DO TRATAMENTO.

Os pacientes empregam o termo *constipação* não, apenas, para descrever a redução da frequência, como também para a dificuldade de iniciar ou evacuar, a eliminação de fezes duras ou poucas, ou a sensação de evacuação incompleta.

A constipação tem muitas causas reversíveis ou secundárias, incluindo escassa ingestão de fibras dietéticas, fármacos, problemas hormonais, distúrbios neurogênicos e doenças sistêmicas. Na maioria dos casos de constipação crônica não foi encontrada uma causa específica. Até 60% dos pacientes que se apresentam com constipação têm trânsito colônico normal. Esses indivíduos têm síndrome do colo irritável (SCI) ou definem constipação por outros parâmetros diferentes da frequência das evacuações. Nos demais casos, geralmente são realizadas tentativas de classificar a fisiopatologia subjacente como um distúrbio com trânsito colônico lento em virtude de alguma anormalidade primária da motilidade do colo ou, menos comumente, como um distúrbio isolado da defecação ou evacuação (anormalidade de

saída) causado pela disfunção do aparelho neuromuscular da região anorretal.

A motilidade do intestino grosso é responsável pela mistura do conteúdo intraluminal para facilitar a absorção da água e pela transferência desse material dos segmentos proximais aos distais por meio de contrações propulsoras. A mistura no colo é conseguida por um mecanismo semelhante ao que se observa no intestino delgado: por meio de contrações estacionárias (não propulsoras) de curta ou longa duração. Em alguns pacientes, geralmente não é possível determinar o fator predominante. Por essa razão, a abordagem farmacológica à constipação ainda é empírica e baseia-se na maioria dos casos em princípios inespecíficos.

*Em muitos casos, a constipação pode ser corrigida com uma dieta rica em fibras (20-35 g/dia), pela ingestão adequada de líquidos, pelos hábitos intestinais e treinamentos apropriados e evitando fármacos que a causam. A constipação causada por fármacos pode ser corrigida pelo uso de outras substâncias quando for possível, ou pelos ajustes da dose. Se as medidas não farmacológicas isoladamente não forem suficientes ou praticáveis (p. ex., devido a idade avançada ou fraqueza), elas podem ser suplementadas com fármacos formadores do bolo fecal ou laxantes osmóticos.*

Quando são usados laxantes estimulantes, devem ser administrados na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível para evitar abuso. Além de perpetuar a dependência dos fármacos, o hábito de usar laxantes pode levar à perda excessiva de água e eletrólitos; se a depleção de volume for grave, pode ocorrer aldosteronismo secundário. Existem relatos de esteatorreia, enteropatia com perda proteica e hipoalbuminemia e osteomalacia decorrente de perda excessiva de cálcio nas fezes. Os laxantes comumente são administrados antes de procedimentos cirúrgicos, radiológicos e endoscópicos quando é necessário o intestino grosso vazio. Os termos *laxantes*, *catárticos*, *purgantes*, *laxativos* e *evacuantes* frequentemente são utilizados como sinônimos. Entretanto, há diferença entre *laxação* (evacuação do material fecal formado do reto) e *catarse* (evacuação do material fecal não formado, geralmente na

forma líquida, de todo o intestino grosso). Os fármacos usados comumente produzem laxação, mas alguns são realmente catárticos que funcionam como laxantes em doses baixas.

Os laxantes aliviam a constipação e promovem a evacuação do intestino por:

- Aumentar a retenção dos líquidos intraluminais por mecanismos hidrofílicos ou osmóticos;
- Diminuir a absorção global de líquidos por ações no transporte de líquidos e eletrólitos nos intestinos delgado e grosso;
- Alterar a motilidade por inibição das contrações segmentares (não propulsoras) ou estimulação das contrações propulsoras.

Os laxantes podem ser classificados com base em suas ações (Quadro 46-1) ou pelo padrão dos efeitos produzidos nas dosagens clínicas usuais (Quadro 46-2) com certa sobreposição entre as classificações.

#### QUADRO 46-1

##### Classificação dos laxantes

###### 1. Fármacos ativos no lúmen intestinal

Coloides hidrofílicos; fármacos formadores do bolo fecal (farelo de cereais, psílio etc.)

Fármacos osmóticos (sais inorgânicos ou açúcares não absorvíveis)

Fármacos umectantes (surfactantes) e emolientes fecais (docusato, óleo mineral)

###### 2. Estimulantes ou irritantes inespecíficos (com efeitos na secreção de líquidos e na motilidade)

Difenilmetanos (bisacodil)

Antraquinonas (sena e cáscara)

Óleo de rícino

###### 3. Fármacos procinéticos (atuam principalmente na motilidade)

Agonistas do receptor 5-HT<sub>4</sub>

Antagonistas dos receptores da dopamina

Motilídeos (eritromicina)

#### QUADRO 46-2

##### Classificação e comparação dos laxantes mais importantes

--

EFEITO LAXATIVO E LATÊNCIA NA DOSE CLÍNICA HABITUAL		
AMOLECIMENTO DAS FEZES, 1-3 DIAS	FEZES MOLES OU SEMILÍQUIDAS, 6-8 h	EVACUAÇÃO LÍQUIDA, 1-3 h
<i>Laxantes formadores de volume</i>	<i>Laxantes estimulantes</i>	<i>Laxantes osmóticos<sup>a</sup></i>
Farelo de cereais	Derivados do difenilmetano	Fosfatos de sódio
Preparações de psílio	Bisacodil	Sulfato de magnésio
Metilcelulose		Leite de magnésia
Policarbofila cálcica		Citrato de magnésio
<i>Laxantes surfactantes</i>	<i>Derivados da antraquinona</i>	<i>Óleo de rícino</i>
Docusatos	Sene	
Poloxâmeros	Cáscara-sagrada	
Lactulose		

<sup>a</sup>Utilizados em doses altas para obter efeito catártico rápido e em doses mais baixas para exercer efeito laxativo.

Vários laxantes, tanto os osmóticos quanto os estimulantes, aumentam a atividade da NO sintetase e a biossíntese do fator de ativação plaquetária no intestino. O fator de ativação plaquetária é um mediador pró-inflamatório fosfolipídico, que estimula a secreção colônica e a motilidade GI. O NO também estimula a secreção intestinal e inibe as contrações segmentares do colo, causando laxação. Os fármacos que reduzem a expressão da NO sintetase ou sua atividade podem evitar os efeitos laxantes do óleo de rícino, da cáscara-sagrada e do bisacodil, mas não da sena, bem como do sulfato de magnésio.

## FIBRAS DIETÉTICAS E SUPLEMENTOS

O volume, a consistência e a hidratação das fezes dependem do teor de fibras da dieta. A definição de fibra é a parte do alimento que resiste à digestão enzimática e chega ao intestino grosso praticamente inalterada.

As bactérias do colo fermentam as fibras em graus variáveis, dependendo de sua composição química e hidrossolubilidade. A fermentação das fibras exerce dois efeitos importantes: (1) forma ácidos graxos de cadeias curtas, que são tróficos para o epitélio do intestino grosso; e (2) aumentam a massa bacteriana. Embora a fermentação das fibras geralmente reduza a quantidade de água das fezes, os ácidos graxos de cadeia curta podem exercer um efeito procinético e o aumento da massa de bactérias podem contribuir para a ampliação do volume fecal. **Já a fibra que não é fermentada pode atrair água e aumentar o volume das fezes.** Desse modo, o efeito final nas evacuações varia com as diferentes composições das fibras dietéticas (Quadro 46-3). *Em geral, as fibras insolúveis e pouco fermentáveis, como a lignina, são mais eficazes para aumentar o volume fecal e o trânsito intestinal.*

#### QUADRO 46-3

#### Propriedades das fibras dietéticas

TIPO DE FIBRA	HIDROSSOLUBILIDADE	% DE FERMENTAÇÃO
<b>Não polissacarídeos</b>		
Lignina	Baixa	0
Celulose	Baixa	15
<b>Polissacarídeos, que não a celulose</b>		
Hemicelulose	Boa	56-87
Mucilagens e gomas	Boa	85-95
Pectinas	Boa	90-95

Fibras pouco fermentáveis e insolúveis, como a lignina, são mais eficazes em aumentar o volume fecal e a velocidade de trânsito em geral.

O farelo, o resíduo formado quando é produzida a farinha a partir de grãos de cereais, contém mais de 40% de fibras dietéticas. O farelo de trigo com seu alto teor de lignina é mais eficaz para aumentar o peso

fecal. As frutas e os vegetais contêm mais *pectinas* e *hemiceluloses*, que são mais facilmente fermentáveis e exercem menos efeitos no trânsito intestinal. A *casca do psílio* derivada das sementes da erva plantago (*Plantago ovata*) é um dos componentes de vários produtos comerciais contra a constipação. A casca do psílio contém um muciloide hidrofílico que sofre fermentação significativa no intestino grosso e aumenta a massa bacteriana do colo. A dose habitual é de 2,5-4 g (1-3 colheres de sopa em 250 mL de suco de frutas), que pode ser aumentada até obter o efeito desejado. Também existem várias celulosas semissintéticas —, p. ex., *metilcelulose* e a resina hidrofílica *policarbofila cálcica*, um polímero da resina ácida acrílica. Esses compostos pouco fermentáveis absorvem água e aumentam o volume fecal. O extrato de malte, um extrato obtido de grãos de cevada é outro produto formador de volume, administrado por via oral. A distensão abdominal (timpanismo) é o efeito adverso mais comum dos produtos contendo fibras solúveis (talvez devido à fermentação colônica), mas, em geral, diminui com o tempo.

## AGENTES OSMOTICAMENTE ATIVOS

**SOLUÇÕES ELETROLÍTICAS DE POLIETILENOGLICOL.** Os polietilenoglicóis de cadeia longa (PEG; massa molecular de ~ 3.350 Da) não são bem absorvidos e retém água em virtude da sua natureza altamente osmótica. Quando usadas em grande volume, as soluções aquosas dos PEG com eletrólitos provocam catarse eficaz e substituíram o fosfato de sódio oral como a preparação mais utilizada para limpeza do colo antes de procedimentos radiológicos, cirúrgicos e endoscópicos.

Em geral, 240 mL dessa solução são ingeridos a cada 10 min até consumir o total de 4 L ou que o efluente retal seja límpido. Para evitar a passagem de íons por meio da parede intestinal, essas preparações contêm uma mistura isotônica de sulfato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e cloreto de potássio. A atividade osmótica das moléculas do PEG retém mais água e a concentração eletrolítica assegura pouca ou nenhuma transferência iônica. Hoje, existe uma preparação em pó de polietilenoglicol 3.350 disponível para o



tratamento a curto prazo (até 2 semanas) da constipação ocasional. A dose habitual é de 17 g do pó por dia, diluídos em 250 mL de água.

**LAXANTES SALINOS.** Os laxantes que contêm cátions magnésio ou ânions fosfato geralmente são conhecidos como *laxantes salinos*: sulfato de magnésio, hidróxido de magnésio, citrato de magnésio ou fosfato de sódio. Aparentemente, a ação catártica desses fármacos resulta da retenção de água mediada osmoticamente, que então estimula a peristalse. Outros mecanismos podem contribuir para seus efeitos, inclusive a produção de mediadores inflamatórios.

Os laxantes que contêm magnésio podem estimular a liberação de colecistocinina, que resulta no acúmulo intraluminal de líquidos e eletrólitos e aumenta a motilidade intestinal. Para cada mEq adicional de  $Mg^{2+}$  no lúmen intestinal, o peso fecal aumenta ~ 7 g. A dose habitual dos sais de magnésio contém 40-120 mEq de  $Mg^{2+}$  e forma 300-600 mL de fezes em 6 h.

Os sais de fosfato são mais bem absorvidos que os compostos à base de magnésio, razão pela qual precisam ser administrados em doses maiores para induzir catarse. A forma de fosfato de sódio utilizada mais comumente é a solução oral ou os comprimidos orais. O FDA determinou que só produtos sujeitos a prescrição devem ser disponíveis para este propósito. Para diminuir a possibilidade de nefropatias agudas por fosfato, os fosfatos orais devem ser evitados em pacientes sob risco (idosos, pacientes com patologias intestinais ou disfunções renais conhecidas, pacientes sob tratamento com inibidores de ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina ou AINEs) e o regime de duas doses deve ser fracionada uniformemente, sendo a primeira ingerida na noite prévia ao exame e a segunda iniciada 3-5 h antes do exame. A ingestão adequada de líquidos (1-3 L) é essencial a todos os esquemas orais de fosfato de sódio usados na preparação do colo.

As preparações contendo magnésio e fosfato devem ser administradas com cautela ou evitadas em pacientes com insuficiência renal, doença cardíaca ou distúrbios eletrolíticos preexistentes e nos pacientes sob tratamento com diuréticos. Os pacientes que ingerem mais de 45 mL de

fosfato de sódio por via oral, conforme é prescrito para a preparação intestinal, podem ter distúrbios eletrolíticos que os tornam suscetíveis a desenvolver sinais e sintomas de desidratação, insuficiência renal, acidose metabólica e tetania associada à hipocalcemia e podem mesmo evoluir para o óbito naqueles mais vulneráveis.

**AÇÚCARES E ALCOÓIS INDIGERÍVEIS.** A *lactulose* é um dissacarídeo sintético formado por galactose e frutose, que resiste à atividade das dissacaridases intestinais. Esse e outros açúcares não absorvíveis como o *sorbitol* e o *manitol* são hidrolisados no intestino grosso em ácidos graxos de cadeia curta, que estimulam a motilidade propulsora do colo por **atraírem osmoticamente a água para o lúmen intestinal.** **O sorbitol e a lactulose são igualmente eficazes no tratamento da constipação causada pelos opioides e pela vincristina; da constipação dos idosos e da constipação crônica idiopática.** Esses açúcares estão disponíveis em soluções a 70%, que devem ser administradas em doses de 15-30 mL à noite, com aumentos das doses até 60 mL/dia em doses fracionadas, de acordo com a necessidade. O início dos efeitos pode demorar 24-48 h depois da primeira dose. Desconforto ou distensão abdominal e flatulência são relativamente comuns, mas em geral regredem com a manutenção do uso.

**A lactulose também é utilizada para tratar encefalopatia hepática.** Os pacientes com doença hepática grave têm menos capacidade de decompor a amônia formada no intestino grosso, onde ela é produzida pelo metabolismo bacteriano da ureia fecal. A queda do pH intraluminal que acompanha a hidrólise dos ácidos graxos de cadeia curta no intestino grosso resulta na “aprisionamento” da amônia por sua conversão em íon amônio polar. Somado ao aumento do trânsito colônico, esse tratamento reduz significativamente os níveis de amônia circulante. Nesses casos, o objetivo terapêutico é administrar quantidades suficientes de lactulose (geralmente 20-30 g 3-4 vezes/dia) para produzir 2 ou 3 evacuações moles por dia, com pH entre 5 e 5,5.

## **AGENTES UMECTANTES E EMOLIENTES FECAIS**

Os *sais de docusato* são surfactantes aniônicos que reduzem a tensão superficial das fezes com o objetivo de facilitar a mistura das substâncias aquosas e gordurosas, amolecer as fezes e permitir a evacuação mais fácil. Esses compostos também estimulam a secreção intestinal de líquidos e eletrólitos (possivelmente por aumentar o nível de AMPc na mucosa) e alterar a permeabilidade da mucosa intestinal. O *docusato sódico* (sulfossuccinato de dioctil sódico) e o *docusato cálcico* (sulfossuccinato de dioctil cálcico) estão disponíveis em várias preparações. Apesar do seu uso generalizado, esses fármacos têm eficácia questionável ou nula na maioria dos casos de constipação.

O *óleo mineral* é uma mistura de hidrocarbonetos alifáticos retirados da vaselina. O óleo é indigerível e absorvido apenas em pequenas quantidades. Quando o óleo mineral é administrado por via oral durante 2 ou 3 dias, ele penetra e amacia as fezes, podendo interferir na reabsorção da água. Os efeitos adversos do óleo mineral impedem sua utilização regular e incluem: interferência na absorção de substâncias lipossolúveis (como as vitaminas); desenvolvimento de reações de corpo estranho na mucosa intestinal e em outros tecidos; e vazamento do óleo pelo esfíncter anal. Complicações raras como pneumonite lipoídica decorrente da aspiração também podem ocorrer, razão pela qual o óleo mineral “pesado” não deve ser ingerido ao deitar e o óleo mineral “leve” (tópico) jamais deve ser administrado por via oral.

## LAXANTES ESTIMULANTES (IRRITANTES)

Os laxantes estimulantes exercem efeitos diretos nos enterócitos, nos neurônios intestinais e na musculatura lisa do TGI. Esses fármacos provavelmente induzem inflamação branda e limitada dos intestinos delgado e grosso, o que promove o acúmulo de água e eletrólitos e estimula a motilidade intestinal. Nesse grupo, estão incluídos os derivados do *difenilmetano*, as *antraquinonas* e o *ácido ricinoleico*.

**DERIVADOS DO DIFENILMETANO.** O *bisacodil* é comercializado como comprimido regular e de revestimento entérico e como supositório para aplicação retal. A dose oral diária habitual do bisacodil é de 10-15 mg para adultos e 5-10 mg para crianças de 6-12 anos. A ativação do

fármaco depende da hidrólise por esterases endógenas existentes no intestino, razão pela qual o efeito laxante de uma dose oral geralmente não começa antes de passadas 6 h. Os supositórios atuam em 30-60 min. Devido a possibilidade de provocar **disfunção atônica do colo**, o bisacodil não deve ser utilizado por mais de 10 dias consecutivos. O bisacodil é excretado principalmente nas fezes, mas ~ 5% são absorvidos e eliminados na urina como um glicuronídeo. Dosagens excessivas podem causar **catarse e déficits hidreletrolíticos**. Os difenilmetanos podem lesar a mucosa e desencadear uma resposta inflamatória nos intestinos delgado e grosso.

O **picossulfato** de sódio é um derivado do difenilmetano amplamente utilizado fora dos EUA. Esse composto é hidrolisado pelas bactérias do intestino grosso em sua forma ativa e, desse modo, atua localmente apenas no colo. As doses eficazes dos derivados do difenilmetano variam em até 4-8 vezes nos diversos pacientes. A **fenolftaleína** era um dos laxantes mais populares, mas foi retirada do mercado dos EUA em virtude da sua carcinogenicidade potencial. A **oxifenissatina** foi retirada porque causava hepatotoxicidade.

**LAXANTES ANTRAQUINÔNICOS.** Esses derivados das plantas como aloé, cáscara-sagrada e sene compartilham um núcleo antracênico tricíclico modificado por grupos hidroxila, metila ou carboxila para formar monoantronas como frângula e *rhein*. Para uso as monoantronas (irritantes da mucosa oral) são convertidas em formas mais inócuas diméricas (diantronas) ou glicosídicas. Esse processo é revertido pela ação bacteriana no colo para gerar as formas ativas.

O sene é obtida das folhas secas das vagens da *Cassia acutifolia* ou *Cassia angustifolia* e contém os glicosídeos diantrônicos do *rhein*, *senosídeos A* e *B*. A cáscara-sagrada é retirada da casca do espinheiro cerval e contém os glicosídeos *barbaloina* e *crisaloína*. A monoantrona sintética conhecida como *dantrona* foi retirada do mercado nos EUA suspeita de ser carcinogênica. Além disso, **todos os produtos com aloé e cáscara-sagrada vendidos como laxantes foram classificados em “não reconhecidos como seguros e eficazes, para uso livre” pelo FDA**, devido a falta de informações científicas sobre o potencial de

carcinogenicidade. Embora esses componentes possam continuar sendo comercializados sem prescrição nos EUA, legalmente não podem ser indicados como laxantes. Esse posicionamento é prudente sob o aspecto médico, mas pode provocar saudade dos tempos passados, em Joyceans\*, que recordam que a *cáscara-sagrada*, *the sacred bar*, funcionou bem para Leopold Bloom, em Dublin, em 16 de junho de 1904:

*“Midway, his last resistance yielding, he allowed his bowels to ease themselves quietly as he read, reading still patiently that slight constipation of yesterday quite gone. Hope its not too big to bring on piles again. No, just right. So. Ah! Costive one tabloid of cascara sagrada. Life might be so.” (Joyce, 1922).*

**ÓLEO DE RÍCINO.** Usado desde o Egito antigo, o **óleo de rícino é derivado das sementes da mamona (*Ricinus communis*)**. O óleo de rícino é fonte de uma proteína extremamente tóxica, a *ricina*, assim como o óleo (basicamente triglicerídeo do ácido ricinoleico). Sob ação das lipases do intestino delgado, o triglicerídeo é hidrolisado em glicerol e ácido ricinoleico, que **atua principalmente no intestino delgado estimulando a secreção de líquidos e eletrólitos e acelerando o trânsito intestinal**. Quando é ingerido em jejum, volumes de apenas 4 mL do óleo de rícino podem ter efeito laxante em 1-3 h; contudo, a dose habitual para obter um efeito catártico varia de 15-60 mL para adultos. **Em virtude de seu gosto desagradável e seus efeitos tóxicos potenciais no epitélio intestinal e nos neurônios entéricos, o óleo de rícino raramente é recomendado hoje.**

## **AGENTES PROCINÉTICOS E OUTROS FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO**

O termo procinético geralmente é reservado para os fármacos que aumentam o trânsito GI por meio da interação com receptores específicos envolvidos na regulação da motilidade.

O potente agonista dos receptores 5-HT<sub>4</sub> prucaloprida, pode ser útil no tratamento da constipação crônica. O misoprostol, um análogo sintético das prostaglandinas utilizado principalmente para evitar úlceras gástricas

causadas pelo uso de AINEs (Capítulos 34 e 45). As prostaglandinas podem estimular as contrações do intestino grosso, principalmente do colo descendente, o que pode explicar a diarreia que limita a utilização do misoprostol como gastroprotetor, mas pode ser útil em pacientes com constipação intratável. A colchicina, um inibidor da formação dos microtúbulos usado no tratamento da gota (Capítulo 34), também é eficaz contra a constipação, mas sua toxicidade tem limitado sua utilização generalizada. Recentemente, foi mostrado que a neurotrofina 3 (NT-3) é eficaz em melhorar a frequência e a consistência das fezes, por mecanismo desconhecido.

A *lubiprostona* é um prostanóide ativador de canais de  $\text{Cl}^-$  que parece fixar-se aos receptores  $\text{EP}_4$  ligados a ativação da adenilato-ciclase e aumenta a condutância apical ao  $\text{Cl}^-$ . A lubiprostona promove a secreção de líquido rico em cloretos melhorando, assim, a consistência das fezes e aumentando a frequência por ativar a motilidade reflexamente. A dose de  $8\mu\text{g}$  2 vezes/dia é eficaz na SCI-C, embora doses maiores ( $24\mu\text{g}$ , 2 vezes/dia) sejam usadas na constipação crônica. Os efeitos adversos da lubiprostona incluem náuseas, cefaleia, diarreia, reações alérgicas e dispneia.

Outra classe de fármaco secretor é representada pelo linacotida, um peptídeo de 14 aminoácidos agonista da guanilatociclase C que estimula secreção e motilidade. Esse fármaco se mostra promissor no tratamento da SCI-C e constipação crônica. Os efeitos adversos incluem gás, dor abdominal e diarreia.

## CONSTIPAÇÃO CAUSADA POR OPIOIDES

Os opioides causam constipação grave. Laxantes e estratégias na dieta são, com frequência, ineficazes no controle da constipação pelos opioides. Uma estratégia promissora é a prevenção da constipação causada pelo opioide com antagonistas de receptor opioide- $\mu$  que atuem na periferia (MOR), origem específica da constipação, sem limitar a analgesia produzida por ação central. A metilnaltrexona um antagonista MOR restrito a periferia, foi aprovada para o tratamento da constipação causada pelos opioides. Em rastreamentos multicêntricos a

administração de metilnaltrexona (0,15-0,3 mg/kg) em dias alternados durante duas semanas promoveu movimentos intestinais em 50% dos pacientes, comparado com 8-15% dos pacientes tratados com placebo. Outro antagonista MOR, alvimopan (0,5-1 mg 2 vezes/dia durante 6 semanas) aumentou os movimentos intestinais espontâneos e amenizou outros sintomas da constipação induzida por opioides sem comprometer a analgesia.

## ÍLEO PÓS-CIRÚRGICO

Por íleo pós-cirúrgico entende-se a intolerância a alimentação oral e a obstrução não mecânica do intestino que ocorre depois de cirurgias abdominal e não abdominal. A patogenia é complexa, sendo a associação da ativação de reflexos inibidores neuronais envolvendo receptores MOR e a ativação de mecanismos inflamatórios locais que diminuem a contratilidade do músculo liso. Essa condição é agravada pelos opioides que são a base da analgesia pós-cirúrgica. Os fármacos procinéticos têm pouco efeito nesta condição, mas recentemente, dois novos fármacos foram introduzidos visando reduzir o tempo de recuperação GI pós-cirúrgico.

O *alvimopan* é um antagonista do receptor opioide- $\mu$  limitado a periferia, ativo por via oral, aprovado para indicações pós-cirúrgicas limitadas (12 mg antes da cirurgia e então 1 vez/dia durante 7 dias ou até a alta hospitalar, não excedendo a 15 doses no total). A metilnaltrexona (ver anteriormente) é aprovada pelo FDA para o tratamento da constipação induzida por opioides em pacientes que recebem cuidados paliativos quando o tratamento com laxantes não é suficiente. O dexpantenol é o álcool do ácido pantotênico (vitamina B<sub>5</sub>). É um congênere do ácido pantotênico, precursor da coenzima A, que serve de cofator na síntese de ACh pela colina acetiltransferase. Foi proposto que atua aumentando a síntese de ACh, que é o principal transmissor excitatório do intestino. O dexpantenol é injetado imediatamente após grandes cirurgias abdominais para minimizar a ocorrência do íleo paralítico. Usado por via intramuscular (200-500 mg) imediatamente e então 2 h após e a cada 6 h até que a situação se resolva. Pode causar leve hipotensão e dispneia, bem como irritação local.



## ENEMAS E SUPOSITÓRIOS

Os enemas são empregados como medida isolada ou como coadjuvante dos esquemas de preparação intestinal para esvaziar o colo distal ou o reto do material sólido retido. A distensão intestinal por qualquer meio estimula o reflexo da evacuação na maioria das pessoas e quase todos os tipos de enema, incluindo o soro fisiológico, podem exercer esse efeito. Os enemas especializados contêm substâncias adicionais osmoticamente ativas ou irritantes; entretanto, sua segurança e eficácia não foram avaliadas. Os enemas repetidos com soluções hipotônicas podem causar hiponatremia; enemas repetidos com soluções contendo fosfato de sódio podem causar hipocalcemia.

A glicerina é absorvida se usada por via oral, mas age como um agente higroscópico e lubrificante quando é aplicada por via retal. A retenção de água resultante estimula a peristalse e geralmente provoca uma evacuação em menos de 1 h. A glicerina deve ser usada apenas por via retal e é administrada em dose única diária, um supositório retal de 2-3 g, ou enema de 5-15 mL da solução a 80%. A glicerina retal pode causar desconforto, ardência ou hiperemia local e sangramento (mínimo). Outros supositórios contêm bicarbonato de sódio e bitartarato de potássio atuando por distensão retal para iniciar a defecação. Introduzido no reto, o supositório produz  $\text{CO}_2$  o que inicia o movimento intestinal em 5-30 min.

## FÁRMACOS ANTIDIARREICOS

**DIARREIA: PRINCÍPIOS GERAIS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA.** A investigação e o entendimento dos processos etiológicos responsáveis pela diarreia facilitam o tratamento eficaz. De uma perspectiva mecanística, a diarreia pode ser causada pela sobrecarga osmótica presente no intestino (resultante da retenção de água dentro do lúmen intestinal); pela secreção excessiva de eletrólitos e água no lúmen do órgão; pela exsudação de proteínas e líquidos presentes na mucosa; e pela alteração da motilidade intestinal resultando em aceleração do trânsito (e redução da absorção dos líquidos). Na maioria dos casos, vários processos são envolvidos

simultaneamente e resultam no aumento global do peso e do volume das fezes com elevação da porcentagem de água fecal.

Muitos pacientes com diarreia de início súbito têm doenças benignas e autolimitadas, que não necessitam de tratamento ou avaliação. Nos casos graves os riscos mais importantes são desidratação e distúrbios eletrolíticos. Por essa razão, a *terapia de reidratação oral* é uma medida essencial para os pacientes com doenças agudas e diarreia significativa. Essa terapia baseia-se no fato de que o cotransporte de água e eletrólitos ligados aos nutrientes permanece intacto no intestino delgado da maioria dos pacientes com diarreia aguda. A absorção de sódio e cloreto está relacionada com a captação de glicose pelos enterócitos; com isso, a água é transportada na mesma direção. Desse modo, as misturas balanceadas de glicose e eletrólitos em volumes proporcionais às perdas podem evitar a desidratação. Esse objetivo pode ser atendido por muitas fórmulas comerciais pré-misturadas com glicose e eletrólitos, ou pelas soluções fisiológicas à base de arroz.

O tratamento farmacológico da diarreia deve ser reservado para os pacientes com sintomas persistentes ou significativos. Em geral, os fármacos antidiarreicos inespecíficos não atuam no mecanismo fisiopatológico subjacente responsável pela diarreia. Vários desses antidiarreicos atuam por meio da diminuição da motilidade intestinal e devem ser evitados nas doenças diarreicas agudas causadas por microrganismos patogênicos, casos em que esses fármacos podem obscurecer o quadro clínico, retardar a eliminação dos microrganismos e aumentar o risco de invasão sistêmica pelos agentes infecciosos.

**FÁRMACOS HIGROSCÓPICOS E FORMADORES DO BOLO FECAL.** Os coloides ou os polímeros hidrofílicos e pouco fermentáveis como a *carboximetilcelulose* e a policarbofila cálcica absorvem água e aumentam o volume fecal (a policarbofila absorve 60 vezes sua massa em água). Em geral, são usados contra a constipação, mas são úteis, às vezes, em diarreia episódica aguda e em diarreias crônicas brandas em pacientes com IBS. Alguns desses agentes também podem ligar-se às toxinas bacterianas e aos sais biliares. As argilas como o *caulim* (silicato de alumínio hidratado) e outros silicatos como a *atalpugita* (dissilicato

de magnésio e alumínio) ligam-se avidamente à água e também fixam enterotoxinas. Entretanto, a fixação não é seletiva e pode envolver outros fármacos e nutrientes; por essa razão, esses fármacos devem ser evitados nas primeiras 2-3 h depois da ingestão de outros medicamentos. A mistura de caulim e pectina (um polissacarídeo vegetal) é um remédio popular de venda livre (sem prescrição), que pode proporcionar alívio sintomático na diarreia branda.

**SEQUESTRADORES DOS ÁCIDOS BILIARES.** A colestiramina, o colestipol e o colessevalam ligam-se de maneira eficaz aos ácidos biliares e a algumas toxinas bacterianas. A colestiramina é útil no tratamento da diarreia provocada pelos sais biliares, como ocorre nos pacientes que fizeram ressecção do íleo distal. Nesses pacientes, a concentração excessiva desses sais alcança o intestino grosso e estimula a secreção de água e eletrólitos. Os pacientes que fizeram ressecção ileal ampla (em geral mais de 100 cm) eventualmente desenvolvem deficiência de sais biliares, que pode causar esteatorreia em virtude da formação inadequada dos micélios necessários à absorção das gorduras. Nesses pacientes, o uso da colestiramina agrava a diarreia. Em pacientes com diarreia provocada pelos sais biliares, pode-se fazer uma tentativa com colestiramina na dose de 4 g da resina desidratada 4 vezes/dia. Se for eficaz, a dose pode ser reduzida com o objetivo de conseguir a frequência de evacuações desejada.

**BISMUTO.** Os compostos à base de bismuto são usados para tratar várias doenças e sintomas GI embora seu mecanismo de ação permaneça mal compreendido. O subsalicilato de bismuto é uma preparação de venda livre formado por bismuto trivalente e salicilato suspensos em uma mistura de silicato de magnésio e alumínio. No pH baixo do estômago, o subsalicilato de bismuto reage com o ácido clorídrico e forma oxicloreto de bismuto e ácido salicílico. Embora 99% do bismuto, inalterado e não absorvido, saia com as fezes, o salicilato é absorvido pelo estômago e pelo intestino delgado. Por essa razão, a bula do produto contém a mesma advertência com relação a síndrome de Reye como os demais salicilatos.

O bismuto parece produzir efeitos antissecretórios, anti-inflamatórios e antimicrobianos. As náuseas e as cólicas abdominais também são aliviadas pelo bismuto. A argila presente em alguns produtos e formulações genéricas também pode ter efeitos benéficos adicionais na diarreia, mas isso não está comprovado. O subsalicilato de bismuto utilizado é usado para a profilaxia e o tratamento da diarreia dos viajantes, mas também é eficaz em outros tipos de diarreia transitória e na gastrenterite aguda. Hoje a indicação antibacteriana mais comum desse fármaco é para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* (Capítulo 45). A dose recomendada de subsalicilato de bismuto (30 mL da solução em concentração padronizada, ou 2 comprimidos) contém praticamente as mesmas quantidades de bismuto e salicilato (262 mg de cada). Para controlar a indigestão, as náuseas ou a diarreia, a dose é repetida a cada 30-60 min de acordo com a necessidade, até 8 doses por dia. As fezes escuras (algumas vezes confundidas com melena) e a coloração negra da língua associadas aos compostos de bismuto são causadas pelo sulfeto de bismuto formado por uma reação entre o fármaco e os sulfetos bacterianos presentes no trato GI.

**PROBIÓTICOS.** O trato GI contém ampla flora comensal necessária para a saúde. Alterações no equilíbrio ou composição desta flora são responsáveis pelas diarreias associadas ao uso de antibióticos e possivelmente outras doenças. Preparações probióticas contendo uma variedade de cepas bacterianas mostraram algum grau de benefício nas diarreias agudas, diarreias associadas a antibióticos e diarreias infecciosas, mas a maioria dos estudos clínicos foi pequena e por isso as conclusões são limitadas.

## FÁRMACOS ANTISSECRETÓRIOS E SUPRESSORES DA MOTILIDADE

**OPIOIDES.** Os opioides continuam sendo amplamente usados no tratamento da diarreia. Esses fármacos atuam por vários mecanismos diferentes, que são mediados principalmente pelos receptores opioides  $\mu$  ou  $\delta$  presentes nos nervos entéricos, nas células epiteliais e nos músculos (Capítulo 18). Esses mecanismos incluem alterações da motilidade intestinal (receptores

$\mu$ ), da secreção intestinal (receptores  $\delta$ ) ou da absorção (receptores  $\mu$  e  $\delta$ ). Os antidiarreicos utilizados comumente como **difenoxilato, difenoxina e loperamida**, atuam principalmente *via* receptores opioides  $\mu$  periféricos e são preferíveis aos opioides que entram no SNC.

**Loperamida.** A loperamida, com atividade MOR, é um antidiarreico ativo por via oral. O fármaco é 40-50 vezes mais potente que a morfina como agente antidiarreico e pouco penetra no SNC. A loperamida aumenta os tempos de trânsito no intestino delgado e do trajeto da boca ao ceco. A loperamida também aumenta o tônus do esfíncter anal. Além disso, **apresenta atividade antissecretora contra a toxina da cólera e alguns tipos de toxina da *Escherichia coli***, possivelmente por atuar nos receptores ligados à proteína  $G_i$  e impedir a estimulação da adenilato-ciclase pelas toxinas.

A loperamida é de venda livre e está disponível em cápsulas, solução e comprimidos mastigáveis. O fármaco atua rapidamente depois da administração oral e os níveis plasmáticos máximos são atingidos em 3-5 h. A meia-vida da loperamida é de  $\sim 11$  h e sofre extensa biotransformação hepática. A dose usual para os adultos é de 4 mg inicialmente, seguida de 2 mg a cada evacuação diarreica subsequente, até a dose diária total de 16 mg. Se não houver melhora clínica da diarreia aguda em 48 h, o uso da loperamida deve ser suspenso. As doses diárias máximas recomendadas para crianças são: 3 mg para crianças de 2-5 anos; 4 mg para pacientes de 6-8 anos; e 6 mg para crianças de 8-12 anos. A loperamida não é recomendada para crianças com menos de 2 anos de idade. **A loperamida é eficaz na diarreia dos viajantes quando utilizada isolada ou em combinação com antimicrobianos (trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol ou fluoroquinolona).** A loperamida também é usada como coadjuvante no tratamento de quase todos os tipos de doença diarreica crônica, com poucos efeitos adversos. Esse fármaco tem potencial baixo de abuso e é mais eficaz contra a diarreia que o difenoxilato. Entretanto, dosagem excessiva pode causar depressão do SNC (principalmente em crianças) e íleo paralítico. Nos pacientes com doença inflamatória intestinal ativa envolvendo o colo ([Capítulo 47](#)), a loperamida deve ser usada com

muita cautela ou evitada para prevenir o desenvolvimento de megacolo tóxico.

**Difenoxilato e difenoxina.** O difenoxilato e seu metabólito ativo difenoxina (ácido difenoxílico) são relacionados estruturalmente com a meperidina. Como antidiarreicos são um pouco mais potentes que a morfina. Ambos são amplamente absorvidos depois da administração oral e os níveis máximos são atingidos em 1-2 h. O difenoxilato é rapidamente desesterificado em difenoxina, que é eliminada com meia-vida de ~ 12 h. Ambos podem causar efeitos no SNC quando administrados em doses maiores (40-60 mg), razão pela qual tem potencial de abuso e/ou dependência. Esses fármacos estão disponíveis em preparações contendo doses pequenas (consideradas subterapêuticas) de atropina para desestimular o abuso e a ingestão intencional de doses excessivas: 25µg de sulfato de atropina por comprimido de 2,5 mg do cloridrato de difenoxilato, ou 1 mg do cloridrato de difenoxina. A dose habitual é de 2 comprimidos iniciais seguidos de 1 comprimido a cada 3-4 h sem exceder oito comprimidos por dia. Com o uso excessivo ou dosagem elevada, o paciente pode desenvolver constipação e, nos distúrbios inflamatórios do colo, megacolo tóxico. Em doses altas, esses fármacos causam efeitos no SNC e também efeitos anticolinérgicos provocados pela atropina (boca seca, borramento visual, etc.) (Capítulo 9).

**OUTROS OPIOIDES.** Utilizados no tratamento da diarreia incluem codeína (em doses de 30 mg, 3-4 vezes/dia) e compostos contendo ópio. O elixir paregórico (tintura canforada de ópio) contém o equivalente a 2 mg de morfina por 5 mL (0,4 mg/mL); a tintura desodorizada de ópio, que é 25 vezes mais potente, contém o equivalente a 50 mg de morfina por 5 mL (10 mg/mL). A dose antidiarreica da tintura de ópio para os adultos é de 0,6 mL (equivalente a 6 mg de morfina) 4 vezes/dia; a dose do elixir paregórico para os adultos é de 5-10 mL (equivalente a 2 ou 4 mg de morfina), 1-4 vezes/dia. O elixir paregórico é utilizado nas crianças na dose de 0,25-0,5 mL/kg (equivalente a 0,1-0,2 mg de morfina/kg), 1-4 vezes/dia.

As encefalinas são opioides endógenos que atuam como neurotransmissores entéricos importantes. Elas inibem a secreção

intestinal sem alterar a motilidade. A racecadotril (acetorfan), um inibidor dipeptídico da encefalinase, reforça os efeitos das encefalinas endógenas no receptor opioide  $\delta$  de forma a exercer um efeito antidiarreico.

**AGONISTAS DOS RECEPTORES  $\alpha_2$ -ADRENÉRGICOS.** Os agonistas dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos como a *clonidina* podem interagir com receptores específicos nos neurônios entéricos e nos enterócitos, estimulando, assim, a absorção e inibindo a secreção de líquidos e eletrólitos, aumentando o tempo de trânsito intestinal. Esses fármacos podem ser úteis para pacientes diabéticos com diarreia crônica.

Nesses pacientes tem sido utilizada clonidina oral (dose inicial de 0,1 mg 2 vezes/dia), mas a aplicação de uma preparação tópica (p. ex., 2 adesivos por semana) pode resultar em níveis plasmáticos mais estáveis do fármaco. A clonidina também tem sido útil aos pacientes com diarreia causada pela abstinência dos opioides. Efeitos adversos como hipotensão, depressão e sensação de fadiga podem limitar as doses usadas pelos pacientes suscetíveis.

**OCTREOTIDA E SOMATOSTATINA.** A octreotida ([Capítulo 43](#)) é um octapeptídeo análogo à somatostatina (SST), eficaz para inibir a diarreia secretora grave desencadeada pelos tumores secretores de hormônios do pâncreas e no trato GI.

A octreotida inibe a secreção hormonal de 5-HT e vários peptídeos GI. A maior utilidade da octreotida pode estar na “síndrome do *dumping*” observada em alguns pacientes submetidos a cirurgia gástrica com piloroplastia nos quais ela inibe a liberação dos hormônios, (desencadeada pela passagem rápida do alimento para dentro do intestino delgado), responsável pelos efeitos locais e sistêmicos aflitivos. A octreotida tem meia-vida de 1-2 h e é administrada por via subcutânea ou em injeções intravenosas na forma de bolo. O tratamento inicial padrão com octreotida usa doses de 50-100 $\mu$ g administradas por via subcutânea 2 ou 3 vezes/dia, com titulação até a dose máxima de 500 $\mu$ g 3/vezes/dia, de acordo com as respostas clínicas e bioquímicas. Também



há uma preparação de ação prolongada com acetato de octreotida encerrado em microesferas biodegradáveis para uso no tratamento das diarreias associadas aos tumores carcinoides e aos que secretam PIV, bem como para o tratamento da acromegalia ([Capítulo 38](#)). Essa preparação é injetada por via intramuscular 1 vez/mês na dose de 20 ou 30 mg. Os efeitos adversos da octreotida dependem da duração do tratamento náuseas transitórias, timpanismo ou dor no local das injeções no tratamento a curto prazo e cálculos biliares e hipoglicemia ou hiperglicemia no prolongado. Um análogo da SST de ação prolongada, lanreotida está disponível na Europa; outro, a vapreotida está em desenvolvimento. A SST também está disponível na Europa.

**Sangramento varicoso.** A SST e a octreotida são eficazes para reduzir o fluxo sanguíneo hepático, a pressão venosa hepática em cunha e o fluxo sanguíneo do sistema ázigo. Esses fármacos contraem as arteríolas esplâncnicas por ação direta na musculatura lisa vascular e por meio da inibição da liberação dos peptídeos que contribuem para a síndrome circulatória hiperdinâmica da hipertensão portal. A octreotida também pode atuar por meio do SNA. Em virtude da meia-vida curta da SST (1-2 min), ela pode ser administrada apenas por infusão intravenosa (infusão rápida de 250 µg, seguida de 250 µg a cada hora durante 5 dias). Dosagens mais altas (até 500 µg/h) são mais eficazes e podem ser usadas em pacientes que continuam sangrando com uso das doses menores. Para os pacientes com sangramentos varicosos, o tratamento com octreotida geralmente é iniciado enquanto eles esperam pela endoscopia.

**Dismotilidade intestinal.** A octreotida produz efeitos complexos e aparentemente conflitantes na motilidade GI, incluindo inibição da atividade motora do antro e do tônus do intestino grosso. Entretanto, a octreotida também pode induzir rapidamente a atividade da fase III do complexo motor migratório do intestino delgado e provoca contrações mais rápidas e duradouras que as que ocorrem espontaneamente. Estudos mostraram que a octreotida melhora alguns pacientes com esclerodermia e disfunção do intestino delgado.

**Pancreatite.** Ambos, SST e a octreotida, inibem a secreção pancreática e têm sido utilizadas para a profilaxia e o tratamento da pancreatite aguda. A justificativa para o uso desses fármacos é “deixar o pâncreas repousar” de modo a não agravar a inflamação pela produção continuada das enzimas proteolíticas, reduzir as pressões intraductais e atenuar a dor. A octreotida provavelmente é menos eficaz que a SST para essa indicação, porque ela pode aumentar a pressão do esfíncter de Oddi e talvez também exercer efeitos deletérios no fluxo sanguíneo pancreático.

### OUTROS FÁRMACOS

A berberina é um alcaloide vegetal que tem ações farmacológicas complexas, incluindo efeitos antimicrobianos, estimulação do fluxo biliar, inibição das taquiarritmias ventriculares e, possivelmente, efeitos antineoplásicos. A berberina é utilizada mais comumente na diarreia bacteriana e na cólera, mas também é eficaz aparentemente nas parasitoses intestinais. Em parte, o efeito antidiarreico pode estar relacionado com sua atividade antimicrobiana, assim como com a capacidade de inibir a contração dos músculos lisos e retardar o trânsito intestinal por antagonismo dos efeitos da ACh (por mecanismos competitivos e não competitivos) e bloquear a entrada do  $\text{Ca}^{2+}$  nas células. Além disso, a berberina inibe a secreção intestinal.

## SÍNDROME DO COLO IRRITÁVEL (SCI)

---

A SCI, que afeta até 15% da população dos EUA. Os pacientes podem queixar-se de vários sintomas, dos quais o mais característico é a dor abdominal recidivante associada a movimentação intestinal alterada. A SCI parece resultar de uma combinação variável de anormalidades das funções sensoriais e motoras viscerais, geralmente associadas a distúrbios significativos da afetividade. A anormalidade da função intestinal podem ser por constipação ou diarreia, ou ambas, em diferentes ocasiões. Evidências significativas sugerem um aumento específico da sensibilidade visceral (em vez de somática) aos estímulos nocivos bem como aos fisiológicos nessa síndrome.

Muitos pacientes podem ser tratados com restrições dietéticas e suplementação com fibras. Muito não. O tratamento dos sintomas intestinais (seja diarreia ou constipação) é basicamente sintomático e inespecífico usando os fármacos discutidos acima. Alguns estudos sugeriram a participação da serotonina com base na sua participação reconhecida na sensibilização dos neurônios nociceptivos nos distúrbios inflamatórios. Isso levou ao desenvolvimento de moduladores específicos desses receptores, como o antagonista 5-HT<sub>3</sub>, alossetrona (Figura 46-2).

Uma classe de fármacos eficazes contra a SCI tem sido a dos antidepressivos tricíclicos (Capítulo 15), que podem ter propriedades neuromoduladoras e analgésicas independentes do seu efeito antidepressivo. Os antidepressivos tricíclicos têm uma longa história de eficácia comprovada no tratamento da dor visceral “funcional” crônica. As doses analgésicas eficazes desses fármacos (p. ex., 25-75 mg/dia de nortriptilina) são significativamente menores do que as necessárias para tratar a depressão. Embora geralmente não ocorram alterações do humor com essas doses, podem-se observar certa redução da ansiedade e normalização dos padrões do sono. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina têm menos efeitos adversos e têm sido recomendados especialmente para os pacientes com constipação funcional, porque podem aumentar os movimentos intestinais e até mesmo causar diarreia. Entretanto, esses, provavelmente, não são tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos no tratamento da dor visceral.

Os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos como a clonidina (Capítulo 12) também podem aumentar a distensibilidade visceral e atenuar a dor induzida pela distensão. O análogo da SST octreotida produz efeitos inibitórios seletivos nos nervos aferentes periféricos que se projetam do intestino à medula espinal dos seres humanos saudáveis; além disso, alguns estudos mostraram que esse fármaco atenua a percepção da distensão retal nos pacientes com SCI.

## ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT<sub>3</sub> ALOSSETRONA

O receptor 5-HT<sub>3</sub> participa da sensibilização dos neurônios sensoriais espinais, da sinalização vagal das náuseas e dos reflexos peristálticos. Os efeitos clínicos dos antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> incluem a redução global da contratilidade GI com diminuição do trânsito colônico e aumento da absorção dos líquidos. A alosetrona, um antagonista muito potente dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, foi retirada inicialmente do mercado norte-americano em virtude da incidência excepcionalmente alta (até 3 casos por 1.000) de colite isquêmica com necessidade de intervenção cirúrgica e até mesmo mortes de um pequeno número de pacientes. No entanto, o FDA voltou a liberar o uso desse fármaco para a SCI com predomínio de diarreia, por meio de um sistema de distribuição restrita. O fabricante exige um programa de prescrição, que inclui um médico certificado, orientação detalhada dos pacientes e um protocolo de consentimento esclarecido antes da dispensação do fármaco. A alosetrona é rapidamente absorvida pelo trato GI e a duração da sua ação (~ 10 h) é maior do que seria esperada com base em sua meia-vida de 1,5 h. O fármaco é biotransformado pelas CYP hepáticas e deve ser iniciado na dose de 1 mg/dia durante as primeiras 4 semanas, com aumentos da dose até o máximo de 1 mg 2 vezes/dia. Outros antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> disponíveis hoje nos EUA foram aprovados para o tratamento das náuseas e dos vômitos (ver adiante neste capítulo e no [Capítulo 13](#)).

## ANTIESPASMÓDICOS E OUTROS FÁRMACOS

---

Os **fármacos anticolinérgicos** (“espasmolíticos” ou “antiespasmódicos”) são usados comumente pelos pacientes com SCI. Nos EUA, os fármacos mais comuns desse grupo são os antagonistas inespecíficos dos receptores muscarínicos ([Capítulo 9](#)), que incluem as aminas terciárias diciclomina e hiosciamina e os compostos de amônio quaternário glicopirrolato e metescopolamina. A vantagem dos dois últimos fármacos é que eles pouco atravessam a barreira hematoencefálica e portanto causam riscos menores de efeitos adversos

neurológicos como tontura, sonolência e nervosismo. Em geral, esses fármacos são utilizados de acordo com a necessidade ou antes das refeições para evitar a dor e a urgência fecal, que ocorrem em alguns pacientes com SCI.

A diciclomina é administrada em doses inicial de 20 mg VO, a cada 6 h, aumentando para 40 mg a cada 6 h a menos que impedido pelos efeitos adversos. A hiosciamina está disponível para liberação imediata, como cápsulas orais, comprimidos, elixir e gotas e um *spray* não aerossol (todos são administrados como 0,125-0,25 mg a cada 4 h, de acordo com a necessidade) e uma preparação de liberação prolongada para uso oral (0,25-0,375 mg a cada 12 h, de acordo com a necessidade). O glicopirrolato está disponível como comprimido de liberação imediata; a dose é de 1-2 mg 2 ou 3 vezes/dia sem exceder 8 mg/dia. A metescopolamina está disponível em comprimidos de 2,5 mg e 5 mg e a dose é de 2,5 mg meia hora antes das refeições e 2,5-5 mg ao deitar.

**OUTROS FÁRMACOS.** O cimetrópio, um fármaco antimuscarínico, eficaz nos pacientes com SCI, não está disponível nos EUA. O brometo de otilônio é um sal de amônio quaternário com efeitos antimuscarínicos, que também parece bloquear os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  e os receptores  $\text{NK}_2$  da neurocinina; não está disponível nos EUA. O cloridrato de mebeverina é um derivado da hidroxibenzamida, que parece exercer um efeito direto nas células musculares lisas por bloqueio dos canais de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ . É utilizado fora dos EUA como antiespasmódico para pacientes com SCI.

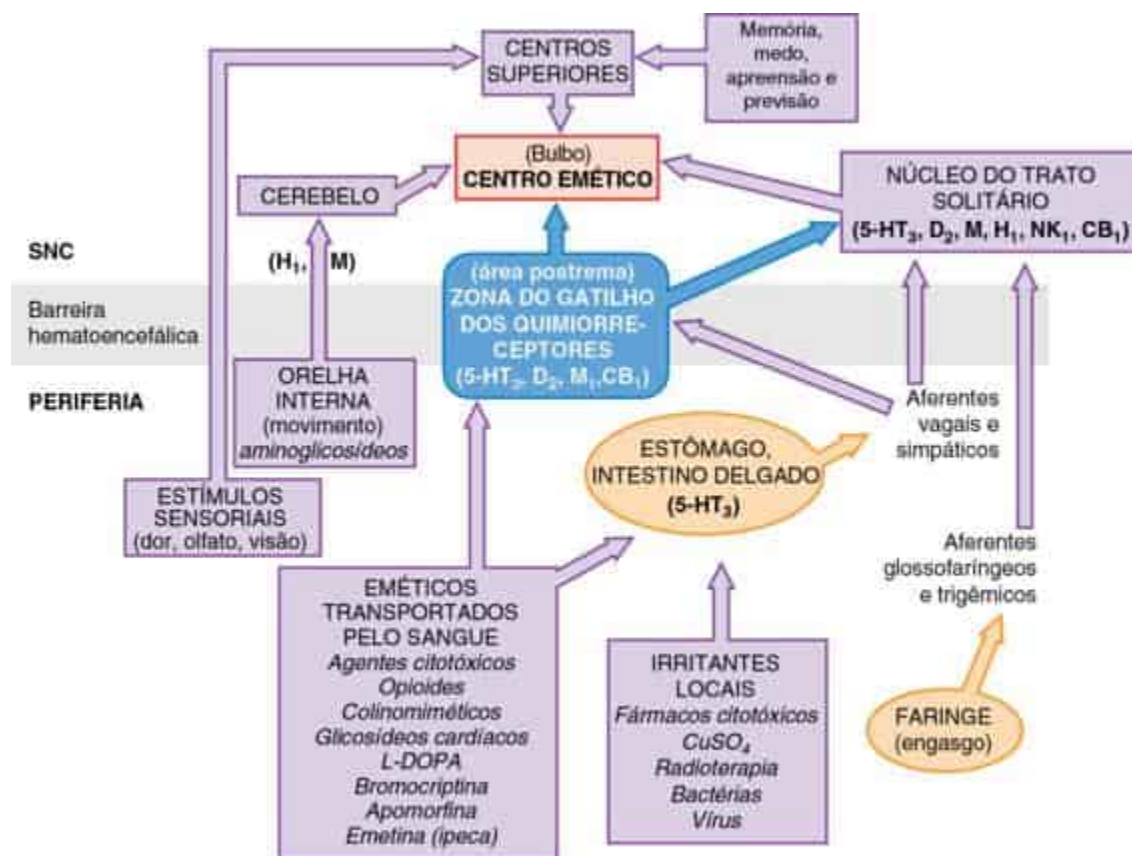
## AGENTES ANTIEMÉTICOS E ANTINAUSEANTES

---

### NÁUSEAS E VÔMITOS

Em geral, a ação de vomitar e a sensação de náusea que a acompanha são considerados reflexos protetores que ajudam a livrar o estômago e o intestino das substâncias tóxicas e impedir sua ingestão adicional. O vômito é um processo complexo coordenado por um centro do vômito

localizado na formação reticular lateral do tronco cerebral médio, próximo da zona de gatilho dos quimiorreceptores (ZDQ) na região postrema (RP), na base do quarto ventrículo e do núcleo do trato solitário (NTS). A inexistência da barreira hematencefálica permite que a ZDQ monitore constantemente o sangue e o líquido cefalorraquiano para detectar substâncias tóxicas e retransmitir informações ao centro do vômito, que provoca náuseas e vômitos. O centro do vômito também recebe as informações geradas no intestino, principalmente pelo nervo vago (via NTS), mas também dos nervos aferentes esplâncnicos via medula espinal. Dois outros estímulos importantes para o centro do vômito provêm do córtex cerebral (principalmente nas náuseas ou nos vômitos preventivos) e do aparelho vestibular (na cinetose). A ZDQ apresenta grandes quantidades de receptores para serotonina (5-HT<sub>3</sub>), dopamina (D<sub>2</sub>) e opioides, enquanto o NTS é rico em receptores para encefalina, histamina e ACh e também tem receptores 5-HT<sub>3</sub>. Vários desses neurotransmissores estão envolvidos nas náuseas e nos vômitos (Figura 46-4). Em geral, os antieméticos são classificados de acordo com os receptores predominantes nos quais provavelmente atuam (Quadro 46-4). Para o tratamento e a profilaxia das náuseas e dos vômitos associados à quimioterapia do câncer, vários antieméticos de diferentes classes farmacológicas podem ser usados simultaneamente (Quadro 46-5).



**Figura 46-4** Visão dos estímulos eméticos sob a ótica do farmacologista. Inúmeras vias de sinalização transmitem estímulos da periferia ao centro emético. Os estimulantes dessas vias estão em *itálico*. Essas vias envolvem neurotransmissores específicos e seus receptores (**negrito**). Os receptores ilustrados são para dopamina (D<sub>2</sub>), acetilcolina (muscarínicos, M), histamina (H<sub>1</sub>), canabinoides (CB<sub>1</sub>), substância P (NK<sub>1</sub>) e 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>). Alguns desses receptores também podem mediar a sinalização no centro emético.

#### QUADRO 46-4

#### Classificação geral dos fármacos antieméticos

CLASSE DO ANTIEMÉTICO	EXEMPLOS	TIPO DE VÔMITOS EM QUE É MAIS EFICAZ
Antagonistas do receptor 5-HT <sub>3</sub> <sup>a</sup>	Ondansetrona	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas
Antagonistas dos receptores	Metoclopramida <sup>b</sup>	Vômitos induzidos por substâncias



dopaminérgicos de ação central		citotóxicas
	Prometazina <sup>c</sup>	
Antagonistas do receptor H <sub>1</sub> da histamina	Ciclizina	Vestibular (cinetose)
Antagonistas dos receptores muscarínicos	Escopolamina (Hioscina)	Cinetose
Antagonistas do receptor da neurocinina	Aprepitanto	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas (vômitos tardios)
Agonistas dos receptores canabinóides	Dronabinol, nabilona	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas

<sup>a</sup>Os fármacos mais eficazes para o tratamento das náuseas e dos vômitos induzidos pela quimioterapia são os antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> e a metoclopramida. Além da sua utilização isolada, esses fármacos, em geral, são associados a outros fármacos para ampliar a eficácia e reduzir a incidência dos efeitos adversos. Ver Quadro 46-5.

<sup>b</sup>Também tem alguma atividade nos receptores 5-HT<sub>3</sub>.

<sup>c</sup>Também tem algumas atividades anti-histamínicas e anticolinérgicas.

## QUADRO 46-5

### Fármacos antieméticos na quimioterapia contra o câncer<sup>a</sup>

#### Risco de êmese BAIXO:

##### Pré-quimioterapia

- Dexametasona
- Metoclopramida ± difenidramina
- Proclorperazina ± lorazepam

##### Pós-quimioterapia (Êmese tardia)

- Nenhum

#### Risco de êmese MODERADO

##### Pré-quimioterapia

- Antagonista de 5-HT<sub>3</sub> + dexametasona
- Antagonista de 5-HT<sub>3</sub> + dexametasona + aprepitanto

##### Pós-quimioterapia (Êmese tardia)

- Aprepitanto (dias 2 e 3)
- Dexametasona ou antagonista de 5-HT<sub>3</sub> (dias 2 e 3 ou 4)
- Aprepitanto (dias 2 e 3, se usado na pré-químio) ± dexametasona (dias 2 a 4) ± Lorazepam (dias 2 a 4)

### Risco de êmese ALTO

#### Pré-quimioterapia

- Antagonista de 5-HT<sub>3</sub> + dexametasona + aprepitanto ± lorazepam

#### Pós-quimioterapia (Êmese tardia)

- Dexametasona + aprepitanto
- Dexametasona (dias 2 a 4) + aprepitanto (dias 2 e 3) ± lorazepam (dias 2 a 4)

5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina).

<sup>a</sup>Recomendações específicas e dosagens são ajustadas ao paciente e ao regime quimioterápico. Para informações atualizadas consulte o *site* National Cancer Institute (Cancer Topics: Nausea and Vomiting).

Alguns pacientes se beneficiam dos canabinóides (dronabinol e nabilona) ± um fenotiazínico ou dexametasona. O pó de gengibre (*Zingiber officinale*) está sendo avaliado como antiemético.

## ANTAGONISTAS DO RECEPTOR 5-HT<sub>3</sub>

A **ondansetrona** é o protótipo desse grupo. Os antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (Quadro 46-6) são os fármacos mais **utilizados no tratamento dos vômitos causados pela quimioterapia**. Outros fármacos desse grupo são a **granisetrona**, a **dolasetrona**, a **palonossetrona** e a **tropisetrona** (não disponível nos EUA).

### QUADRO 46-6

#### Antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> para náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

FÁRMACO	NATUREZA QUÍMICA	INTERAÇÕES COM OS RECEPTORES	Meia-vida	DOSE (IV)
<b>Ondansetrona</b>	Derivado carbazol	Antagonista do 5-HT <sub>3</sub> e antagonista fraco do 5-HT <sub>4</sub>	3,9 h	0,15 mg/kg
<b>Granisetrona</b>	Indazol	Antagonista do 5-HT <sub>3</sub>	9-11,6 h	10 µg/kg
<b>Dolasetrona</b>	Molécula indol	Antagonista do 5-HT <sub>3</sub>	7-9 h	1,8 mg/kg
<b>Palonossetrona</b>	Isoquinolina	Antagonista do 5-HT <sub>3</sub> ; tem a maior afinidade pelo receptor do 5-HT <sub>3</sub> nesse grupo	40 h	0,25 mg

IV, intravenosa.

Os receptores 5-HT<sub>3</sub> estão presentes em várias estruturas críticas envolvidas nos vômitos, incluindo-se aferentes vagais, NTS (que recebem estímulos dos aferentes vagais) e a própria RP (Figura 46-4). A 5-HT é liberada pelas células enterocromafínicas do intestino delgado em resposta aos quimioterápicos e pode estimular os aferentes vagais (via receptores 5-HT<sub>3</sub>) a iniciar o reflexo do vômito. As concentrações mais altas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> no SNC são encontradas no NTS e na ZDQ e os antagonistas desses receptores também podem suprimir as náuseas e os vômitos por sua ação nesses locais.

**ADME.** Esses fármacos são bem absorvidos pelo trato GI. A ondansetrona é amplamente biotransformada no fígado pelas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 seguida de conjugação com glicuronídeo ou sulfato. Os pacientes com disfunção hepática têm depuração plasmática mais lenta e é recomendável efetuar algum ajuste da dosagem. A granisetrona também é biotransformada principalmente pelo fígado pela a família CYP3A. A dolasetrona é convertida rapidamente pela carbonil redutase plasmática em seu metabólito ativo hidrodolasetrona. Parte desse composto sofre biotransformação adicional pela CYP2D6 e pela CYP3A4 no fígado, enquanto ~ 33% é excretado sem alterações na urina. A palonosetrona é biotransformada principalmente pela CYP2D6 e excretada na urina em suas formas metabolizada e inalterada em proporções praticamente iguais. Os efeitos antieméticos desses fármacos persistem depois do seu desaparecimento da circulação, sugerindo sua interação persistente com os receptores. De fato, todos esses fármacos podem ser eficazes administrados em dose única diária.

**Uso terapêutico.** Esses fármacos são mais eficazes para o tratamento das náuseas induzidas pela quimioterapia e das náuseas secundárias à irradiação do abdome superior. Também são eficazes no tratamento da hiperêmese gestacional e, em menor grau, no controle das náuseas pós-operatórias, mas são ineficazes na cinetose. Ao contrário dos outros fármacos desse grupo, a palonosetrona também pode ser útil nos vômitos tardios, talvez refletindo sua meia-vida longa. Os fármacos

desse grupo estão disponíveis em comprimidos, solução oral e preparações intravenosas. Para os pacientes em tratamento quimioterápico contra o câncer, esses fármacos podem ser administrados em dose intravenosa única (Quadro 46-6) infundida durante 15 min, começando 30 min antes da quimioterapia, ou em 2-3 doses fracionadas, das quais a primeira geralmente é administrada 30 min antes e as doses seguintes a intervalos variados depois da quimioterapia. Esses fármacos também podem ser administrados por via intramuscular (somente a ondansetrona) ou via oral. A granisetrona é disponibilizada em uma formulação transdermal que é aplicada 24-48 h antes da quimioterapia e perdura por até 7 dias.

*Efeitos adversos.* Em geral, esses fármacos são muito bem tolerados e os efeitos adversos mais comuns são constipação ou diarreia, cefaleia e tontura.

## ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA DOPAMINA

As fenotiazinas como a proclorperazina, a tietilperazina (interrompida nos EUA) e a clorpromazina (Capítulo 16) estão entre os agentes antinauseantes e antieméticos de “indicação geral” utilizados mais comumente. Seu mecanismo de ação principal é o antagonismo aos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> na ZDQ. As fenotiazinas não são uniformemente eficazes nos vômitos induzidos pela quimioterapia do câncer, mas elas exercem atividades anti-histamínicas e anticolinérgicas, úteis em outros tipos de náuseas como a da cinetose.

## ANTI-HISTAMÍNICOS

Os antagonistas dos receptores histamínicos H<sub>1</sub> são úteis, principalmente, na cinetose e nos vômitos pós-operatórios, atuando nos nervos aferentes vestibulares e no tronco cerebral. Ciclizina, hidroxizina, prometazina e difenidramina são alguns exemplos desse grupo de fármacos. A ciclizina exerce efeito adicional anticolinérgico, que podem ser úteis aos pacientes com câncer no abdome. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver o Capítulo 32.

## AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

O antagonista dos receptores muscarínicos utilizado mais comumente é a *escopolamina* (hioscina), que pode ser injetada na forma de bromidrato, mas, em geral, é administrada como base livre na forma de adesivo transdérmico. Sua principal utilidade é a profilaxia e o tratamento da cinetose, com alguma atividade nas náuseas e nos vômitos pós-operatórios. Em geral, os anticolinérgicos não são eficazes no tratamento das náuseas induzidas pela quimioterapia.

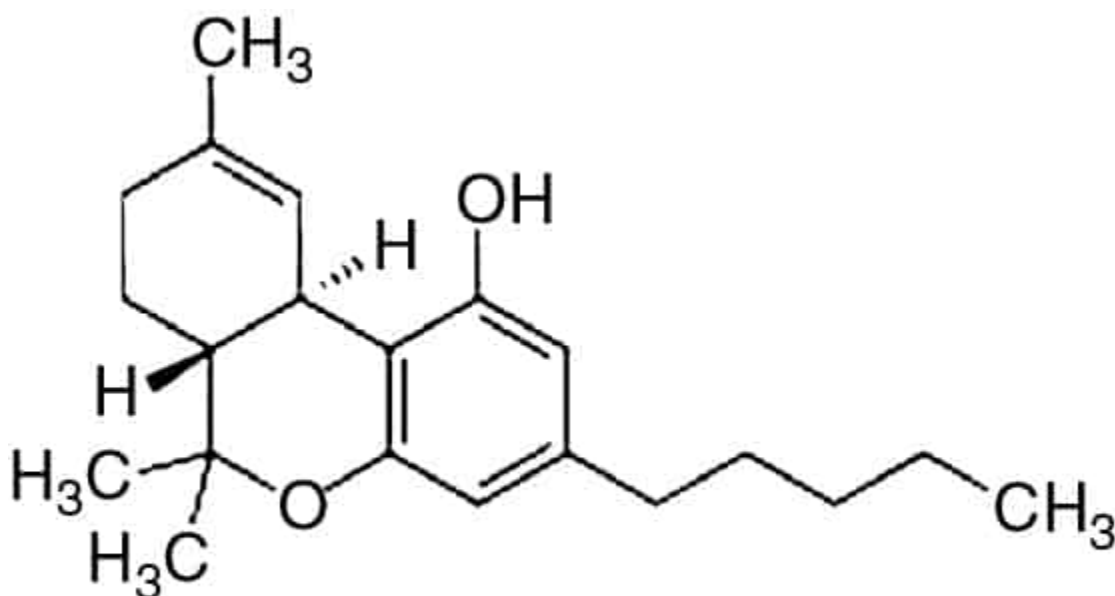
## ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA SUBSTÂNCIA P

As náuseas e a êmese associadas a cisplatina (Capítulo 61) têm dois componentes: uma fase aguda que é experimentada universalmente (em 24 h após a quimioterapia) e uma fase tardia que afeta só alguns pacientes (nos dias 2-5). Os antagonistas de receptor 5-HT<sub>3</sub> não são muito eficazes contra a êmese tardia. Os antagonistas dos receptores NK<sub>1</sub> da substância P, como o aprepitanto (e sua preparação precursora, fosaprepitanto), têm efeito antiemético nas náuseas tardias e melhoram a eficácia dos regimes antieméticos-padrão em pacientes que recebem sessões múltiplas de quimioterapia.

Após absorção, o aprepitanto se liga extensamente às proteínas plasmáticas (> 95%); é biotransformado, primariamente pela CYP3A4 hepática e é excretado nas fezes; a meia-vida é de 9-13 h. O aprepitanto tem o potencial de reagir com outros substratos CYP3A4, sendo necessário reajustar as dosagens dos outros fármacos, incluindo dexametasona, metilprednisolona (cuja dose pode necessitar ser reduzida em 50%) e varfarina. O aprepitanto é contraindicado em pacientes que recebem cisaprida ou pimozida, nos quais se detectou prolongamento do segmento QT com risco à vida. O aprepitanto é apresentado em cápsulas de 40, 80 e 125 mg e é administrado por três dias em conjunto com a quimioterapia altamente emetogênica, mais o antagonista de 5-HT<sub>3</sub> e um corticosteroide. A dosagem recomendada para adulto é de 125 mg administrado 1 h antes da quimioterapia no primeiro dia, seguido de 80 mg 1 vez/dia, na manhã dos dias 2 e 3 do regime de tratamento.

## CANABINOIDES

O **dronabinol** ( $\Delta$ -9-tetraidrocanabinol) é um canabinoide natural que pode ser sintetizado ou extraído da maconha (*Cannabis sativa*). O mecanismo exato da ação antiemética do dronabinol é desconhecido, mas é provável que esteja relacionado com a estimulação dos receptores canabinoides do subtipo CB<sub>1</sub> nos neurônios e ao redor do ZDQ (Figura 46-4).



DRONABINOL

**ADME.** O dronabinol é um composto altamente lipossolúvel e absorvido rapidamente depois da administração oral; o início da ação ocorre em 1 h e os níveis máximos são atingidos em 2-4 h. É amplamente biotransformado na primeira passagem pelo fígado e tem biodisponibilidade sistêmica baixa depois da administração de uma única dose (apenas 10-20%). O principal metabólito ativo é o 11-OH- $\delta$ -9-tetraidrocanabinol. Os metabólitos são excretados principalmente por via biliar-fecal e apenas 10-15% são excretados na urina. O dronabinol e seus metabólitos ligam-se amplamente (> 95%) às proteínas plasmáticas. Em vista desse volume de distribuição amplo, uma única dose do dronabinol pode resultar em níveis detectáveis dos metabólitos por várias semanas.

**Uso terapêutico.** O dronabinol é um fármaco profilático útil para os pacientes que estão fazendo quimioterapia contra o câncer, quando os outros antieméticos são ineficazes. Além disso, pode estimular o apetite e tem sido útil para os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e anorexia. Como antiemético, o dronabinol é administrado na dose inicial de 5 mg/m<sup>2</sup> ingerida 1-3 h antes da quimioterapia e, em seguida, a cada 2-4 h até completar o total de 4 a 6 doses. Se isso não for suficiente, aumentos progressivos da dose podem ser efetuados até chegar a 15 mg/m<sup>2</sup> por dose. Para as demais indicações, a dose inicial habitual é de 2,5 mg 2 vezes/dia, que pode ser titulado até o máximo de 20 mg/dia.

**Efeitos adversos.** O dronabinol exerce efeitos complexos no SNC, incluindo hiperatividade simpatomimética central, que pode causar palpitações, taquicardia, vasodilatação, hipotensão e congestão conjuntival (olhos injetados). A supervisão do paciente é necessária porque os “baratos” semelhantes aos produzidos pela maconha (p. ex., euforia, sonolência, desinteresse, tontura, ansiedade, nervosismo, pânico etc.) podem ocorrer, assim como efeitos mais perturbadores, como reações paranoides e distúrbios do raciocínio. Depois da interrupção repentina do tratamento com dronabinol, pode haver uma síndrome de abstinência (irritabilidade, insônia e agitação). Em vista da grande afinidade pelas proteínas plasmáticas, o dronabinol pode deslocar outros fármacos ligados às proteínas, razão pela qual pode ser necessário ajustar suas doses. O dronabinol deve ser prescrito com muito cuidado aos pacientes com história de uso abusivo de drogas (álcool ou outras), porque ele também pode ser utilizado abusivamente nesses casos.

A **nabilona** é um canabinoide sintético com modo de ação similar ao do dronabinol.

**ADME.** A nabilona é altamente lipossolúvel e rapidamente absorvida após administração oral; o início da ação ocorre em 1 h e a concentração máxima é alcançada em 2 h. Sua meia-vida é ~ 2 h e a dos metabólitos 35 h. Os metabólitos são excretados primariamente por via biliar-fecal (60%) e só ~ 25% na urina.



**Usos terapêuticos.** A nabilona é útil na profilaxia do vômito de pacientes sob quimioterapia anticâncer, quando outros antieméticos não são eficazes. Uma dose (1-2 mg) pode ser administrada na noite da véspera da quimioterapia; a dosagem usual inicia-se 1-3 h antes do tratamento e então a cada 8-12 h durante o curso da quimioterapia e por mais 2 dias após seu encerramento.

**Efeitos adversos.** São amplamente similares aos do dronabinol com ação significativa no SNC em mais de 10% dos pacientes. Efeitos cardiovasculares, GI e outros também são comuns e, junto com as ações no SNC, limitam a utilidade deste fármaco.

### GLICOCORTICOIDES E ANTI-INFLAMATÓRIOS

Os glicocorticoides como a dexametasona podem ser coadjuvantes úteis (Quadro 46-5) no tratamento das náuseas dos pacientes com câncer generalizado, possivelmente porque suprimem a inflamação peritumoral e a produção das prostaglandinas. Um mecanismo semelhante foi sugerido para explicar os efeitos benéficos dos AINEs nas náuseas e nos vômitos induzidos pela radioterapia sistêmica. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver [Capítulos 34 e 42](#).

### BENZODIAZEPINAS

Intrinsecamente, as benzodiazepinas como o lorazepam e o alprazolam não são antieméticos muito eficazes, mas seus efeitos sedativos, amnésicos e ansiolíticos podem ser úteis para reduzir o componente antecipatório das náuseas e dos vômitos desses pacientes. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver [Capítulo 17](#).

### SOLUÇÕES DE CARBOIDRATOS FOSFORADAS

Soluções aquosas de glicose, frutose e ácido fosfórico, de venda livre, estão disponíveis para aliviar as náuseas. O mecanismo de ação não está estabelecido.

## FÁRMACOS USADOS EM DIVERSOS DISTÚRBIOS GASTRINTestinais

---

## PANCREATITE CRÔNICA E ESTEATORREIA

**ENZIMAS PANCREÁTICAS.** A pancreatite crônica é uma síndrome debilitante que causa sinais e sintomas decorrentes da perda das funções glandulares (endócrina e exócrina) e da inflamação (dor). Os objetivos do tratamento farmacológico são evitar a má absorção e aliviar a dor.

*Preparações enzimáticas.* Enzimas pancreáticas são prescritas com base no conteúdo de lipase. Somente a pancrelipase está licenciada no EUA. Os produtos com pancrelipase contêm várias quantidades de lipase, protease e amilase e assim não podem ser intercambiados.

*Tratamento de reposição para má absorção.* A má absorção de gordura (esteatorreia) e a má digestão das proteínas ocorrem quando o pâncreas perde mais de 90% da sua capacidade de produzir enzimas digestivas. A diarreia e a má absorção resultantes podem ser razoavelmente corrigidas se forem liberadas 30.000 unidades USP de lipase pancreática no duodeno em um período de 4 h, durante e depois das refeições. Como alternativa, pode-se titular a dose pelo teor de gordura da dieta, pois são necessárias ~ 8.000 unidades USP de atividade da lipase para cada 17 g de gordura dietética. As preparações de enzimas pancreáticas disponíveis contêm até 20.000 unidades de lipase e 76.000 unidades de protease e a dose típica da pancrelipase é de 1-3 cápsulas junto ou logo antes das refeições. A perda da amilase pancreática não causa problemas significativos porque existem outras fontes dessa enzima (p. ex., glândulas salivares).

*Enzimas para tratamento da dor.* Dor é outro sintoma fundamental da pancreatite crônica. As razões para seu tratamento com enzimas pancreáticas baseiam-se no princípio da inibição por retroalimentação negativa do pâncreas, em virtude da presença das proteases duodenais. A liberação de colecistocinina (CCK), principal secretagogo das enzimas pancreáticas, é desencadeada pelo peptídeo monitor da liberação da CCK no duodeno, que normalmente é desnaturado pela tripsina pancreática. Na pancreatite crônica, a deficiência de tripsina resulta na ativação persistente desse peptídeo e na liberação exagerada de CCK, que parece causar a dor pancreática em virtude da estimulação contínua da secreção das enzimas pancreáticas e da elevação da pressão dentro

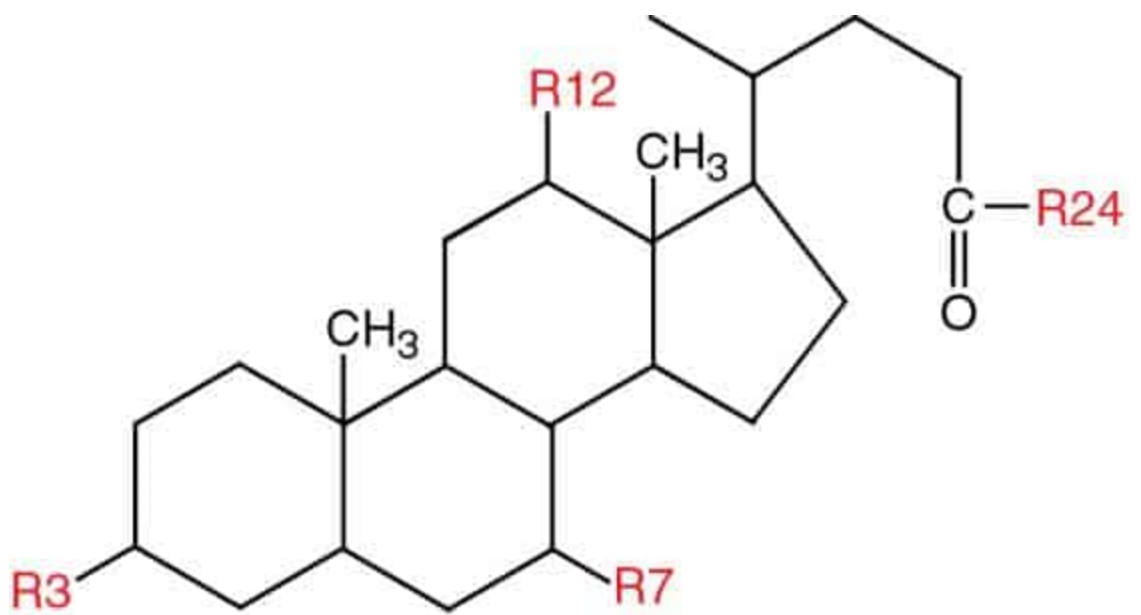
dos ductos. Por essa razão, a liberação de proteases ativas no duodeno (que pode ser conseguida confiavelmente apenas com as preparações não revestidas) é importante para a interrupção desse ciclo. Embora a reposição enzimática esteja firmemente incorporada ao tratamento da pancreatite dolorosa, as evidências que apóiam essa prática são no mínimo questionáveis.

Em geral, as preparações de enzimas pancreáticas são muito bem toleradas pelos pacientes. Os pacientes com fibrose cística podem desenvolver hiperuricosúria e também existem relatos de má absorção de folato e ferro.

## ÁCIDOS BILIARES

---

Os ácidos biliares e seus conjugados são sintetizados a partir do colesterol no fígado. Os ácidos biliares estimulam o fluxo da bile, inibem por retroalimentação a síntese do colesterol, promovem a excreção intestinal de colesterol e facilitam a dispersão e a absorção dos lipídeos e das vitaminas lipossolúveis. Depois da secreção nas vias biliares, os ácidos biliares são reabsorvidos em grande parte (95%) no intestino, retornam ao fígado e são secretados novamente na bile (circulação êntero-hepática). Ácido cólico, ácido quenodesoxicólico e ácido desoxicólico constituem 95% dos ácidos biliares, enquanto os ácidos litocólico e ursodesoxicólico são componentes menores. Os ácidos biliares são encontrados principalmente na forma de conjugados com glicina e taurina, cujos sais são conhecidos como *sais biliares*. O ácido ursodesoxicólico (AUDC; ursodiol) (Figura 46-5) é um ácido biliar hidrofílico desidroxilado formado pela epimerização do ácido biliar quenodesoxicólico (AQDC; quenodiol) no intestino pelas bactérias intestinais. Quando administrados por via oral, os ácidos biliares litolíticos, como o quenodiol e o ursodiol, alteraram as concentrações relativas dos ácidos biliares, diminuem a secreção lipídica biliar e reduzem o teor de colesterol da bile, de forma que se torne menos litogênica. O ursodiol também pode ter efeitos citoprotetores nos hepatócitos e efeitos no sistema imune, que explicam parte dos seus efeitos benéficos nas doenças hepáticas colestáticas.



Ácido biliar	R3	R7	R12	R24
Ácido cólico	-OH	-OH	-OH	Glicina (75%) Taurina (24%) -OH (<1%)
Ácido quenodesoxicólico	-OH	-OH	-H	
Ácido desoxicólico	-OH	-H	-OH	
Ácido litocólico	-SO <sub>2</sub> <sup>-</sup> / -OH	-H	-H	
Ácido ursodesoxicólico	-OH	-OH	-H	

**Figura 46-5** Principais ácidos biliares dos adultos.

## FÁRMACOS ANTIFLATULENTOS

“Gases” é uma queixa GI comum e relativamente vaga, usada para descrever não apenas a flatulência e a eructação, como também o timpanismo (distensão) ou a sensação de plenitude. As preparações fitoterápicas e outros remédios de venda livre são muito populares. A *dimeticona*, que é a mistura de polímeros de siloxano estabilizados com dióxido de silício é um líquido inerte, atóxico e insolúvel. Em vista de sua capacidade de colapsar bolhas formando uma fina camada em sua superfície, esse fármaco é um agente antiespumante eficaz, não está claro se isso produz algum resultado terapêutico no trato GI. A

dimeticona está disponível em comprimidos mastigáveis, pérolas ('cápsulas' preenchidas com líquido), suspensões e tiras desintegradoras orais, seja isoladamente ou em combinação com outros fármacos de venda livre, incluindo antiácidos e outros digestivos. A dose habitual para os adultos é de 40-25 mg 4 vezes/dia. Carvão ativado pode ser usado só ou em associação com dimeticona, mas seu benefício não foi demonstrado conclusivamente. Uma preparação de  $\alpha$ -galactosidase de venda livre está disponível para reduzir gases de feijões cozidos.

## SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

---

### AGONISTAS DE RECEPTOR GLP-2

**Teduglutida** é um análogo com 33 aminoácidos do GLP aprovado para o tratamento da síndrome do intestino curto. As injeções de teduglutida são administradas via SC uma vez ao dia para ajudar a melhorar a absorção intestinal de nutrientes e reduzir a necessidade de complemento parenteral. Os efeitos adversos incluem dor abdominal, náuseas, cefaleia e sintomas tipo gripe. A teduglutida pode causar efeitos adversos graves incluindo câncer do intestino, bloqueio intestinal e inflamação da vesícula biliar ou pâncreas. A teduglutida tem o *status* de fármaco órfão.

---

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte ***As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman***, 12ª edição.

\* N. de R.T. Pedindo desculpas antecipadas pela ousadia de tentar traduzir James Joyce, o texto fica mais ou menos assim: “A meio caminho, submisso a sua última resistência, ele permitiu a seus intestinos aliviarem-se calmamente enquanto ele lia, lendo ainda resignado de que a leve constipação de ontem se fora. Espero que não seja tão grande para causar hemorroidas de novo. Não, só alívio. Assim está bem. Ah! Constipado em comprimido de cáscara sagrada. A vida pode ser assim.” (Joyce, 1922).

## Capítulo 47

### Tratamento farmacológico da doença inflamatória intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) é um espectro de distúrbios inflamatórios intestinais idiopáticos crônicos. A DII causa sintomas GI significativos, como diarreia, dor abdominal, sangramento, anemia e emagrecimento. Por convenção, a DII é classificada em dois subtipos principais: colite ulcerativa e doença de Crohn. A primeira caracteriza-se por inflamação confluenta da mucosa do intestino grosso, que se estende desde o orifício anal por extensões variáveis em direção aos segmentos proximais (p. ex., proctite, colite do lado esquerdo, ou pancolite). A doença de Crohn é caracterizada por inflamação transmural de qualquer segmento do trato GI, mas na maioria dos casos afeta a região adjacente à valva ileocecal. Nessa doença, a inflamação não é necessariamente confluenta e, em geral, deixa “áreas preservadas” de mucosa relativamente normal. A natureza transmural da inflamação pode causar fibrose e estenoses ou a formação de fístulas.

**PATOGENIA DA DII.** A doença de Crohn e a colite ulcerativa são distúrbios inflamatórios idiopáticos crônicos do trato GI; a Figura 47-1 apresenta um resumo dos fenômenos patogénéticos propostos e os locais potenciais de intervenção terapêutica. A doença de Crohn e a colite ulcerativa resultam de mecanismos patogénéticos distintos. Histologicamente, as lesões transmurais da doença de Crohn mostram infiltração maciça de linfócitos e macrófagos, formação de granulomas e fibrose da submucosa, enquanto as lesões superficiais da colite ulcerativa apresentam infiltrados linfocíticos e neutrofílicos. Nos segmentos intestinais afetados pela doença de Crohn, o perfil das citocinas inclui níveis elevados de interleucina (IL)-12, IL-23, interferon  $\gamma$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ou seja, achados característicos dos processos inflamatórios mediados pelos linfócitos auxiliares T1 ( $T_H1$ ). Em contrapartida, a resposta inflamatória observada na colite ulcerativa é muito semelhante às reações mediadas pelos linfócitos  $T_H2$ . O entendimento do processo inflamatório evoluiu com a descrição das células reguladoras T e das células pró-inflamatórias  $T_H17$ , uma nova população de células T que expressa receptores IL-23 como marcador de superfície e produz, entre outros, as citocinas pró-inflamatórias IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26. As células  $T_H17$  parecem desempenhar um papel importante na inflamação intestinal, particularmente na doença de Crohn.

### Fármacos comumente usados no tratamento da doença inflamatória intestinal



GRUPO/Fármaco	DOENÇA DE CROHN					COLITE ULCERATIVA			
	DOENÇA EM ATIVIDADE			MANUTENÇÃO		DOENÇA EM ATIVIDADE			MANUTENÇÃO
	Branda a moderada	Moderada a grave	Fístula	Remissão clínica	Remissão cirúrgica	Colite distal	Branda a moderada	Moderada a grave	
<b>Mesalazina</b>									
Enema	<sup>a</sup>	—	—	—	—	+	<sup>a,b</sup>	—	+
Oral	+	—	—	+/-	<sup>c</sup>	+	+	—	+
<b>Antibióticos</b> (metronidazol, ciprofloxacino, outros)	+	+	+	?	<sup>c</sup>	—	—	—	<sup>c</sup>
<b>Corticosteroides</b>									
Enema, espuma, supositório	<sup>a</sup>	—	—	—	+	<sup>b</sup>	—	—	—
Oral	+	+	—	—	—	+	+	+	—
Intravenosos	—	+	—	—	—	<sup>d</sup>	—	+	—
<b>Imunomoduladores</b>									
6-MP/AZA	—	+	+	+	<sup>c</sup>	<sup>d</sup>	—	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>
Metotrexato	—	?	?	?	?	—	—	—	—
Ciclosporina	—	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	—	—	<sup>d</sup>	—	<sup>d</sup>	—
<b>Modificadores da resposta biológica</b>									
Infliximabe	<sup>d</sup>	+	+	<sup>c</sup>	?	+	—	+	?
Adalimumabe	+	+	+	+	?	?	?	?	?
Certolizumabe pegol	+	+	?	+	?	?	?	+	?
Natalizumabe	—	+	?	+	?	?	?	?	?

<sup>a</sup>Doença limitada ao colo distal.

<sup>b</sup>Como tratamento auxiliar.

<sup>c</sup>Alguns dados apoiam o uso; permanece controverso.

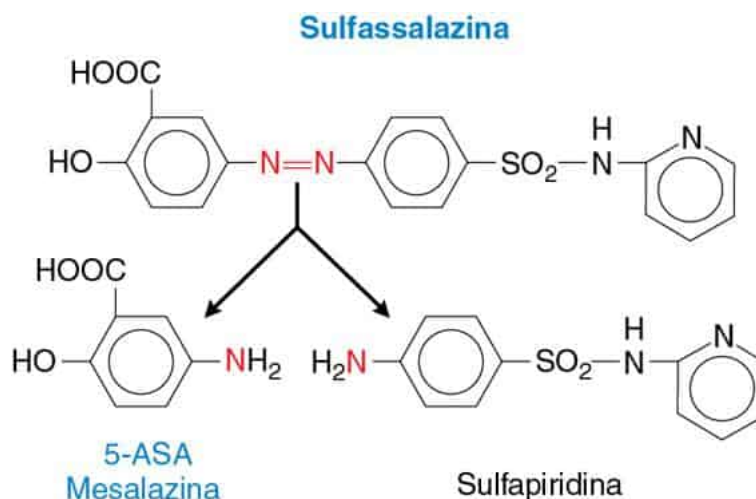
<sup>d</sup>Pacientes selecionados.

6-MP, 6-mercaptopurina; AZA, azatioprina.

Fonte: Sands, BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118(2 Suppl 1): S68-S82. table 1, pg S71. Com autorização de Elsevier. Copyright © Elsevier.)

## TRATAMENTOS À BASE DE MESALAZINA (5-ASA)

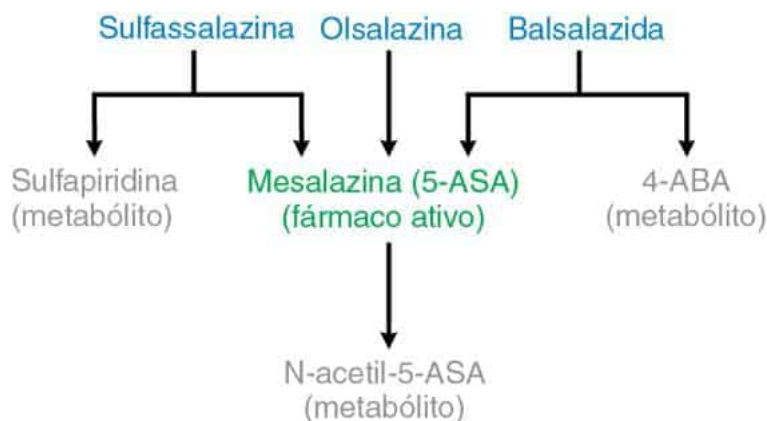
O tratamento de primeira linha para a colite ulcerativa moderada, geralmente, inclui mesalazina (mesalamina, ácido 5-aminossalicílico ou 5-ASA). O arquétipo desse grupo de fármacos é a sulfassalazina, que consiste na 5-ASA ligado à sulfapiridina por uma ponte azo (Figura 47-2).



**Figura 47-2** Geração da mesalazina do pró-fármaco sulfassalazina. Os átomos de N vermelhos indicam a ligação diazo, que é clivada para formar a molécula ativa.

**MECANISMO DE AÇÃO E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS.** A sulfassalazina é um pró-fármaco oral que libera 5-ASA de forma eficaz no trato GI distal. A ligação azo da sulfassalazina impede a absorção no estômago e no intestino delgado e os componentes individuais não ficam disponíveis para absorção, até que as bactérias do intestino grosso quebrem essa ligação. A 5-ASA é a molécula terapêutica, com pouca ou nenhuma contribuição da sulfapiridina. Ainda que a 5-ASA seja um salicilato, seu efeito terapêutico não parece se relacionar com a inibição da ciclooxigenase; de fato, os AINEs tradicionais podem até agravar a DII. Alguns locais potenciais de ação (efeitos na função imune e na inflamação) foram demonstrados *in vitro* para a sulfassalazina ou a mesalazina (inibição da produção da IL-1 e do TFN- $\alpha$ ; inibição da via de lipoxigenase; eliminação dos radicais livres e oxidantes; e inibição do NF- $\kappa$ B, um fator de transcrição fundamental à produção dos mediadores inflamatórios), mas um mecanismo de ação específico não foi identificado.

Embora inative terapeuticamente, a sulfapiridina causa vários dos efeitos adversos observados nos pacientes tratados com sulfassalazina. Para preservar o efeito terapêutico da 5-ASA sem que ocorram os efeitos adversos da sulfapiridina, vários compostos de 5-ASA de segunda geração foram desenvolvidos (Figuras 47-2, 47-3 e 47-4). Esses fármacos são divididos em dois grupos: *pró-fármacos* e *compostos revestidos*. Os pró-fármacos contêm a mesma ponte azo presente na sulfassalazina, mas substituem a sulfapiridina ligada por uma outra molécula 5-ASA (*olsalazina*) ou um composto inerte (*balsalazida*). As abordagens alternativas utilizam uma preparação de liberação retardada ou revestimento sensível ao pH. A mesalazina de liberação retardada é liberada ao longo de todo o intestino delgado e colo, enquanto a mesalazina pH-sensível é liberada no íleo terminal e no intestino grosso. Essas diferenças nas áreas de liberação dos fármacos têm implicações terapêuticas potenciais.



**Figura 47-3** Destino metabólico das diferentes preparações orais da mesalazina (5-ASA).



**Figura 47-4** Áreas de liberação da mesalazina (5-ASA) no trato GI das diferentes preparações orais.

A sulfassalazina oral é eficaz nos pacientes com colite ulcerativa branda a moderada e produz índices de resposta de 60-80%. A dose habitual é de 4 g/dia ingeridos em quatro doses fracionadas junto com os alimentos; para evitar efeitos adversos a dose aumenta gradualmente a partir da dose inicial de 500 mg 2 vezes. Podem ser usadas doses de até 6 g/dia, mas elas aumentam a incidência dos efeitos adversos. Para pacientes com colite grave, a sulfassalazina tem utilidade menos evidente, mesmo que geralmente seja acrescentada como coadjuvante a glicocorticoides sistêmicos. A sulfassalazina desempenha uma função útil na profilaxia das recidivas depois que o paciente estiver em remissão. Em virtude da ausência dos efeitos adversos dependentes da dose da sulfapiridina, as formulações mais modernas podem ser utilizadas para administrar doses maiores de mesalazina, com alguma melhora do controle da doença. As doses habituais utilizadas para tratar a doença em atividade são 800 mg 3 vezes/dia da preparação de liberação retardada, e 1 g 4 vezes/dia da preparação de revestimento sensível ao pH. Doses menores são administradas para manutenção (p. ex., 800 mg/dia da preparação de liberação retardada). A eficácia das preparações de 5-ASA (p. ex., sulfassalazina) na doença de Crohn é menos contundente, e as experiências controladas demonstraram, no máximo, benefícios moderados. A segunda geração de pró-fármacos 5-ASA (p. ex., olsalazina e balsalazida) não produzem efeitos significativos na doença de Crohn do intestino delgado.

As preparações tópicas em suspensão de mesalazina em supositórios de matriz de cera ou enema de suspensão são eficazes na proctite e colite ulcerativa distal, respectivamente. Nesses casos, esses fármacos parecem ser superiores à *hidrocortisona* tópica, com índices de resposta entre 75-90%. Os enemas de mesalazina (4 g/60 mL) devem ser aplicados ao deitar e retidos por no mínimo 8 h; o supositório (500 mg) deve ser usado 2-3 vezes/dia, com a recomendação de que sejam retidos por no mínimo 3 h. A resposta ao tratamento tópico com mesalazina pode ocorrer no decorrer de 3-21 dias; contudo, a duração habitual do tratamento varia de 3-6 semanas. Quando o paciente tiver entrado em remissão, doses menores são utilizadas para a manutenção.

**ADME.** Entre 20-30% da dose administrada de sulfassalazina oral são absorvidos no intestino delgado. Grande parte é captada pelo fígado e excretada sem alterações na bile; o restante (~ 10%) é excretado inalterado na urina. Os 70% remanescentes chegam ao colo onde, se for clivado completamente pelas enzimas bacterianas, forma 400 mg de mesalazina por grama do composto original. A partir daí, cada componente da sulfassalazina segue vias metabólicas diferentes. A sulfapiridina é absorvida rapidamente pelo intestino grosso e é amplamente biotransformada no fígado, incluindo acetilação e hidroxilação, conjugação com ácido glicurônico e excretada na urina. O fenótipo acetilador do paciente determina os níveis plasmáticos da sulfapiridina e a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos; os acetiladores rápidos têm níveis sistêmicos menores e desenvolvem menos efeitos adversos. Somente 25% da mesalazina são absorvidos pelo intestino grosso e a maior parte é excretada nas fezes. A pequena quantidade absorvida é acetilada na parede da mucosa intestinal e no fígado e, em seguida, excretada na urina. Por essa razão, as concentrações intraluminais da mesalazina podem ser muito altas (~ 1.500 µg/mL).

O revestimento sensível ao pH limita a absorção da 5-ASA no estômago e no intestino delgado. A farmacocinética da preparação de liberação retardada é um pouco diferente. Os microgrânulos revestidos por etilcelulose são liberados no trato GI alto sob a forma de pequenas unidades de liberação prolongada de mesalazina. A mesalazina acetilada pode ser detectada na circulação dentro de 1 h após a ingestão, indicando que houve alguma absorção rápida, mas alguns microgrânulos intactos também podem ser encontrados no

intestino grosso. Como é liberada no intestino delgado, uma fração maior da preparação de liberação retardada é absorvida para a circulação sistêmica, em comparação com outras preparações à base de 5-ASA.

**EFEITOS ADVERSOS.** Os efeitos adversos da sulfassalazina ocorrem em 10-45% dos pacientes com colite ulcerativa e estão relacionados principalmente com a molécula de sulfa. Alguns desses efeitos são dependentes da dose, incluindo cefaleia, náuseas e fadiga. Essas reações podem ser atenuadas pela administração às refeições, ou pela redução da dose. As reações alérgicas são erupções, febre, síndrome de Stevens-Johnson, hepatite, pneumonite, anemia hemolítica e supressão da medula óssea. A sulfassalazina reduz reversivelmente o número e a motilidade dos espermatozoides, mas não compromete a fertilidade feminina. A sulfassalazina inibe a absorção intestinal do folato e, por essa razão, ele geralmente é administrado junto com a sulfassalazina. Em geral, as preparações mais modernas de mesalazina são bem toleradas. Cefaleia, dispepsia e erupção cutânea são os mais comuns. A diarreia parece ser particularmente comum com a olsalazina (ocorre em 10-20% dos pacientes tratados). Embora seja rara, a nefrotoxicidade é a principal preocupação. A mesalazina foi associada à nefrite intersticial e a função renal deve ser monitorada em todos os pacientes tratados com esses fármacos. A sulfassalazina e seus metabólitos atravessam a placenta, mas não se demonstrou efeitos nocivos ao feto. As novas formulações parecem também ser seguras na gravidez.

## GLICOCORTICOIDES

---

Os efeitos dos glicocorticoides na resposta inflamatória são numerosos ([Capítulos 38 e 42](#)). Os glicocorticoides são indicados para os casos moderados a graves de DII.

As respostas de determinado paciente com DII aos glicocorticoides podem ser subdivididas em três grupos gerais:

- *Pacientes que respondem aos glicocorticoides* apresentam melhora clínica dentro de 1-2 semanas e permanecem em remissão à medida que as doses são reduzidas e o tratamento finalmente é suspenso.
- *Pacientes dependentes de glicocorticoides* respondem aos glicocorticoides, mas ocorre recaída dos sintomas à medida que as doses são reduzidas.
- *Pacientes refratários aos glicocorticoides* não melhoram, mesmo com o tratamento prolongado e doses altas.

Em torno de 40% dos pacientes são sensíveis aos glicocorticoides, 30-40% apresentam apenas respostas parciais ou se tornam dependentes e 15-20% não respondem ao tratamento com glicocorticoides. Às vezes, os glicocorticoides são usados por longos períodos para controlar os sintomas dos pacientes dependentes de corticoides. Entretanto, se os pacientes não respondem aos esteroides com remissão prolongada (i.e., a doença recidiva), deve-se considerar imediatamente o uso de tratamentos alternativos incluindo imunossuppressores e terapia anti-TFN $\alpha$ . Os glicocorticoides são ineficazes na manutenção da remissão da colite ulcerativa ou da doença de Crohn.

As doses iniciais na DII são de 40-60 mg/dia de prednisona ou equivalente; em geral, as doses maiores não são mais eficazes. A dose do glicocorticoide usada pelos pacientes com DII é reduzida progressivamente ao longo de algumas semanas ou meses. Devem ser envidados esforços no sentido de minimizar a duração do tratamento com esteroide. Os glicocorticoides induzem remissões na maioria dos pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn. A maioria dos pacientes melhora significativamente 5 dias após o início do tratamento; outros necessitam de tratamento por várias semanas antes de ocorrer remissão. Para os casos mais graves, glicocorticoides como a metilprednisolona ou a hidrocortisona são administrados por via intravenosa. Alguns especialistas acreditam que a *corticotrofina* (ACTH) seja mais eficaz nos pacientes que ainda não utilizaram qualquer tipo de esteroide.

Os enemas de glicocorticoide são eficazes principalmente nos pacientes cuja doença se limita ao reto e ao colo esquerdo. A hidrocortisona está disponível para enema de retenção (100 mg/60 mL) e a dose habitual é de um enema de 60 mL à noite durante 2-3 semanas. Os pacientes com doença distal geralmente melhoram em 3-7 dias. A absorção, embora seja menor do que com as preparações orais, ainda é significativa (até 50-75%). A hidrocortisona também pode ser administrada uma ou duas vezes por dia na forma de suspensão espumosa a 10%, que libera 80 mg de hidrocortisona por aplicação; essa formulação pode ser útil aos pacientes com áreas muito curtas de proctite distal e dificuldade de reter líquidos.

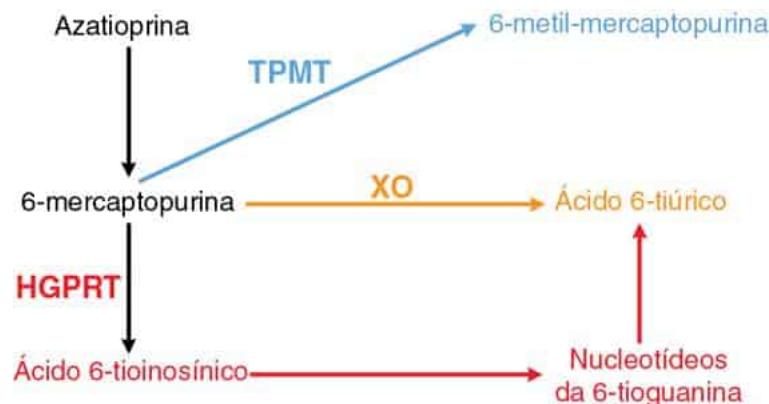
A *budesonida* é uma preparação de liberação entérica de esteroide sintético, utilizada no tratamento da doença de Crohn ileocecal. Sua finalidade é liberar esteroide em quantidades adequadas em uma parte específica do intestino inflamado, minimizando os efeitos adversos sistêmicos devidos a ampla biotransformação hepática da primeira passagem que forma derivados inativos. O tratamento tópico (p. ex., enemas e supositórios) também é eficaz nos pacientes com colite limitada ao lado esquerdo do intestino grosso. A budesonida (9 mg/dia até 8 semanas seguida de 6 mg/dia para manutenção da remissão por até 3 meses) é eficaz para o manejo agudo das exacerbações brandas a moderadas da doença de Crohn.

## AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

Vários fármacos desenvolvidos inicialmente para a quimioterapia do câncer ou como imunossupressores nos transplantes de órgãos têm sido adaptados ao tratamento da DII. A experiência clínica tem definido as indicações específicas de cada um desses fármacos como base do tratamento farmacológico para a DII. Entretanto, seu potencial de efeitos adversos graves exige a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios em cada paciente.

### DERIVADOS DA TIOPURINA

Os derivados citotóxicos da tiopurina *mercaptopurina* (6-MP) e *azatioprina* (Capítulos 35 e 61) são utilizados para tratar pacientes com DII grave, ou resistentes ou dependentes aos esteroides. Essas tiopurinas suprimem a biossíntese das purinas e inibem a proliferação celular. Ambas são pró-fármacos: a azatioprina é convertida em mercaptopurina, que depois é biotransformada em nucleotídeos de 6-tioguanina, a molécula provavelmente ativa (Figura 47-5).



**Figura 47-5** Metabolismo da azatioprina e 6-mercaptopurina. HGPRT, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase; TPMT, tiopurina metiltransferase; XO, xantina oxidase. As atividades dessas enzimas variam entre os humanos porque os polimorfismos genéticos têm expressão variável, o que explica as respostas e os efeitos adversos observados durante o tratamento com azatioprina-mercaptopurina. (Ver detalhes no texto).

Em geral, esses fármacos são utilizados de modo intercambiável com ajustes posológicos adequados, geralmente azatioprina (2-2,5 mg/kg) ou mercaptopurina (1,5 mg/kg). Tendo em vista as preocupações com os efeitos adversos, esses fármacos foram utilizados inicialmente apenas na doença de Crohn, para a qual falta a opção cirúrgica curativa. Hoje, os derivados da tiopurina são considerados igualmente eficazes na doença de Crohn e na colite ulcerativa. Esses fármacos são eficazes para manter as remissões dessas duas doenças e também impedem ou retardam a recidiva da doença de Crohn depois da ressecção cirúrgica. Por fim, a azatioprina e a mercaptopurina são eficazes no tratamento das fístulas associadas à doença de Crohn. A resposta clínica à azatioprina ou à mercaptopurina pode demorar semanas ou meses e, por essa razão, os fármacos com início de ação mais rápida (p. ex., mesalazina, glicocorticoides ou infliximabe) são preferidos para os casos agudos.

Em geral, os médicos que tratam pacientes com DII acreditam que os riscos em longo prazo associados ao uso da azatioprina-mercaptopurina sejam menores que aqueles causados pelos esteroides. Desse modo, essas

purinas são utilizadas em pacientes resistentes aos glicocorticoides ou deles dependentes e nos indivíduos que tiveram recidivas recentes da doença e necessitam de ciclos repetidos de corticoterapia. Além disso, os pacientes que não responderam satisfatoriamente à mesalazina, mas não apresentam doença aguda, podem se beneficiar com a troca dos glicocorticoides pelos agentes imunossupressores. Por essa razão, esses últimos fármacos podem ser considerados como agentes poupadores de esteroide.

Os efeitos adversos da azatioprina-mercaptopurina podem ser divididos em três grupos gerais: idiossincrásicos, dependentes da dose e potenciais. Os efeitos adversos ocorrem a qualquer tempo depois do início do tratamento e podem afetar até 10% dos pacientes. A reação idiossincrásica mais grave é a pancreatite, que ocorre em 5% dos pacientes tratados com esses fármacos. Febre, erupções cutâneas e artralgias são efeitos adversos ocasionais, enquanto náuseas e vômitos são um pouco mais frequentes. O principal efeito adverso dependente da dose é a supressão da medula óssea, e as contagens das células sanguíneas circulantes devem ser monitoradas cuidadosamente quando o tratamento é iniciado e a intervalos menos frequentes durante o período de manutenção. As elevações das provas de função hepática também podem ser dependentes da dose. O efeito adverso mais grave, a hepatite colestática, é relativamente raro. Imunossupressores utilizados na quimioterapia do câncer ou nos transplantes de órgãos foram associados ao aumento da incidência de neoplasias malignas, principalmente do linfoma não Hodgkin.

**BIOTRANSFORMAÇÃO E FARMACOGENÉTICA.** As respostas favoráveis à azatioprina-mercaptopurina ocorrem em até 66% dos pacientes. A mercaptopurina tem três destinos metabólicos (Figura 47-5):

- Conversão em ácido 6-tioúrico pela xantina oxidase
- Metabolismo em 6-metilmercaptopurina (6-MMP) pela tiopurina metiltransferase (TPMT)
- Conversão em nucleotídeos 6-tioguanínicos e outros metabólitos pela hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase

As atividades relativas dessas três vias metabólicas podem explicar em parte as variações individuais da eficácia e dos efeitos adversos desses imunossupressores.

A meia-vida plasmática da mercaptopurina é limitada por sua captação relativamente rápida (i.e., em 1-2 h) pelos eritrócitos e pelas células de outros tecidos. Depois dessa captação, as diferenças na atividade da TPMT determinam o destino do fármaco. Em torno de 80% da população dos EUA apresentam o que se considera metabolismo “normal”, enquanto uma em cada 300 pessoas tem atividade mínima da TPMT. Nesse último grupo, o metabolismo da mercaptopurina é desviado da 6-metil-mercaptopurina e levado no sentido dos nucleotídeos da 6-tioguanina, que podem suprimir profundamente a medula óssea. Cerca de 10% dos indivíduos têm atividade intermediária da TPMT; quando tratados com dose similar, esses pacientes tendem a apresentar níveis mais altos de 6-tioguanina do que os metabolizadores normais. Por fim, ~ 10% da população são classificados como metabolizadores rápidos. Nesses indivíduos, a mercaptopurina é desviada dos nucleotídeos da 6-tioguanina para a 6-MMP, que tem sido associada às anormalidades da função hepática. Além disso, em comparação com os metabolizadores normais, os níveis da 6-tioguanina desses metabolizadores rápidos são menores do que os obtidos com uma dose oral equivalente, possivelmente com redução da resposta terapêutica. A tipificação farmacogenética pode orientar o tratamento ([Capítulo 7](#)).

A xantina oxidase presente no intestino delgado e no fígado converte a mercaptopurina em ácido tioúrico, que é inativo como imunossupressor. A inibição dessa enzima pelo alopurinol desvia a mercaptopurina no sentido dos metabólitos mais ativos como a 6-tioguanina e aumenta os efeitos imunossupressores e tóxicos potenciais. Desse modo, os pacientes tratados com mercaptopurina devem ser alertados quanto à possibilidade de ocorrerem interações potencialmente graves com os fármacos usados para tratar a gota ou a hiperuricemia; além disso, as doses padronizadas devem ser reduzidas em 25% nos pacientes que já utilizam alopurinol.

## **METOTREXATO**

O *metotrexato* é reservado para os pacientes com DII resistente ou dependente de esteroides. Na doença de Crohn, esse fármaco induz e mantém as remissões. O tratamento da DII com metotrexato é um pouco diferente da sua utilização em outras doenças autoimunes. O aspecto mais importante é que doses maiores (p. ex., 15-25 mg/semana) são administradas por via parenteral. A eficácia maior com a administração parenteral pode refletir a absorção intestinal imprevisível das doses mais altas do metotrexato.

O *metotrexato* inibe a di-hidrofolato redutase bloqueando a síntese de DNA e causando morte cerebral (Figura 61-4). Os efeitos anti-inflamatórios do metotrexato podem envolver outros mecanismos em adição a inibição da di-hidrofolato redutase.

## CICLOSPORINA

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina — e um imunomodulador potente utilizado mais comumente depois de transplantes de órgãos (Figura 35-1 e texto). A ciclosporina é eficaz na DII em condições clínicas específicas, mas a alta incidência de efeitos adversos significativos limita sua utilização como primeira opção de tratamento. A ciclosporina é eficaz nos pacientes com colite ulcerativa grave que não responderam satisfatoriamente ao tratamento com glicocorticoides.

Entre 50-80% de pacientes gravemente doentes melhoram significativamente (em geral, em 7 dias) em resposta a ciclosporina intravenosa (2-4 mg/kg/dia), em alguns casos evitando a realização da colectomia emergente. A monitoração cuidadosa dos níveis da ciclosporina é necessária para manter o nível terapêutico no sangue total entre 300-400 ng/mL. A ciclosporina oral é menos eficaz no tratamento de manutenção dos pacientes com doença de Crohn, talvez porque sua absorção intestinal é limitada. Nesses casos, o tratamento prolongado com preparação de ciclosporina em microemulsão ou com biodisponibilidade oral ampliada pode ser mais eficaz. A ciclosporina pode ser usada para tratar as complicações fistulosas da doença de Crohn. Foram observadas respostas rápidas e significativas à ciclosporina intravenosa; contudo, recaídas frequentes estão associadas ao tratamento oral com ciclosporina e outras estratégias médicas são necessárias para manter as fístulas fechadas. Desse modo, os inibidores da calcineurina geralmente são utilizados para tratar problemas específicos por períodos curtos, até a instituição do tratamento mais prolongado.

Outros imunomoduladores que estão sendo avaliados na DII incluem o inibidor de calcineurina tacrolimo (FK 506), o micofenolato de mofetila e os inibidores da ioxina monofosfato desidrogenase à qual os linfócitos são particularmente suscetíveis ([Capítulo 35](#)).

## TRATAMENTOS BIOLÓGICOS

### DOENÇA DE CROHN

O *infliximabe* (cA2) é uma imunoglobulina quimérica (25% murina e 75% humana) que se liga e neutraliza o TNF- $\alpha$ , uma das principais citocinas encarregadas de mediar a resposta imune  $T_H1$ , que é característica da [doença de Crohn](#) (Figura 47-1).

Embora o infliximabe tenha sido desenvolvido especificamente para atingir o TNF- $\alpha$ , ele pode ter ações mais complexas. O infliximabe liga-se ao TNF- $\alpha$  preso a membrana e pode lisar estas células por citotoxicidade dependente de anticorpo ou mediada por células. Assim, o infliximabe pode acabar com populações específicas de células inflamatórias subepiteliais. Estes efeitos juntamente com sua meia-vida plasmática terminal de 8-10 dias podem explicar os seus efeitos clínicos prolongados. O infliximabe (5 mg/kg infundidos por via intravenosa a intervalos de várias semanas ou meses) reduz a frequência das exacerbações agudas em ~ 66% dos pacientes com doença de Crohn moderada a grave e facilita também o fechamento das fístulas enterocutâneas associadas com a doença de Crohn. Evidências crescentes sugerem sua eficácia para manter a remissão e evitar recidivas das fístulas. A associação de infliximabe e azatioprina é mais eficaz do que o infliximabe isolado, na indução de remissão e cicatrização da mucosa em pacientes resistentes aos corticosteroides. O infliximabe também é eficaz no tratamento da colite ulcerativa refratária.

Desenvolvem-se reações agudas (febre, calafrios, urticária ou até mesmo anafilaxia) e subagudas (semelhantes à doença do soro) após a infusão do infliximabe. Os anticorpos contra o infliximabe podem reduzir sua eficácia clínica. As estratégias para minimizar o desenvolvimento desses anticorpos (p. ex., tratamento com glicocorticoides ou outros imunossuppressores) podem ser críticas na preservação da eficácia do infliximabe. O tratamento com infliximabe está associado à maior incidência de infecções respiratórias e uma preocupação especial é a possibilidade de reativação da tuberculose ou de outras infecções granulomatosas com disseminação subsequente. O FDA recomenda que os candidatos ao tratamento com infliximabe devem ser avaliados quanto à existência de tuberculose latente por um teste com derivado proteico purificado; pacientes com testes positivos devem ser tratados profilaticamente com isoniazida. O infliximabe é contraindicado para



pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave. Há preocupação quanto à possibilidade de aumentar a incidência do linfoma não Hodgkin, mas a relação causal ainda não foi estabelecida. Por fim, o elevado custo do infliximabe é uma consideração importante para alguns pacientes.

O *adalimumabe* é um anticorpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humano recombinante humanizado contra TNF- $\alpha$ , eficaz na indução de remissões de doença de Crohn leve a moderada, grave e fistulada.

O *certolizumabe pegol* é um fragmento humanizado peguado do antígeno (Fab) que liga o TNF- $\alpha$ . Está aprovado, nos EUA, para o tratamento da doença de Crohn. Com ambos, adalimumabe e certolizumabe pegol, a imunogenicidade parece ser um problema menor do que a associada ao infliximabe.

O *natalizumabe* é um anticorpo monoclonal humanizado contra a integrina- $\alpha$ 4 (também conhecida por VLA-4). A ligação do anticorpo a esta molécula de adesão diminui o extravasamento de certos leucócitos (p. ex., linfócitos), prevenindo-os de migrarem aos locais de inflamação em que podem agravar a lesão tecidual.

O natalizumabe é aprovado pelo FDA para indução e manutenção da remissão da doença de Crohn moderada a grave. O natalizumabe é contraindicado para uso com outros imunomoduladores. Os pacientes que farão uso de natalizumabe contra a doença de Crohn devem ter suas doses de corticosteroides diminuídas antes de começar o tratamento com natalizumabe.

O *etanercepte*, fármaco anti-TNF- $\alpha$ , é a proteína de fusão da porção ligante-ligação do receptor de TNF- $\alpha$  e a porção F<sub>C</sub> da IgG humana. Essa substância se liga ao TNF- $\alpha$  e bloqueia seus efeitos biológicos, mas é ineficaz na doença de Crohn.

#### COLITE ULCERATIVA

O papel dos tratamentos anti-TNF nas colites ulcerativas refratárias ou dependentes de corticosteroides não está claro. Grandes triagens clínicas controladas demonstraram que os fármacos anti-TNF reduzem significativamente a gravidade da inflamação. Diferente da doença de Crohn, a colite ulcerativa pode ser curada com cirurgia; assim, os custos e a gravidade dos efeitos adversos associados ao tratamento anti-TNF devem ser avaliados com a eficácia do fármaco em prevenir a necessidade de colectomia.

## ANTIBIÓTICOS E PROBIÓTICOS

---

Normalmente, existe um equilíbrio entre o epitélio da mucosa, a flora intestinal normal e a resposta imune no trato GI. As bactérias do intestino grosso podem iniciar ou perpetuar a inflamação da DII e estudos recentes arrolaram antígenos bacterianos específicos na patogenia da doença de Crohn. Desse modo, certas cepas bacterianas podem ser pró-inflamatórias (p. ex., *Bacteroides*) ou anti-inflamatórias (p. ex., *Lactobacillus*); estimulando tentativas de manipular a flora do intestino grosso nos pacientes com DII. Tradicionalmente, os antibióticos têm sido utilizados principalmente na doença de Crohn.

Os antibióticos podem ser utilizados como:

- Tratamento coadjuvante aos outros fármacos usados na DII ativa
- Tratamento das complicações específicas da doença de Crohn
- Profilaxia das recidivas pós-operatórias da doença de Crohn

O *metronidazol*, *ciprofloxacino* e *claritromicina* são os antibióticos utilizados mais frequentemente. As complicações associadas à doença de Crohn que podem melhorar com o tratamento antibiótico são abscessos e tumores inflamatórios intra-abdominais; doença perianal (inclusive fístulas e abscessos perirretais); proliferação bacteriana excessiva no intestino delgado, secundária à obstrução parcial no intestino delgado; infecções secundárias causadas por microrganismos como o *Clostridium difficile*; e complicações pós-operatórias. Mais recentemente, os *probióticos* têm sido utilizados para tratar situações clínicas específicas da DII. Os probióticos são uma mistura de bactérias liofilizadas potencialmente benéficas administrados por via oral. Vários estudos evidenciam efeitos benéficos dos probióticos na colite ulcerativa e na *pouchite*\*. Contudo, a utilidade dos probióticos como tratamento primário da DII permanece indefinido.

#### TRATAMENTO DE APOIO PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Analgésicos, anticolinérgicos e antidiarreicos constituem tratamento complementar para diminuir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. As preparações orais de *ferro*, *folato* e *vitamina B<sub>12</sub>* devem ser administradas quando indicado. A *loperamida* ou o *difenoxilato* ([Capítulo 46](#)) podem ser usados para reduzir a frequência das evacuações e aliviar a sensação de urgência retal dos pacientes com doença branda; esses fármacos estão contraindicados para pacientes com doença grave porque podem predispor ao desenvolvimento do megacolo tóxico. A colestiramina pode ser utilizada para evitar a secreção colônica induzida pelos sais biliares nos pacientes submetidos às ressecções ileocólicas limitadas. Os anticolinérgicos (cloridrato de diciclomina; [Capítulo 9](#)) são usados para reduzir as cólicas abdominais, a dor e a urgência retal. Assim como ocorre com os antidiarreicos, esses fármacos estão contraindicados para pacientes com doença grave, ou quando há suspeita de obstrução intestinal.

#### TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NA GRAVIDEZ

A DII é uma doença crônica que afeta as mulheres em idade reprodutiva. Em geral, diminuindo a atividade da doença aumenta a fertilidade e melhora o êxito da gestação. A mesalazina e os glicocorticoides são fármacos do grupo B do FDA, utilizados frequentemente na gravidez, e, em geral, considerados seguros, enquanto o metotrexato está claramente contraindicado para as gestantes. Aparentemente, não há qualquer aumento dos resultados adversos das gestações de pacientes mantidas com imunossupressores do grupo das tiopurinas.

## RESUMO DOS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS DISPONÍVEIS

---

O Quadro 47-1 resume as medicações usadas rotineiramente no tratamento da DII.

---

Para uma listagem bibliográfica completa, consulte *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*, 12ª edição.

\*N. de R.T. Também chamada de “bolsite” é uma das complicações mais comuns da retocolectomia total com confecção de reservatório ideal (RI).