

Fármacos antieméticos e anti-pirose

Prof. Dr. Barbara Falquetto

ICB I – Sala 332

barbaraf@icb.usp.br

ANTIEMÉTICOS

EMESE: *É a expulsão forçada do conteúdo gastrintestinal através da boca*

- É considerado um mecanismo fisiológico de proteção, que previne a absorção de substâncias nocivas.
- Quando não existe o propósito de proteção do organismo, o vômito é considerado patológico, podendo levar a desidratação, desnutrição e distúrbios metabólicos (fármacos antieméticos).

EMESE

- Fase de pré-ejeção
 - Relaxamento gástrico
 - Retroperistaltismo
 - Início das contrações dos músculos abdominais, intercostais e do diafragma contrário ao esfíncter esofágico
- Fase de ejeção
 - Contração intensa dos músculos abdominais
 - Relaxamento do esfíncter esofageal superior

EMESE

CAUSAS COMUNS DO VÔMITO

- medicamentos
- infecções virais
- dores de cabeça
- Enjôos/ Gravidez
- intoxicação por alimentos
- alergia por alimentos
- álcool
- bulimia

Náusea e Vômito

Complicação comum na gestação

Afeta 44-89% gestantes

Início 4-6 semanas, pico 8-12 semanas e resolve-se 16-20 semanas (90% dos casos)

Nos EUA é considerado evento natural da gestação, exceto na forma mais grave: hiperemese gravídica (0,5-2%) - tratamento

Hiperemese gravídica: náusea e vômito persistente: perda de peso, hipocalcemia, desidratação, desnutrição, cetonúria, quadro neurológico.

Náusea e vômito moderados/intensos: afeta qualidade de vida da paciente.

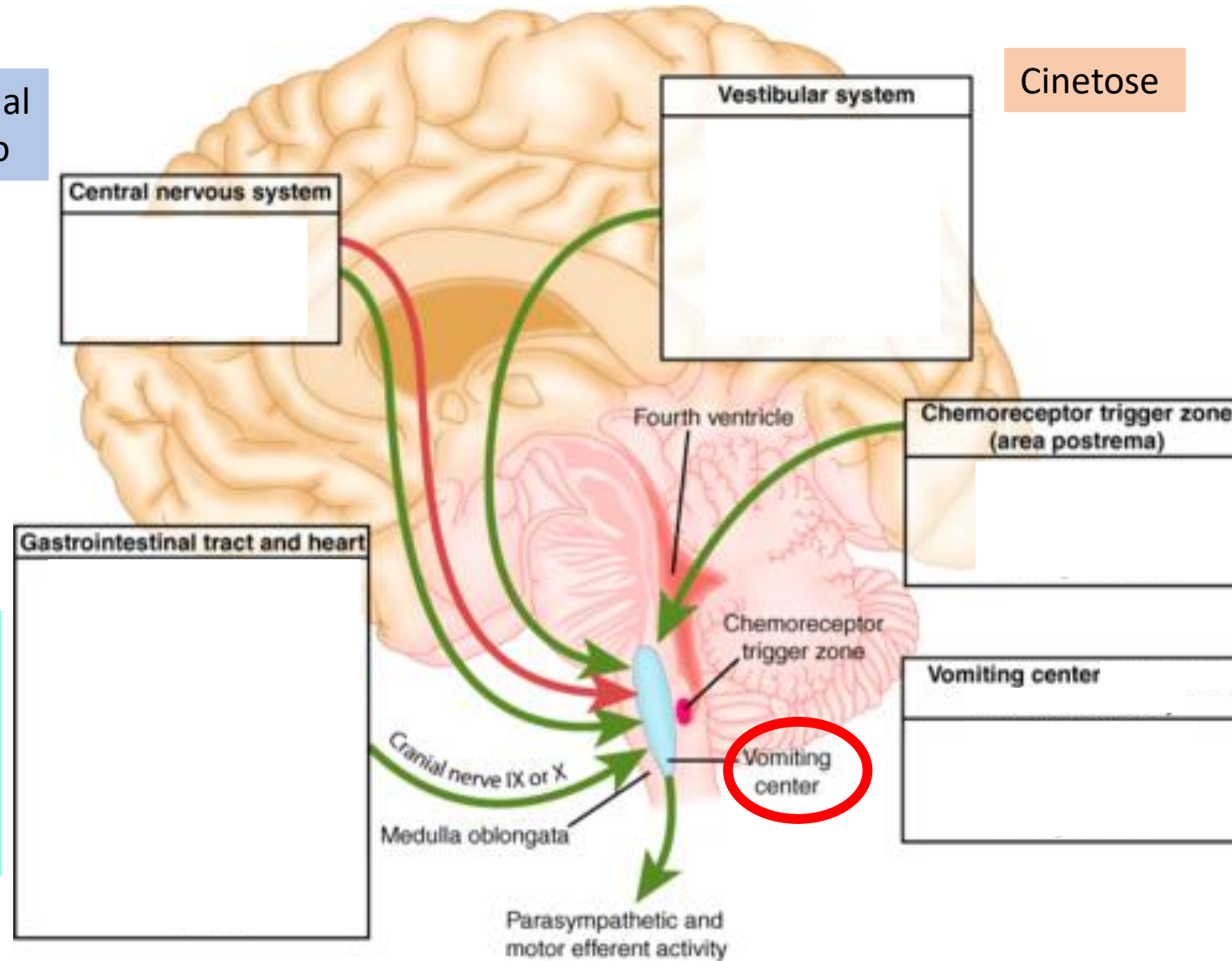
Náusea e Vômito: TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Principal forma de tratamento: abordagens relacionadas à dieta e estilo de vida

- Manter hidratação adequada (≥ 2 L água/dia)
- Evitar estômago vazio, fazer refeições pequenas e frequentes a cada 1-2h, alimentação leve
- Evitar encher o estômago: evitar refeições volumosas e alimentos gordurosos
- Evitar alimentos com odor e gosto fortes
- Consumir bebidas geladas para reduzir gosto metálico

Entrada sensorial
Memória/medo

Cinetose



Corrente circulatória

- Fármacos antineoplásicos
- Opióides
- Colinomiméticos
- Glicosídeos cardiotônicos
- L-DOPA

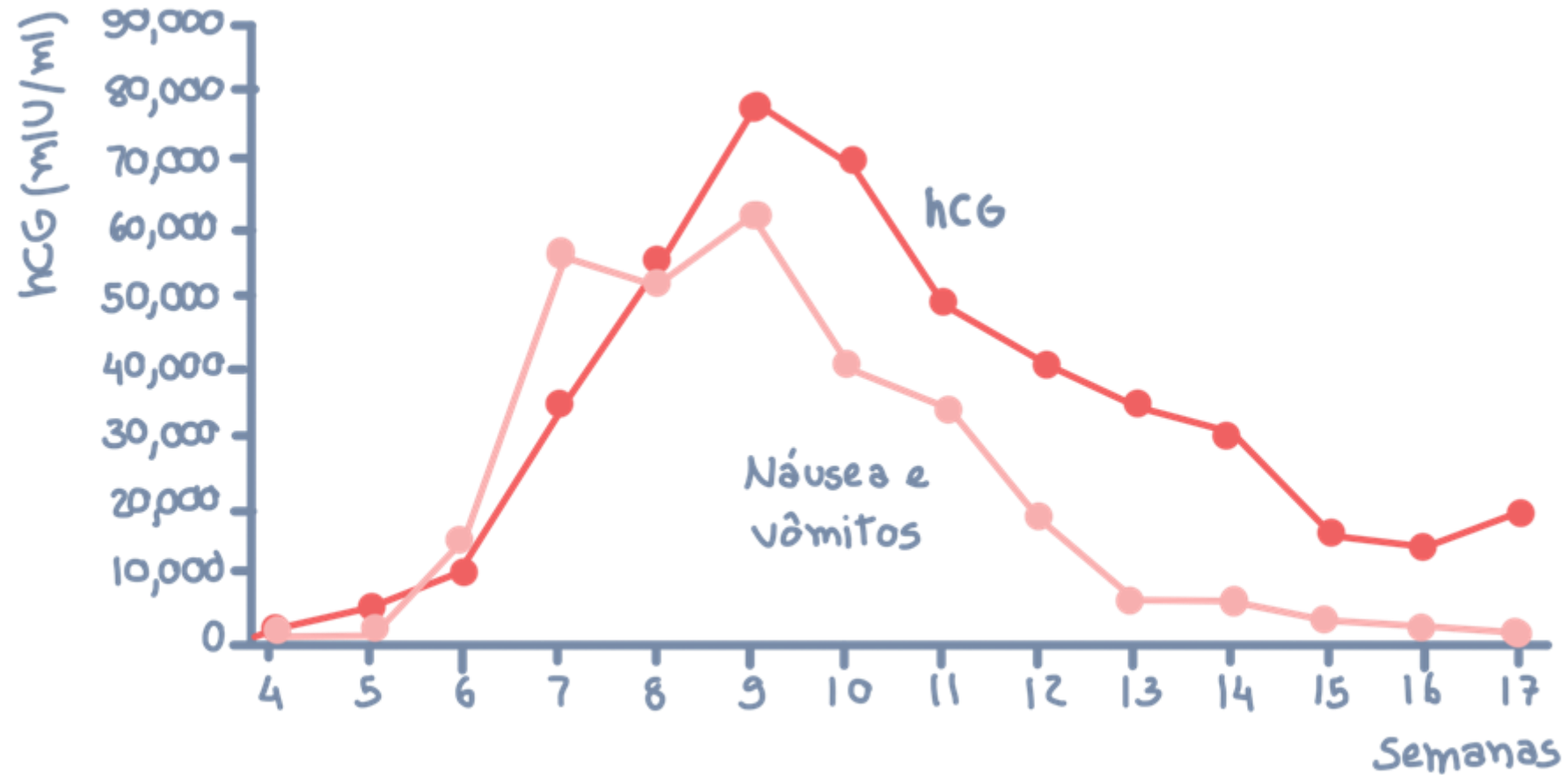
Entrada sensorial

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.

Alteração na
motilidade intestinal,
Irritantes locais
Bactéria, Vírus,
Alimentos, etc.

Êmese gravídica- mecanismo desconhecido (hCG- gonadotrofina coriônica humana)



ANTIEMÉTICOS

- Antagonistas serotoninérgicos
- Antagonistas dopaminérgicos
- Anti-histamínicos

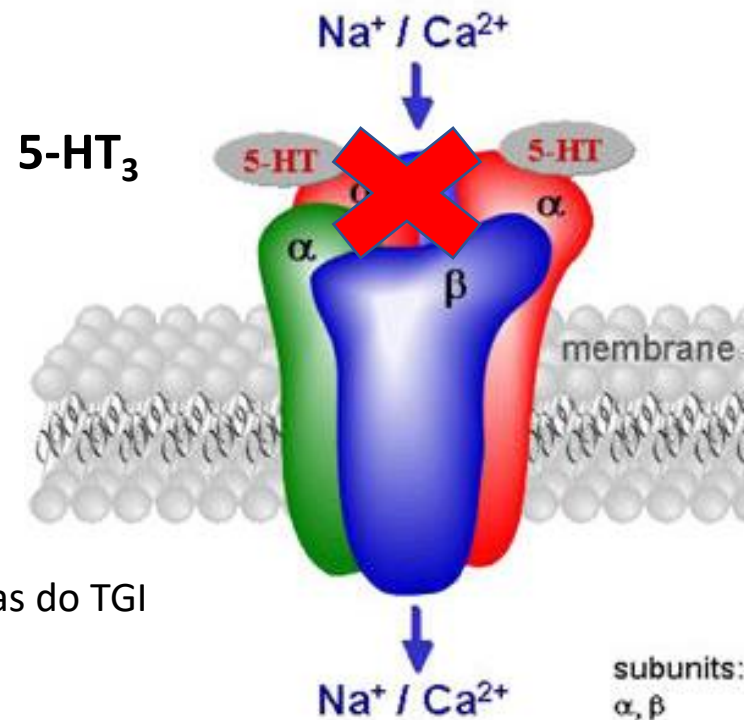
Antagonistas dos receptores 5-HT (5-Hidroxitriptamina, Serotonina)

Ondansetrona

Tratamento dos vômitos induzidos pela quimioterapia
Ineficazes nas cinetoses

Farmacodinâmica
Antagonista

Terminações parassimpáticas do TGI
SNC: NTS e AP



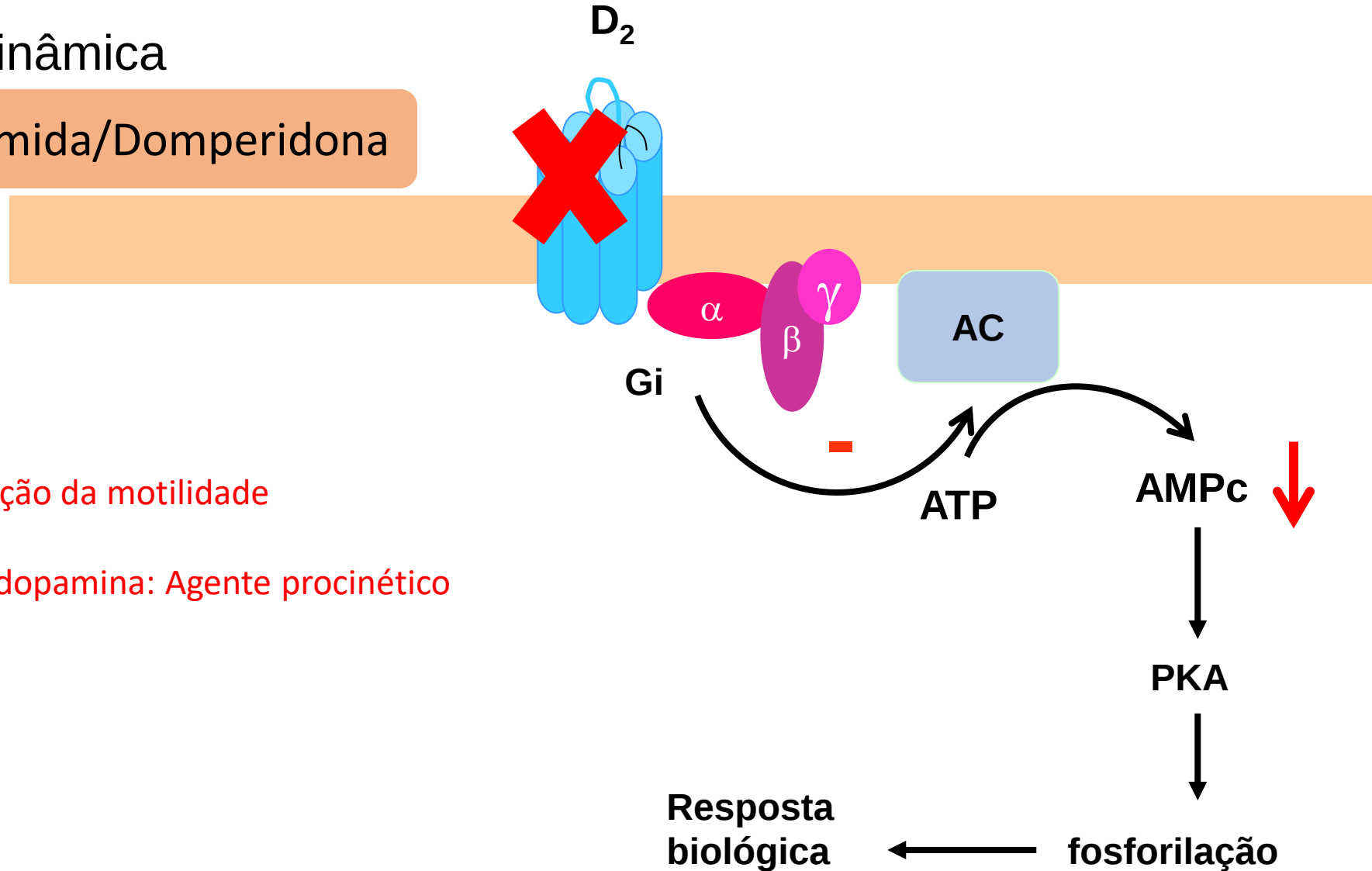
Farmacocinética:

Bem absorvidos pelo TGI
Metabolizado no fígado
Excretado na urina

Antagonistas Dopaminérgicos

Farmacodinâmica

Metoclopramida/Domperidona



Dopamina: Inibição da motilidade

Antagonista de dopamina: Agente procinético

Farmacocinética

Metoclopramida

VO, rapidamente absorvida
Meia-vida: 4-6 h
Excreção na urina
Efeitos adversos: Sintomas extrapiramidais



Domperidona

Antagonismo de receptores D_2
VO, antes das refeições
Meia-vida: 7-9 h
Metabolizado no fígado
Não atravessa imediatamente a barreira hematoencefálica



Usos clínicos

Metoclopramida

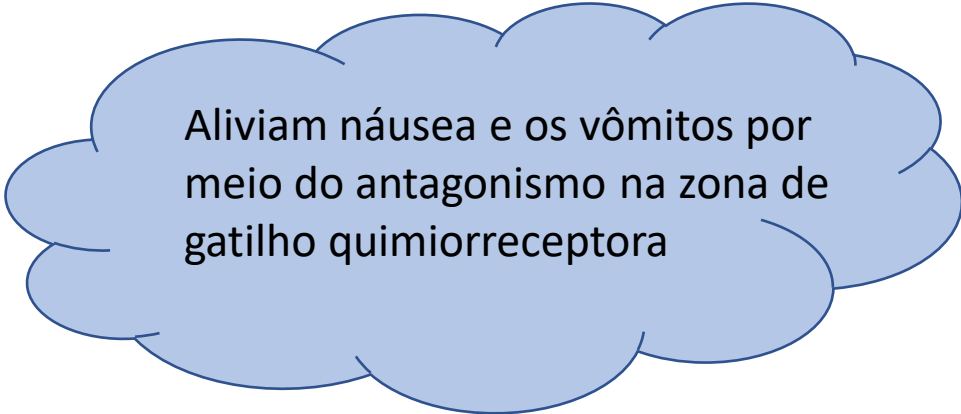
Um dos mais antigos fármacos procinéticos com uso limitado ao trato digestivo superior:

- Aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior
- Estimula contração do antro gástrico e do intestino delgado

Doença do refluxo gastroesofágico

Gastroparesia

Alívio de náuseas e vômitos associados às síndromes de dismotilidade gástrica



Aliviam náusea e os vômitos por meio do antagonismo na zona de gatilho quimiorreceptora

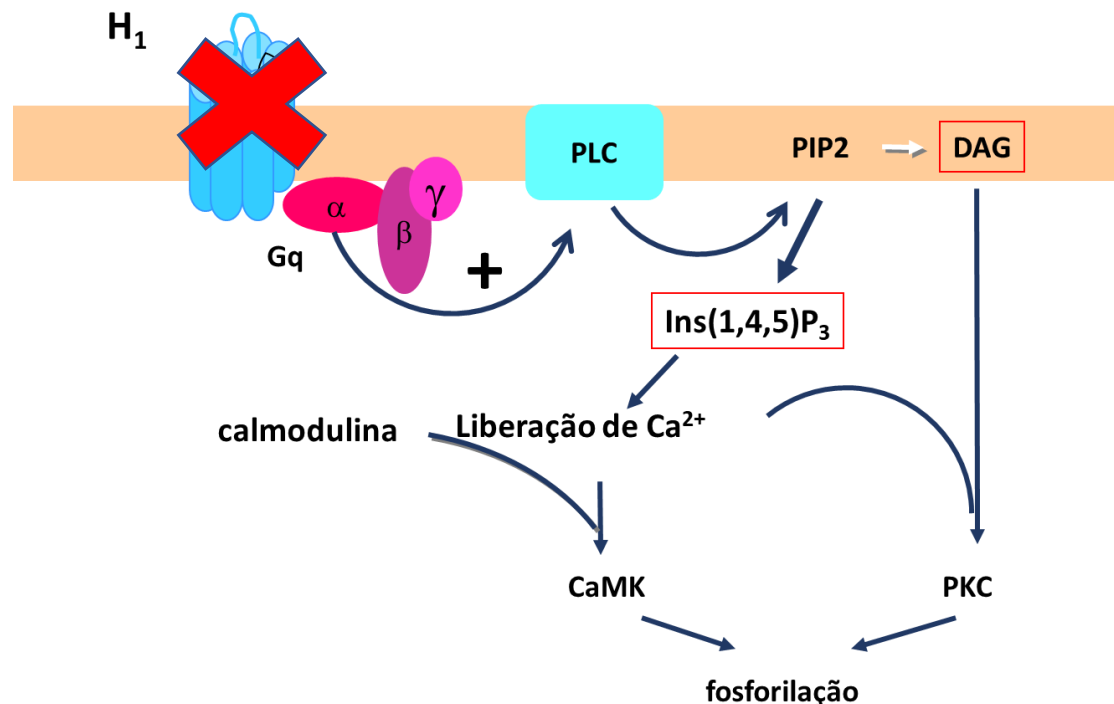
Anti-histamínicos H1

Prometazina/Doxilamina/Dimenidrinato

Suprimir efeitos da histamina na hipersensibilidade:
Edema, Prurido/urticária, Rinite

Cinetose e Nausea

Farmacodinâmica
Antagonista



Farmacocinética:
Bem absorvidos pelo TGI
Metabolização hepática
Excretados na urina
Meia-vida: ~ 4-8h

Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review

Catherine McParlin¹, Amy O'Donnell², Stephen C Robson³, Fiona Beyer², Eoin Moloney⁴, Andrew Bryant², Jennifer Bradley², Colin R Muirhead², Catherine Nelson-Piercy⁵, Dorothy Newbury-Birch⁶, Justine Norman⁷, Caroline Shaw², Emma Simpson², Brian Swallow⁸, Laura Yates⁹, Luke Vale⁴

Conclusions and relevance: For mild symptoms of nausea and emesis of pregnancy, ginger, pyridoxine, antihistamines, and metoclopramide were associated with greater benefit than placebo. For moderate symptoms, pyridoxine-doxylamine, promethazine, and metoclopramide were associated with greater benefit than placebo. Ondansetron was associated with improvement for a range of symptom severity. Corticosteroids may be associated with benefit in severe cases. Overall the quality of evidence was low.

Náusea e Vômito: TRATAMENTO

Alternativa Terapêutica

- Piridoxina (vitamina B6): ↓ substâncias tóxicas no fígado
 - Gengibre: anti-5HT3*
- } Sintomas leves

Efeitos adversos:

Gengibre: refluxo ácido

Piridoxina: perda de equilíbrio, coordenação, sonolência, sensação diminuída a toque, temperatura e vibração

Náusea e Vômito: TRATAMENTO

Doxilamina+piridoxina (anti-histamínico/vitamina B6): tratamento de primeira linha

Indicação: **sintomas moderados**

Efeitos adversos: sonolência, tontura, dor gástrica, dor-de-cabeça, diarreia, irritabilidade, insônia

Contra-indicação: para pacientes fazendo uso de inibidores da MAO e antimuscarínicos.

Náusea e Vômito: TRATAMENTO

Prometazina – Antagonista H1

Usos clínicos: gravidez, doença do movimento

Indicação: **sintomas moderados**

Local de ação: receptores H1 no SNC (sedação), possíveis ações anticolinérgicas no aparelho vestibular

Efeitos adversos: sonolência, sedação, aumento da sensibilidade da pele ao sol, dor muscular, fraqueza

Contra-indicações: usado com cautela em pacientes com crises epiléticas ou fazendo uso de outras medicações como anestésicos locais.

Náusea e Vômito: TRATAMENTO

Ondansetrona - Antagonista 5HT3

Local de ação: receptores 5HT3 na Zona de Gatilho Quimiorreceptora e no trato GI.

Usos clínicos: Pós-operatório, radioterapia, gestação (**sintomas moderados/graves**)

Efeitos adversos: dor-de-cabeça, constipação, ansiedade, tontura, dor-de-cabeça, confusão, taquicardia, irritabilidade, espasmos musculares, insônia, boca seca.

Contra-indicações: arritmias cardíacas, histórico de intervalo QT prolongado, insuficiência cardíaca.

Segurança: evidência limitada, mais estudos são necessários.

Náusea e Vômito: TRATAMENTO

Uma variedade de opções farmacológicas podem ser utilizados

❖ Eficácia e segurança (para o feto)

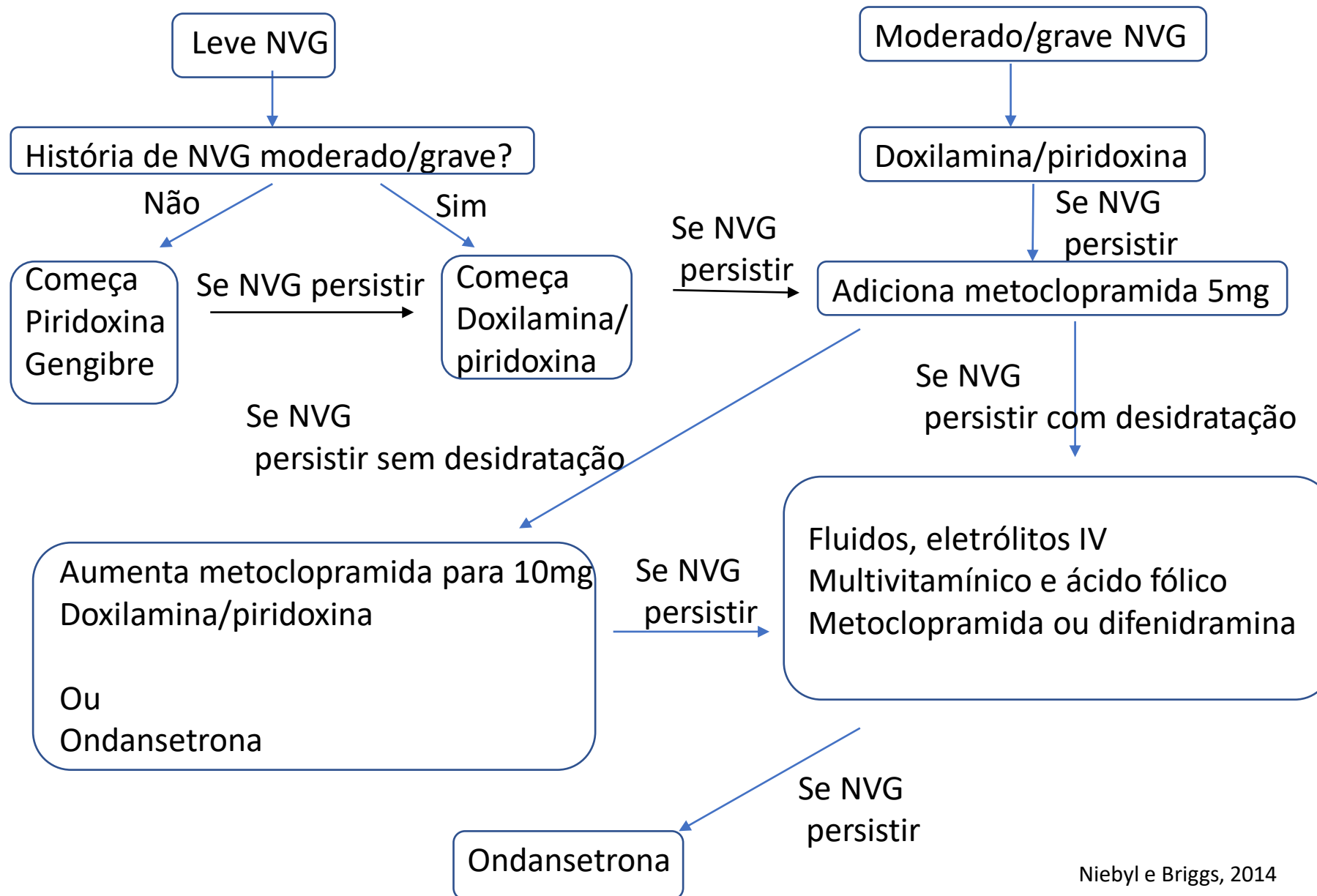
Fármaco/ Classe	Classificação FDA
Doxilamina/piridoxina	A
Metoclopramida	B
Prometazina	C
Ondansetrona	B
Hidrocloreto de piridoxina	A

A=adequado

B= animal: sem risco ao feto,
sem estudo em humanos

C=animal: efeito adverso no
feto, sem estudo em humanos

Tratamento Farmacológico de náusea e vômito da gestação (NVG)



ANTI-PIROSE

(QUEIMAÇÃO)

Terapêutica Farmacológica

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico



Pirose
Regurgitação gastroesofágica



Esofagite erosiva



Metaplasia de Barret

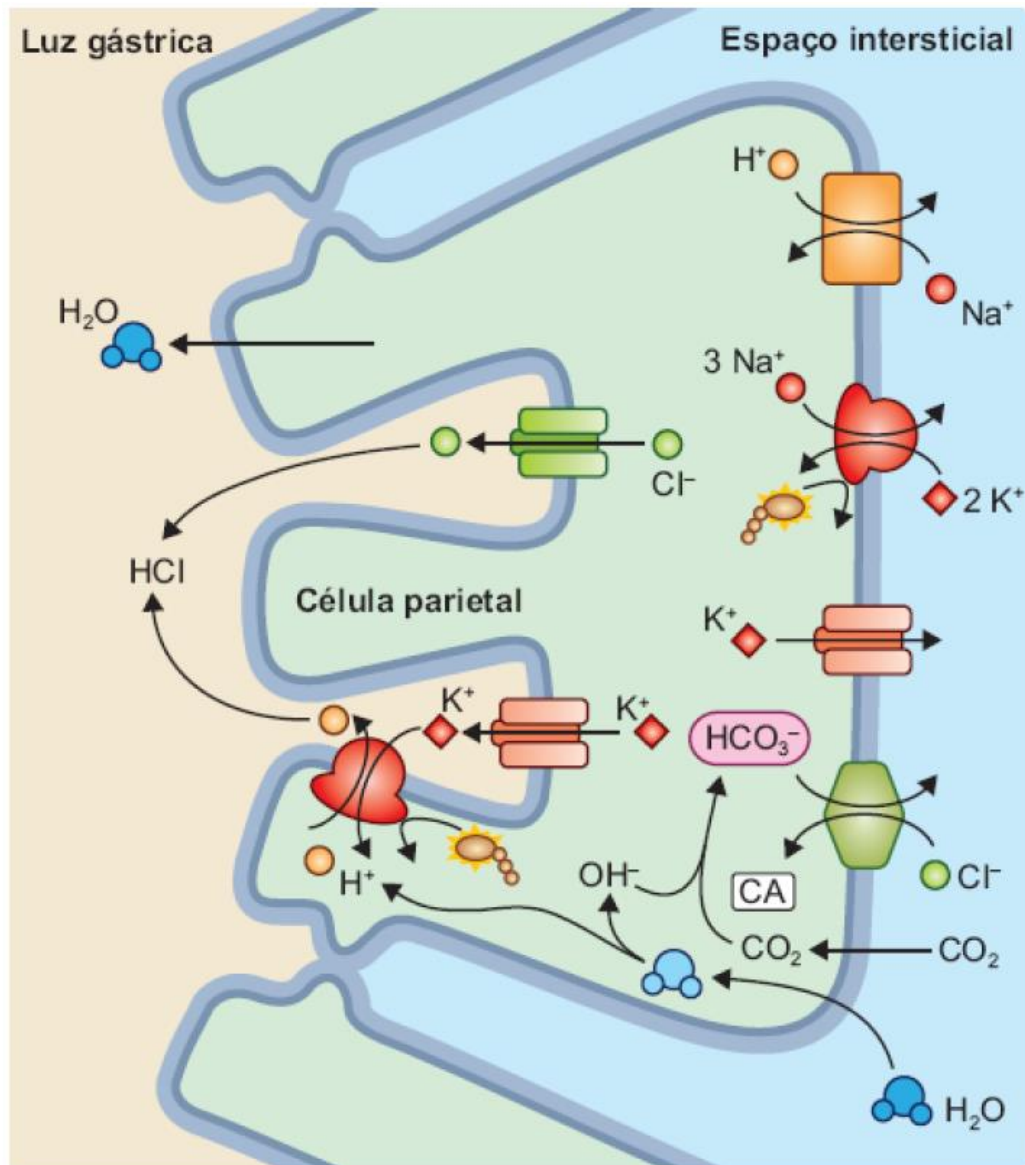


Adenocarcinoma

Tratamento:

Inibidores da Bomba de Próton
Anti-histamínicos
Antiácidos e sucralfato (gestantes)

Mecanismo de secreção de ácido - HCl



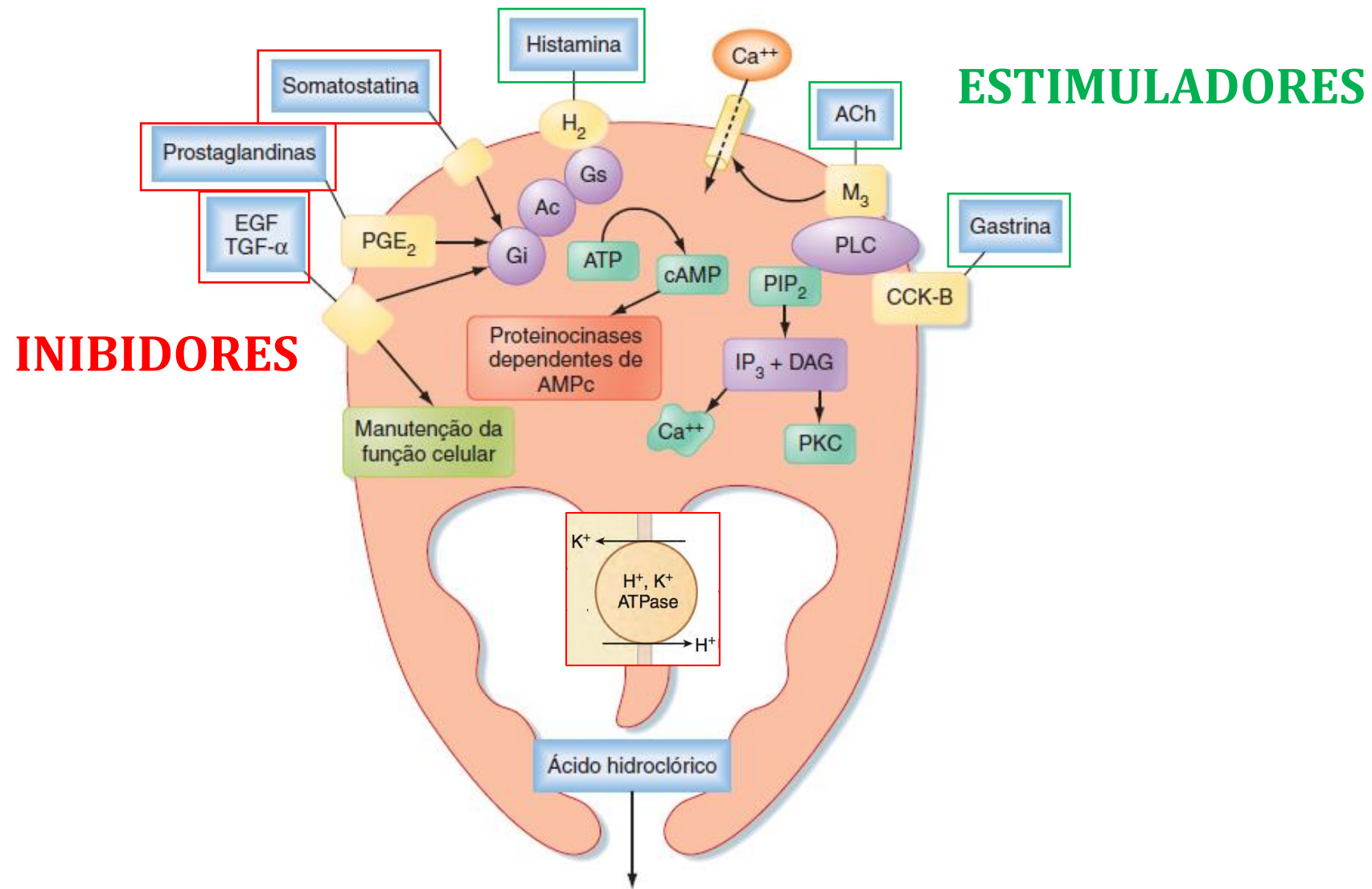
- H^+/K^+ -ATPase

- Canal de Cl^-

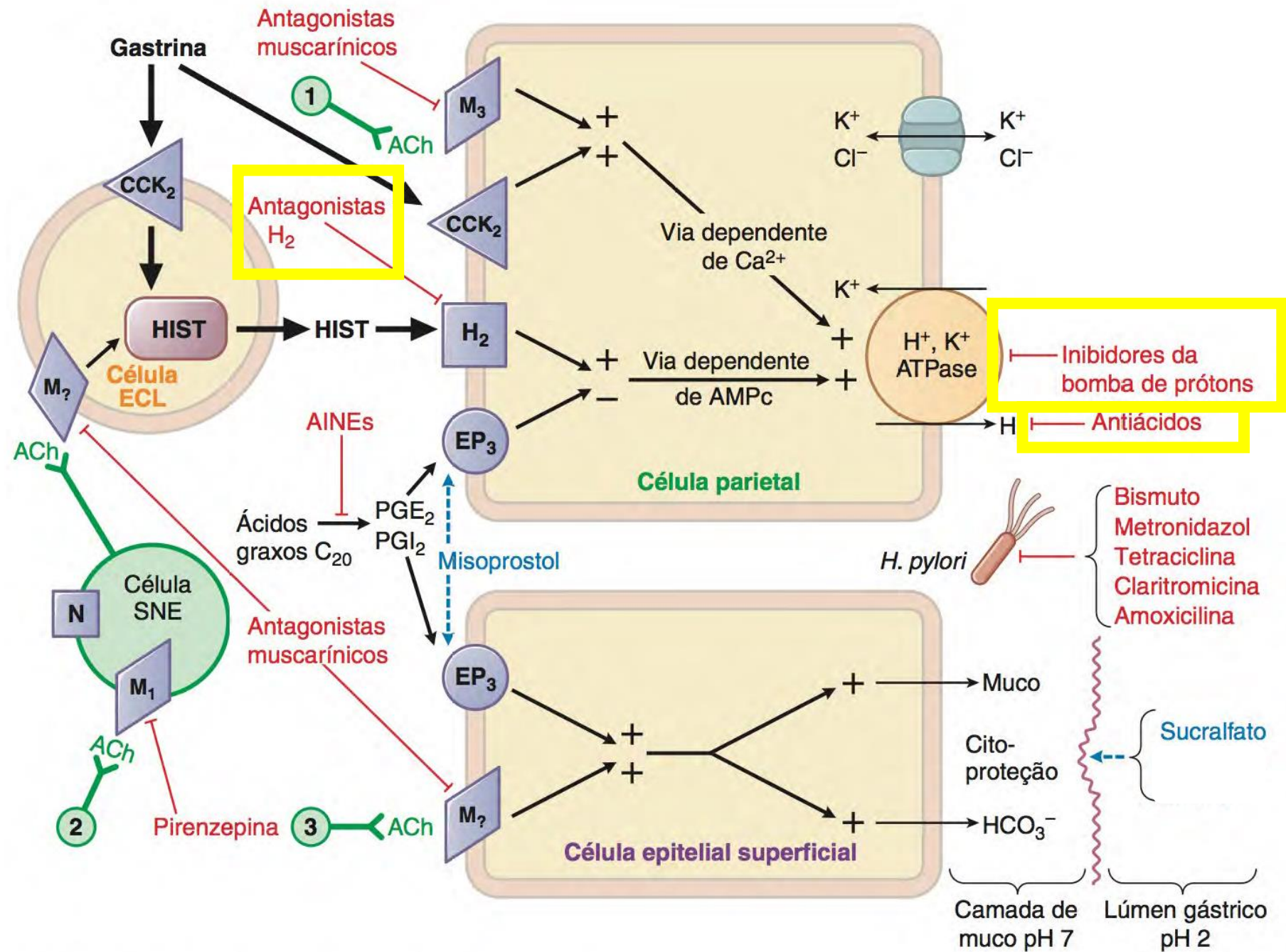
- Trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$

- Trocador Na^+/H^+

Moduladores da secreção ácida



Fármacos



ECL: enterocromafim
SNE: Sist. Nerv. Entérico

FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA SECREÇÃO GÁSTRICA E CITOPROTETORES

Inibidores da Bomba de prótons
“Antagonistas” dos receptores H_2
Antiácidos

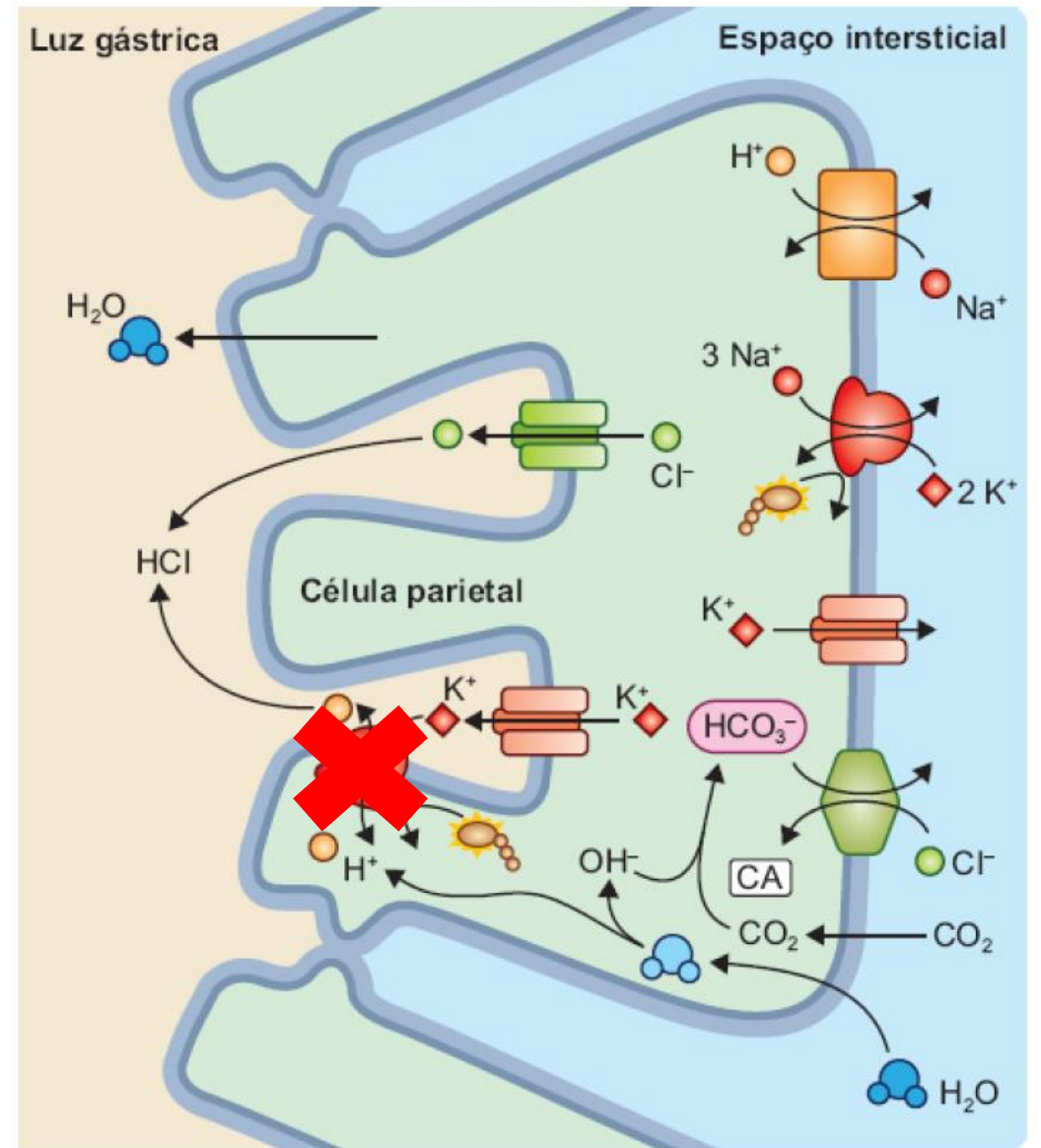
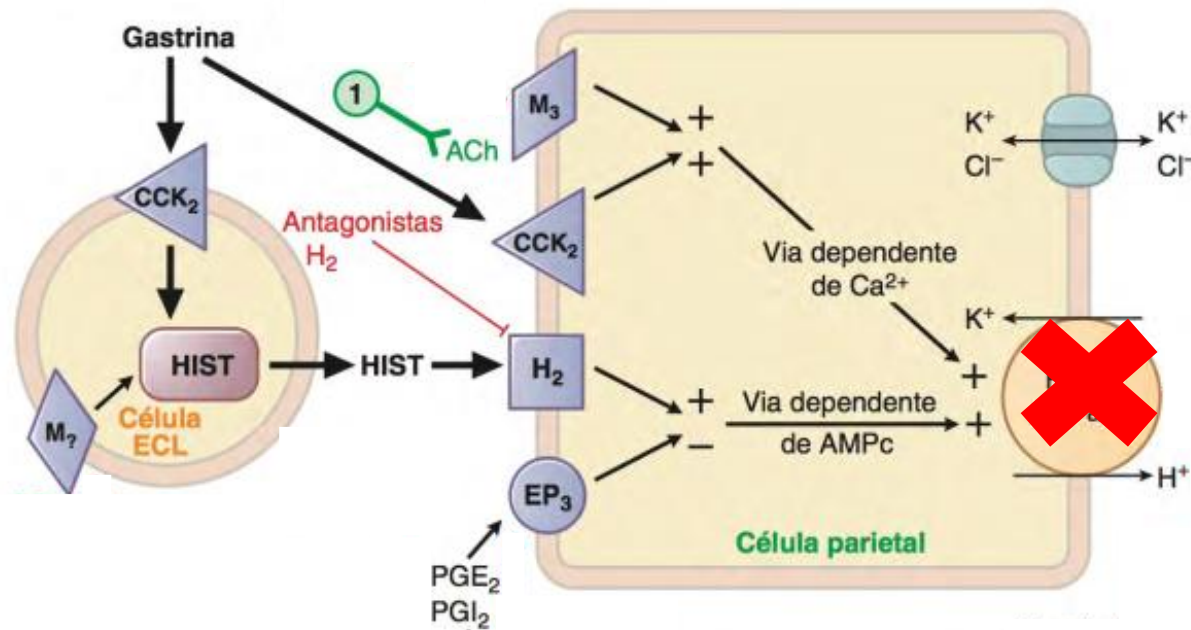
INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

São os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico

Omeprazol, lansoprazol,
pantoprazol, rabeprazol

- Diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulada) em 80-95%
- pró-fármacos ativados em meio ácido (administração 30 min antes das refeições)
- IRREVERSÍVEIS

FARMACODINÂMICA



INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

FARMACOCINÉTICA

- via oral ou iv
- Irreversível, 24-48h (síntese de novas moléculas)
- Rapidamente absorvidas
- Altamente ligado às proteínas plasmáticas
- Metabolização hepática
- Efeitos adversos: náuseas, dor abdominal, constipação, flatulência e diarreia

USOS TERAPÊUTICOS

- cicatrização de úlceras gástricas e duodenais
- DRGE
- azia (autotratamento)

Curiosidade: R\$ 20,00: 14 cápsulas

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

INTERAÇÕES

- Diminuição da acidez do estômago:
 - diminui a absorção de cetoconazol e digoxina
- Inibição de enzimas do sistema P450:
 - aumento da meia vida de benzodiazepínicos, varfarina, fenitoína (diminui a depuração desses fármacos pela mesma via)

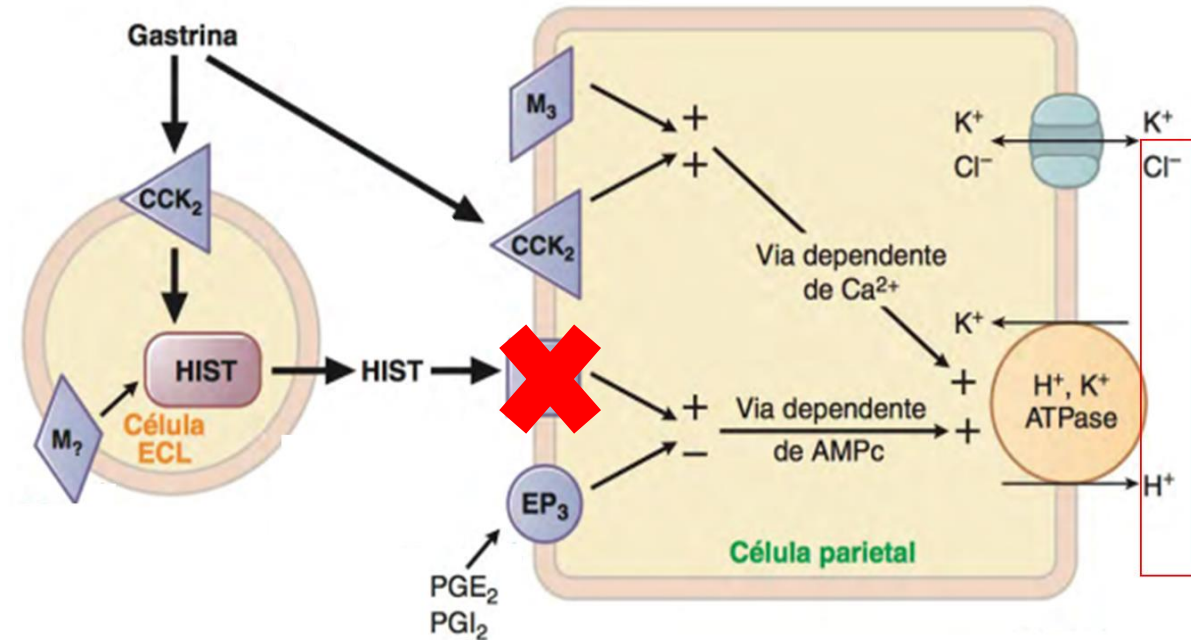
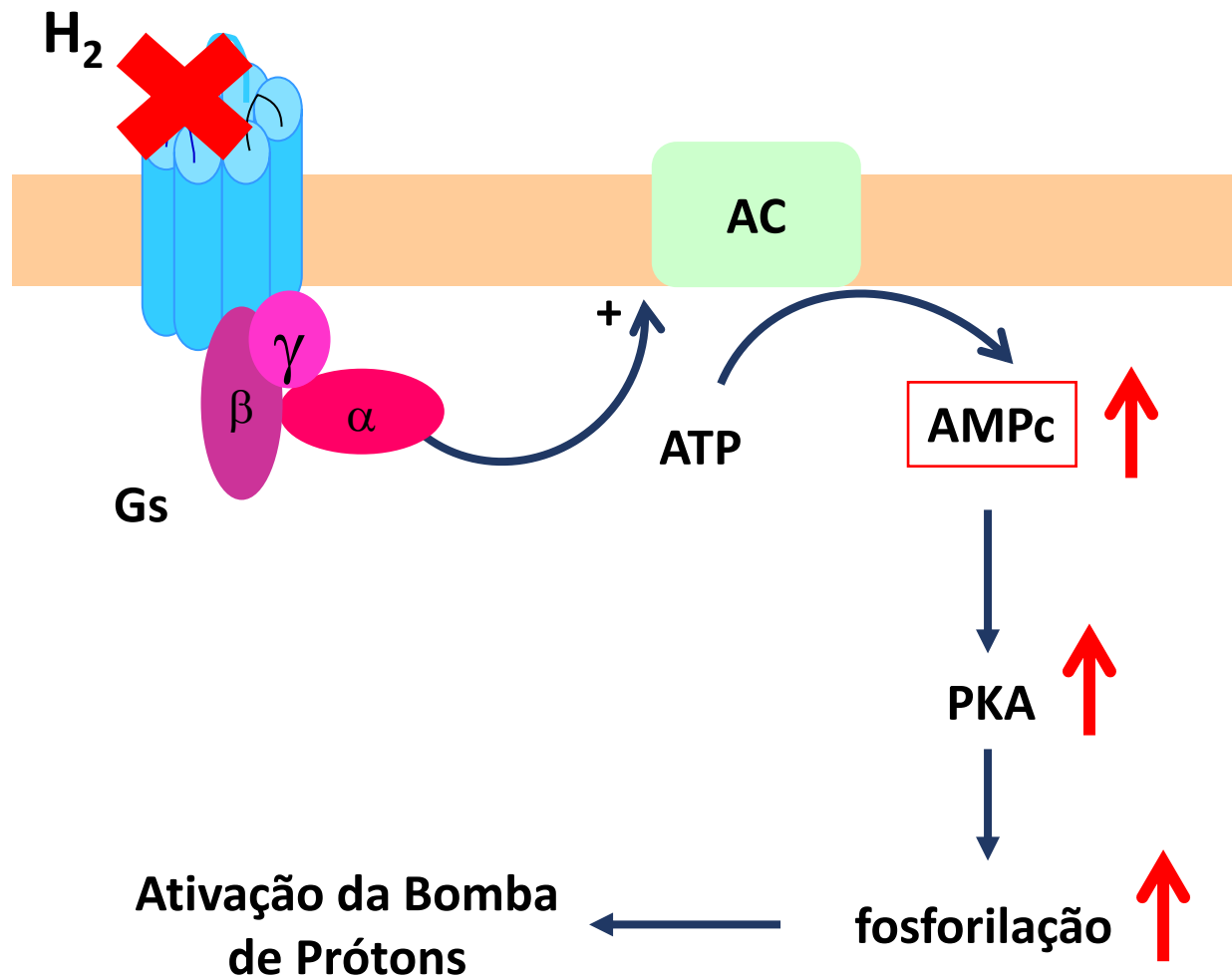
FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA SECREÇÃO GÁSTRICA E CITOPROTETORES

Inibidores da Bomba de prótons
“Antagonistas” dos receptores H_2
Antiácidos

“ANTAGONISTAS” DE RECEPTORES H_2

Agonistas inversos

FARMACODINÂMICA



ANTI-HISTAMÍNICOS H₂

Cimetidina

Ranitidina

Famotidina



Farmacocinética:

Rápida absorção VO

Metabolização hepática

Excreção renal

Efeitos adversos:

Diarreia

Cefaleia

Sonolência

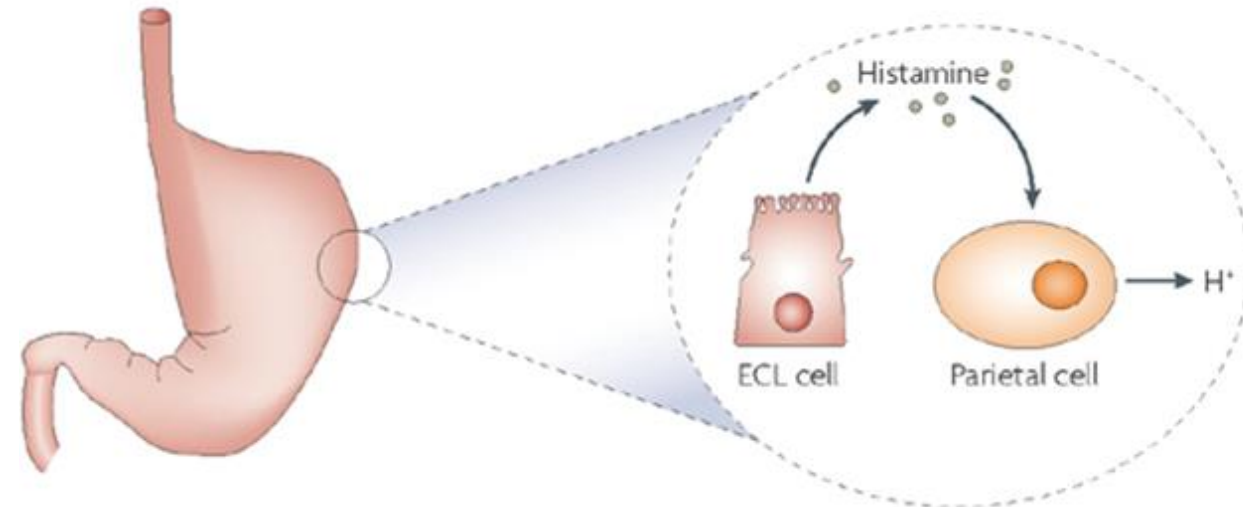
Fadiga

Constipação

Interação:

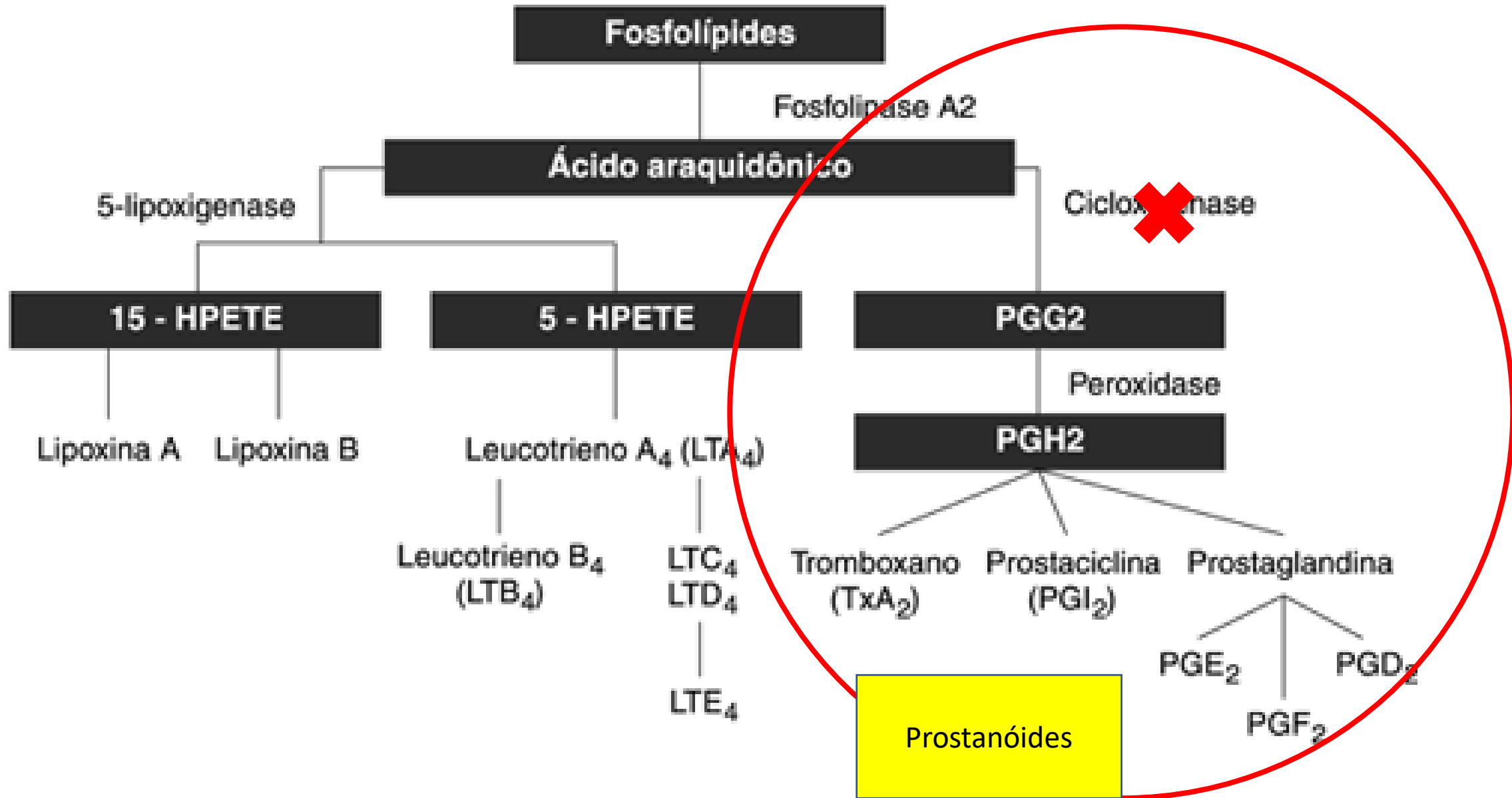
Inibição de enzimas do sistema P450: aumenta o T_{1/2} (varfarina, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, sulfoniluréias)

Curiosidade: R\$ 15,00: 10 comprimidos



Substituídos por inibidores da bomba de próton: Omeprazol

AINES



FÁRMACOS QUE INTERFEREM NA SECREÇÃO GÁSTRICA E CITOPROTETORES

Inibidores da Bomba de prótons
“Antagonistas” dos receptores H_2
Antiácidos

ANTIÁCIDOS

São neutralizadores da secreção de ácido gástrico

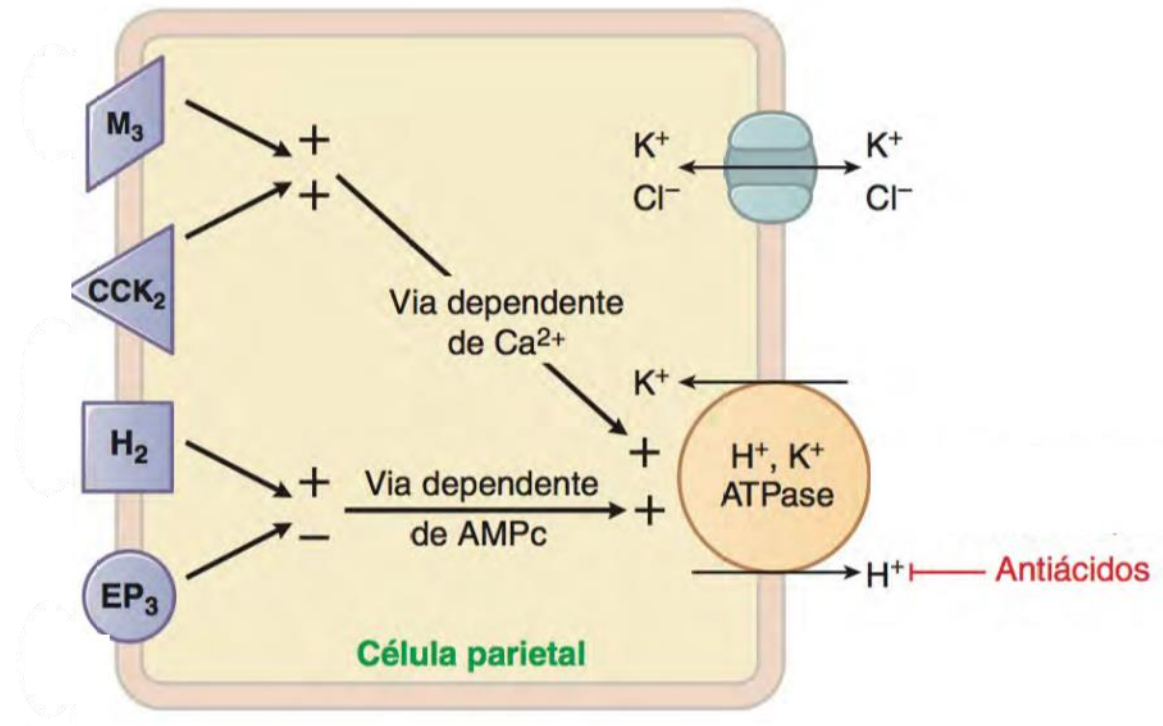
- Não são tão eficazes
- mais populares: preço, acessibilidade, ação rápida
- bicarbonato de sódio: eficaz na neutralização, mas muito hidrossolúvel- rapidamente absorvido
- carbonato de cálcio: eficaz na neutralização, mas libera CO_2 (eructações, flatulência, náuseas, distensão abdominal)
- hidróxido de Mg^{2+} ou Al^{3+} : eficaz na neutralização



Curiosidade: R\$ 2,99: 2 envelopes

FARMACODINÂMICA

COMPOSTO	CAPACIDADE NEUTRALIZANTE
NaHCO_3	Alta
CaCO_3	Moderada
$\text{Al}(\text{OH})_3$	Alta
$\text{Mg}(\text{OH})_2$	Alta



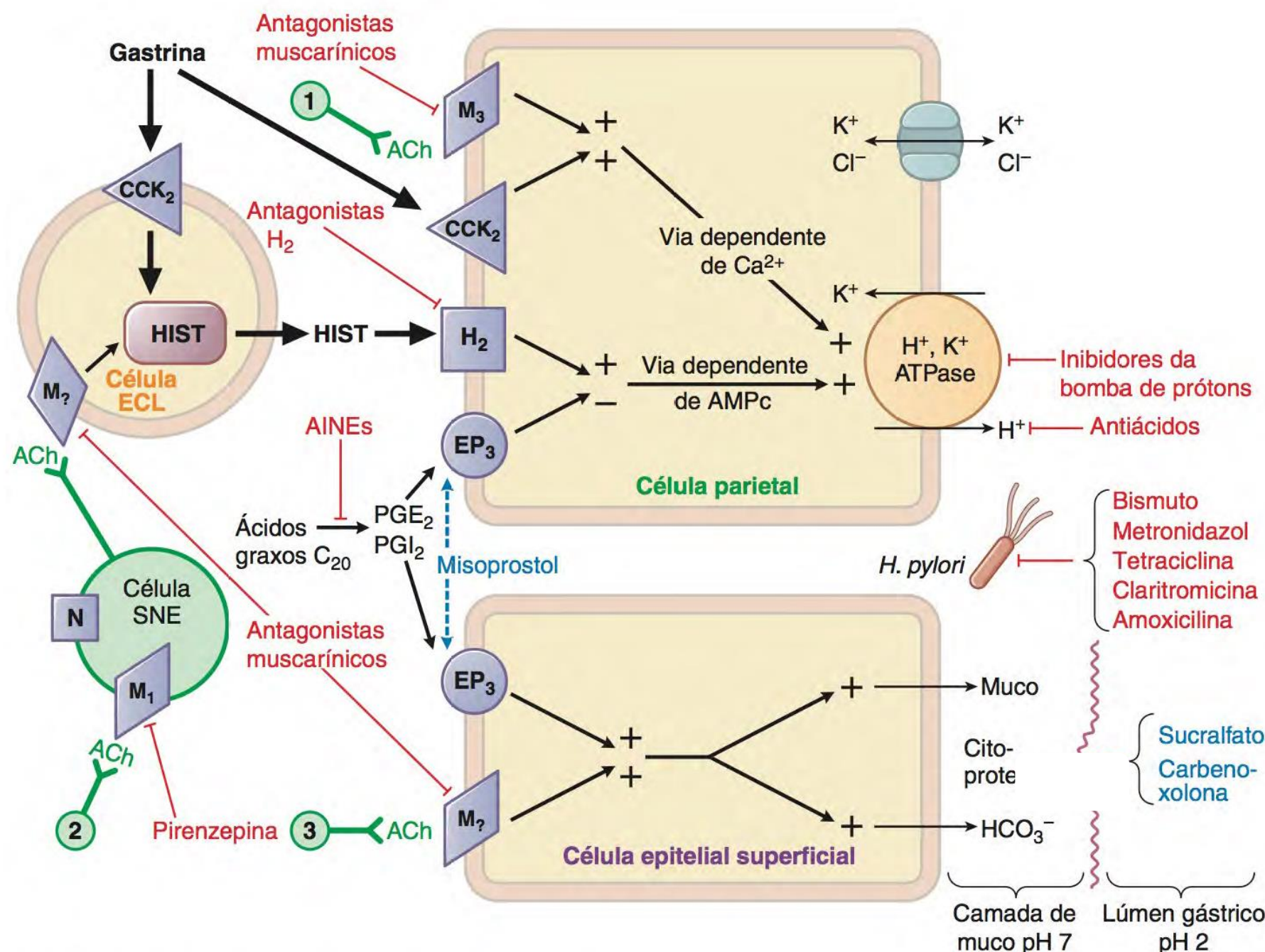
ANTIÁCIDOS

FARMACOCINÉTICA

- via oral (na forma de suspensão)
- úlceras não complicadas (1-3 horas após as refeições e ao deitar)
- sintomas graves ou refluxo não controlado (a cada 30-60 min)
- elevam o pH urinário
- hipercalcemia (para os que têm cálcio)
- alteram a taxa de dissolução e absorção, biodisponibilidade e eliminação renal de fármacos (hormônios tireóideos, antifúngicos imidazólicos, alopurinol). Devem ser tomados 2 horas antes ou depois de outros fármacos

Resumindo

Inibidores da Bomba de prótons
“Antagonistas” dos receptores H_2
Antiácidos



ECL: enterocromafim
SNE: Sist. Nerv. Entérico