

Disciplina: FARMACOLOGIA
Prof. Edilberto Antonio Souza de Oliveira - www.easo.com.br
Ano: 2009

APOSTILA N° 10

FÁRMACOS QUE ATUAM SOBRE O APARELHO DIGESTIVO

Resumo sobre a Histamina

A **histamina** é sintetizada no organismo humano a partir do aminoácido histidina, e, através da enzima histidina descarboxilase sendo rapidamente inativada ou armazenada nos grânulos secretores dos **mastócitos** (principal local de armazenamento no interior dos tecidos), e, **basófilos** (principal local de armazenamento na corrente sanguínea) na forma de complexo inativo com proteases, e, sulfato de heparina ou sulfato de condroitina.

A histamina pode ser liberada dos mastócitos, e, basófilos tanto por **interação antígeno-anticorpo** (pela ação da IgE dirigidos contra antígeno, e, que se fixam na superfície externa da membrana celular levando à liberação dos grânulos que contém histamina); assim como, por **ação não mediada por antígenos** induzida por drogas, proteínas de alto peso molecular, venenos, e, outras situações (em consequência do frio que cause destruição das células, por exemplo) ou substâncias que lesam ou rompem as membranas celulares.

Exemplos de drogas que podem liberar a histamina dos mastócitos:

Morfina, codeína, tubocurarina, guanetidina, e, meios de contrastes radiológicos.

A histamina é biotransformada (metabolizada) pela enzima histaminase e/ou enzima de metilação (imidazol-N-metiltransferase).

A histamina quando liberada exerce seus efeitos através da ligação a dois tipos de receptores localizados na superfície celular, e, designados como H1, e, H2. E, os efeitos da histamina podem ser mediados tanto pelos dois subtipos de receptores ou apenas por um destes.

Na pele, a histamina provoca a dilatação e o aumento da permeabilidade vascular, e, inclusive com o extravasamento de proteínas, e, de líquido para o espaço intersticial. Também provoca a clássica “tríplice resposta”: Edema circular, eritema (devido à vasodilatação), e, halo.

Podemos resumir as ações da histamina através dos respectivos receptores e regiões do organismo:

Receptores H1

Aumento da produção nasal, e, brônquica de muco (provocando sintomas respiratórios)

Contração do músculo liso dos brônquios (broncoconstricção)

Contração do músculo liso intestinal (causando diarreia)

Contração da musculatura uterina (pode levar ao aborto se ocorrer anafilaxia provocando a liberação intensa de histamina durante a gravidez)

Nas terminações nervosas sensitivas, a histamina causa **dor, e, prurido**.

Receptores H1 e H2

No sistema cardiovascular provoca redução da pressão sanguínea (causa vasodilatação reduzindo a resistência periférica)

Nos músculos lisos vasculares provoca a vasodilatação levando ao **rubor facial, e, cefaléia pulsátil**.

Alguns autores citam que a histamina aumenta a permeabilidade capilar, e, dos vasos pós-capilares causando a passagem de líquido, e, proteínas para o espaço extracelular, o que leva ao **edema**. O **prurido** é provocado pela estimulação das terminações nervosas sensoriais, assim como em decorrência da citada passagem de proteínas para o espaço extracelular, o que também constitui uma das causas da **urticária**.

A **urticária** é caracterizada pelo surgimento de lesões eritemato-edematosas, denominadas individualmente como **urticas** as quais surgem e aumentam em diâmetro e número

progressivamente em minutos ou horas. As urticas são invariavelmente acompanhadas pelo prurido, de intensidade variável.

Pode estar associada ao angioedema ou sem angioedema.

Assim, o edema da derme superficial é denominado urticária, enquanto o edema da derme profunda, do subcutâneo e do trato gastrointestinal é chamado de angioedema (definido por edema súbito e acentuado da derme profunda e subcutâneo, sendo que há maior frequência do sintoma de dor em relação ao prurido, além do acometimento freqüente das membranas mucosas, e, resolução do quadro em torno de 72 horas, de forma mais lenta em relação às urticas).

Após o estabelecimento das lesões da urticária, as urticas podem desaparecer em tomo de 24 horas. A urticária é causada por uma degranulação cutânea dos mastócitos atribuída a mecanismos imunológicos e não imunológicos. Em algumas circunstâncias a etiologia não pode ser estabelecida, sendo classificada como idiopática.

A urticária pode ser classificada como aguda quando iniciou a menos que seis semanas, e, crônica quando já ocorre a mais que seis semanas. (O fármaco anti-histamínico constitui o tratamento de primeira linha para a urticária).

A **urtica** é considerada como lesão elementar dermatológica constituída por três características típicas:

- 1 - Edema central de tamanho variado, circundado por eritema reflexo;
- 2 - Prurido associado;
- 3 - Natureza efêmera, com a pele retornando ao aspecto normal geralmente em período que varia de uma a 24 horas.

Mecanismos possíveis nas urticárias:

Mecanismos	Exemplos
a. Imunes	
a.1) induzida por antígenos	a.1) alergia a drogas, alergia a insetos e alergia alimentar
a.2) mediada por imunoglobulina; antígeno desconhecido	a.2) algumas urticárias físicas (frio, dermografismo e solar)
a.3) auto-imune	a.3) urticária crônica "idiopática" com auto-anticorpos anti-receptor da IgE, antiIgE, antitireóide, lupo eritematoso sistêmico ou febre reumática
b. Infecções	
b.1) doenças virais	b.1) Hepatite A ou B, citomegalovírus, Coxsackie vírus
b.2) doenças bacterianas	b.2) <i>Helicobacter pylori</i> , <i>estreptococo</i>
b.3) infecções fúngicas	b.3) <i>Trichophyton sp.</i> , <i>Candida sp.</i>
b.4) parasitas	b.4) <i>Giardia lamblia</i> , <i>Ascaris</i> , <i>estrongilóides</i> , <i>entamoeba</i> e <i>trichinella</i>
c. Pseudo-alérgico	
c.1) mediado pelo complemento	c.1) urticária ao calor, angioedema hereditário, reações a hemoderivados
c.2) desconhecido	c.2) antiinflamatórios não hormonais e alimentos
d. Outros	
d.1) químicos liberadores da histamina	Policações, codeína, polimixina B
d.2) doenças internas	Tumores, sarcoidose

Adaptado de Zuberbier T, et al.¹

Receptores H2

Aumenta a frequência e o débito cardíaco (podendo também ter estes efeitos de modo indireto ocorrendo diminuição da pressão arterial)

No estomago, a histamina agindo sobre o receptor H2 nas células parietais provoca o **aumento da secreção do ácido gástrico**. Existem três secretagogos endógenos para o ácido clorídrico que são: **Histamina, acetilcolina, e, gastrina**.

A liberação de doses altas de histamina pode provocar o **choque anafilático, e, o óbito**.

Estudos revelam que drogas como a **morfina**, e, a **tubocurarina** liberam histamina, embora essa ação não esteja associada a receptores.

A motilidade do aparelho digestivo também é importante para a digestão, e, o trato gastrointestinal funciona principalmente sob o controle neuronal e o controle hormonal, sendo a secreção gástrica regulada pela gastrina, histamina, e, acetilcolina, enquanto as prostaglandinas tem um papel protetor da mucosa, que estimula a secreção de muco e bicarbonato.

As alterações da motilidade, da mucosa do esôfago, estômago, e, intestino levam a necessidade de fármacos para o respectivo tratamento.

No esôfago, por exemplo, o relaxamento inadequado do esfíncter esofágico inferior, a esofagite de refluxo e as complicações, como o esôfago de Barrett, em que o epitélio escamoso normal do esôfago se transforma em epitélio do tipo existente na mucosa do estômago, cujo tratamento tem os mesmos princípios da esofagite de refluxo, os usos de medicamentos que aumentam a motilidade gastrointestinal são necessários, e, bastante utilizados.

Outros distúrbios do aparelho digestivo, como a úlcera péptica e constipação intestinal também são ocorrências freqüentes que necessitam de medicamentos específicos.

Os fármacos mais utilizados que atuam sobre o Aparelho Digestivo são classificados nos grupos:

Fármacos que aumentam a motilidade gastrointestinal - fármacos usados no tratamento da gastrite e úlcera péptica – catárticos – antifiséticos ou fármacos antiflatulência.

FÁRMACOS QUE AUMENTAM A MOTILIDADE GASTRINTESTINAL.

Estes fármacos também reforçam a pressão do esfíncter esofágico inferior, sendo úteis na restauração da harmonia rítmica motora do esôfago, estômago, e, duodeno, sendo os mais utilizados: **Metoclopramida – domperidona – cisaprida – bromoprida – granisetrona – dimenidrato.**

Metoclopramida (Plasil)

Enquanto a dopamina, além de ser um precursor da noradrenalina, é um neurotransmissor que, no SNC, atua sobre a zona de gatilho quimiorreceptora, o que leva ao estímulo do centro do vômito, provocando náuseas e vômitos, a metoclopramida é um antagonista dos receptores dopamínicos na zona de gatilho quimiorreceptora, além de possuir ações periféricas aumentando a motilidade do estômago e do intestino, contribuindo para o efeito antiemético.

É uma benzamida substituída com propriedades procinéticas, e, antieméticas.

Seus efeitos sobre o trato gastrointestinal incluem:

- 1) Aumento da pressão do esfíncter esofágico inferior;
- 2) Aumento do tônus gástrico e estimulação da peristalse;
- 3) Relaxamento do esfíncter pilórico;
- 4) Aumento da peristalse duodenal.

A combinação desses efeitos acelera o esvaziamento gástrico e reduz o tempo de trânsito no intestino delgado.

O mecanismo envolvido neste processo parece estar relacionado com a liberação de acetilcolina no plexo mesentérico, resultando na contração da musculatura lisa. Exerce efeito antagonista da dopamina por meio do bloqueio dos receptores dopaminérgicos centrais (centro bulbar) e periféricos (zona de gatilho). Dessa forma, previne o vômito, agindo sobre o centro emético e diminuindo a sensibilidade dos nervos viscerais que transmitem os impulsos gastrointestinais. Além disso, minimiza a estase que precede o vômito, ao facilitar o esvaziamento gástrico. Bloqueia os receptores 5HT₃ localizados no sistema trigeminovascular contribuindo para o combate à enxaqueca.

Indicações:

É indicada no tratamento das disfunções decorrentes da diminuição da motilidade gastrointestinal tais como: gastroparesia (estase gástrica), esofagite de refluxo e dispepsia, náuseas e vômitos induzidos por intoxicação alimentar, uso de hipnoanalgésicos, toxinas, radiação e quimioterapia, sendo útil no tratamento do refluxo gastroesofágico, sem provocar estimulação simultânea da secreção ácida gástrica.

É indicada no preparo de pacientes que serão submetidos a exames radiológicos. Na prevenção de vômito induzido por intubação e procedimentos de aspiração. Como adjuvante no tratamento da enxaqueca, tanto pela ação sobre receptores de serotonina quanto no controle dos distúrbios gastrointestinais que geralmente ocorrem na crise e que podem levar a má absorção dos medicamentos utilizados no tratamento. Pode ser usada na estimulação da lactação por aumentar os níveis séricos de prolactina. Tem sido usada no tratamento de varizes esofágicas em combinação com nitroglicerina por reduzir a pressão venosa na região do esôfago. A metoclopramida também tem sido usada em associação com analgésicos como a aspirina ou o paracetamol no tratamento da enxaqueca.

A metoclopramida pode ser administrada por via oral e parenteral.

Reações adversas:

Sonolência, lassidão, diarreia, fadiga muscular, e, secura da boca. Como antagonista da dopamina pode causar sintomas extrapiramidais, geralmente manifestos por reações distônicas agudas (até 34% em idosos).

Deve-se iniciar com pequenas doses. Crianças, jovens, e, idosos apresentam maior risco de manifestar reações extrapiramidais, como movimentos involuntários dos membros e da face, inclusive dos olhos, além da inquietação. Deve-se ter cautela no parkinsonismo e em pacientes com depressão. Pode causar sonolência, devendo-se evitar atividades que exijam atenção e coordenação motora, tais como dirigir ou manusear máquinas pesadas. Há redução da depuração e aumento da meia-vida em pacientes com cirrose hepática e em portadores de insuficiência renal, quando se recomenda redução de 50% na dosagem. Substituir imediatamente por drogas alternativas em caso de porfiria aguda. Evitar o consumo de álcool. A metemoglobinemia em prematuros e neonatos pode ser revertida pela administração de azul de metileno. Parece seguro seu uso durante a gravidez e a lactação. Aumenta a produção de leite, pois, aumenta a liberação da prolactina, podendo provocar galactorrêa e distúrbios da menstruação.

Deve-se iniciar com pequenas doses, e, o uso prolongado de metoclopramida deve ser evitado.

Contra-indicações:

Quando a estimulação do trato gastrointestinal é indesejável (como em casos de hemorragia gástrica, obstrução mecânica ou perfuração). Feocromocitoma (a droga pode causar crise hipertensiva provavelmente relacionada à liberação de catecolaminas pelo tumor). Sensibilidade ou intolerância à metoclopramida. Epilepsia ou uso de drogas que podem causar reações extrapiramidais.

Domperidona (Motilium)

A domperidona também consiste em um antagonista dos receptores da dopamina, (ação antidopaminérgica) sendo utilizado como fármaco antiemético, aumenta a pressão do esfíncter esofágico inferior, portanto, inibindo o refluxo gastroesofágico, além de aumentar a motilidade gastrointestinal, sendo utilizada no tratamento de distúrbios do esvaziamento gástrico e no refluxo gástrico crônico.

A via de administração é oral.

Efeitos adversos:

O principal efeito adverso é o aumento da prolactina levando a galactorrêa e ginecomastia. Raramente tem sido relatada a ocorrência de fenômenos extrapiramidais.

Cisaprida (*Prepulsid*) (*Cisapan*)

A principal ação da cisaprida consiste no estímulo da liberação de acetilcolina no plexo mioentérico do trato gastrointestinal superior, o que aumenta a pressão do esfíncter esofágico inferior e aumenta a motilidade intestinal, embora não tenha ação antiemética central.

A via de administração é oral.

Efeitos adversos: Embora raros, consistem diarreia, cólicas abdominais e taquicardia.

Bromoprida (*Pangest*) (*Digesan*)

Consiste em um fármaco com ação semelhante à metoclopramida, agindo como antagonista dos receptores da dopamina. Também utilizado como antiemético e no tratamento do refluxo gastroesofágico.

Pode ser administrado, de acordo com a apresentação, por via oral e parenteral.

Efeitos adversos: Sonolência, fadiga, e, raramente movimentos involuntários.

Granisetrona (*Kytril*)

Consiste em um antagonista competitivo altamente seletivo dos receptores 5-HT₃ da serotonina. Após a administração de agentes citotóxicos ou irradiação, ocorre liberação de serotonina pelas células enterocromafínicas da superfície do trato gastrointestinal. Este neurotransmissor liga-se a receptores 5-HT₃ localizados nas extremidades dos neurônios vagais e estimula a transmissão de sinais ao centro emético, resultando em náusea e vômito. Granisetrona bloqueia essa transmissão ao interagir com receptores serotoninérgicos. A ação acontece central e periféricamente, porém os primeiros efeitos aparecem no trato gastrointestinal que contém mais de 80% da serotonina corporal. Não possui ação antidopaminérgica, por isso não se associando ao desenvolvimento de reações extrapiramidais. Também não influencia a produção de hormônios, tais como a prolactina, o que constitui vantagem no tratamento da êmese em pacientes afetados por tumores potencialmente estimuladores dessa substância, como câncer de mama.

Indicações:

Prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia altamente emetogênica (incluindo altas doses de cisplatina) e à radioterapia parcial ou total. Mas, não deve ser usada para náusea determinada por agentes citostáticos de baixo potencial emetogênico (ex. bleomicina, bussulfam, ciclofosfamida < 1000 mg, etopósido, 5-fluorouracil, vimblastina, vincristina).

Reações adversas:

Cefaléia, constipação, astenia, tontura, insônia, ansiedade, dor abdominal, diarreia, fraqueza.

Dimenidrato (*Dramin*)

Consiste em um fármaco anti-histamínico H₁ da classe das etanolaminas, possuindo ação antiemética e utilizado para alívio da cinetose, principalmente se utilizado meia hora antes da viagem terrestre ou aérea, sendo também indicado para o controle da náusea, vômitos e vertigens associadas a outras doenças.

De acordo com a apresentação pode ser administrado por via oral, intramuscular e endovenoso. A duração da ação varia entre 3 a 6 horas, e, os efeitos adversos incluem a sonolência, e, efeitos atropínicos (pode levar a retenção urinária).

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ÚLCERA PÉPTICA

No tratamento da úlcera péptica são usados os seguintes grupos de fármacos:

Agentes antimicrobianos: *Amoxicilina – claritromicina – compostos de bismuto – metronidazol – tetraciclina.*

Bloqueadores de receptor histaminérgico H₂: *Cimetidina – famotidina – ranitidina.*

Prostaglandinas: *Misoprostol.*

Inibidores da bomba de prótons: *Lansoprazol – omeprazol.*

Agentes antimuscarínicos: *Hiosciamina – pirenzepina.*

Antiácidos: *Bicarbonato de sódio – carbonato de cálcio – hidróxido de alumínio – hidróxido de magnésio.*

Agentes protetores da mucosa: *Bismuto coloidal.*

Agentes antimicrobianos

Devido o bastonete gram-negativo *Helicobacter pylori* (anteriormente chamado *Campylobacter pylori*) tem sido cada vez mais associado a gastrite não erosiva e a úlcera péptica, tendo em vista que produz uma toxina que causa ruptura da integridade da mucosa normal, predispondo à formação da úlcera, torna-se necessária a erradicação da infecção pelo *H. pylori*, que tem consistido na administração combinada de agentes antimicrobianos, durante duas semanas.

Esta infecção também constitui um importante fator de risco para o câncer gástrico, sendo classificado como carcinógeno da classe 1 para este tipo de neoplasia.

Com índice de erradicação em torno de 90%, tem sido utilizada a combinação de bismuto, metronidazol e tetraciclina. A amoxicilina também tem sido eficaz associada outros agentes antimicrobianos, como a claritromicina e o metronidazol, principalmente quando associados ao omeprazol, que consiste em um agente anti-secretor.

O uso isolado de apenas um agente antimicrobiano apresenta índice de erradicação baixo.

Bloqueadores de receptor histaminérgico:

Cimetidina (*Tagamet*)(*Ulcinax*)(*Ulcimet*)

Famotidina (*Famox*) (*Famoset*)

Ranitidina (*Antak*) (*Zylium*)

A secreção gástrica de ácido produzido pelas células parietais da mucosa do estômago é controlada pela histamina, gastrina, acetilcolina, e, prostaglandinas (E2 e I2). A união de histamina, acetilcolina ou gastrina a seus receptores produz a ativação de uma bomba de prótons H/K-ATPase, que secreta ácido clorídrico para a luz do estômago. Enquanto a união das prostaglandinas aos seus receptores diminui a produção de ácido gástrico.

Os bloqueadores de receptor histaminérgico H₂ agem como antagonistas reversíveis de receptores H₂ situados no estômago, em vasos sanguíneos e em outros locais. Possuem a ação de inibir totalmente a secreção de ácido clorídrico induzido por histamina ou gastrina.

Estes fármacos são utilizados no tratamento da úlcera péptica, da úlcera produzida por estresse agudo (em traumas físicos agudos principalmente em pacientes de alto risco em unidades de terapia intensiva), do refluxo gastroesofágico, e, da Síndrome de Zollinger-Ellison, que consiste em um tumor (raro) produtor de gastrina o que provoca a hipersecreção de ácido clorídrico.

A **ranitidina** tem ação mais prolongada do que a cimetidina, e, cinco a dez vezes mais potente. Somente a famotidina é administrada apenas por via oral, enquanto a **cimetidina** e a **ranitidina** são também administradas por parenteral (IM e EV), com soro glicosado 5% ou Soro fisiológico 0,9%.

A **famotidina** é três a dez vezes mais potente do que a ranitidina, e, também tem a ação prolongada.

Os efeitos adversos mais frequentes deste grupo de fármacos são: constipação, cefaléia e tonturas.

Em pacientes idosos e em uso prolongado de **cimetidina** pode provocar confusão e alucinações devido a ação no SNC. E, como a cimetidina atua também como antiandrógeno não-esteroidal, pode causar efeitos endócrinos como a ginecomastia, galactorréia, impotência sexual, perda da libido, e, diminuição da contagem de espermatozoides. Alguns pacientes em uso de cimetidina tem relatado urticária e prurido.

Prostaglandinas:

Misoprostol (*Cytotec*)

As prostaglandinas são menos eficazes do que os antagonistas H₂, o único fármaco deste grupo aprovado é o **misoprostol** que consiste em um análogo da prostaglandina E₂, necessitando de altas doses para a eficácia clínica. Assim, tem sido recomendado somente em pacientes que necessitam do uso de AINE prolongado devido ao risco de desenvolverem úlcera péptica, principalmente em idosos ou pacientes com complicações ulcerosas.

O misoprostol é desenvolvido a partir da metil esterificação do grupo carboxílico da prostaglandina E₁. Atua bloqueando a secreção ácida do estômago por inibição da via dependente de AMP cíclico, estimulada por histamina. Além da propriedade anti-secretória ácida, protege a mucosa gástrica por aumento da produção de muco e bicarbonato pelas células parietais e aumento do fluxo sanguíneo. Tem ação estimulante da musculatura uterina.

Indicações:

Tratamento e profilaxia de úlceras gástricas e duodenais associadas ao uso crônico de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Interrupção de gravidez com morte fetal intra-útero (principalmente no segundo trimestre), indução do trabalho de parto, modificação da cérvix uterina e manejo de hemorragia pós parto.

No Brasil, a venda de medicamentos à base de misoprostol está restrito a estabelecimentos hospitalares, devidamente cadastrados e credenciados junto à autoridade sanitária competente. É medicamento sujeito a controle especial, pois, o fármaco estava sendo indevidamente usado como abortivo razão por este motivo é um medicamento controlado.

A via de administração é oral, rapidamente absorvido, e, atinge concentração plasmática máxima em 30 minutos. A presença de alimentos interfere na absorção oral, reduz a concentração plasmática e diminui a incidência de efeitos adversos sistêmicos.

Os efeitos adversos mais comuns são a diarreia e as náuseas, entretanto, pode também provocar contrações uterinas.

Contra-indicações:

Hipersensibilidade ao misoprostol. Gravidez.

Precauções:

O misoprostol não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou em mulheres em idade fértil com potencial de engravidar, tendo em vista sua propriedade abortiva. Contração uterina, sangramento uterino e expulsão do feto ocorrem com o uso da droga. Abortos causados pelo misoprostol podem ser incompletos, resultando em hospitalização, cirurgia, infertilidade ou morte. A terapia em mulheres é normalmente iniciada no segundo ou terceiro dia do período menstrual. A administração do misoprostol deve respeitar rigorosamente a orientação médica. Salienta-se que segurança e eficácia do medicamento em pacientes com menos de 18 anos de idade até o momento não foi determinada. Cautela em idosos e insuficientes renais. O uso durante a amamentação não é seguro, devido ao risco de desenvolvimento de diarreia no lactente.

Inibidores da bomba de prótons:

Lansoprazol (*Lanzol*) (*Ogastro*)

Omeprazol (*Gastrium*) (*Losec*)

Pantoprazol (*Pantocal*) (*Zurcal*)

Rabeprazol (*Pariet*)

Estes fármacos se ligam ao sistema enzimático H/K-ATPase (bomba de prótons) da célula parietal, suprimindo a secreção de íons hidrogênio para a luz do estômago. São utilizados no tratamento da esofagite erosiva, da úlcera duodenal ativa, e, a também em longo prazo para tratamento de condições patológicas hipersecretantes como a Síndrome de Zollinger-Ellison. Tem sido também utilizado como componente da terapia para a infecção por *Helicobacter*.

Tanto o omeprazol quanto o lansoprazol são mais eficazes em esquemas de tratamento curto do que a ranitidina.

A via de administração é oral. Estes fármacos devem ser administrados sob a forma de cápsulas devido sofrer degradação rápida em pH baixo, assim, a cápsula contém grânulos de revestimento entérico. Depois de absorvidos, tanto o omeprazol quanto o lansoprazol, através da corrente sanguínea chegam até as células parietais, e, em seguida aos canalículos.

E, embora sejam bem tolerados, o uso prolongado tem sido criticado devido aos estudos em animais que determinaram a ocorrência de tumores carcinóides gástricos, provocados por ambos os fármacos.

Esses fármacos são inibidores da bomba protônica pertencente à classe dos benzimidazóis substituídos. Inibem a secreção gástrica ácida através do bloqueio irreversível do sistema enzimático hidrogênio, potássio, adenosina trifosfatase na célula gástrica parietal.

Em pH neutro, esses fármacos são quimicamente estáveis, lipossolúveis, constituindo bases fracas, sem atividade inibidora. Ao atingir as células parietais gástricas, se difunde para os canalículos secretores onde fica retido, tornando-se protonado. O agente protonado se rearranja para formar um ácido sulfênico e uma sulfenamida. A sulfenamida interage de forma covalente com os grupamentos sulfidrílica em pontos críticos do domínio extracelular da H^+ , K^+ -ATPase da superfície da membrana. A inibição total ocorre com duas moléculas do inibidor ligadas por molécula da enzima.

A administração do fármaco resulta na inibição permanente da atividade *in vivo* da enzima. Este efeito é relacionado à dose e leva à inibição da secreção ácida tanto basal quanto reflexa a um estímulo. A secreção de ácido retorna apenas após a inserção de novas moléculas de H^+ , K^+ -ATPase na membrana luminal. O fármaco produz apenas alterações pequenas e inconsistentes no volume de suco gástrico, na secreção de pepsina e fator intrínseco, não afetando a motilidade gástrica.

Indicações dos inibidores da bomba de prótons:

Alívio da dispepsia ácido-relacionada, gastrite aguda e crônica, esofagite de refluxo, refluxo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose, adenomas endócrinos, úlcera duodenal ativa. O fármaco também está indicado para tratamento de curta duração de úlceras gástricas ativas e benignas e de úlceras duodenais, neste caso, como parte de terapia tripla pela combinação aos antimicrobianos claritromicina e amoxicilina, usados para a erradicação de *Helicobacter pylori*, (a claritromicina inibe o metabolismo de omeprazol mediado pelo citocromo P450, o que pode resultar em benefícios da terapia combinada entre os dois fármacos para tratamento desta infecção)

Como tratamento de longa duração, está indicado em esofagite erosiva.

O omeprazol pode ser utilizado via oral na forma básica ou como sal de magnésio e via parenteral, como sal sódico.

Os fármacos inibidores da bomba de prótons (*lansoprazol*) (*omeprazol*) devem ser administrados antes das refeições, de preferência, trinta minutos antes. A apresentação parenteral pode ser diluída em glicose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%..

O **esomeprazol** (*Nexium*), um isômero do omeprazol, é também utilizado.

Pacientes que tenham dificuldade em deglutir podem abrir as cápsulas de **lansoprazol**, e, misturar com cerca de 60 ml de suco de maçã, laranja, iogurte, tomate ou legumes, **entretanto, a mistura deve ser imediatamente deglutida, e, sem mastigar os grânulos.**

Contra-indicações e precauções:

Hipersensibilidade ao fármaco. Distúrbios hematológicos. Antes de iniciar o tratamento com omeprazol ou outros inibidores da bomba protônica em portadores de úlceras gástricas, a possibilidade de malignidade deve ser considerada, uma vez que esses fármacos podem mascarar os sintomas e retardar o diagnóstico. Alguns autores acreditam que seu uso deva ser evitado em pacientes que estão sob risco de desenvolver carcinoma gástrico. Gastrite atrófica tem sido observada ocasionalmente em biópsias de pacientes tratados por longo período com o fármaco.

Reações adversas:

Cefaléia, diarreia e *rash* cutâneo. Prurido, vertigem, fadiga, constipação, e vômitos, flatulência, artralgia, mialgia, urticária, secura da boca. Aumento do risco de infecções

gastrointestinais em função da supressão da secreção ácida gástrica. Podem ocorrer também náuseas, dor abdominal.

Agentes antimuscarínicos:

Pirenzepina

A pirenzepina é um fármaco anticolinérgico que inibe principalmente os receptores muscarínicos do subtipo M (M1) na mucosa gástrica, com ação sobre as células ganglionares, e, possui pouco efeito sobre a musculatura lisa ou o SNC, entretanto, **encontra-se em desuso** desde a introdução dos antagonistas H2 histamínicos, e, dos inibidores da bomba de prótons.

Antiácidos:

Carbonato de cálcio (*Alcamag*)

Hidróxido de alumínio (*Pepsamar*) (*Andursil*)

Hidróxido de magnésio (*Leite de Magnésia*)

Consistem em bases fracas que reagem com o ácido gástrico formando sal e água diminuindo a acidez do estômago, sendo usados no tratamento da dispepsia, e, alívio sintomático da úlcera péptica. São menos eficazes nas úlceras gástricas do que nas úlceras duodenais.

Os antiácidos de uso comum consistem em sais de magnésio e alumínio, administrados por via oral, sendo que algumas destas preparações contêm altas concentrações de sódio, não devendo ser administrados a pacientes com restrição de sódio na dieta. O hidróxido de magnésio, como é pouco absorvido pelo intestino, não produz a alcalose sistêmica.

Quanto aos efeitos adversos, o hidróxido de magnésio pode provocar a diarreia, enquanto o hidróxido de alumínio pode provocar constipação.

O bicarbonato de sódio não tem sido mais recomendado por via oral, portando, não deve ser usado para tratamento da acidez gástrica porque provoca a liberação de dióxido de carbono que pode causar a eructações e flatulência, inclusive o dióxido de carbono também estimula a secreção de gastrina, o que pode resultar em elevação secundária da secreção ácida (rebote ácido), devendo ser utilizado apenas para o tratamento da acidose metabólica ou alcalinização da urina, sempre por via endovenosa.

Intervenções de enfermagem quanto ao uso de antiácidos:

Recomenda-se que sejam evitadas as associações de antiácidos a outros fármacos devido a alteração do pH gástrico e urinário, podendo afetar a velocidade de dissolução, absorção, disponibilidade, e, eliminação renal de muitos fármacos. **Assim, medicamentos antiácidos devem ser administrados duas horas após uma refeição** (quando ocorre o rebote ácido), e, isoladamente, não utilizando junto com outros fármacos (aconselhar a utilizar outro medicamento prescrito uma a duas horas após o uso do antiácido).

Em caso de medicamento em forma de suspensão, o paciente deve ser instruído para homogeneizar bem a medicação antes de usar, e, ingerir pura ou com uma pequena quantidade de água.

Deve-se orientar o paciente para não ingerir antiácidos (principalmente os que contenham cálcio) em longo prazo sem prescrição médica devido ao risco de hipercalcemia (o quadro clínico de hipercalcemia pode incluir sintomas como a obstipação intestinal, anorexia, náuseas, vômitos, úlcera péptica, e, também pode causar poliúria, polidipsia, e, encurtamento do intervalo QT no eletrocardiograma).

Agentes protetores da mucosa:

Hidróxido de alumínio + sacarose sulfatada (*Sucralfato*)

Bismuto coloidal (*Peptulan*)

Os agentes protetores da mucosa, também denominados citoprotetores, aumentam os mecanismos de proteção da mucosa, prevenindo a agressão, além de reduzir a inflamação, o que contribui para a cicatrização de úlceras. Tem sido utilizada a associação de hidróxido de alumínio com sacarose sulfatada, pouco absorvida pela mucosa do tubo digestivo, e, reagindo com o muco forma o gel protetor que dificulta a difusão de ácido clorídrico; previne a

degradação do muco pela pepsina; estimula a liberação de prostaglandina; e, estimula também a secreção de muco e bicarbonato.

Embora possa ser usado cronicamente para a prevenção de recidiva de úlceras duodenais, não deve ser associado aos antagonistas H₂, nem a outros antiácidos porque necessita de pH ácido para a sua ativação. O efeito colateral é baixo e consiste na constipação intestinal.

As preparações de bismuto coloidal também formam uma película protetora da base da úlcera, devido a ligação com as glicoproteínas, e, estimula a síntese da prostaglandina endógena, inibe a atividade da pepsina, além de ligar-se aos sais biliares. O bismuto também é um bactericida que sobre a membrana celular do *Helicobacter pylori*. Os efeitos adversos do bismuto são: escurecimento dos dentes, língua, e, fezes.

Em relação às intervenções de enfermagem:

Recomenda-se orientar o paciente para o uso destes fármacos citoprotetores uma hora antes das refeições, e, à hora de dormir, e, se prescrito, utilizar uma hora antes ou uma hora após a administração de medicamento antiácido.

Os efeitos adversos do bismuto devem ser informados ao paciente que consistem em: Escurecimento dos dentes, da língua, e, das fezes.

RECOMENDAÇÕES NO TRATAMENTO DA ÚLCERA PÉPTICA

A gênese das úlceras pépticas envolve tanto a infecção por *H. pylori*, assim como outros fatores, como o desequilíbrio entre os mecanismos de lesão da mucosa (ácido, pepsina), e, os mecanismos protetores da mucosa (muco, bicarbonato, síntese local das prostaglandinas E₂ e I₂), sendo que as úlceras duodenais são três vezes mais comuns do que as úlceras gástricas, e, com maior incidência na faixa etária entre 25 e 50 anos. As úlceras gástricas são mais freqüentes acima dos 50 anos de idade.

Em relação às intervenções de enfermagem:

A dieta específica não mais é recomendada no tratamento, inclusive a ingestão do leite assim como dos lanches entre as refeições e ao deitar, devem ser consumidos moderadamente, pois, estudos indicam que o cálcio (presente também no leite), a proteína, o magnésio, o alumínio, e, a alcalinização do antro estimulam as células da gastrina no antro a produzirem gastrina; e, a gastrina é um hormônio responsável pela estimulação das células parietais (existentes no fundo e corpo) a produzirem o ácido clorídrico. Portanto, não é que seja contra-indicado o uso do leite, que constitui ótima fonte de cálcio, mas, não deve ser utilizado como antiácido, e, quando utilizado recomenda-se juntamente com alimentos que contenham amido.

O paciente deve ser instruído para evitar o uso do fumo, tendo sido observado que pacientes que não fumam apresentam a cicatrização com mais freqüência, e, mais rapidamente do que entre os fumantes (possivelmente pela redução da produção endógena de prostaglandinas provocada pelo tabaco).

Orientar o paciente para continuar o uso da medicação, conforme prescrito, mesmo após a dor regredir.

Sempre que possível, deve-se evitar o uso de AINE (devido a inibição da síntese de prostaglandinas).

Em pacientes que necessitam de prevenção e/ou tratamento com antiplaquetário como a aspirina, e, não apresentam tolerância (causando irritação gástrica) tem sido recomendados como substitutos a **ticlopidina** (*Ticlid*) ou o **clopidogrel** (*Plavix*) que também inibem a agregação plaquetária. O clopidogrel tem potencia seis vezes maior que a ticlopidina. O principal efeito adverso da ticlopidina é toxicidade para a medula óssea (leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia). O clopidogrel não possui essa toxicidade quando testada em ratos.

Instruir ao paciente que a redução e principalmente a eliminação do estresse é importante, lembrando que emoções de hostilidade, ressentimento, culpa, e, frustrações aumentam a acidez gástrica, além das preocupações e ansiedade.

CATÁRTICOS

Os fármacos catárticos são também chamados laxantes, purgantes ou purgativos, e, possuem ação de facilitar a eliminação de fezes. Cerca de um terço da população sofre de constipação intestinal, sendo estes fármacos também muito utilizados. Muitas vezes é possível aliviar ou tratar a constipação sem recorrer aos laxativos através de uma dieta adequada, entretanto, pode ser necessário de o uso de laxativos principalmente em alguns quadros clínicos, como para reduzir o esforço excessivo em doença cardiovascular; em pacientes com hemorróidas; após ato cirúrgico; constipação de causa neurológica; ação de certos fármacos; em casos de fratura da coluna vertebral principalmente em idosos acamados com osteoporose para a prevenção da constipação intestinal.

Deve-se ser evitado o uso de laxantes drásticos ou fortes, e, os que alterem a função hepática, como o alóes, colocintida, ipoméia, jalapa, óleo de cróton e a oxifenisatina.

Quando se usa laxantes deve-se ingerir maior quantidade de água (seis a oito copos ao dia) com o objetivo de amolecer as fezes.

O uso de laxantes deve obedecer a prescrição médica, pois, existem algumas situações em que são contra-indicados, por exemplo, a apendicite ou sintomas de apendicite, e, a hemorragia retal não identificada, entre outros.

Os catárticos, geralmente são administrados por via oral, e, podem ser classificados nos seguintes grupos:

Formadores de massa – laxantes de contato ou estimulantes – salinos – lubrificantes – associações e outros laxantes.

Formadores de massa

Os laxantes formadores de massa disponíveis, geralmente são comercializados em associações, como:

Ágar – que consiste em uma substância mucilaginosa dessecada e constituída de polissacarídeos de diversas espécies de algas rodofíceas. Não é degradado no intestino onde se expande devido a incorporação de água, o que aumenta a massa fecal e estimula os movimentos peristálticos.

Carmelose – Constituído do sal sódico do éter policarboximetílico da celulose, não é absorvível, e, a mistura com a água forma colóide hidrofílico volumoso amolecendo as fezes formadas no prazo de um a três dias. Pode também ser usada para diminuir a fluidez das fezes em pacientes com diarreia aquosa crônica.

Farelo e fibras dietéticas – O farelo de trigo (*Fibrocol*), subproduto da moagem do trigo, é preparado sob a forma de comprimidos provocando o efeito laxativo em doses elevadas. O farelo de aveia, também rico em fibras, incluído na dieta, tem sido utilizado com bons resultados. A associação de fibras dietéticas constituídas de celulose, hemicelulose, lignina, pectina e polissacarídeos (*Dietoman*) (*Fibrapur*) (*Trifibra*) podem ser úteis na regulação da função intestinal.

Ispagula – Hemicelulose existente nas sementes maduras secas de *Plantago ovata*, aumenta a massa fecal por absorção de água, sendo indigerível e não absorvível.

Mucilóide hidrofílico de psílio (*Metamucil*) – Consiste no colóide refinado, rico em hemicelulose que também aumenta a massa fecal por absorção de água, sendo indigerível e não absorvível. Pode ser associado com sene, com ou sem óleo mineral. Entretanto, é contra-indicado em pacientes com dores abdominais, náuseas e/ou vômitos de causa desconhecida, e, em suspeitos de megacolo.

Tragacanto – Derivado de espécies de *Austragalus* consiste no exsudato gomoso dessecado com efeito laxativo, mas, pode causar algumas reações alérgicas, como a urticária, dermatite atópica, asma e rinite.

Laxantes de contato ou estimulantes

Provavelmente estes laxantes agem por irritação da musculatura lisa intestinal levando ao aumento da peristalse e/ou estímulos dos plexos dos nervos intramurais, provocando a

eliminação das fezes, geralmente em 6 a 8 horas devido ao acúmulo de fluidos e eletrólitos intestinais. São indicados para a profilaxia, e, tratamento da constipação intestinal, limpeza intestinal prévia nos exames radiológicos, nas intervenções cirúrgicas, e, no trabalho de parto. Estes fármacos podem provocar a tolerância, ou seja, a dose tende a ser aumentada gradualmente para produzir os efeitos.

Os laxantes de contato mais utilizados são:

Óleo de rícino (age mais rapidamente, em 2 a 6 horas, e, pode provocar cólicas, náuseas e vômitos) – cáscara sagrada – sene - bisacodil (*Dulcolax*) (*Dislax*) – picossulfato sódico (*Guttalax*) (*Diltin*) – ácido desidrocólico (*Decholin*) – docusato sódico + bisacodil (*Humectol D*). O ruibarbo, além de gosto desagradável, provoca freqüentemente náuseas e vômitos, e, o aloé é um dos laxativos mais irritantes, devido a estes fatores encontram-se em desuso.

Salinos

Promovem o acúmulo de grande volume de fluido no intestino, aumentando o peristaltismo, devido à pressão osmótica dos seus componentes que são íons polivalentes pouco absorvíveis, como o fosfato, magnésio, sódio e/ou carboidratos, como o sorbitol.

São indicados para auxiliar a evacuação intestinal antes de ato cirúrgico e radiografia; para acelerar a excreção de parasitos como nematódeos, e, para apressar a excreção de substâncias tóxicas com exceção de substâncias ácidas ou alcalinas.

Estes laxativos podem provocar interações medicamentosas, principalmente os que contêm magnésio, o que deve observado quando o paciente usa outros fármacos.

Os laxantes que contêm sódio podem provocar o edema e retenção de sódio, enquanto magnésio pode levar a hipermagnesemia, sendo que em casos de insuficiência renal podem causar a insuficiência cardíaca.

Deste grupos, os laxantes mais utilizados são: Compostos de magnésio (carbonato, sulfato, citrato e hidróxido) – sais de sódio (fosfato monobásico, fosfato dibásico, laurilsulfato, sulfato) – álcoois poliídricos (sorbitol, por via oral ou retal)

Lubrificantes

Consiste na mistura de hidrocarbonetos líquidos obtidos do petróleo, que formam o óleo mineral (*Nujol*) (*Purol*), aumentam a retenção de água nas fezes revestindo as superfícies do bolo fecal, e, dos intestinos com um filme imescível com água. O efeito lubrificante facilita a defecação, sendo utilizados em pacientes que sofrem de hemorróida ou fissuras anais, e, como estes laxativos não levam à tolerância, são mais seguros do que os laxantes estimulantes. Entretanto, o óleo mineral não é recomendado em menores de 6 anos, e, idosos devido ao risco de aspiração, e, o uso crônico na gravidez pode provocar hipoprotrombinemia e doença hemorrágica do recém-nascido. O uso abusivo do óleo mineral também pode inibir a absorção de vitaminas lipossolúveis, e, de outros nutrientes.

Associações e outros laxantes

Existem variadas especialidades farmacêuticas apresentando associações, como: Tamarindo + sene + alcaçuz (*Tamarine*) (*Laxtam*) (*Frutarine*) – ispagula + sene (*Prompt*) (*Agiolax*) – ágar + óleo mineral (*Agarol*). A lactulose (*Lactulona*) também é usada como laxante, que corresponde a um dissacarídeo semi-sintético contendo lactose e galactose, sendo pouco absorvida pelo intestino, atua amolecendo as fezes.

Intervenções de enfermagem em relação ao paciente com constipação intestinal

Em casos de pacientes hospitalizados, os laxantes devem ser administrados na hora de dormir com o objetivo de promover efeitos na manhã seguinte (freqüentemente são indicados laxativos em pacientes hospitalizados porque a inatividade, e, o repouso no leito altera a função intestinal).

O paciente deve ser instruído a melhorar os hábitos alimentares devendo incluir substancias como o farelo (de aveia e/ou de outro alimento se não gostar de aveia que contenha fibras), e,

fibras, pois, uma dieta rica em fibras estimula um movimento rápido através do cólon, e, tornam as fezes macias e largas.

O laxativo de fibras deve ser administrado com água, e, imediatamente antes que o laxativo se solidifique.

Orientar para realizar exercício físico regular (podendo ser caminhadas, e, de acordo com as condições físicas do paciente), e, ingerir água em quantidade ou outro líquido (para facilitar o amolecimento das fezes).

O paciente também deve ser instruído para estabelecer um horário regular para o movimento intestinal, e, o uso cauteloso de laxativos.

Deve-se lembrar que o esforço à defecação pode provocar o agravar o quadro clínico do pacientes com hemorróidas (consiste em dilatação das veias ano-retais) com sangramento que, embora deva ser pesquisada a causa do sangramento retal, as hemorróidas afetam mais de 25% da população, e, pode provocar a anemia devido a perda periódica de sangue.

ANTIFISÉTICOS OU FÁRMACOS ANTIFLATULÊNCIA

Embora de ação, e, indicação terapêutica discutível com opiniões diferentes entre os autores, os medicamentos denominados **antifiséticos** ou **fármacos antiflatulência** (ou antiflatos, também denominados) são considerados os medicamentos que dispersam ou liberam (ou que podem impedir se associados à dieta, e, exercícios) a formação de gases intestinais seja através da produção (ou destruição) de película no intestino que dispersa bolsões de gás envolvidos por muco, e, ajuda a impedir sua formação ou através do efeito na tensão superficial das bolhas de gás.

No Brasil, atualmente, é comercializada apenas a **dimeticona** (ou **simeticona**, segundo alguns autores) (nomes comerciais: *Luftal*, *Riopan*), e, tem sido utilizada na preparação do paciente para exames radiológicos do tubo digestivo. Infelizmente, esse medicamento tem sido comercializado, sem prescrição médica, por pessoas carentes, sem sucesso no tratamento, pois, na **aerofagia** (que consiste na ação de engolir grandes quantidades de ar que se acumulam no esôfago e no estômago) não se comprovou sua eficácia clínica.

Além disso, a flatulência pode ser provocada por diferentes causas, e, muitas vezes em nosso meio, a **giardíase** (que, às vezes, não se encontra no exame parasitológico de fezes devido a *Giardia lamblia* se alojar, frequentemente, no duodeno, podendo ser necessário o aspirado duodenal com biópsia) tem sido causa de flatulência devendo ser tratada adequadamente com fármaco antiprotozoário (como o metronidazol, secnidazol ou outro desse grupo).

A **giardíase** consiste em uma doença diarréica causada pelo protozoário *Giardia intestinalis* (mais conhecido como *Giardia lamblia*); nas infecções sintomáticas apresenta um quadro de diarréia crônica, esteatorréia, cólicas abdominais, sensação de distensão, podendo levar a perda de peso, e, desidratação. Pode haver má absorção de gordura, e, de vitaminas lipossolúveis. Normalmente não há invasão extraintestinal, porém, às vezes, os trofozoítos migram pelos condutos biliares ou pancreáticos e ocasionam inflamações.

Algumas infecções por giárdia são assintomáticas, e, não se encontram em exame parasitológico de fezes.

Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site www.easo.com.br