

Integrado I

Anti-histamínicos H2 e Inibidores de Bomba de Prótons

João Agostinho Machado-Neto

Departamento de Farmacologia – ICB – USP

Agosto/2020

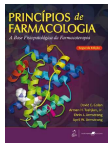
Sumário

Caso clínico

Fármacos que modulam a acidez gástrica

Fármacos protetores da mucosa gástrica

Referências



Golan *et al.*, Princípios de Farmacologia, 2 ed., 2009.



Clark *et al.*, Farmacologia Ilustrada, 5 ed., 2013.



Bruton *et al.*, As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, 12 ed., 2012.

Caso Clínico

PRIMEIRO EPISÓDIO

Tom é um estudante de curso de pós-graduação, de 24 anos de idade. Apresenta-se com boa saúde, apesar de estar consumindo aproximadamente dois maços de **cigarro** e tomando cinco xícaras de **café** por dia. Nesse momento, encontra-se **estressado** devido à proximidade do prazo de entrega da sua tese de informática. Além disso, vem tomando dois comprimidos de **aspirina** por dia nos últimos 2 meses, devido a uma lesão do joelho sofrida enquanto esquiava durante as férias de inverno.

Nessas últimas semanas, Tom começou a sentir uma dor em queimação na parte superior do abdome, que aparece 1 a 2 horas após a ingestão de alimento. Além disso, essa dor **acorda** frequentemente por volta das 3h da madrugada. A dor é habitualmente aliviada com a ingestão de alimento e o uso de antiácidos de venda livre.

Como o aumento da intensidade da dor, Tom decide consultar o seu médico, o Dr. Smith, nos University Health Services. O Dr. Smith verifica que o exame do abdome é normal, exceto por uma hipersensibilidade epigástrica à palpação. Discute as opções de exames diagnósticos com Tom, incluindo uma senografia gastrointestinal superior e um exame de endoscópio. Tom escolhe se submeter a endoscopia. Durante o exame, uma úlcera é identificada na porção proximal do duodeno, na parede posterior. A úlcera mede 0,5 cm de diâmetro. Efetua-se uma biópsia de mucosa do antro gástrico para a detecção de *Helicobacter pylori*.

Caso Clínico

O diagnóstico é de úlcera duodenal. O Dr. Smith prescreve **omeprazol**, um inibidor de bomba de prótons. No dia seguinte quando o relatório de patologia indica a presença de infecção por *H. pylori*, o Dr. Smith prescreve **bismuto**, **claritromicina** e **amoxicilina**, além do inibidor da bomba de prótons. O Dr. Smith também aconselha Tom a parar de fumar e de beber café e, sobretudo, a evitar o uso de aspirina.

SEGUNDO EPISÓDIO

Tom não apresentou nenhum problema clínico durante 10 anos que sucederam à cicatrização de sua úlcera. Aos 34 anos, desenvolve a síndrome do túnel do carpo e começa a tomar vários comprimidos de aspirinas ao dia para aliviar a dor. Um mês depois, aparece uma dor em queimação na parte superior do abdome. Após a ocorrência de vômito "em borra de café" e perceber que a fezes adquiriram uma cor preta, Tom decide procurar seu médico. O Dr. Smith efetua uma endoscopia e descobre que Tom apresenta uma úlcera gástrica que sangrou recentemente. O Dr. Smith explica a Tom que a doença ulcerosa péptica sofre recorrência. O teste de respiração é negativo para *H. pylori*, e o médico diz que o uso de aspirina é a causa mais provável de recorrência. Tom é tratado com **antiácidos** e **ranitidina**, um antagonista dos receptores H2, e o médico pede que interrompa o uso de aspirina.

Passaram-se duas semanas, Tom declara ao Dr. Smith que a dor no punho tornou-se insuportável e que precisa continuar com a aspirina para conseguir se concentrar no trabalho. O Dr. Smith responde que ele pode até continuar com a aspirina, contanto que sua medicação antiulcerosa seja modificada, substituindo o antagonista H2 por um inibidor de bomba de prótons.

Caso Clínico

QUESTÕES

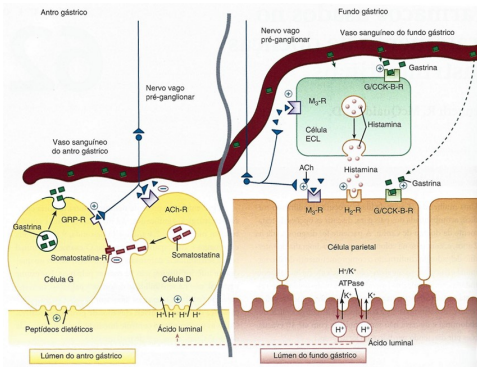
1. Quais os fatores de risco apresentados por Tom para o desenvolvimento de doença ulcerosa péptica? Qual o papel do *H. pylori* e do uso de AINE nesta doença?

2. Identifique os fármacos prescritos o controle da doença ulcerosa péptica de Tom e cite brevemente seus mecanismos de ação.

3. Porque Tom recebeu um inibidor da bomba de prótons para o tratamento de seu primeiro episódio de doença ulcerosa péptica?

4. Por que foi prescrito um antagonista H2 no segundo episódio e, a seguir, um inibidor da bomba de prótons quando insistiu em utilizar a aspirina como analgésico?

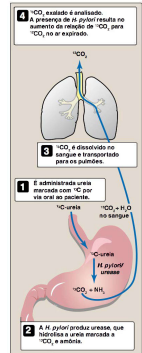
Regulação da secreção de H⁺



Úlceras pépticas

Fatores de risco:

- Infecção por *H. pylori*
- Uso de AINEs
- Secreção exacerbada de ácidos gástricos
- Estresse severo
- Excesso bebida alcoólica, tabagismo
- Síndrome Zollinger-Ellison (tumor raro)



Fármacos

1. Moduladores da acidez gástrica

- 1.1. Antagonistas do receptor H₂
- 1.2. Inibidores da bomba de prótons
- 1.3. Antiácidos

2. Protetores da mucosa gástrica

- 2.1. Análogos das prostaglandinas
- 2.2. Sucralfato
- 2.3. Bismuto coloidal

Fármacos que modulam a acidez gástrica

Uso terapêutico

- Úlceras gástricas e duodenais
- Refluxo gastroesofágico
- Dispepsia (indigestão)
- Terapia coadjuvante da infecção *Helicobacter pylori*

Antagonistas dos receptores de histamina

Anti-H1
Década de 30
Neoantergan
pirilamina



Daniel Bovet
(1907-1992)

Awarded a Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1957 for "his discoveries relating to synthetic compounds that inhibit the action of certain body substances and especially their action on the vascular system and the skeletal muscles."



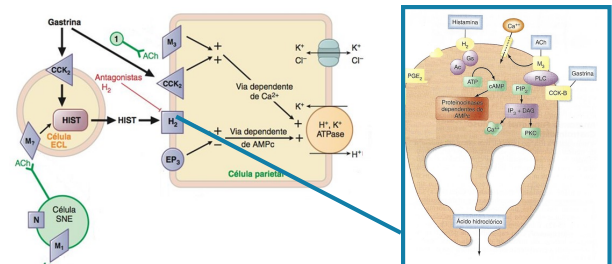
Sir James Whyte Black
(1924-2010)

Awarded a Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1988 (shared with Gertrude B. Elion and George H. Hitchings) for their discoveries of "important principles for drug treatment."

Figure 5. Pioneers in the development of histamine antagonist drug research that was recognized with a Nobel Prize in Physiology or Medicine.

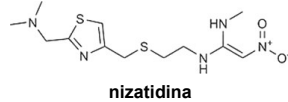
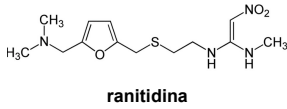
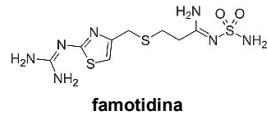
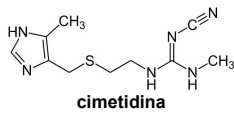
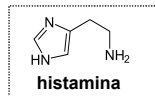
Anti-H2
Cimetidina
1970

Histamina e secreção gástrica



Modificado de Goodman & Gilman's 12th edition 2011

Antagonistas de receptores H2



Antagonistas de receptores H2

Fármaco	Biodisponibilidade	Eliminação	Meia-vida (h)	Comentário
Cimetidina	60 – 70	Renal/hepática	1 - 3	Inibidor enzima P-450
Ranitidina	50	Renal/hepática	2 - 3	sem efeito na enzima P-450
Nizatidina	95	Renal	1.5	sem efeito na enzima P-450
Famotidina	40 – 50	Renal/hepática	3 - 4	sem efeito na enzima P-450

- Administrados 2x ao dia via oral

Int. Pharmacology – Chapter 21

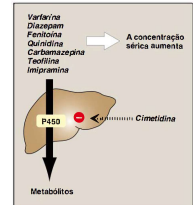
Antagonistas de receptores H2 Mecanismo de ação

Atua como antagonista competitivo e reversível nos receptores H2, o que bloqueia os efeitos da histamina liberada pelas células ECL (as quais foram estimuladas pela gastrina ou pela estimulação vagal)

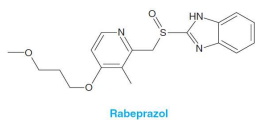
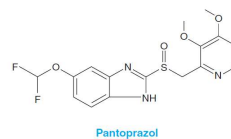
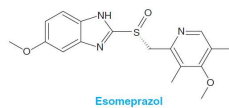
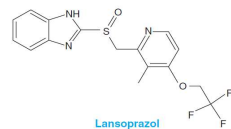
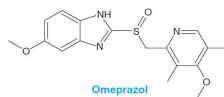
(-) Secreção Gástrica basal e estimulada (60-70% por 24h)

Antagonistas de receptores H2 Efeitos adversos

- Seguros
- <3% dos pacientes: diarreia, cefaléia, fadiga, constipação intestinal, mialgia
- **Cimetidina e Ranitidina**
 - Hiperprolactinemia (inibem recaptção de serotonina)
 - galactorreia em mulheres (raro)
- **Cimetidina**
 - Inibição da CYP450 (metabolismo de estradiol) = aumento de estradiol
 - ginecomastia/impotência sexual nos homens



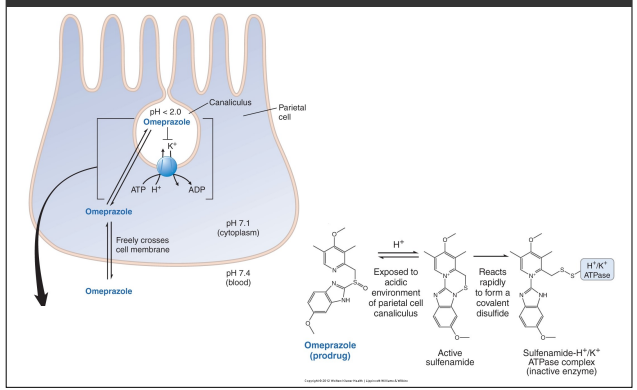
Inibidores da bomba de prótons



Inibidores da bomba de prótons PD & PK

- Pró-fármacos que necessitam de ativação em ambiente ácido
- Bases fracas pKa ~4,0 (omeprazole, lansoprazol e pantoprazol) e 5,0 (rabeprazol)
- Acumulam-se seletivamente no espaço ácido das células parietais secretoras
 - >Quantidade plasmática não reflete atividade inibitória
- Meia-vida plasmática de 1-2h, mas tempo de ação de até 96h
- Atividade *anti-H. pylori* – rabeprazol é mais potente que omeprazol e lansoprazol

Inibidores da bomba de prótons Mecanismo de ação



Inibidores da bomba de prótons Formas farmacêuticas

- Injetáveis,
- Comprimidos com revestimento entérico de liberação prolongada,
- Comprimidos de desintegração rápida,
- Cápsulas com grânulos com revestimento entérico de liberação normal e prolongada.

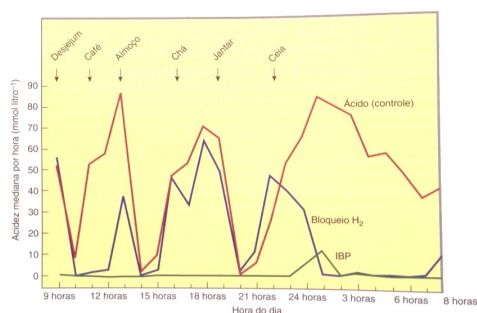
Metabolismo e excreção

- Metabolizados pela CYP2C19 e CYP3A4
 - Exceto rabeprazol
- Atravessam barreira placentária
- Excretados pelo rim.

Efeitos adversos e Interações medicamentosas

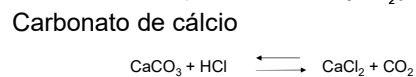
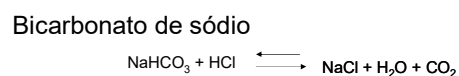
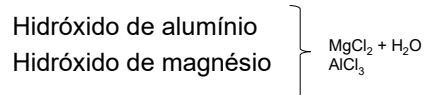
- **Hipergastrinemia**
 - > Efeito rebote de hipersecreção de ácido gástrico ao descontinuar uso
 - > Hiperplasia das células ECL e parietal na mucosa gástrica
- **Modula a absorção de fármacos que necessitam de pH ácido gástrico**
 - > cetoconazol, ésteres da ampicilina, sais de ferro (↓)
 - > digoxina e nifedipino (↑).
- **Clopidogrel** – redução da ativação devido a menor metabolização.

Acidez intragástrica mediana de 24h antes do tratamento e após tratamento com anti-H₂ e IBP



Moduladores da acidez gástrica Antiácidos

Neutralizam o ácido clorídrico do estômago reagindo com ácido para formar:



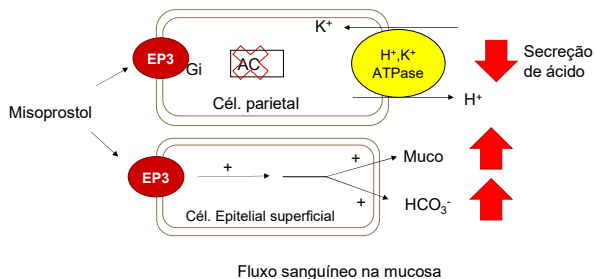
Efeitos adversos

Al³⁺: Constipação
 Mg²⁺: Diarréia
 Ca²⁺: Constipação
 Na⁺: Retenção de sódio em hipertensos

Protetores da mucosa gástrica Análogos das prostaglandinas

Misoprostol

> Análogo PGE₁



Protetores da mucosa gástrica Análogos das prostaglandinas

Misoprostol

> Análogo PGE₁

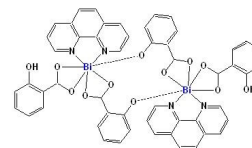
Efeitos adversos:

-Aumenta contratilidade uterina
 (uso obstétrico no Brasil)

Protetores da mucosa gástrica Bismuto

Salicilato de bismuto (BSS) e subcitrato de bismuto coloidal (CBS)

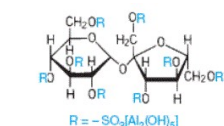
Bismuth Subsalicylate (BSS)



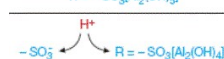
- Metal trivalente
- BSS tem baixa solubilidade
- CBS se combina com glicoproteína do muco para forma barreira de proteção que reveste úlcera
- Estimulam secreção de muco e HCO₃⁻ via aumento de PGE₂ e auxiliam na cicatrização da úlcera.
- Possui atividade anti-H. pylori

Protetores da mucosa gástrica Sucralfato

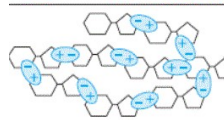
Sal de sacarose e hidróxido de alumínio



Sucralfate

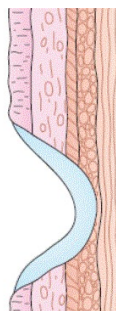


Conversion in acidic environment pH < 4



Cross-linking and formation of paste

Coating of mucosal defects

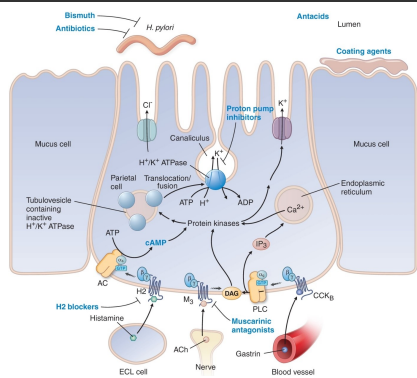


Protetores da mucosa gástrica Sucralfato

Sal de sacarose e hidróxido de alumínio

- Pouco solúvel
- Absorção sistêmica é mínima
- Tomar em jejum, 1h antes de comer
- Não ingerir antiácido 30min antes ou depois
- ↑Prostaglandina
- EGF e FGF = crescimento e reparo

Local de ação dos fármacos utilizados no tratamento da úlcera péptica



jamachadoneto@usp.br