

2 de Outubro de 2007.

Professor José Guilherme.

### Drogas antieméticas

#### 1. Náusea e vômito: considerações gerais

Náusea e vômitos são sintomas frequentemente observados em doenças sistêmicas, distúrbios neurológicos (inclusive labirintopatias), doenças gastrointestinais primárias e como efeito adverso de vários fármacos.

Uma anamnese e exame físico cuidadosos, aliado a exames complementares simples, podem, na maioria das vezes, detectar a causa específica da náusea e/ou vômitos.

Em pacientes que estavam previamente sadios, a causa mais freqüente de náusea e vômitos é um quadro infeccioso, geralmente viral. Em pacientes submetidos previamente a cirurgia abdominal, causas mecânicas de vômito (tal como obstrução intestinal) devem ser consideradas (o RX e o US ajudam no DX). Quando aos fármacos, são causadores de vômitos principalmente os antineoplásicos, os opiáceos e os digitálicos. A hiperemese gravídica é um quadro particular, de diagnóstico óbvio.

A terapêutica específica freqüentemente pode ser iniciada tão logo se estabeleça a etiologia do distúrbio. O tratamento consiste em medidas de apoio e na terapêutica medicamentosa (sintomática e/ou específica). As medidas de apoio são importante, e incluem colocar o paciente em dieta líquida ou, se possível, em dieta zero. Muitos pacientes portadores de distúrbios auto-limitados, como gastroenterites viróticas, não necessitarão de terapia adicional. A descompressão naso-gástrica pode ser benéfica em pacientes com vômitos crônicos ou repetidos. A reidratação parenteral é necessária nos pacientes com significativa depleção volêmica.

#### 2. Reflexo do vômito

Vias aferentes.

Integração central – neurotransmissores envolvidos.

Vias eferentes.

#### 3. Mecanismos de ação das drogas antieméticas

- 1) Bloqueio de receptores H1 centrais.
- 2) Bloqueio de receptores muscarínicos centrais.
- 3) Bloqueio de receptores dopaminérgicos centrais.
- 4) Bloqueio de receptores 5-HT3 (centrais e periféricos).
- 5) Outros mecanismos: ativação de receptores CB-1, bloqueio de receptores NK-1, etc.

#### Antieméticos antagonistas H1 centrais

Prometazina (Fenergan), Difenidramina, dimenidrinato (Dramin).

#### Antieméticos antagonistas dopaminérgicos (D2) centrais

Proclorperazina

Droperidol

#### Antieméticos antagonistas muscarínicos centrais

Escopolamina

#### Antieméticos antagonistas seletivos dos receptores 5-HT3

- São muito úteis na prevenção e tratamento dos vômitos por quimioterápicos antineoplásicos. O bloqueio dos receptores 5-HT3 é central e periférico.
- Também são úteis na prevenção e tratamento de vômitos pós-operatórios.
- Podem ser úteis em alguns casos de síndrome do cólon irritável.
- Seu efeito pró-cinético em humanos é discreto ou ausente.

#### Principais representantes:

Ondansetrona (zofran; modifical; comp e injetável: de 4 a 8mg); Nauseudron

Granisetrona (Kytril IV); Kytril comp. 1 mg. .

Dolasetrona (pró-droga, converte-se em hidrodolasetrona); Anzemet IV.

Tropisetrona (Navoban; caps e comp com 5mg).

**Efeitos adversos**

Cefaléia, constipação intestinal, reações alérgicas (relativamente raras).

**Antieméticos agonistas CB-1**

Dronabinol, nabilona: uso não autorizado no Brasil.

**Antieméticos antagonistas NK-1**

Aprepitant (Emend): ativo por VO. Útil na emese tardia.

Obs: não atuam no estado de náusea e vômito agudos, sendo seu primordial efeito tardio, o que torna útil na prevenção e tratamento das náuseas conseqüentes de quimioterapia.

Isoladamente, não apresenta relevante eficácia no tratamento de náuseas e vômitos, sendo sua melhor indicação quando associado a antagonistas seletivos de receptores 5HT-3.

**Drogas gastrocinéticas**

São antieméticos que se destacam por seu efeito de acelerar o esvaziamento gástrico.

Além disso, podem elevar o tônus do esfíncter esofágico inferior.

Empregos usuais: RGE; gastroparesias, vômitos de várias etiologias, em exames radiológicos do trânsito gastrointestinal.

**Esquema do Goodman que mostram como as drogas atuam:**

Antigamente o SNA era dividido em simpático e parassimpático, e quando se compreendeu a complexidade do TG, passou-se a dar destaque ao SN entérico. Hoje, divide-se SNA em simpático, parassimpático e entérico.

Neurônio principal (neurônio motor primário) está no plexo mioentérico e é colinérgico.

Ele está na intimidade do órgão e estimula o músculo liso aumentando a motilidade do trato gastrointestinal pela secreção de acetilcolina. Assim, um dos efeitos dos muscarínicos é aumentar a motilidade atuando em receptores muscarínicos na membrana das células musculares lisas do TGI.

A dopamina estimula receptor da família D2 que inibe o neurônio motor colinérgico. Assim, as drogas que são antagonistas do receptor dopaminérgico vão inibir a inibição, ou seja, o neurônio principal vai ficar liberado para estimular o músculo liso. Os antagonistas como a metoclopramida e a domperidona liberam a atividade do neurônio motor primário. Talvez este seja o principal efeito antiemético da metoclopramida. Isso deve ser verdade porque uma dos efeitos colaterais da metoclopramida é exatamente aumentando a prolactinemia, mostrando que age por receptores dopaminérgicos (?).

Um interneurônio colinérgico também estimula o neurônio motor principal. O corpo celular desse neurônio expressa um heteroreceptor 5HT4 (metabotrópico) de serotonina que estimula a motilidade. Drogas que se ligam a esse receptor (metoclopramida e cisaprida) também vão apresentar efeito pró-cinético.

Outro neurônio que participa desse circuito é um que libera NO. Este neurônio expressa um receptor 5HT3 que pode afetar essa resposta. É um neurônio não muito bem conhecido em humanos.

Atentar para o receptor D2 no TGI.

O berthanechol age diretamente na fibra muscular via receptor de ACh (?) aumentando a motilidade intestinal.

**Figura da aula anterior mostrando dopamina como chave desse circuito**

Receptores D2 estão no NTS (onde chegam aferências), na área pós-trema (antiga zona do gatilho), no "centro do vômito". A metoclopramida cruza a barreira hematoencefálica e por isso é muito eficaz. A sua ação antiemética é tanto periférica quanto central.

**Metoclopramida (Plazil)**

Tem vários mecanismos de ação:

(1) Exerce efeito agonista sobre receptores 5HT4 localizados nos neurônios colinérgicos facilitatórios do trato GIA, o que acarreta maior liberação de ACh pelos neurônios motores primários ("parassimpático").

(2) Central e periféricamente, atua como antagonista de receptores dopaminérgicos D2. O bloqueio dos receptores D2 localizados no neurônio motor primário, contribui para o aumento da liberação de ACh (já que o neurônio DAérgico é inibitório). O efeito anti-D2 central explica seu efeito antiemético (bem como muitos efeitos adversos);

(3) Apresenta fraco efeito anti-5HT3 (central e periférico).

Efeitos adversos: reações extrapiramidais, aumento da prolactina, sedação.

**Domperidona (Motilium)**

Bloqueia receptores periféricos de DA (praticamente não atravessa a BHE).

Efeitos adversos: cefaléia, hiperprolactinemia (apesar de não atravessar a BHE, provavelmente esses neurônios não apresentam barreira).

**Bomoprida (Digesan)**

Atua central e periféricamente, bloqueando receptores dopaminérgicos. Seu efeito de facilitar a liberação de ACh inclui as vias biliares.

Efeitos adversos: cefaléia, sedação, aumento da prolactina. Boa margem de segurança.

**Cisaprida**

Retirada por causar efeitos arritmicos importantes.

**Alizaprida**

Também pouco importante.

**As 3 primeiras drogas são as que devem ser memorizadas.**

**Um dos efeitos colaterais importantes dessa droga é a acatisia.**

**Empregos do antieméticos****Náusea e/ou vômitos causados relacionados a:**

- Quimioterapia antineoplásica;
- Outras drogas: opiáceos, digitálicos, antimicrobianos (eritromicina principalmente) etc.
- Radioterapia.
- Pós-anestésico.
- Síndromes gastrintestinais.
- Síndromes hepato-biliares.
- Síndromes pós-gastrectomia e pós-colecistectomia.
- **Hiperemese gravídica (bromoprida, proclorperazina):** não usa drogas com suspeita de serem teratogênicas.
- Movimentos (cinetoses).
- Enxaqueca: algumas enxaquecas são acompanhadas de vômitos.
- Píloro-espasmo funcional.
- Tumores ou outras lesões intracranianas.

**Empregos das drogas pró-cinéticas gastrintestinais**

Doença do RGE.

Estudos radiológicos do TGI.

Gastroparesia idiopática (dispesia funcional) / gastroparesia diabética.

**Laxativos e catárticos**

Laxativos ou laxantes causam amolecimento do bolo fecal.

Catárticos (purgantes ou purgativos) é quando o medicamento causa emissão de fezes líquidas.

Existem medicamentos majoritariamente laxativos e outros mais catárticos. Algumas drogas em pequena dose são laxativas e em doses altas são cartáticos; outras são só laxativas; outras são só catárticas.

**Classificação, exemplos e propriedades gerais:**

- 1) Laxativos emolientes promovem amolecimento fecal. Exs. Óleo mineral (Nujol), diocliossulfosuccinato (este também exerce efeito estimulante).
- 2) Laxativos boiantes: são formadores de volume, derivados de fibras vegetais. Ex. metilcelulose, agar-ágar, plantago, tamarindo, bassorina, etc.
- 3) Catárticos (e laxativos) osmóticos:
  - A. Salino: Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sal de Glauber, limonada purgativa), MgSO<sub>4</sub> (sal de Epsom – sal amargo), **Mg(OH)<sub>2</sub> (leite de magnésia – utilizado na prisão de ventre + pirose gravídicas), Na<sub>2</sub>HPO<sub>3</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub> (fleet enema – para preparo do cólon para cirurgia eletiva).**

B. Não-salinos: **lactulose** (Laxativo). Exerce efeito laxativo suave, sendo adequada na maioria dos pacientes, exceto naqueles cuja prisão de ventre seja por falta de fibras vegetais. É um açúcar de difícil digestão, em formato de xarope e com sabor agradável.

4) Catárticos estimulantes (ou de contacto): atuam diretamente na mucosa intestinal e/ou na musculatura lisa. Uso crônico é nocivo (em especial do óleo de ricino).

4.1) Derivados do difenilmetano: bisacodil (Dulcolax). Atuam no cólon.

4.2) Derivados antraquinônicos (ou emodínicos).

a. Sena (*Cássia acutifolia* e *C. angustifolia*) e senosídeos.

b. Cáscara sagrada.

c. Diidroantraquinona ou dantrona.

4.3) Óleo de ricino (age no delgado, efeito rápido).

4.4) Picossulfol (Guftalax)

### Classificação das diarreias

#### **I. Quanto à forma clínica**

1. Agudas
2. Subagudas
3. Crônicas

#### **II. Quanto à etiologia**

1. Infeciosas
  - a. viróticas
  - b. bacterianas
  - c. parasitárias
2. Inflamatórias.
3. Medicamentosas.
4. Funcionais.

#### **III. Quanto à fisiopatologia**

- a. Diarreia sem excesso de água nas fezes.
- b. Diarreia com excesso de água nas fezes:
  - osmóticas
  - secretórias
  - exsudativas
  - por interferência com a absorção intestinal de íons.
  - Por diminuição do contato entre o quimo intestinal e a superfície de absorção (Ressecção de intestino)

### Terapêutica da diarreia

#### Roteiro geral:

1. Correção dos distúrbios hidroeletrólíticos.
2. Tratamento da doença específica subjacente.
3. Medidas higiênico-dietéticas.
4. Emprego judicioso de agentes antidiarréicos.

OBS: prevenção. Um avanço recente é a vacina tetravalente anti-rotavírus.

### **Agentes antidiarréicos**

#### **1. Opióides**

Difenoxilato (associado à atropina no Lomotil, desaconselhado): também não usar.

**Loperamida (imosec):** utilizado para diarreia dos viajantes.

Não usar o elixir paregórico já que possui atropina e possui muitos efeitos colaterais.

#### **2. Inibidores da encefalinase intestinal**

Racecadotril (Tiorfan): a encefalina existe no cérebro e no intestinal. É um ligante do receptor de opióide. É continuamente produzida no trato digestivo. É degradada pela encefalinase. Inibir a encefalinase é como dar um opióide para o indivíduo.

#### **3. Adsorventes**

Caulim + Pectina (+hidróxido de alumínio).

Não há comprovação científica que funcionem, mas não apresentam efeitos colaterais.

Teoricamente se ligam a toxinas bacterianas e saem juntos com as fezes.

#### **4. Agentes biológicos ( “restauradores da flora”)**

Lactobacillus acidophilus (Floren).

Saccharomyces boulardi (Floratil).

Emprego é discutido. São bactérias não-patogênicas capazes de povoar o intestino e, em tese, restaurar a flora intestinal. Funcionaria mais nas diarreias em que o agente etiológico seja um antibiótico de largo espectro.