

4 de outubro de 2007.

Professor José Guilherme.

Doenças inflamatórias intestinais

Doença de Crohn e Colite Ulcerativa são 2 doenças crônicas de caráter recorrente: evoluem com períodos de acalmia e agudização.

São doenças que, apesar das semelhanças, são muito distintas:

- Crohn pode acometer desde a boca até o ânus; Colite ulcerativa praticamente se restringe ao IG e indo até o reto.

Entretanto, as drogas são praticamente as mesmas. Assim, se elas são tão diferentes e as drogas são as mesmas, isso quer dizer que devemos buscar novas drogas.

Em geral, Colite Ulcerativa é doença de não fumante e quando acomete fumantes parece dar quadros bem leves. Já Crohn parece ser uma doença de fumantes.

Assim como na dislipidemia, é interessante adiar o início do tratamento farmacológico clássico.

Drogas usadas no TTM das DII

1. Corticosteróides

2. Sulfasalazina (Azulfín, Salazoprin)

Derivado das sulfonamidas.

Antes de saber seu mecanismo farmacológico já era utilizado no TTM das DII. Como essa droga é parente das sulfonamidas, criou-se a idéia de que essas doenças fossem infecciosas. Essa idéia foi ultrapassada, até porque as sulfonamidas (antimicrobianos) não são úteis no TTM dessas doenças.

Hoje ainda o mecanismo dessa droga não é bem esclarecido.

Já na década de 70-80, verificou-se que a sulfalazina é metabolizada pelas bactérias do intestino em mesalamina (parece o ASS) e a sulfa (sulfapiridina). Também viu-se que a sulfa não possuía efeitos benéficos e era responsável pelos efeitos colaterais da sulfasalazina. Além disso, percebeu-se que os efeitos da sulfasalazina deviam-se principalmente à mesalamina. Cigitiou-se a idéia de que os inibidores da COX (antiinflamatórios como o AAS), seriam benéficos no TTM das DII. Isso se mostrou inverossímil, ou seja, não é a função antiinflamatória da mesalamina que é benéfica.

Apesar de a mesalamina ser muito mais cara (por ser mais nova) do que a sulfasalazina, ela realmente é mais benéfica porque não possui os efeitos colaterais do componente da sulfapiridina.

Os efeitos dessas drogas são maiores no TTM da Retocolite Ulcerativa.

Uma dúvida que fica é: será que a sulfasalazina possui um efeito antes de ser hidrolasada em mesalamina e sulfapiridina?

Aparentemente existe algum efeito farmacológico da sulfasalazina que não é compartilhado pela mesalazina. Entretanto, os trials clínicos mostram que não existe diferença entre as drogas: sulfasalazina é mais barata, mas fornece mais efeitos colaterais.

Em 1998, o FDA aprovou o Infliximab (Remicade[®]), um anticorpo monoclonal anti-TNFalfa, para uso em formas moderadas e severas da Doença de Crohn.

Os corticóides atuando em seus receptores também agem interferindo em efeitos genômicos importantes, e vários genes envolvidos na resposta inflamatória da doença intestinal são desativados.

A nexina (antigamente lipocortina), estimulada pelos corticóides, inibe um tipo de fosfolipase envolvida numa etapa bem inicial do metabolismo dos lipídeos (sua conversão em eicosanóides).

Pesquisar por Corticosteroids and NEJM and review no pubmed

Apresenta estrutura formada pela conjugação do ácido 5-amino-salicílico (5-ASA; = mesalamina) com a sulfapiridina. Possui efeitos antiinflamatório e imunossupressor. Atua melhor na colite ulcerativa do que na doença de Crohn; também usada na artrite reumatóide.

É administrada por VO, possuindo baixo grau de absorção sistêmica (~20%). No cólon, é hidrolisada (enzimas bacterianas) em 5-ASA e sulfapiridina.

Mecanismo de ação: a sulfassalazina atua inibindo fatores inflamatórios, como a ativação do fator de transcrição 5-ASA possui efeito anti-inflamatório próprio, por outros mecanismos de ação (Ex. inibição das vias da COX e 5-lipo-oxigenase). O metabólito sulfapiridina é praticamente inativo (mas contribui para os efeitos adversos da sulfassalazina).

Posologia: 2-3 g/dia.

Efeitos adversos: artralgia, anemia, febre, erupções cutâneas. Acometem praticamente 1/5 dos pacientes.

3. 5-ASA ou Mesalamina (Asalit, Mesalazina)

4. Antocorpos monoclonais anti-TNFalfa

Infliximab (Remicade) – aprovado pelo FDA em 1998, para tratamento de formas moderadas a severas de doença de Crohn.

Drogas usadas no tratamento da síndrome do cólon irritável

É uma síndrome da qual se conhece muito pouco e seu DX é praticamente de exclusão.

Pesquisas mostram que 5,4% das pessoas, ao longo da existência, sofrerão da Síndrome do Cólon Irritável.

O grande problema desta síndrome é acertar o DX. Os gastroenterologistas reuniram-se e criaram os Critérios de Roma. Tempos depois reformularam esses critérios, de tal modo que os critérios de Roma I e II juntos abarcam somente 47% dos pacientes.

Uma síndrome em que determinado momento predomina diarreia e em outro momento predomina constipação.

Pinavério (Dicetel)

Antagonista de canais de cálcio do músculo liso não-vascular (intestinal).

Nas formas em que predomina diarreia e dor na defecação.

Pirenzepina

Antagonista dos receptores muscarínicos M1 periféricos.

Nas formas em que predomina diarreia (componente de motilidade aumentada).

Trimebutina (Digetrat)

Droga com vários mecanismos de ação (modula a liberação de vários mediadores peptídicos). Acelera o esvaziamento gástrico. Reduz a sensibilidade visceral (uma teoria tenta mostrar que o grande problema dessa síndrome é que o limiar de sensibilidade à dor é bastante reduzido nesses pacientes).

Droga bem antiga.

Ansiolíticos; Antidepressivos

Se necessários.

Um distúrbio de ansiedade é identificado como comorbidade.

Laxativos Bojantes (nas fases iniciais)

Nos pacientes em que a dieta está constipante.

Agonista 5-HT4

Tegaserod (Zelmac) → agonista parcial. Usado quando predomina a constipação.

Nenhuma dessas drogas é curativa.

Perspectivas futuras na farmacoterapia da Síndrome do Cólon Irritável

Antagonistas muscarínicos “seletivos para o intestino”

Lamifenacina.

Darifenacina.

Antagonistas dos receptores NK2

MEN-10627, MEN-11420 (Nepadutant)

Agonistas β_3 -adrenérgicosSRL-58611^a**Novos bloqueadores de canais de cálcio “músculo-trópicos”****Novo pró-cinéticos intestinais**

- “Motilnomiméticos” e “anti-motilina”
- Agonistas 5-HT₄ (ex. prucaloprida).
- Alguns anti-5HT₃ periféricos

Agonistas de receptores opióides Kappa

Para tratamento da dor visceral.

Receptor Kappa é encontrado na região visceral do intestino.