

Fármacos que atuam no sistema digestório

Curso de Nutrição

Grupos de fármacos com base na ação

- Alteração da qualidade e quantidade de secreções digestórias

Doenças ácido-pépticas

- Alteração da motilidade das estruturas (estômago e intestino)

Constipação e diarreia

- Alteração do reflexo de náusea

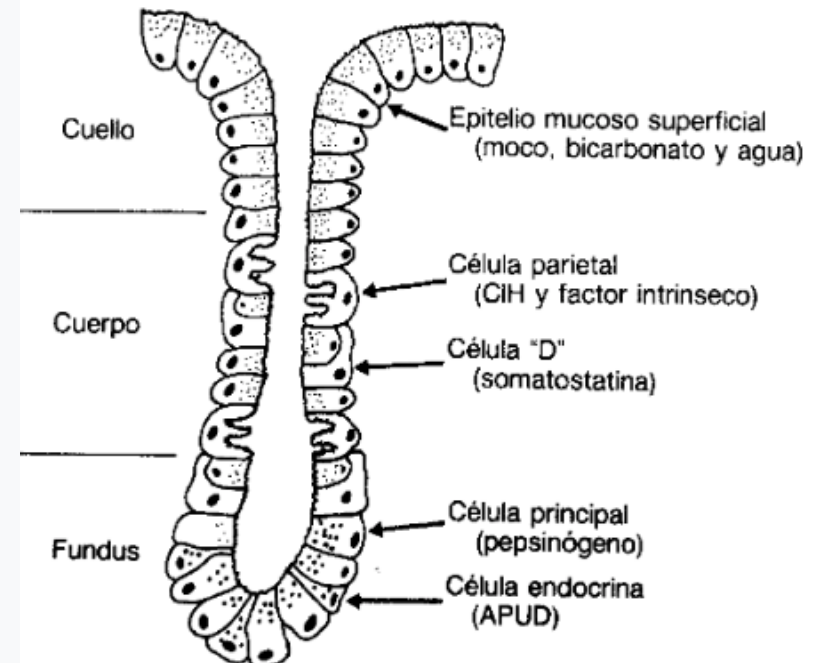
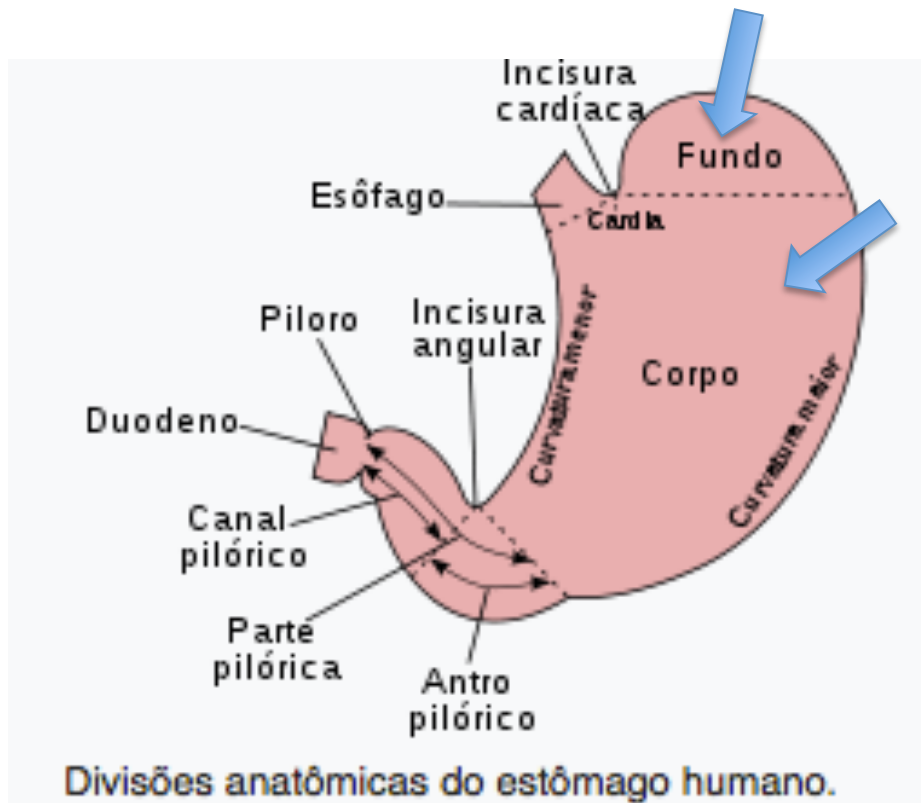
Anti-eméticos

Alteração da qualidade e quantidade de secreções digestórias -

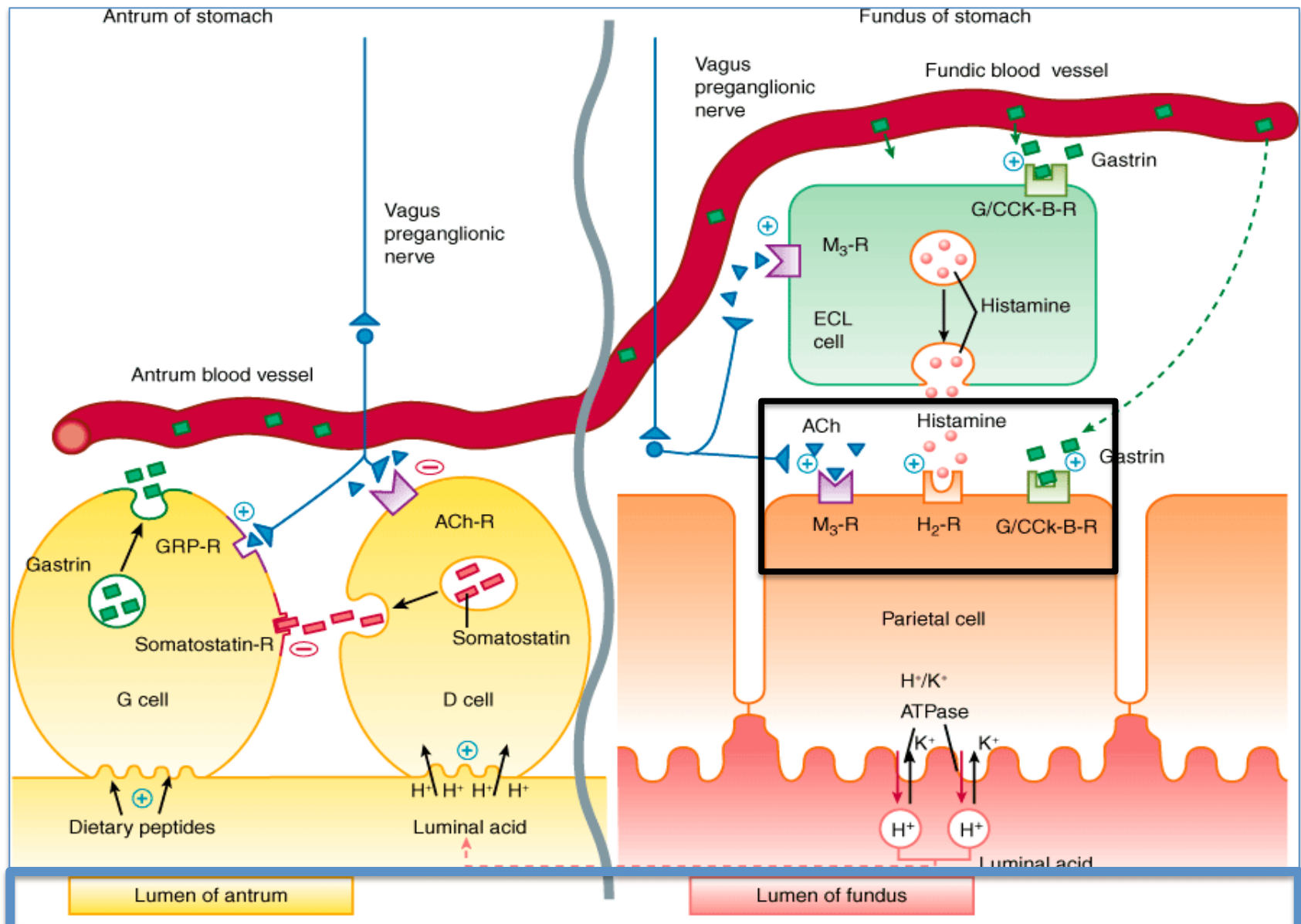
Doenças ácido-pépticas

- **Antiácidos gerais**
- **Antagonistas H₂**
- **Inibidores da bomba de prótons**
- **Protetores de mucosa**

É esperado que os alunos saibam o nome de protótipos como omeprazol, ranitidina e metoclopramida

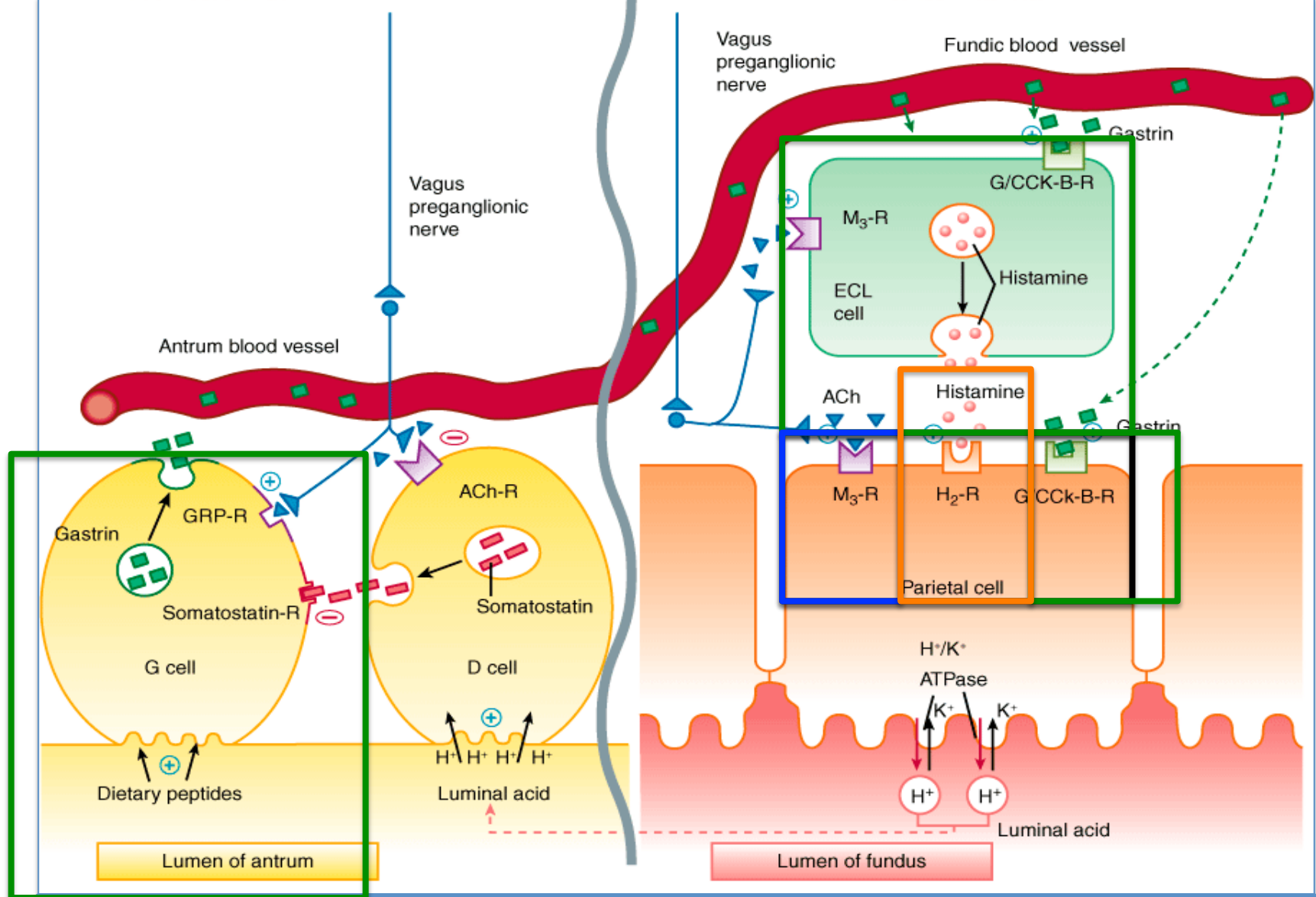


Acetilcolina
Histamina
Gastrina



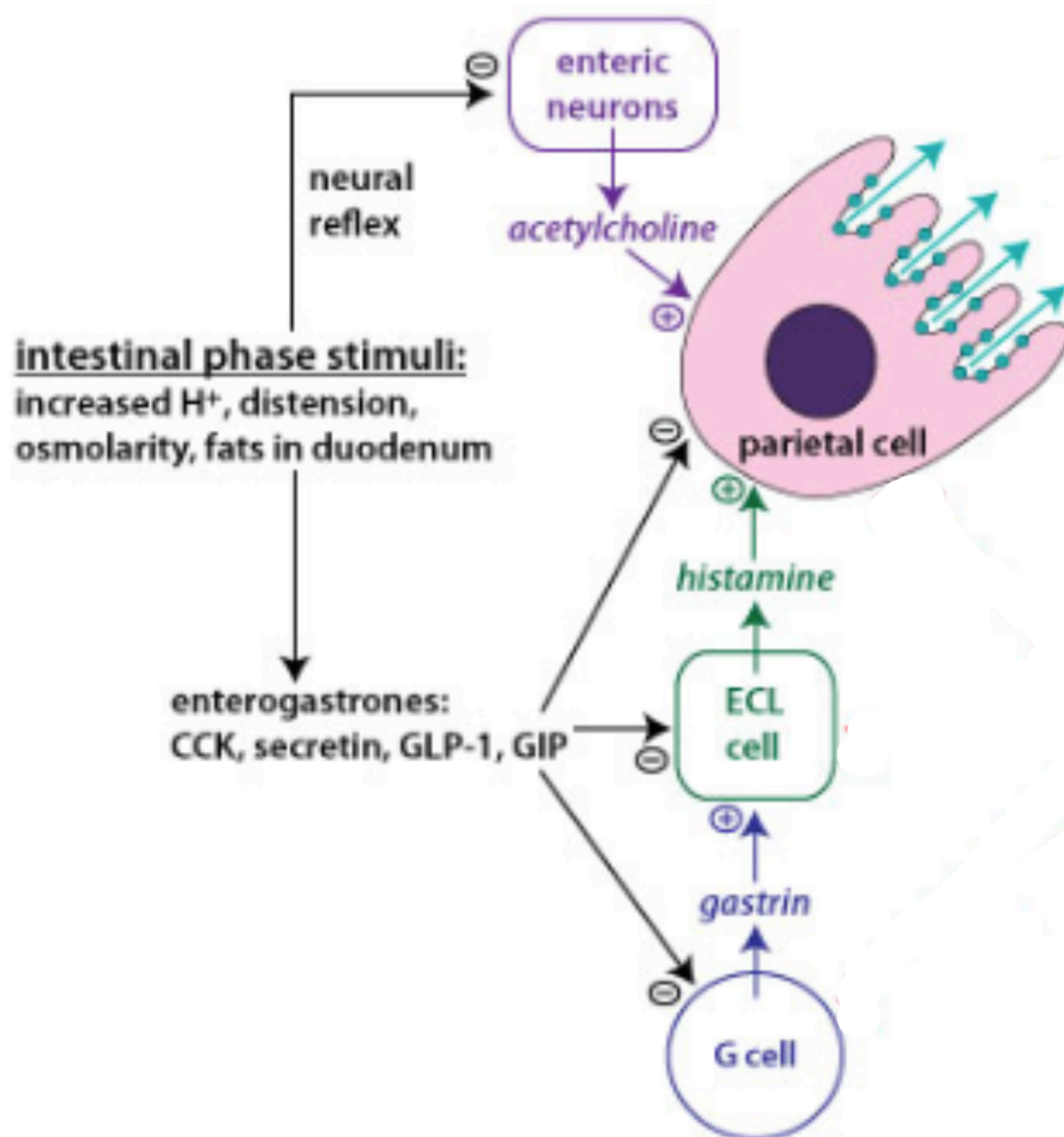
Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

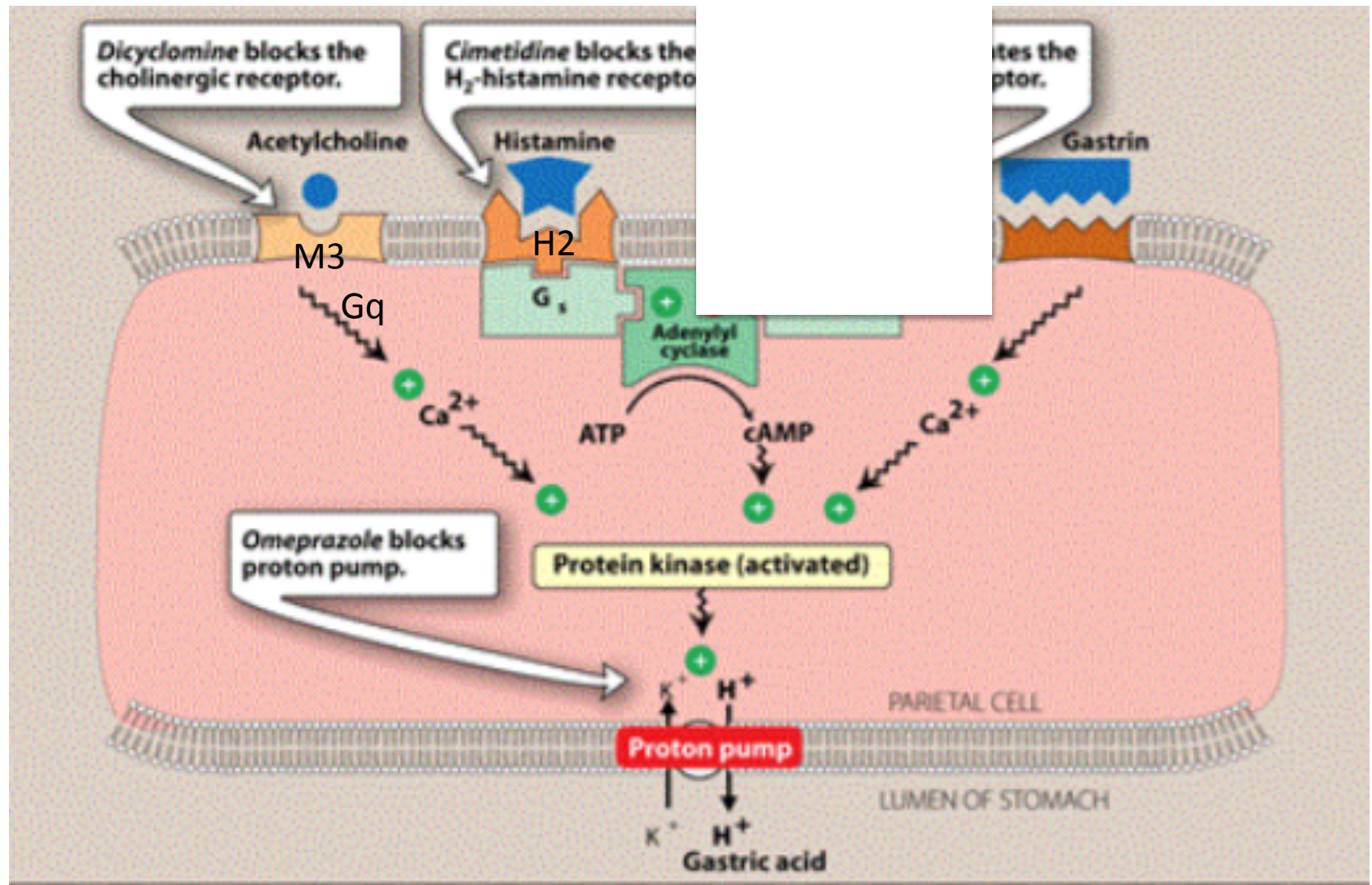
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

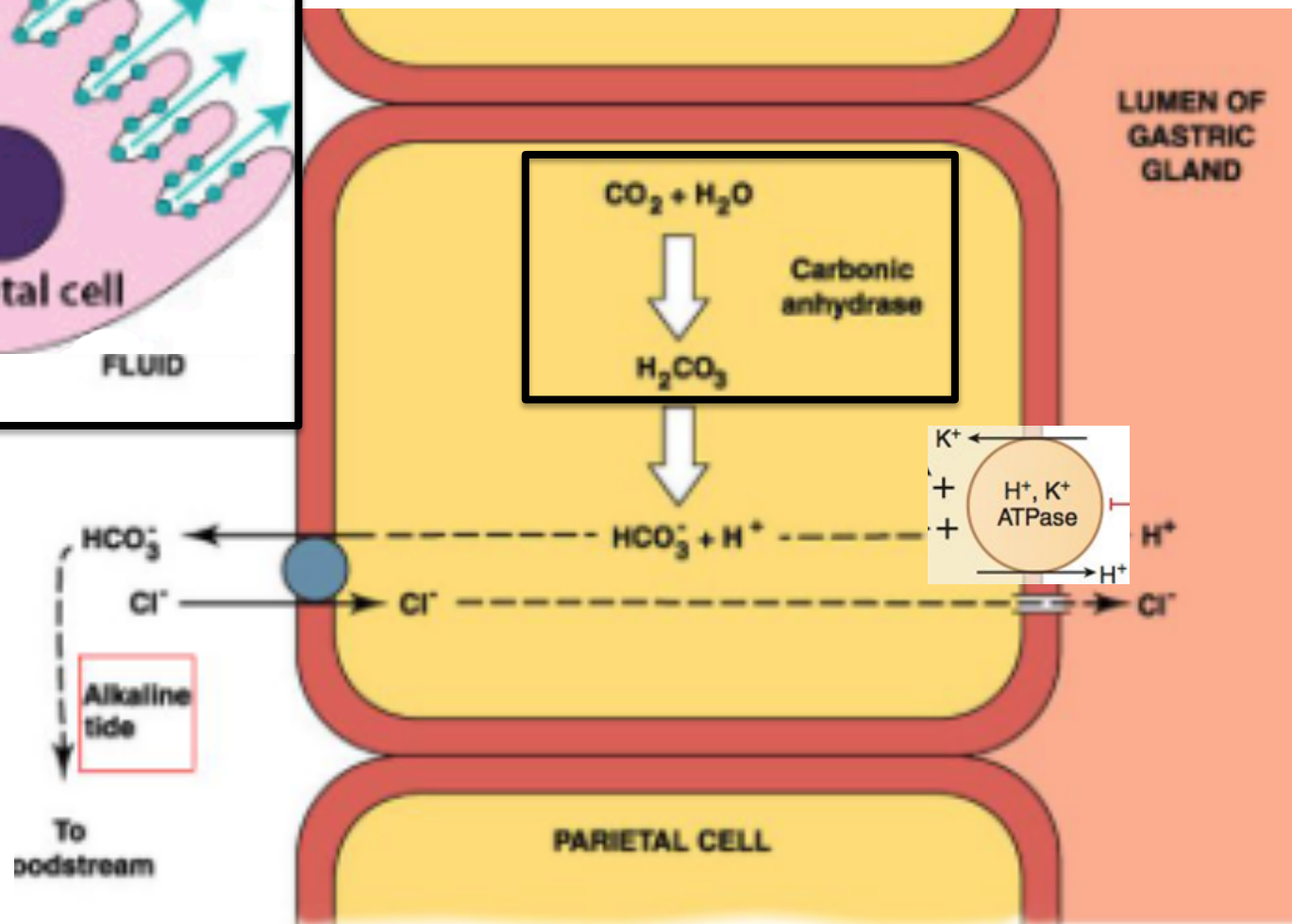
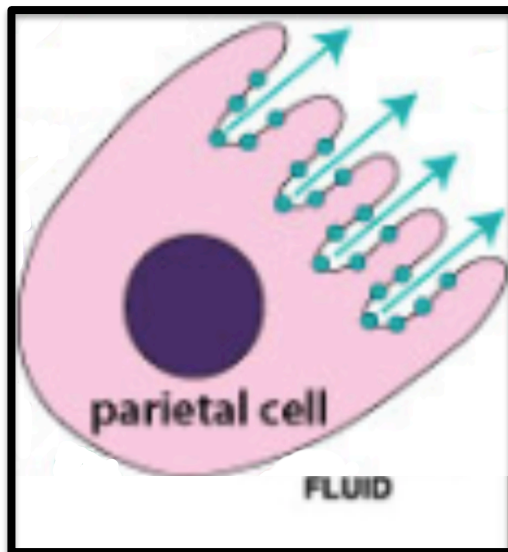


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.







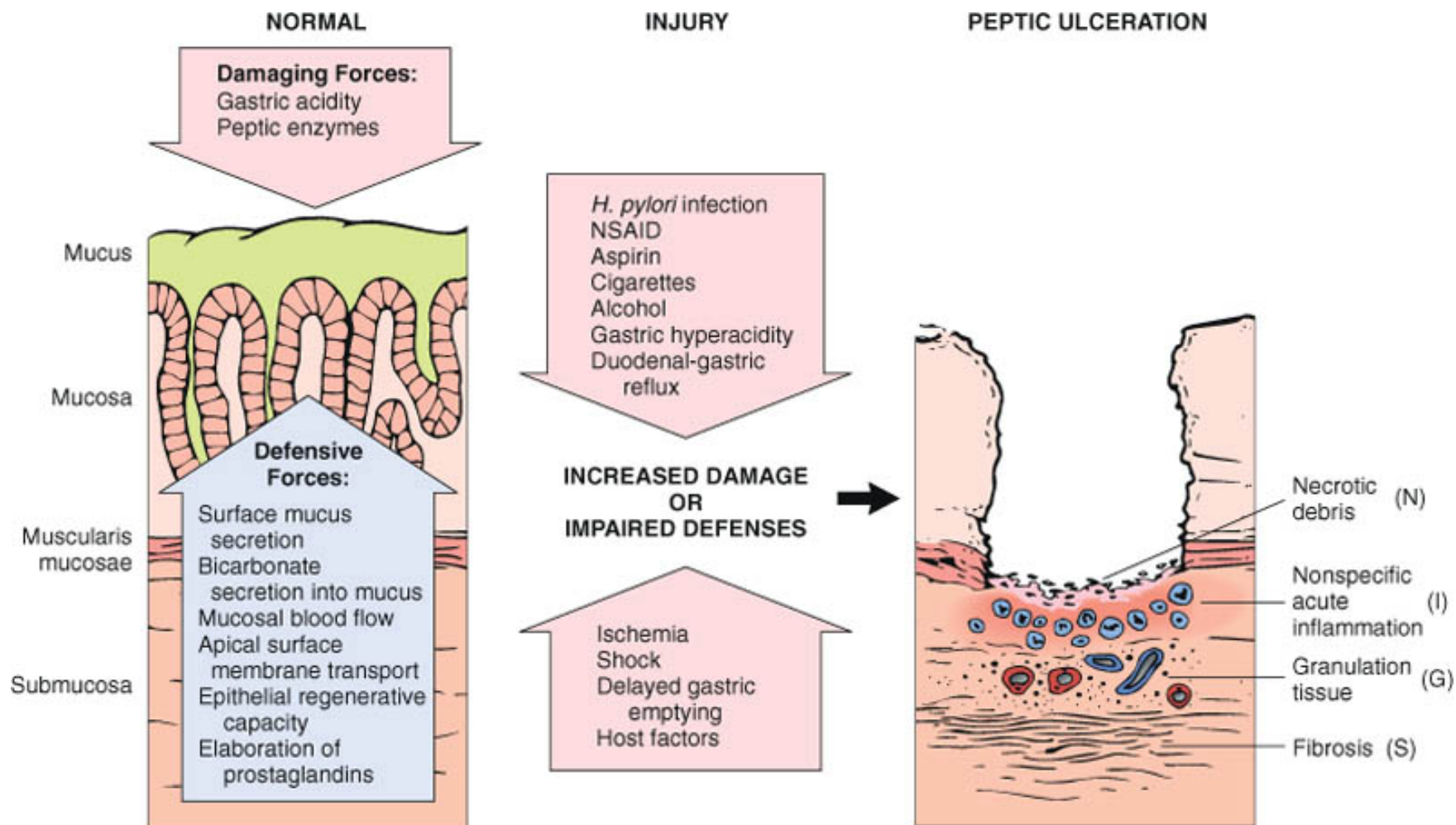
---> Diffusion

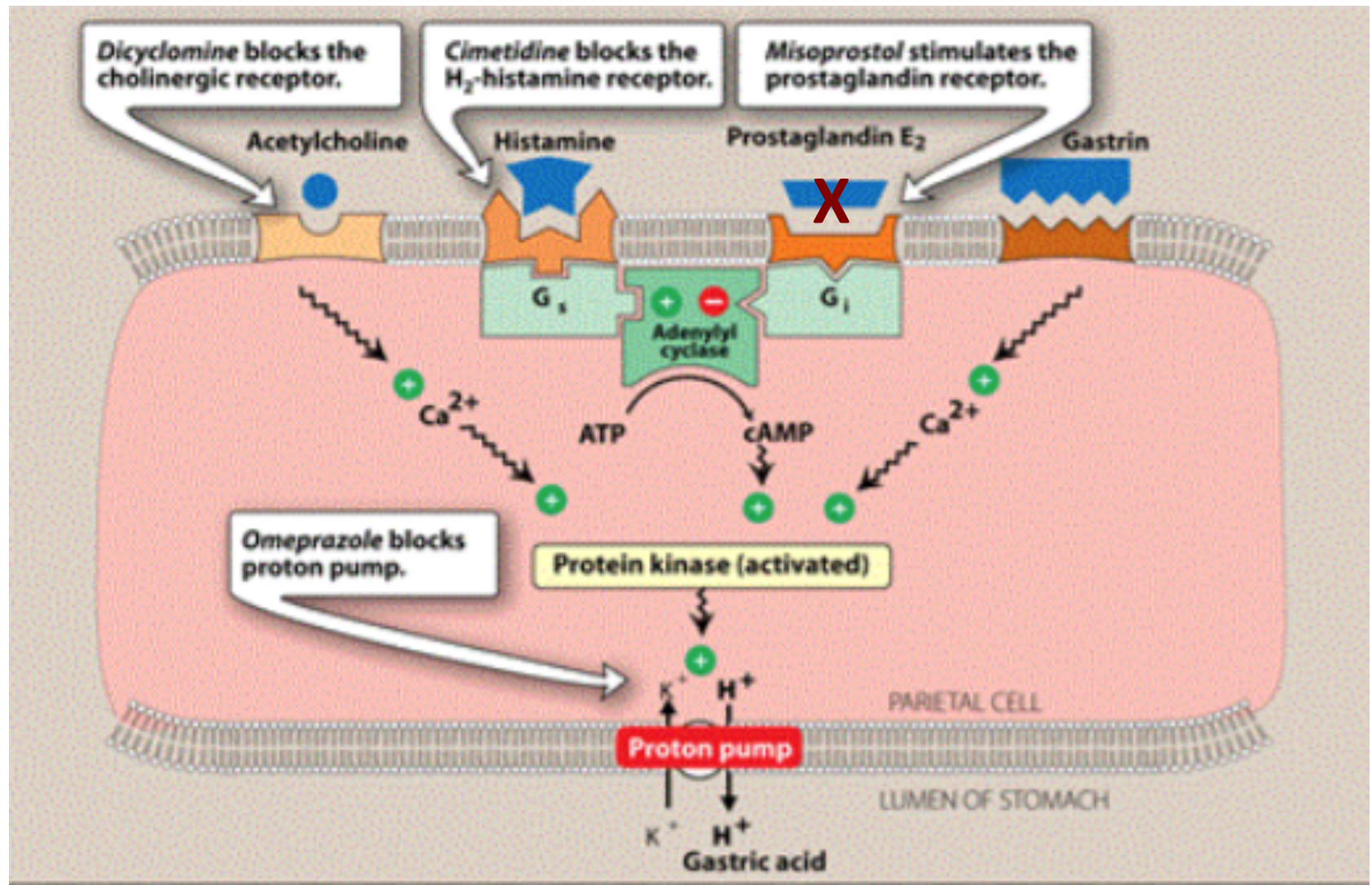
—> Carrier-mediated transport

● Active transport

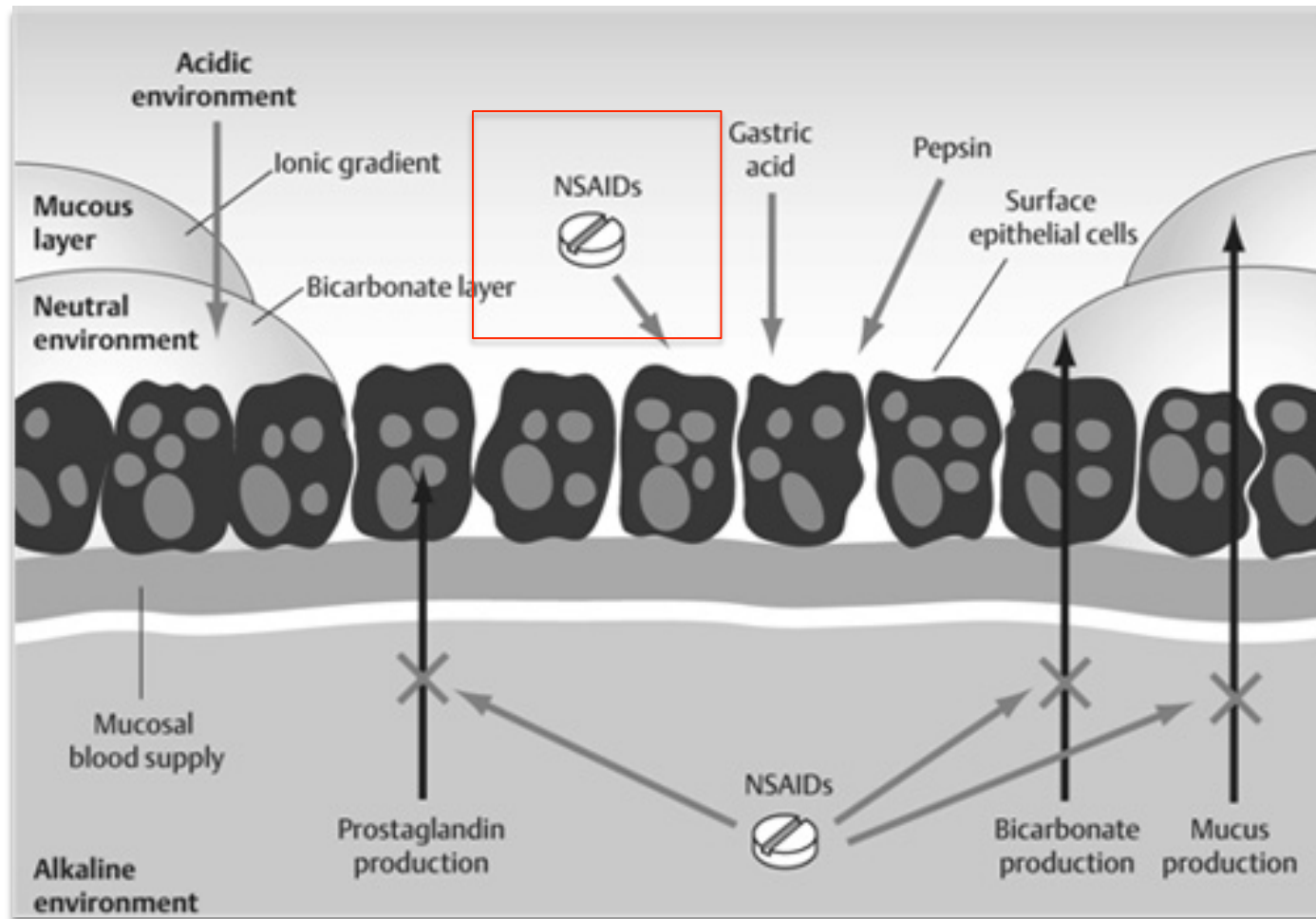
● Countertransport

Fatores de risco x proteção

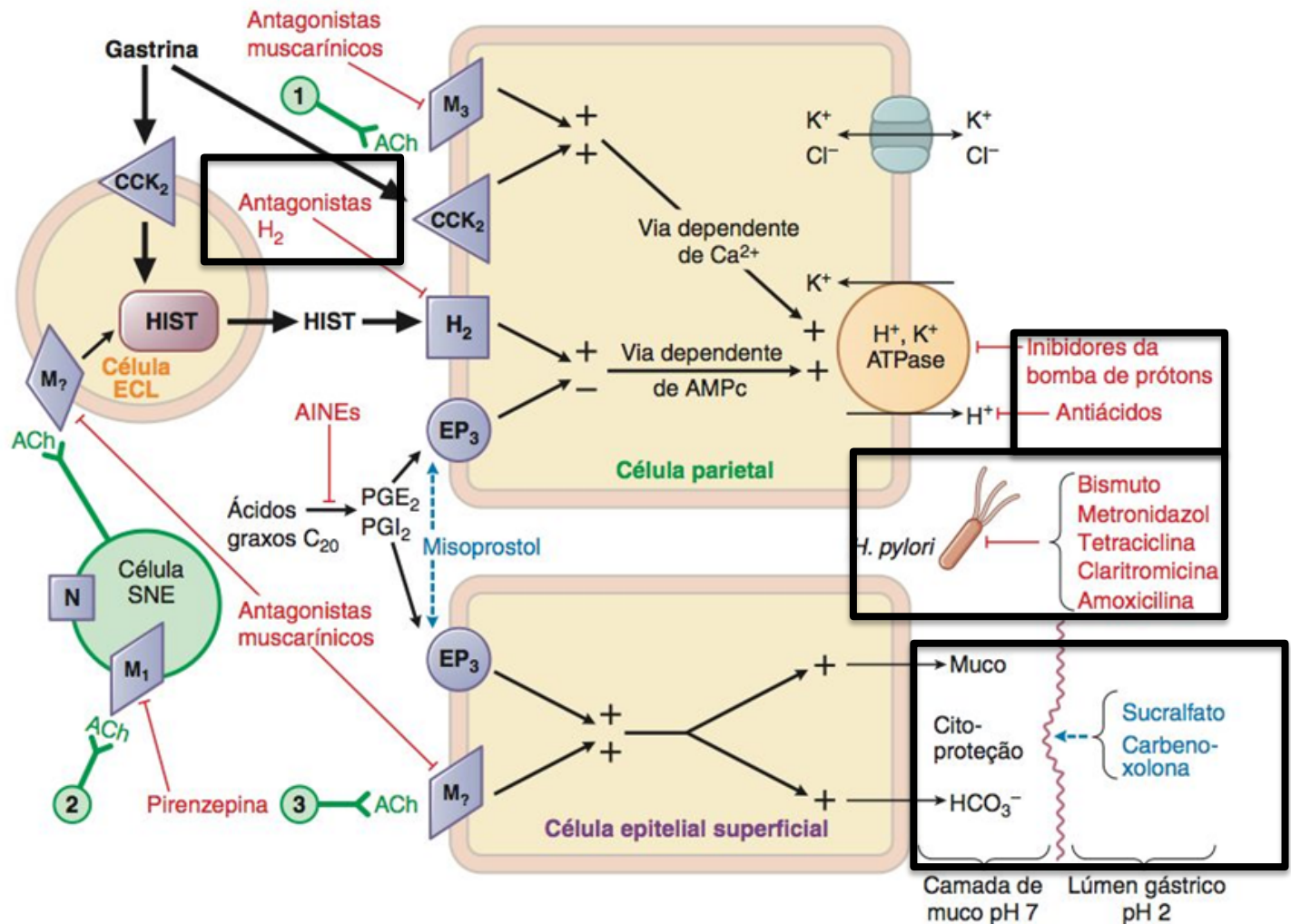




Efeito de AINEs



Tratamento - ↓ acidez gástrica



- **Antiácidos**
- **Antagonistas H₂**
- **Inibidores da bomba de prótons**
- **Protetores de mucosa**

Antiácidos

Antiácidos

Antagonistas H2

Inibidores da bomba de prótons

Protetores de mucosa

- Efeito “rebote”
- Bases fracas
 - Bicarbonato de sódio



- Hidróxido de magnésio e/ou Hidróxido de alumínio
 - Formação de cloreto de Mg ou Al; não há geração de gás
 - Sais não absorvidos causam constipação
 - A associação pode aumentar em até 1 unidade o pH da urina

Antagonistas H₂

Antiácidos

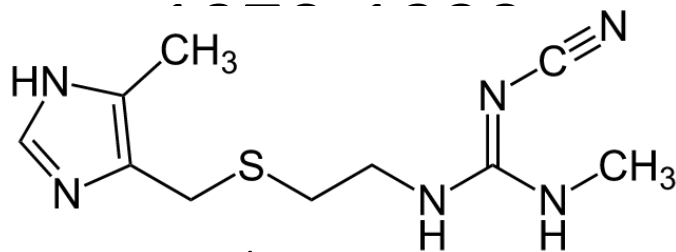
Antagonistas H₂

Inibidores da bomba de prótons

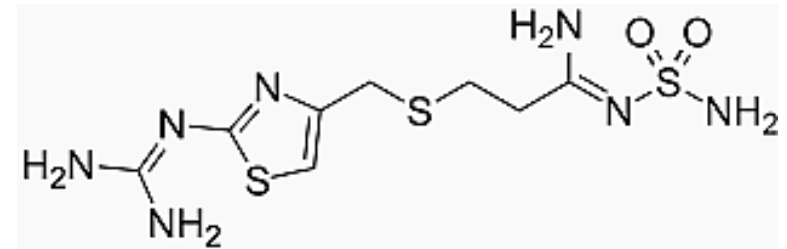
Derivados das prostaglandinas

Modificadores da secreção de muco

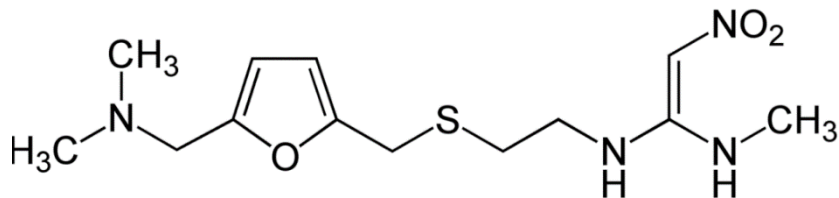
- Fármacos mais prescritos entre



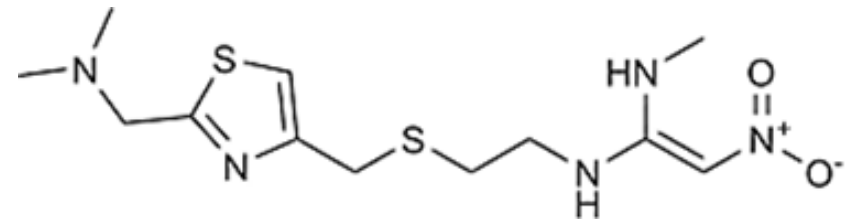
cimetidina



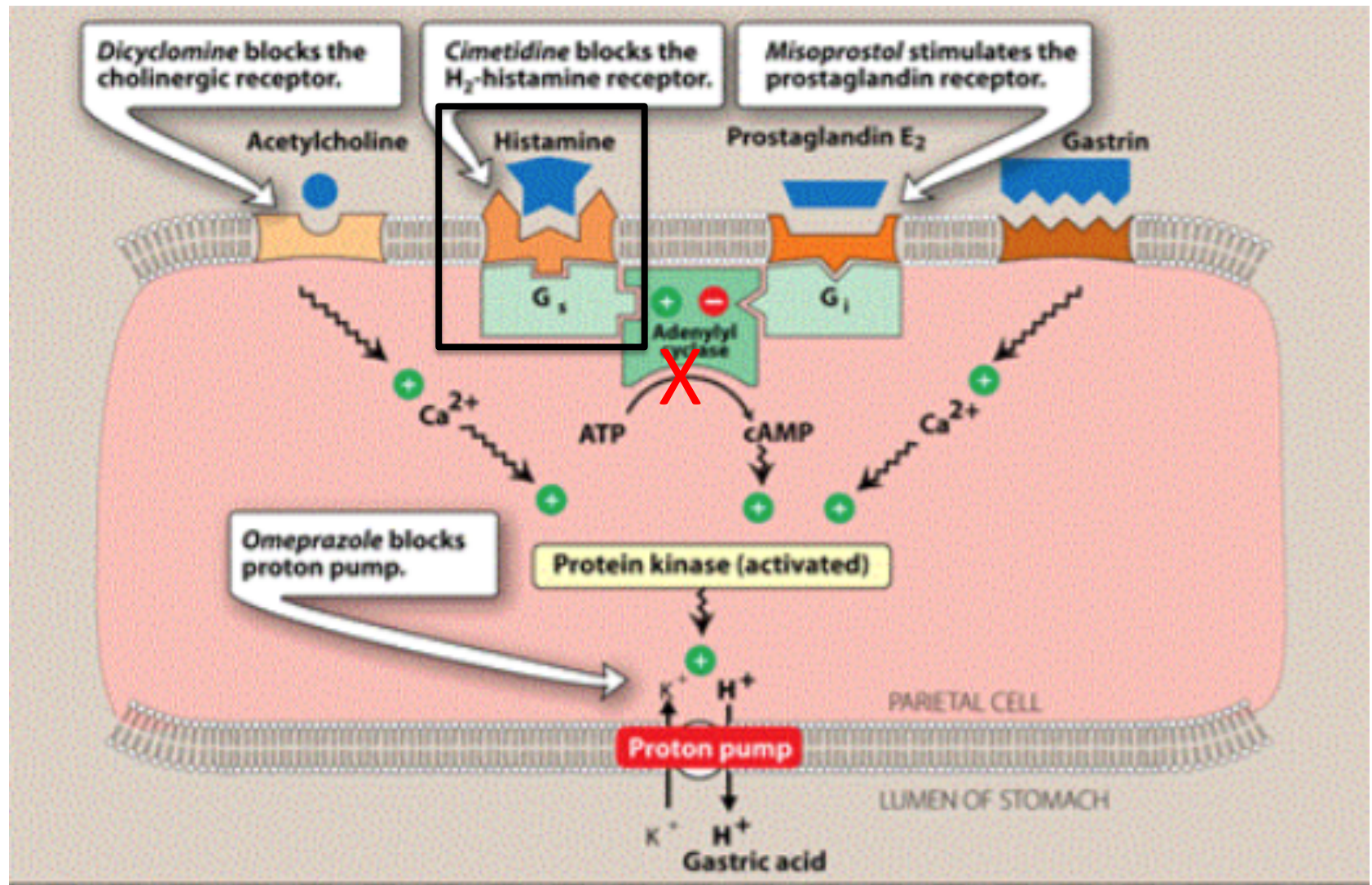
famotidina



ranitidina



nizatidina



Antagonistas H₂

Prós, contras e usos

- Bem absorvidos por via oral, mas sofrem extensiva eliminação pré-sistêmica
- Seletivos
- Maior efeito na inibição da secreção noturna: efeito por 10 h
- Potência variável (famotidina >> cimetidina)
- Segurança: dados contraditórios de uso durante a gestação
- Uso: dispepsia, refluxo

Efeitos adversos

Efeitos GI (3%)

Confusão mental em pacientes idosos

Cimetidina: inibição do metabolismo de estradiol e da ligação dihidrotestosterona - receptores androgênicos

- Longo uso: ginecomastia e impotência em homens e galactorréia em mulheres

Cimetidina: inibidor CYP450

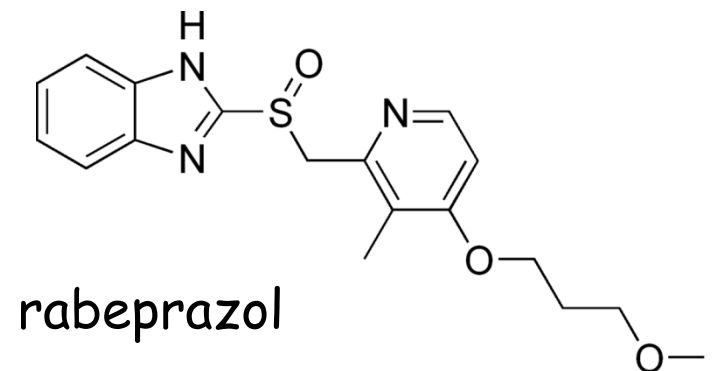
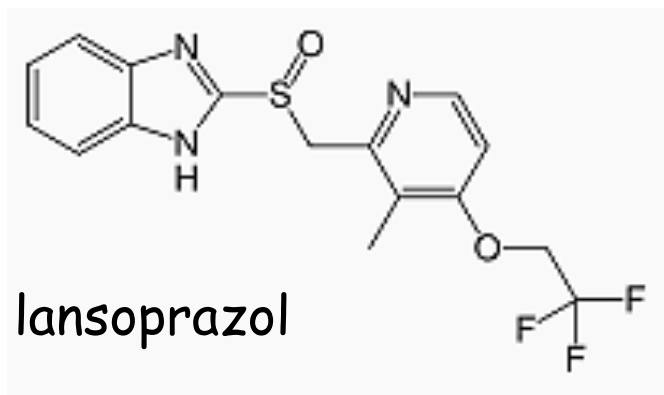
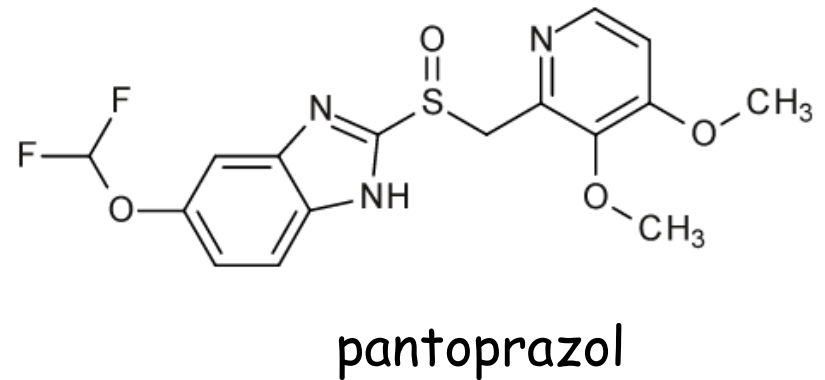
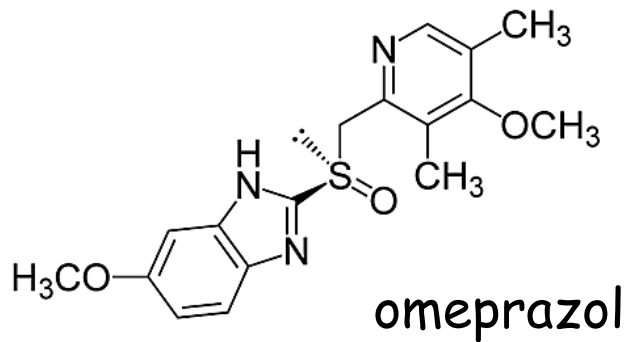
Inibidores da bomba de prótons

Antiácidos

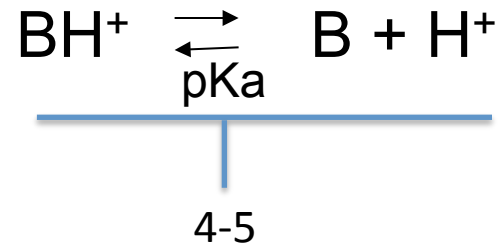
Antagonistas H₂

Inibidores da bomba de prótons

Protetores de mucosa

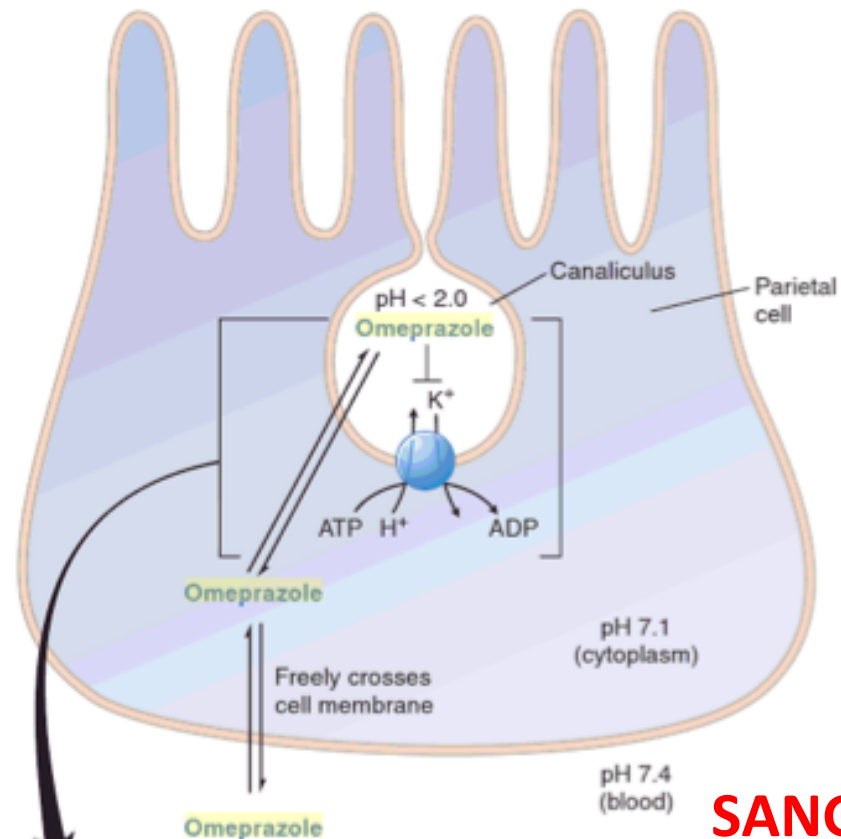


- Pró-fármacos
- Absorção intestinal
 - por serem bases fracas, acumulam-se em ambientes ácidos (canalículos) – “ion trapping”

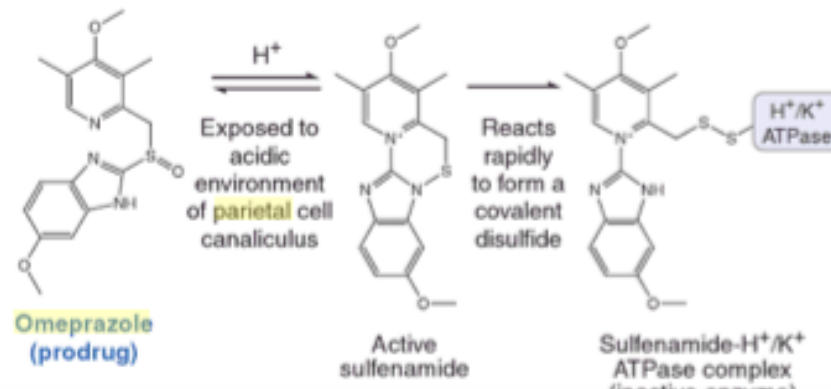


- Ligação irreversível na bomba
 - Longo efeito – expressão de novos transportadores

LUMEM



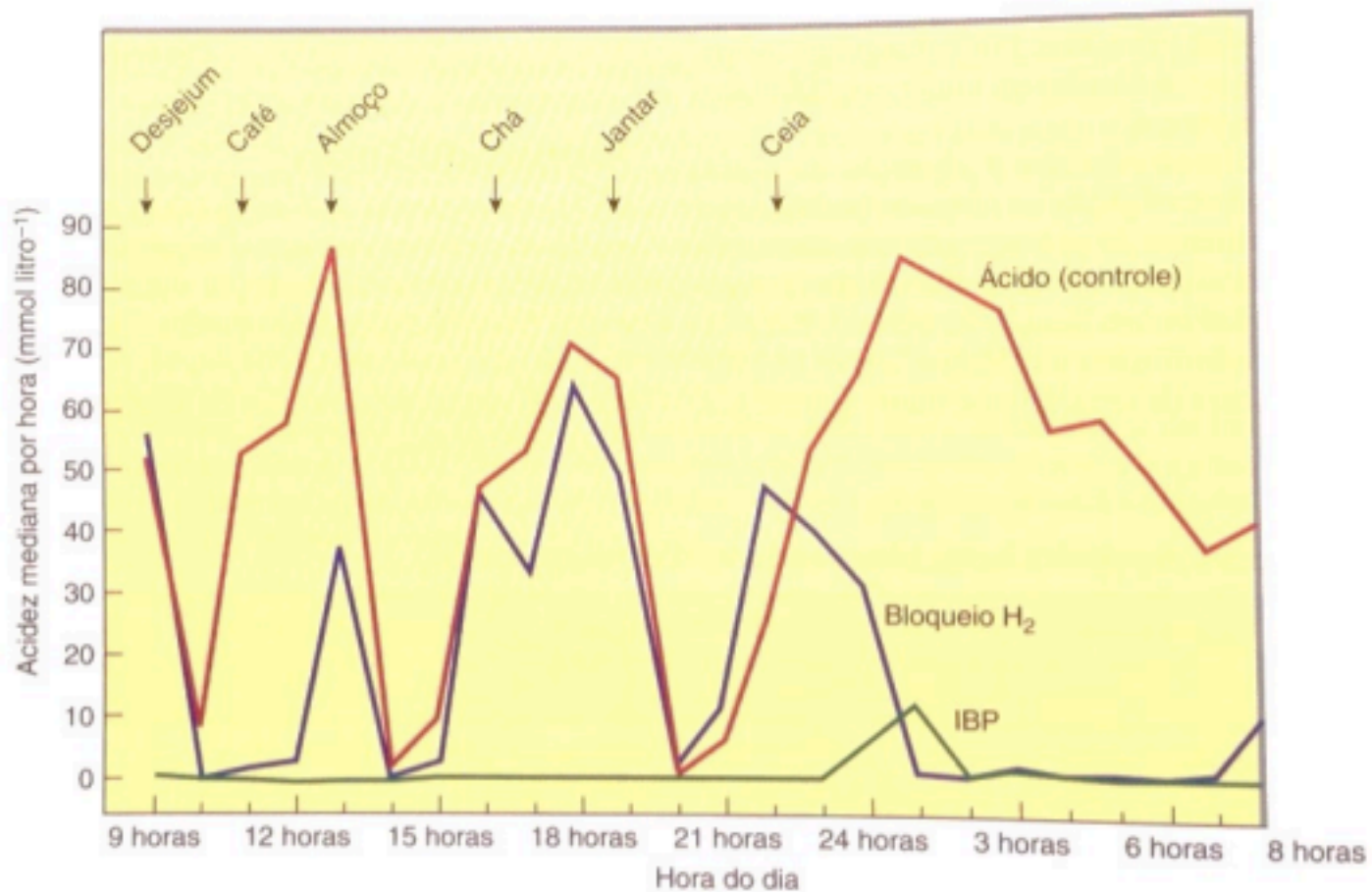
SANGUE



Inibidores da bomba

Prós, contras e usos

- Inibição irreversível
- Efeito prolongado (24 h)
- Administração 1 h antes do café da manhã (estômago vazio)
- Mais eficazes que antagonista H_2
- Uso: refluxo, úlceras associadas a *H. pylori*, AINEs, dispepsia
- Administração oral e parenteral



Efeitos adversos

Efeitos GI

Redução da absorção de vitamina B12, C

Leve aumento do risco de infecções GI e respiratórias em pacientes hospitalizados

Protetores de mucosa

Antiácidos

Antagonistas H₂

Inibidores da bomba de prótons

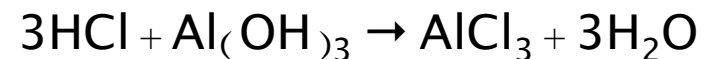
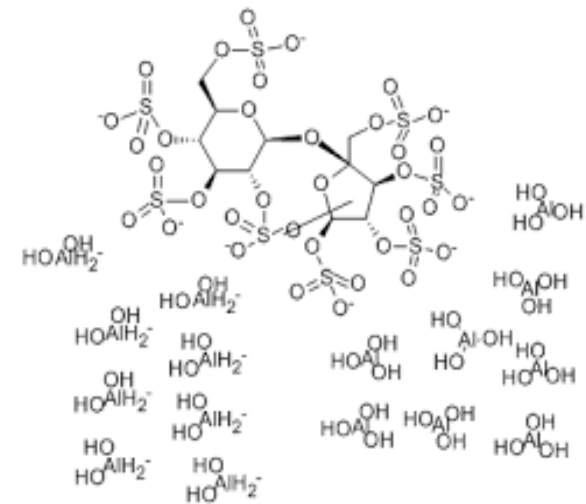
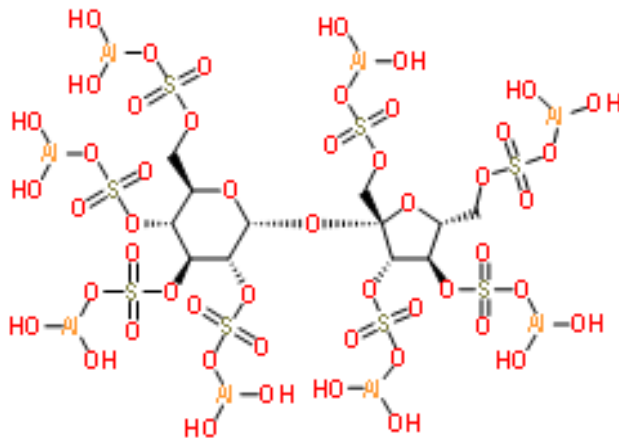
Protetores de mucosa

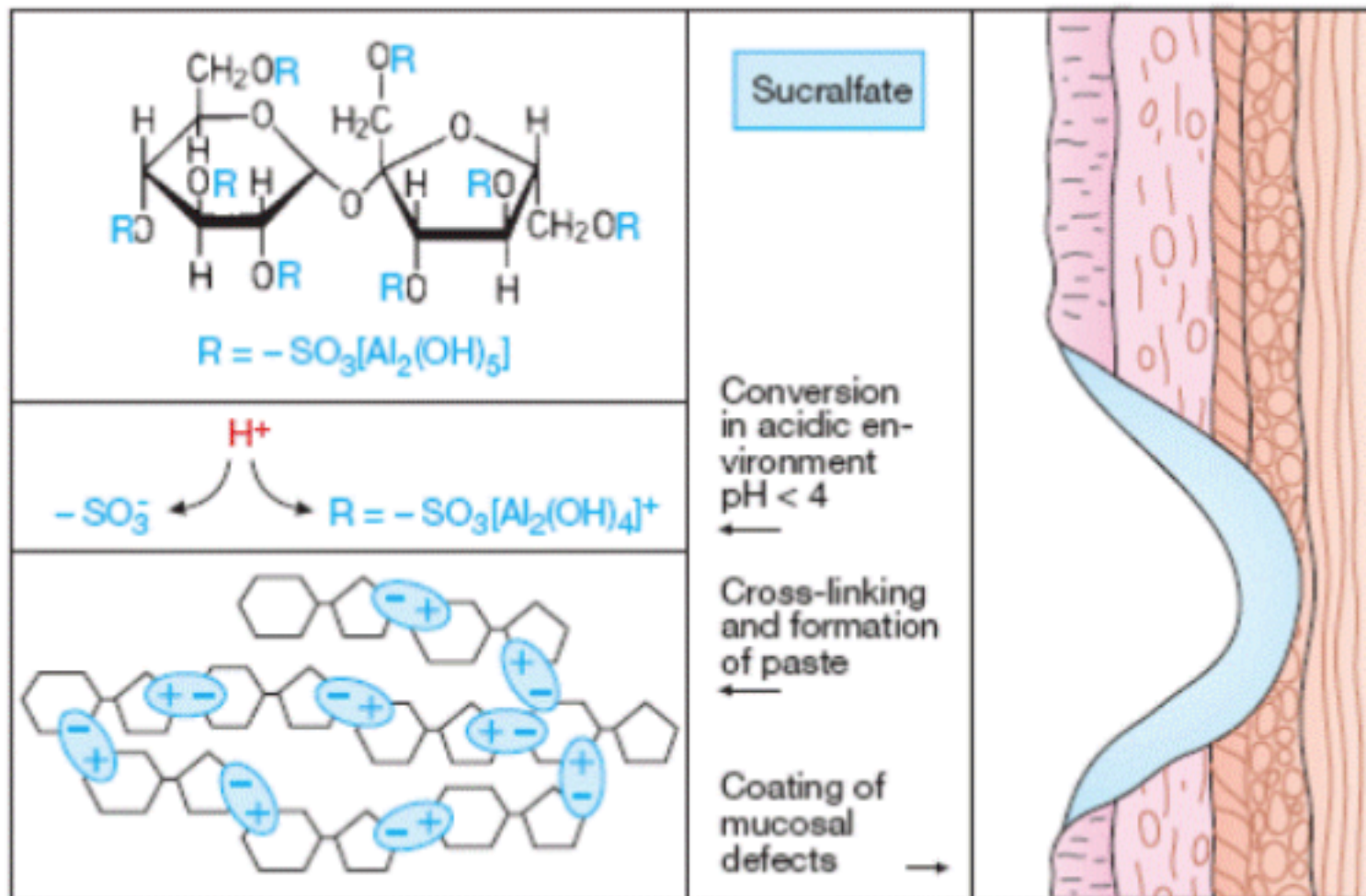
Sucralfato

Bismuto

análogos de prostaglandina

- Sucralfato: sal de sacarose sulfatada e hidróxido de alumínio
- ~~Dé branco~~ insolúvel em água

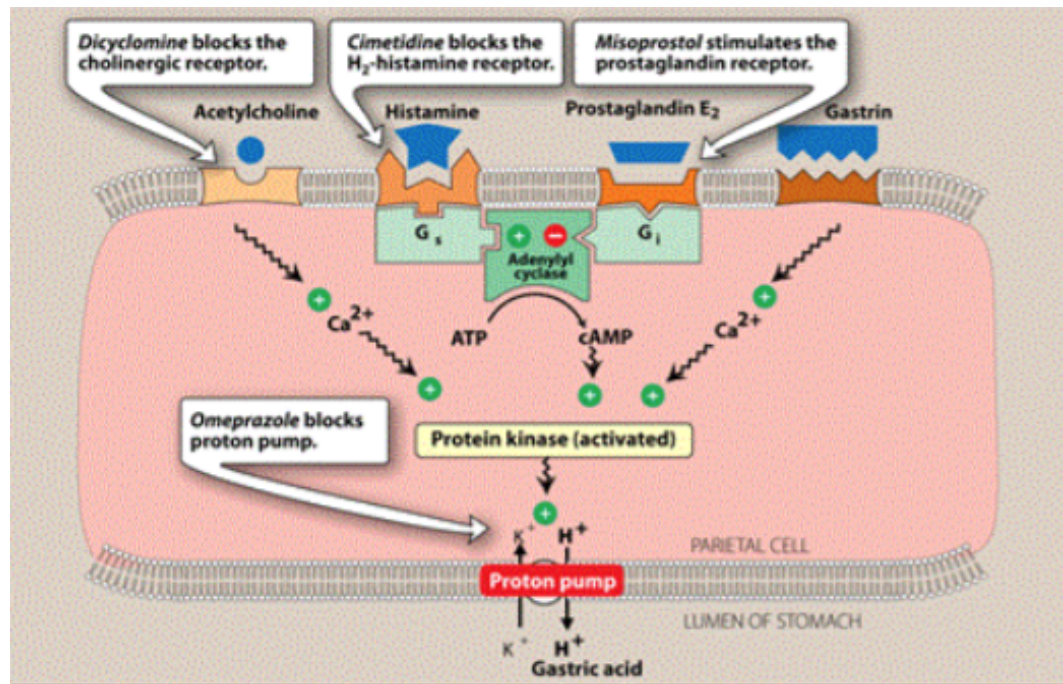




ligação dos sulfatos com proteínas do tecido ulcerado
(afinidade 6-7x maior comparado a tecido intacto)

- Administração oral
 - Absorção < 3%
 - ↓ absorção de outros fármacos:
cetoconazol, digoxina, fluoroquinolonas
 - Estômago vazio 1-2 h após refeição e 2 h após administração de outros fármacos

- Análogos de prostaglandinas: PGE₂ (misoprostol)
 - Além do efeito agonista, estimulam produção de mucina e secreção de bicarbonato.
 - Administração oral
 - $t_{1/2} < 30$ min – administrado 4x/dia
 - Prevenção de úlcera causada por AINEs
 - Muitos efeitos adversos: diarreia, cólica, potencial efeito abortivo

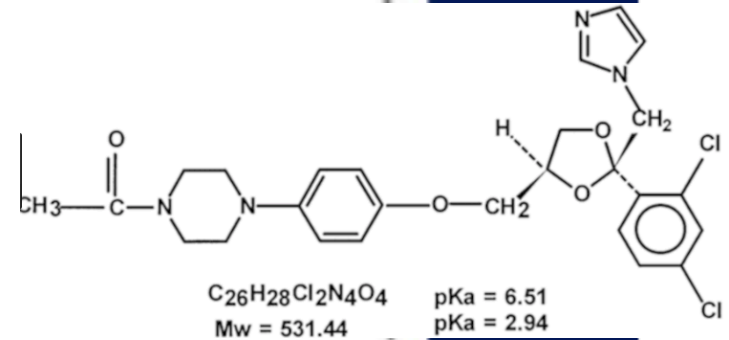
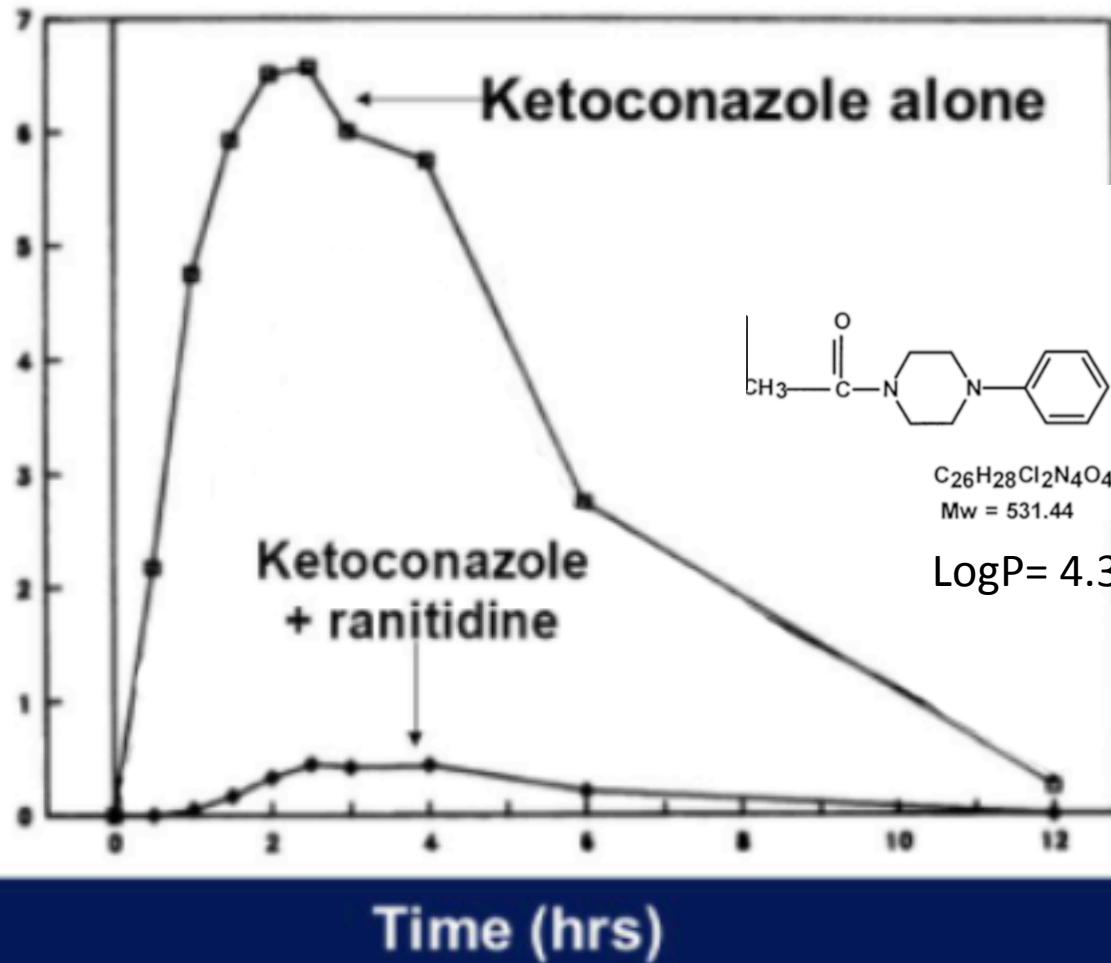


Interações/Problemas

- Alteração na absorção de outros fármacos cuja absorção depende do pH ácido

Piscitelli S et al. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1765-1771

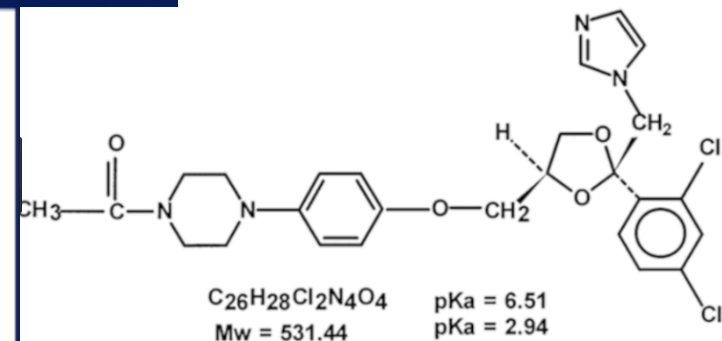
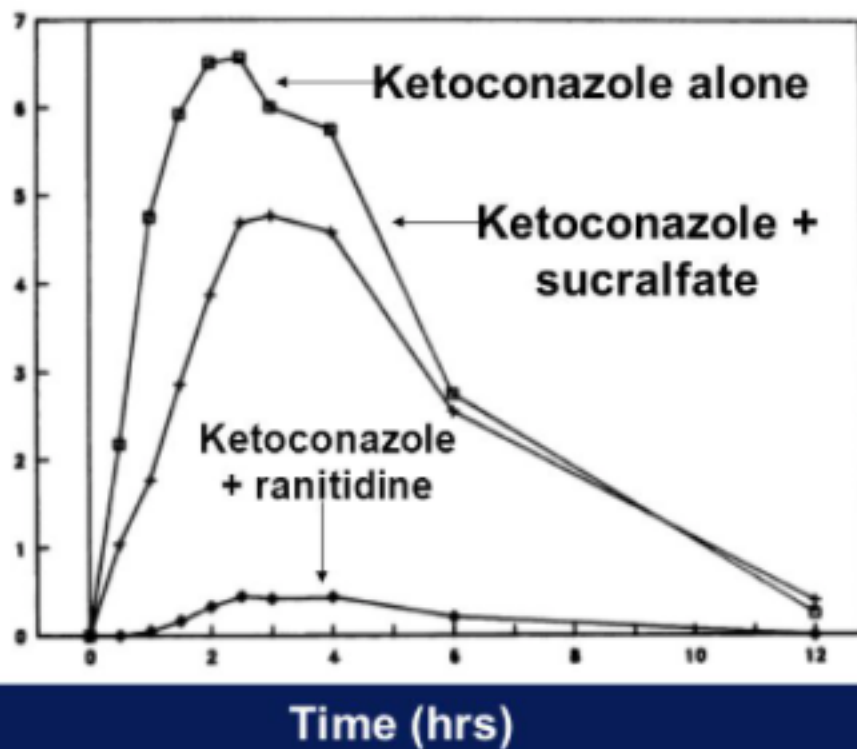
Ketoconazole Conc. (mcg/mL)



LogP= 4.3

Piscitelli S et al. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1765-1771

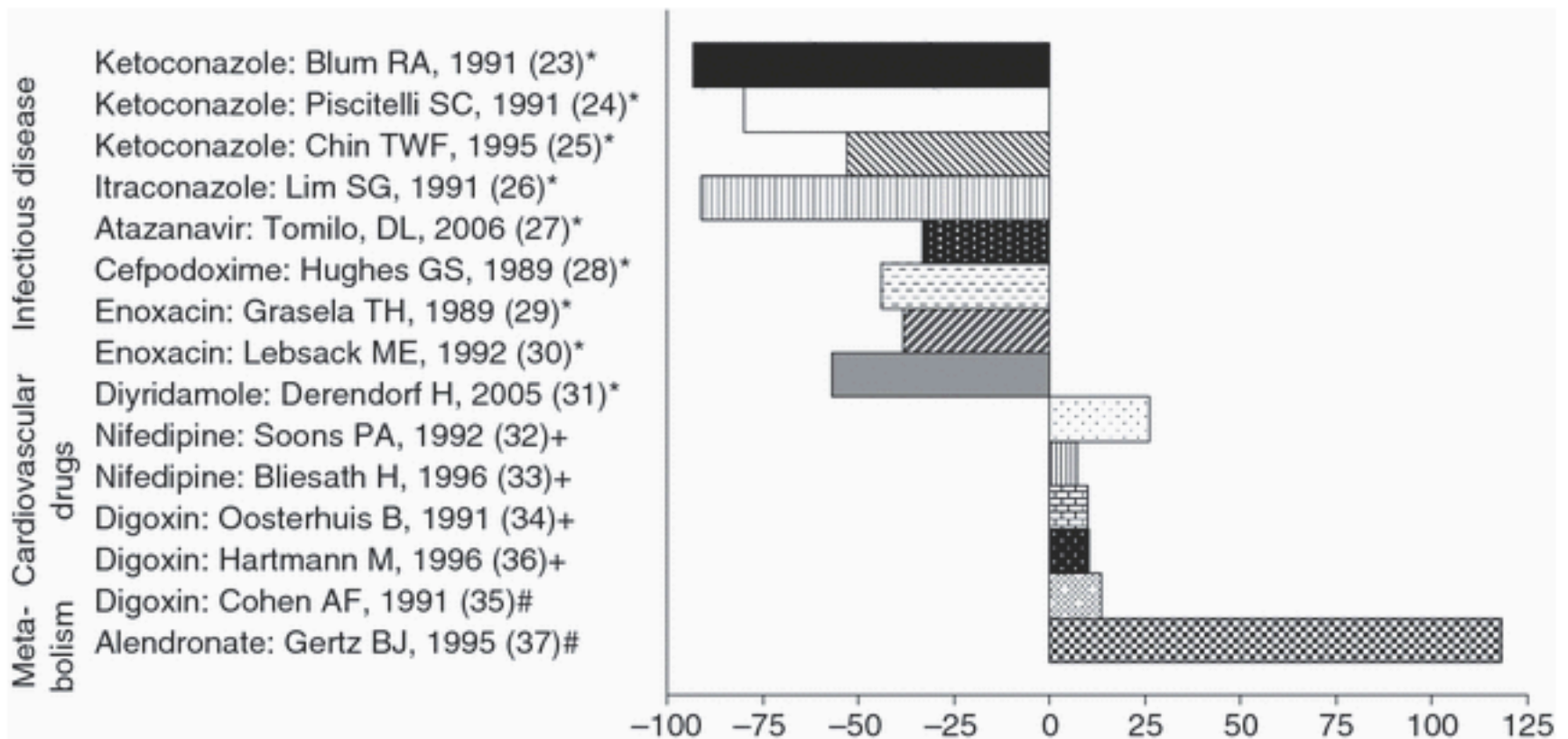
Ketoconazole Conc. (mcg/mL)



LogP= 4.3

Interações/Problemas

- Alteração na absorção de outros fármacos cuja absorção depende do pH ácido
- Sais de alumínio e magnésio: efeito quelante e relaxamento da musculatura lisa
- Antiácidos podem afetar o pH da urina, alterando a excreção



Evidence of variation in the absorption of different drugs expressed in % of mean C_{max} (*), mean AUC (+) or bioavailability (#) when co-administered with antisecretory agents as proton pump inhibitors or H₂-receptor antagonists with respect to absorption when administered alone

Alteração da motilidade

Digestão, constipação e diarreia

Doenças que afetam a motilidade são
complexas e heterogêneas

1. Fármacos que estimulam a motilidade

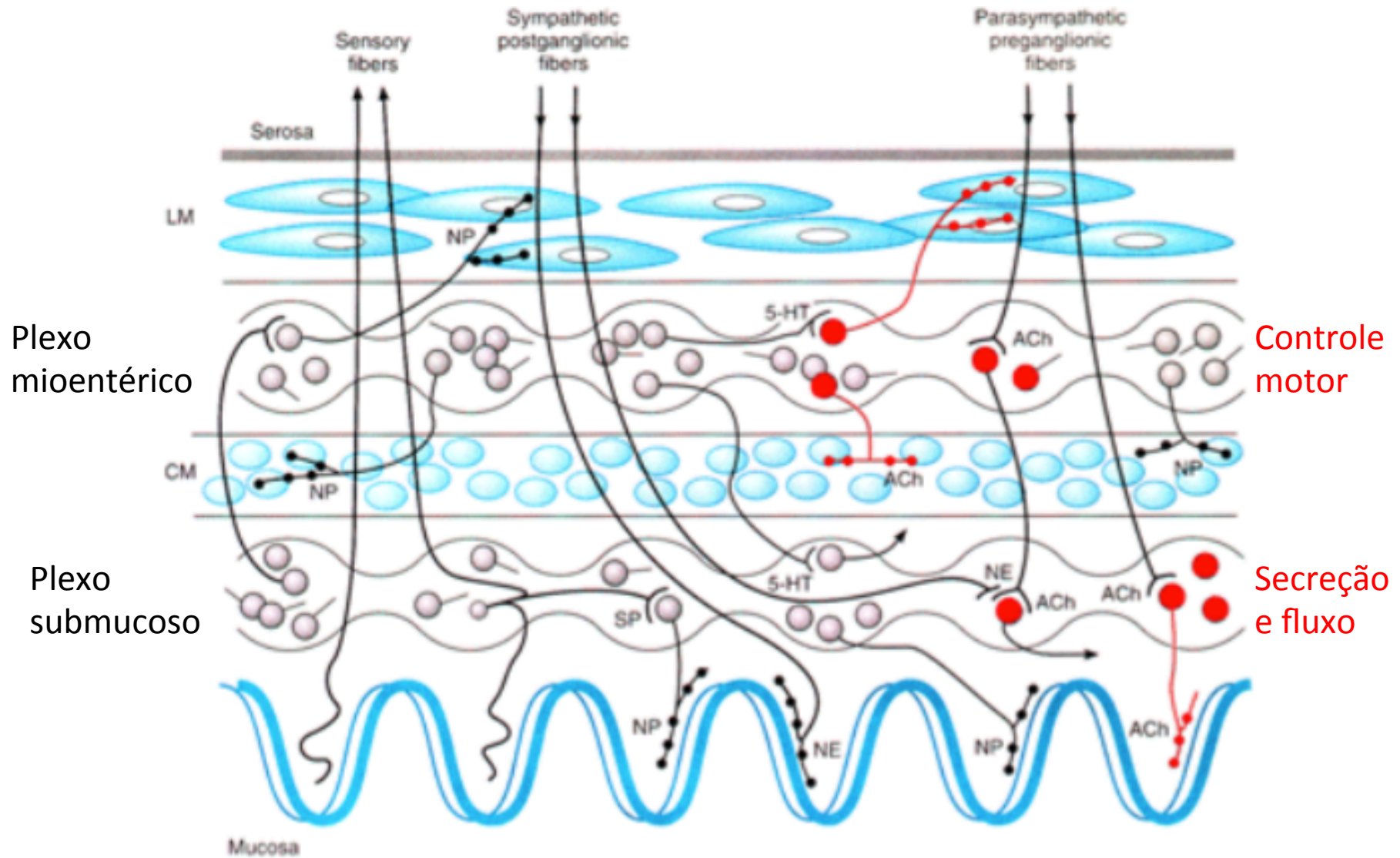
Antagonistas D2

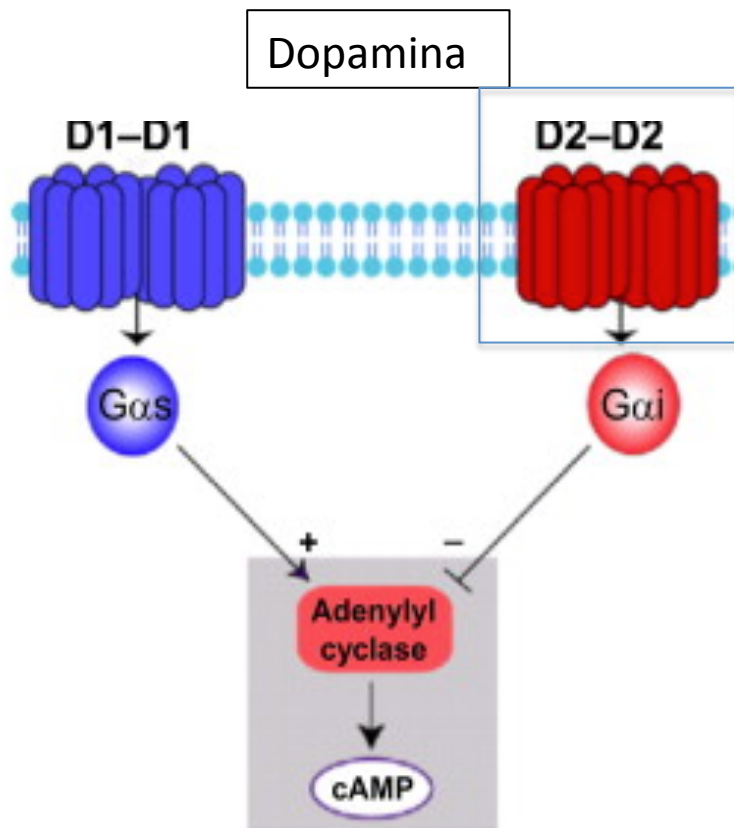
Agonistas 5-HT4

2. Laxativos

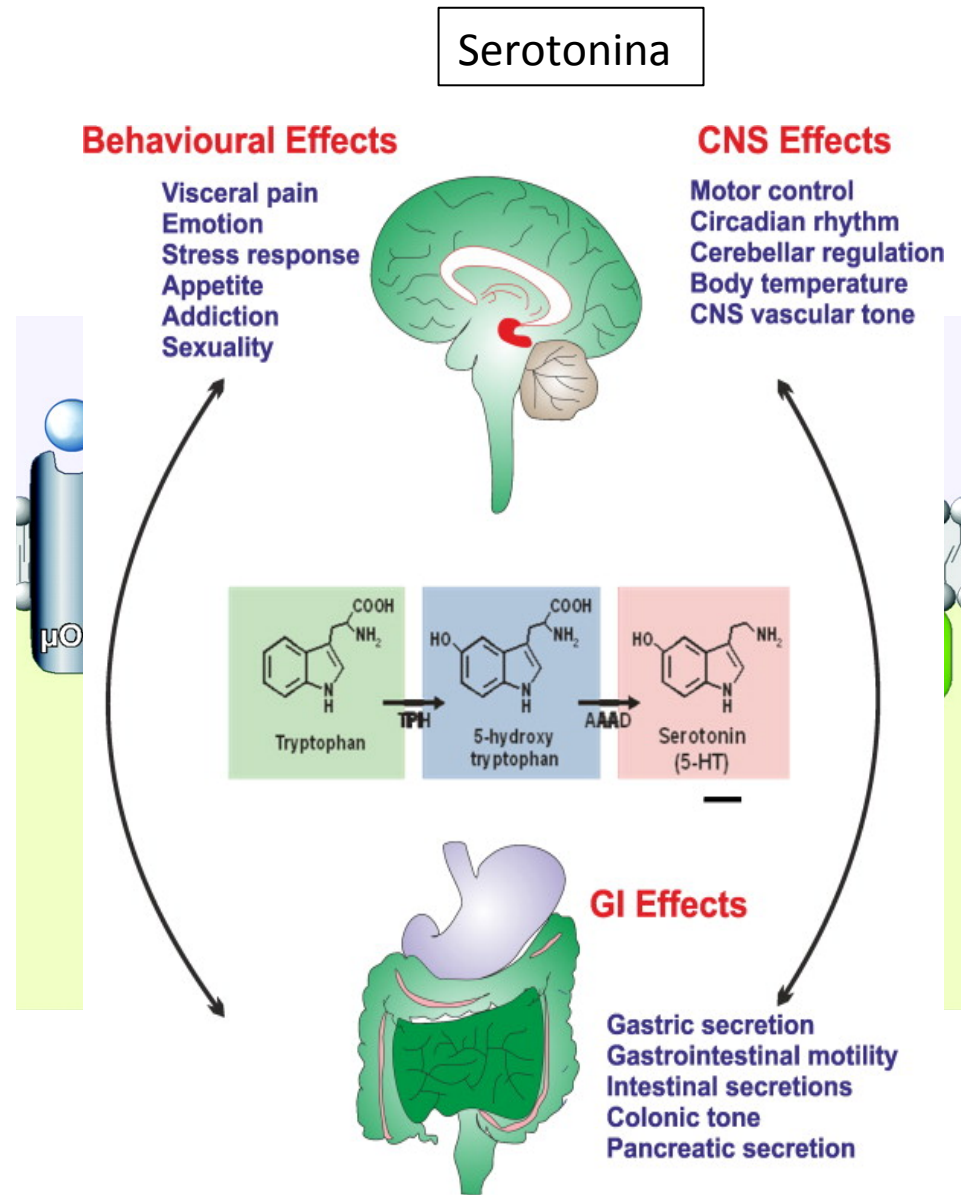
3. Anti-diarreicos

Controle neural das funções: divisões simpática e parassimpática do SNA e SN entérico





Redução da motilidade GI

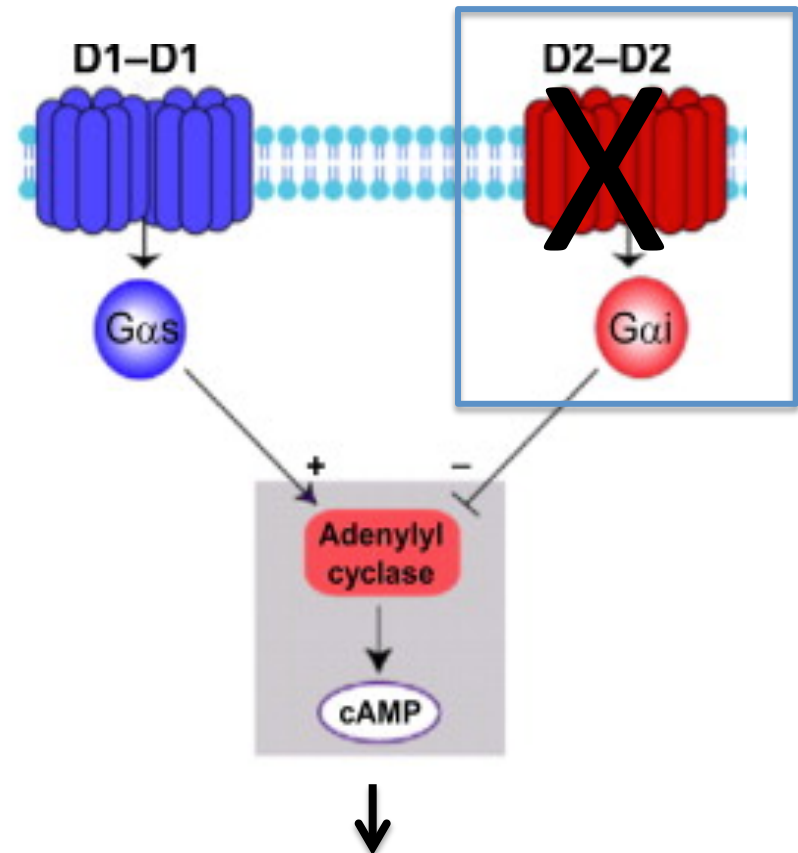


1. Fármacos que estimulam a motilidade

1. Fármacos que estimulam a motilidade
2. Laxativos
3. Anti-diarreicos

- Antagonistas D2
- Agonistas 5-HT4

Antagonistas dopaminérgicos



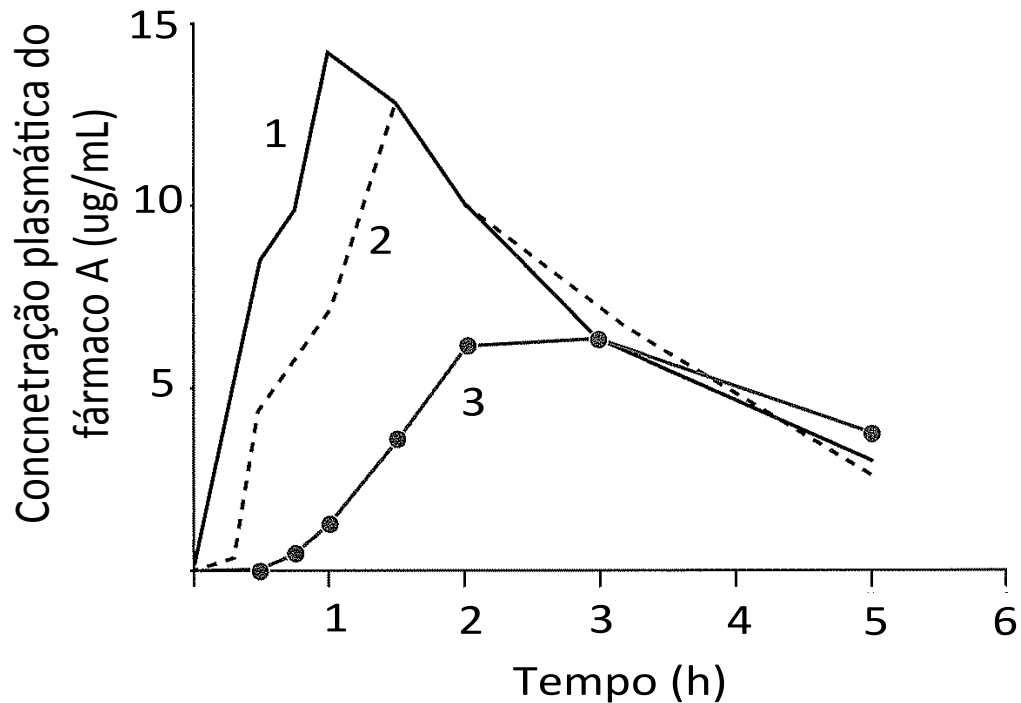
- Metoclopramida
- Domperidona
- Bromoprida

Inibição da motilidade (supressão de Ach)
estimulação da motilidade

Metoclopramida

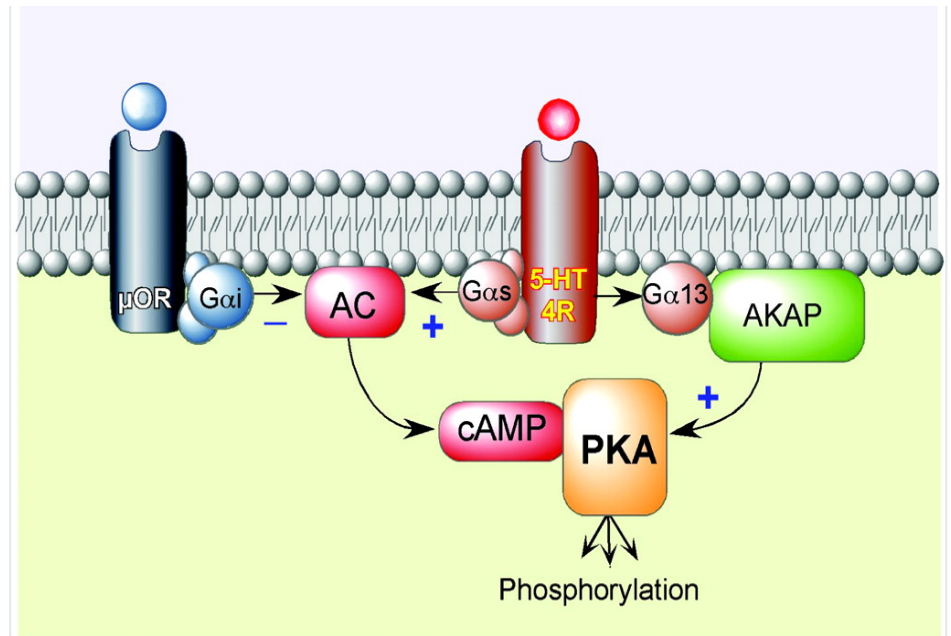
Prós, contras e usos

- Rapidamente absorvida
- Metabolização hepática
- Oral e parenteral
- Efeito adverso: sonolência e efeitos extrapiramidais (~5%, longo termo), aumento de prolactina (amamentação)
- Uso: gastroparesia, náusea e vômito
- Possibilidade de interações com outros fármacos



Absorção do paracetamol em função do tempo quando administrado sozinho (2) , em combinação com metoclopramida (acelera esvaziamento gástrico, 1) e em combinação com propantelina (retarda esvaziamento gástrico, 3).

Agonistas 5-HT₄



- Cisaprida (Propulsid)
 - Tratamento de refluxo e gastroparesia
 - Desuso: arritimas
- Prucaloprida
 - Mais novo, menos efeitos adversos

2. Laxativos

1. Fármacos que estimulam a motilidade
2. Laxativos
3. Anti-diarreicos

2.1. Agentes que atuam no lúmen

2.2. Catárticos/irritantes

2.1. Agentes que atuam no lúmen

- FORMADORES DE BOLO: fibras
 - Microbiota: produção de ácidos graxos de cadeia curta
 - Efeito estimulante e aumento da massa da microbiota
 - Indicados para melhorar a dieta
- EMOLIENTES:
 - Redução da consistência das fezes para facilitar evacuação
 - Tensoativos: sais de docusato (Humectol, Colace)
 - ↓ tensão superficial das fezes, mistura com gorduras
 - Óleo mineral (enema): lubrificante

- LAXANTES OSMÓTICOS: ↑ fluido fecal, aumentando peristaltismo
 - Açúcares/álcoois:
 - lactose e sorbitol,
 - Solúveis mas não digeridos/absorvidos
 - Sais:
 - fosfato de sódio, hidróxido de magnésio
 - Soluções PEG-eletrólitos (MM>3000Da)
 - Não absorvido
 - Utilizado antes de exames para “esvaziamento” intestinal
 - Evacuação em 1-3 h

2.2. IRRITANTES/CATÁRTICOS

- Indução de uma reação inflamatória leve e auto-limitante para promover acúmulo de líquido no lúmen
 - Derivados de antraquinona (Senne) - oral
 - cólica e pigmentação melanocítica reversível a longo termo – uso crônico não é recomendado
 - Derivados de difenilmetano– oral e retal
 - Bisacodil – Dulcolax^R, Lacto-purga^R
 - Associados com PEG em procedimentos de esvaziamento

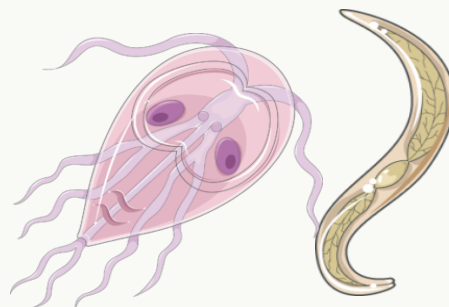
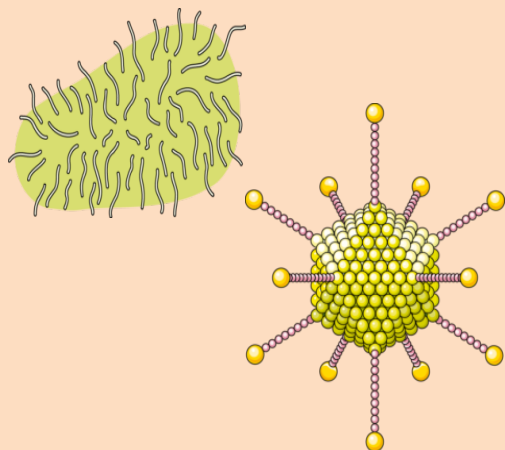
Uso a longo prazo

- ✓ Desbalanço eletrolíticos
 - Arritmias e convulsões
- ✓ Comprometer a capacidade contrátil do intestino
 - Dificulta o retorno à função normal e pode piorar a constipação à longo prazo
- ✓ Interações com outros fármacos e alimentos
 - Comprometer a absorção

3. Anti-diarreicos

1. Fármacos que estimulam a motilidade
2. Laxativos
3. Anti-diarreicos

- Uso polêmico
- Podem ser usados em pacientes com diarreia leve ou moderada, mas não são indicados quando há presença de sangue nas fezes ou febre

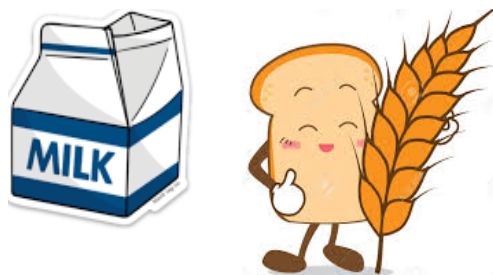


Má-absorção



(sais biliares)

Intolerâncias



Fatores psicologicos



Distúrbios inflamatórios
crônicos

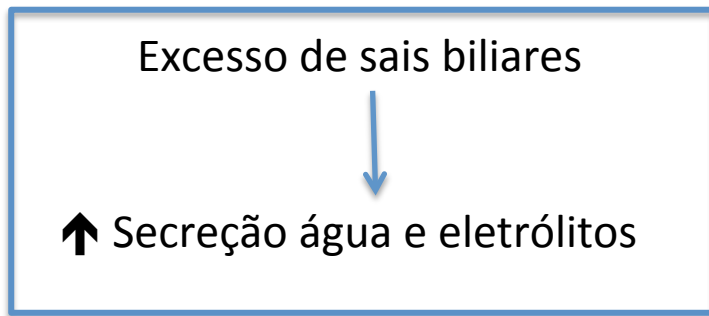


- Resinas (colestiramina)
- Colóides e polímeros não absorvíveis
- Inibidores de motilidade

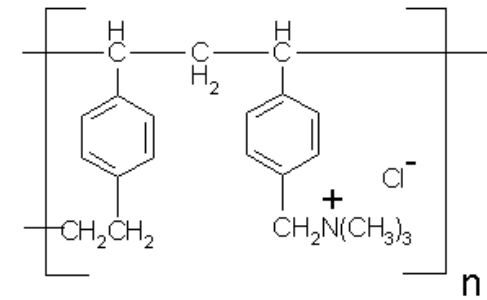
RESINAS

- **Colestiramina**

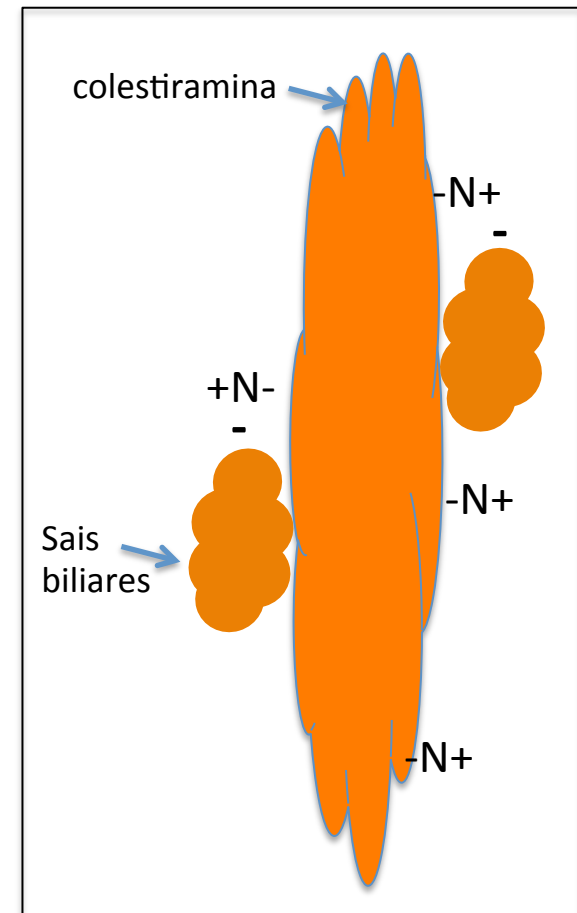
- Utilizadas em doenças em que há má absorção de sais biliares
- Remoção da porção distal o íleo e Doença de Chron



- Adosorção inespecífica de outros fármacos: impacto na absorção
 - Intervalo de 2-3 h entre sua administração e de outros fármacos

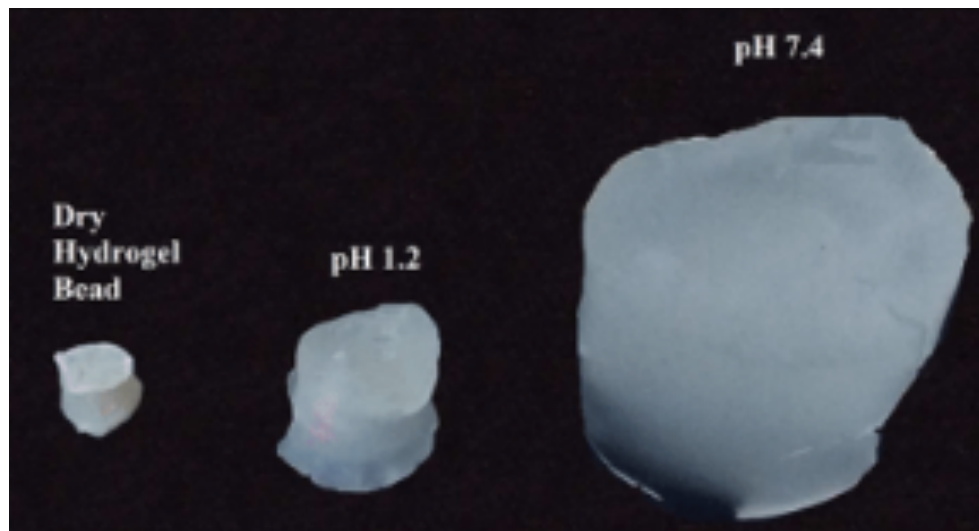


Cholestyramine Resin



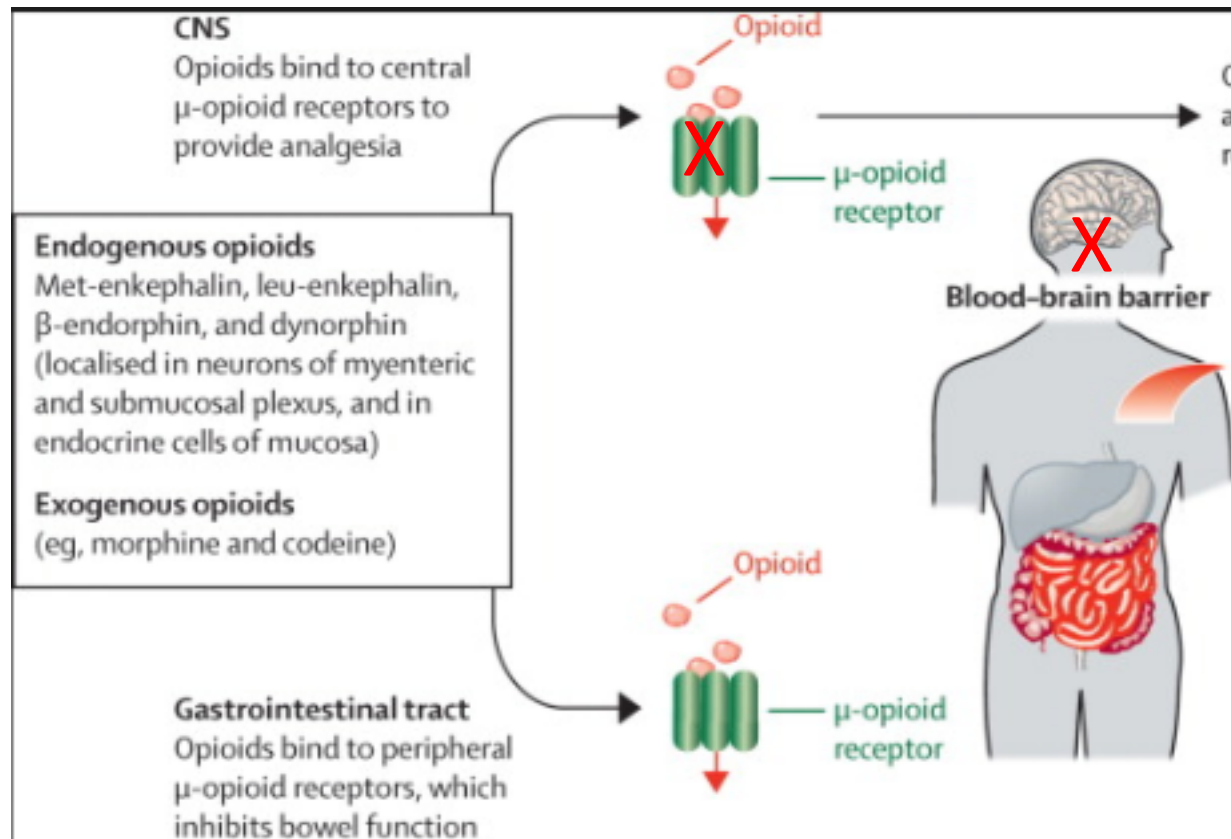
Colóides e polímeros - não absorvíveis

- Kaolin (silicato), pectina (carboidrato), carboximetilcelulose (polímero de celulose) – secos
- Absorvem água e reduzem fluidez das fezes
- Adsorção inespecífica de diversos fármacos: impacto na absorção
 - Intervalo de 2-3 h após administração e outros fármacos

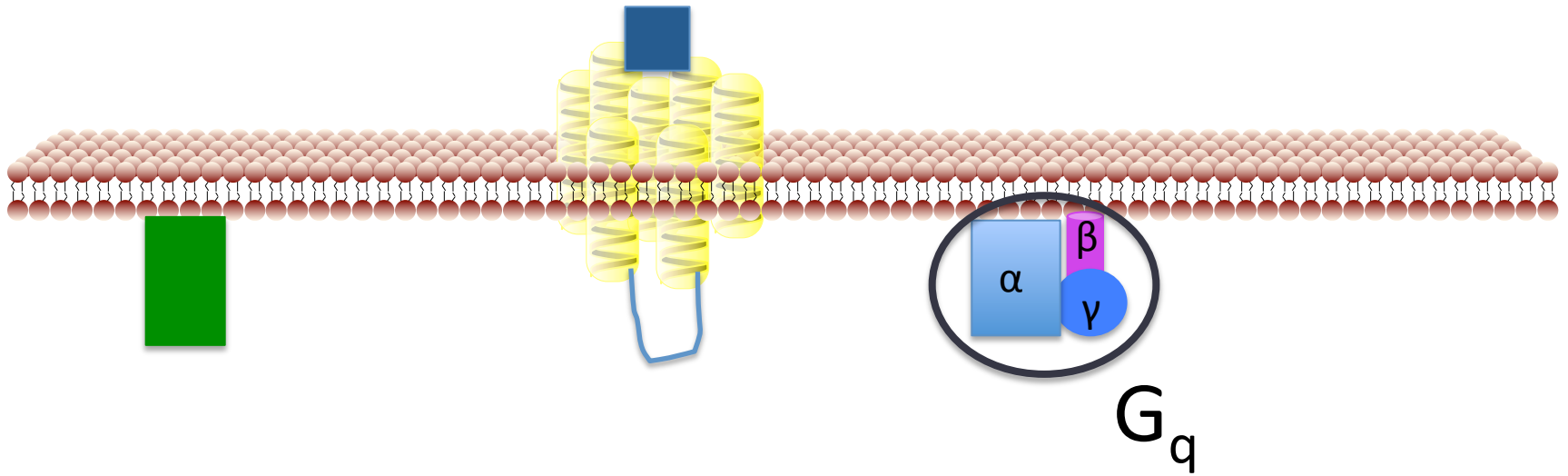


Inibidores de motilidade

- Opióides
 - Loperamida: também aumentam tônus do esfíncter anal, não atravessa BBB

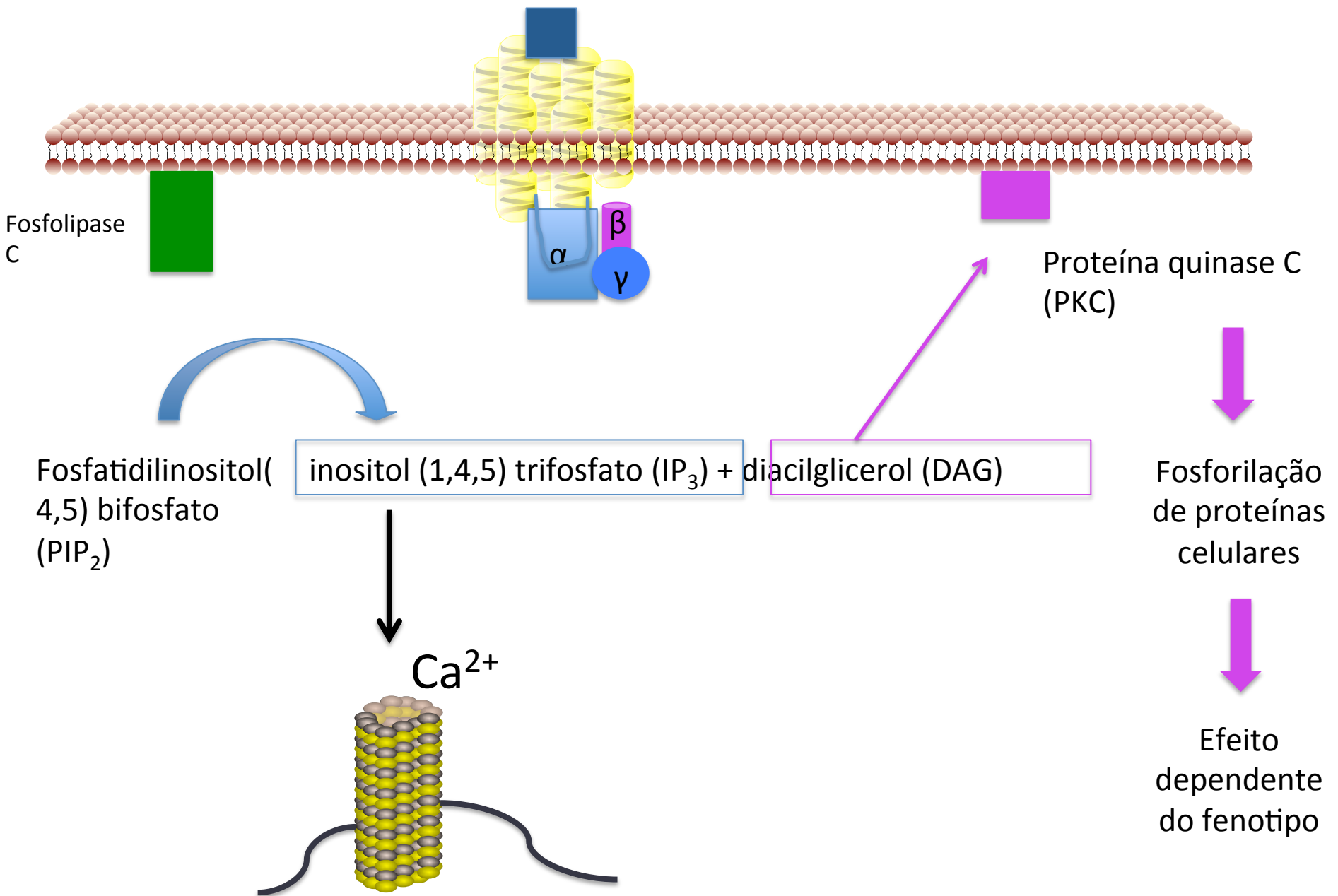


composto	ação	comentários
resinas	Complexação com sais biliares	Utilizadas em doenças que comprometem a absorção de sais biliares
Colóides e polímeros	Absorção de água e redução de fluidez de fezes	Intumescimento inespecífico, comprometem absorção de outros compostos
Compostos inibidores de motilidade	Efeito em receptores μ	Uso específico
probióticos	reconstituição da microbiota	

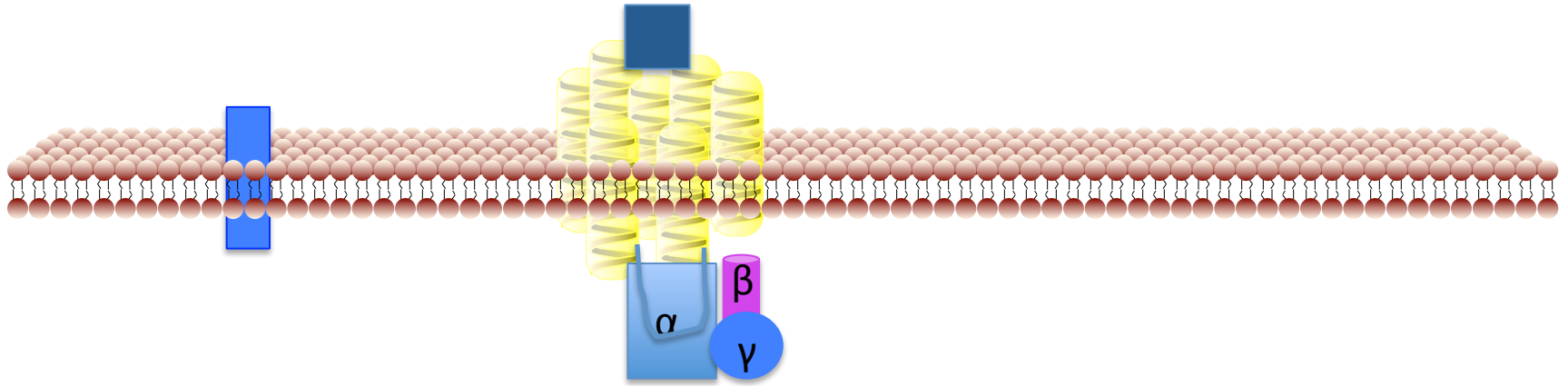


B. Fosfolipase C

IP3 e diacilglicerol



AMPc



ATP AMPc



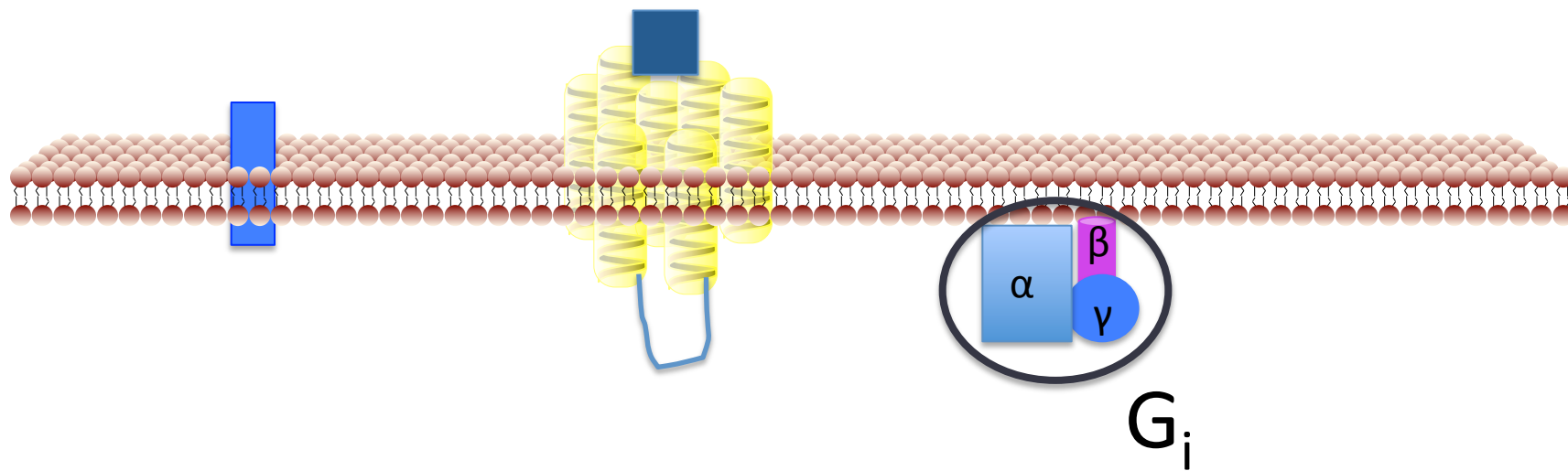
Proteína quinase dependente de AMP (PKA)

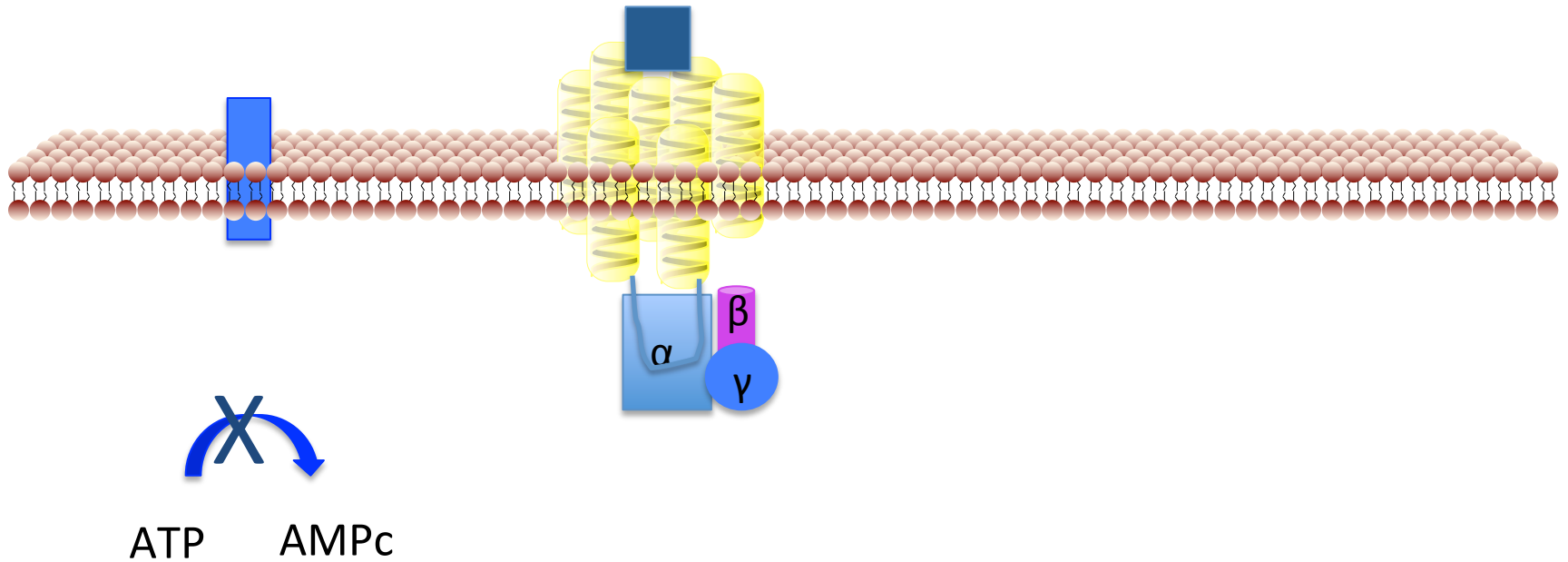


Fosforilação de enzimas, transportadores e outras proteínas

Efeito – dependente do fenotipo celular

Ex. Músculo liso: $\uparrow$ AMPC $\rightarrow$ P-quinase da miosina de cadeia leve $\rightarrow$ contração





- Receptor M_2 acetilcolina do músculo cardíaco
↓ frequência cardíaca e força de contração