

25 de Setembro de 2007.
Professor José Guilherme.

Farmacologia do Aparelho Digestivo

Roteiro:

Introdução

Farmacologia da úlcera péptica (inclusive RGE).

Farmacologia do reflexo do vômito.

Antidiarréicos.

Laxativos e catárticos.

Drogas usadas nas doenças intestinais inflamatórias.

Drogas usadas na síndrome do cólon irritable.

Fármacos que interferem com a secreção salivar

Uma série de drogas apresenta como efeito adverso a xerostomia, especialmente ruim em pacientes idosos com prótese metálica.

1. Estimulantes

a) Agonistas de receptores muscarínicos (parassimpatomiméticos diretos): pilocarpina, cevimelina.

O acometimento das glândulas salivares na Síndrome de Sjogren promove xerostomia que é tratada especialmente com cevimelina.

b) Anticolinesterásicos (parassimpatomiméticos indiretos): neostigmina, fisostigmina.

Eventualmente em algum paciente internado num PS com sialorréia, miose, contato com inseticida, dá-se o DX de intoxicação.

2. Inibidores

Drogas antimuscarínicas: atropina, escopolamina.

Obs: atropínicos "disfarçados". É uma droga utilizada com outras finalidades, como um anti-histamínico para um fenômeno alérgico. Como quase todo anti-histamínico é antimuscarínico em menor escala e promove secura na boca. Os antiarrítmicos classe I e quase todos os antidepressivos (ISRS, tricíclicos, etc) também promovem secura da boca. Ex. oxibutinina (Retemic). Às vezes a queixa do paciente decorre de um atropínico disfarçado.

Fármacos que interferem com a secreção gástrica

1. Estimulantes

Não há interesse farmacológico em estimular a secreção gástrica. A exceção poderia ser num paciente com gastrite atrófica em que haja menor produção de secreção gástrica.

São fatores que agravam ou desencadeiam uma gastrite e podem evoluir para a doença ulcerosa péptica.

a) Agonistas de receptores muscarínicos.

b) Anticolinesterásicos.

c) Agonistas de receptores de gastrina: gastrina, pentagastrina.

d) Antagonistas de receptores de adenosina: cafeína, aminofilina (broncodilatador). Inibem o inibidor da secreção gastrina. Adenosina possui um receptor colinérgico próprio que inibe a célula parietal a produzir HCl.

e) Nicotina.

f) Etanol. Reduz a defesa da mucosa e aumenta a secreção gástrica.

g) Inibidores da COX-1. Estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo inteiro (AAS, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, nimesulida, AINES não seletivos). Inibidores da COX-1 (constitutiva) com frequência causam gastrite.

h) Agonistas de receptores H2: betazol, dimaprit. Eventualmente utilizada em testes DX de secreção gástrica (teste do betazol ou teste do dimaprit para detectar casos de hipocloridria. Faz-se uma pHmetria gástrica).

2. Inibidores

Utilizados no tratamento da doença ulcerosa.

Descobriu-se que um percentual muito elevado de doença ulcerosa péptica possui como fator etiológico crucial a presença do *Helicobacter pylori* (bactéria microaerófila). Isso explica as falhas terapêuticas do passado. É quase como afirmar que a doença ulcerosa péptica é uma doença infecciosa. Os testes de detecção da bactéria não são muito sensíveis.

a) Agonistas de receptores de prostaglandinas: um exemplo é o misoprostol (citotec). Que também estimula a secreção de PG no útero e por isso foi utilizado como remédio abortivo. Esse remédio não é mais disponível para a classe médico no tratamento da doença ulcerosa.

- b) Agonistas de receptores de adenosina.
- c) Anticolinérgicos: causam tantos efeitos adversos (aparelho cardiovascular) que não são utilizados. Uma exceção é a pirezidina que não atravessa a barreira encefálica.
- d) Antagonistas de receptores de gastrina: não possuem utilidade terapêutica.
- e) **Antagonistas de receptores H2.** Cimetidina e ranitidina.
- f) **Inibidores da bomba de prótons.**

Categoria mais importante do ponto de vista terapêutico. Inibem o sistema enzimático localizado no lado luminal da célula parietal no estômago, que produzem o HCl. Trata-se do omeprazol, lansoprazol. A FDA depois de 10 anos de uso dessas drogas na Europa liberou nos EUA.

Regulação gástrica

Célula tipo enterocromafim (ECL cell): um mastócito modificado. Possui receptor de gastrina que quando estimulado produz liberação de histamina que age no receptor H2 da célula parietal. Uma via dependente de AMPc, então, estimula a produção de HCl que é feita às custas de uma ATPase localizada na membrana da célula parietal (é a bomba de p+ inibe pelo omeprazol).

Neurônio ganglionar do parassimpático possui uma fibra pós-ganglionar curta e uma fibra pós-ganglionar que usam ACh. Possuem receptores muscarínicos (M1) e nicotínicos.

Célula parietal: possui receptores muscarínicos (que podem ser bloqueados), de gastrina, de H2 (bloqueio por cimetidina), de PG (protetoras, especialmente as E2 e a I2 com efeito citoprotetor). Existem bloqueadores de PG (misoprostol) que acabam inibindo a secreção de ácido clorídrico.

Célula superficial: produzem muco e bicarbonato. Responsável pela proteção da mucosa. Sucralfato e carbenoxolona aumenta essa camada.

A bomba de prótons funciona via Cálcio dependente e também AMPc dependente. Existe um receptor de adenosina que inibe a bomba (por uma dessas vias). Como a cafeína inibe esse receptor, estimula a secreção gástrica.

Célula principal: produz pepsinogênio em presença de ácido se converte em pepsina. A célula principal também possui receptor de histamina (H2) e muscarínico (M3).

Existem substâncias de natureza básica (anti-ácidos) que reagem com o H⁺ e formam sal e água.

Anti-ácidos são substâncias de natureza básica que reagem quimicamente com ácidos. Desse modo, omeprazol não é um anti-ácido.

Helicobacter pylori deve ser erradicado da mucosa. Existem antimicrobianos antigos (como o sais de bismuto) que eram utilizados no tratamento de gastrite sem que se tivesse conhecimento da presença da bactéria. São ATB utilizados na eliminação do H. pylori: bismuto, metronidazol, tetraciclina, claritromicina, amoxicilina. **É difícil eliminar a bactéria com uma só droga** e por isso associam-se drogas para essa finalidade.

Antiácidos

Não são adequados para tratamento da doença ulcerosa péptica.

São drogas de venda livre em todo mundo.

Úteis em gastrite aguda pós-ingesta exagerada de alimentos e álcool.

O mais antigo é o bicarbonato de sódio. O estômago produz mais ácido quando cessa o efeito.

O carbonato de cálcio não é muito adequado como antiácido e sim como fonte de cálcio.

As três substância mais utilizadas são: hidróxido de Magnésio, hidróxido de alumínio e Mg₂Si₃O₈ que gera o cloreto de magnésio, óxido de silício (sai pelas fezes) e H₂O. Os sais de magnésio possuem efeito laxativo (amolecem fezes) e os de alumínio possuem efeito constipante.

O Gelmax possui carbonato de cálcio e hidróxidos de magnésio e alumínio: tenta equilibrar os efeitos intestinais. Algumas drogas como a metilcelulose e a dimeticona são associados aos anti-ácidos: agentes que reduzem a tensão superficial nas bolhas intestinais e diminuem a distensão e o desconforto. O inconveniente é que a pessoa apresenta flatulência. São produtos como mylanta plus, alça-luftal, felusil.

Os inibidores da bomba vão perdendo atividade em pHs maiores e por isso deve-se atentar para a interação dos antiácidos com estas drogas.

Inibidores da bomba

Omeprazol é absorvido por via sistêmica e na célula parietal é convertido em derivados sulfenamidas que se ligam ao grupamento SH da bomba de prótons formando um complexo enzima (bomba) – inibidor. Esse complexo inibidor da bomba de H^+/K^+ é praticamente irreversível (ligação covalente).

Essas drogas possuem meia-vida curta, mas o paciente toma uma única vez ao dia porque a ligação das drogas com a ATPase é irreversível.