

Medicamentos para o Aparelho locomotor

Modificadores da motilidade gastrointestinal

1. Princípios e critérios utilizados

Princípio de inclusão

Foram incluídos no presente formulário medicamentos com autorização de introdução no mercado e com avaliação farmacoeconómica pelo INFARMED.

Na generalidade dos casos a disponibilização de fármacos co-formulados apenas fará sentido em doentes em regime de ambulatório, dado a sua principal vantagem residir na maior comodidade posológica. A sua prescrição, em detrimento dos fármacos constituídos pelos princípios activos individuais, deverá, por princípio, ocorrer se a relação de custo-efectividade for favorável à co-formulação.

Foi analisada a prescrição de medicamentos *off-label* tendo em consideração a evidência publicada.

I. Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos

1. FÁRMACOS DO FNM

Os medicamentos procinéticos estimulam a motilidade do trato gastrointestinal, aumentando a força contractil e acelerando o trânsito intraluminal. São efectivos sobre a motilidade gastrointestinal diminuída, resultante de distúrbios funcionais que incluem o síndrome do intestino irritável, a dispepsia funcional e a doença de refluxo gastro-esofágico, e sobre outras condições, incluindo o ileus do pós-operatório, a gastroparesia diabética e o esvaziamento gástrico retardado em doentes críticos.

1.1. FÁRMACOS INCLUÍDOS

LISTA DOS PROCINÉTICOS APROVADOS EM PORTUGAL E COM AVALIAÇÃO DE COMPARTICIPAÇÃO CONCLUÍDA

FÁRMACOS COM AIM E AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA
10006489 - Domperidona 10 mg Comp
10006998 - Domperidona 1 mg/ml Susp oral Fr 200 ml
10026488 - Cleboprida 0.5 mg Comp
10068245 - Domperidona 10 mg Comp disp
Metoclopramida Solução oral 1 mg/ml
Metoclopramida Comprimido 10 mg
Metoclopramida Solução injetável 10 mg/2 ml

1.2. FÁRMACOS NÃO INCLUÍDOS

MEDICAMENTOS NÃO INCLUÍDOS (POR AUSÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE COMPARTICIPAÇÃO CONCLUÍDA)
10062114 - Cleboprida 0.1 mg/ml Sol oral Fr 200 ml

2. POSICIONAMENTO DOS FÁRMACOS INCLUÍDOS

A metoclopramida, a domperidona e a cleboprida são antagonistas da dopamina, com importante capacidade antiemética. Todos são gastrocinéticos e também estimulantes da motilidade do intestino delgado e aumentam o tônus contráctil do esfíncter do esófago terminal.

A domperidona é a escolha preferencial, pois não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica, sendo menos susceptível de causar efeitos secundários extrapiramidais do que a metoclopramida, que deve, por esta causa, ser utilizada com bastante precaução em crianças e adultos jovens (<20 anos) e idosos.

A eritromicina, um antibiótico macrólido, tem actividade procinética no estômago como agonista da motilidade; é clinicamente eficaz na gastroparésia diabética e na pseudo-obstrução intestinal. A sua utilização como prócinético não é uma indicação aprovada em RCM.

3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O FNM considera Alternativas Terapêuticas os medicamentos ou associações de medicamentos com eficácia terapêutica, perfil de segurança e condições de utilização que os tornam opções terapêuticas igualmente válidas e adequadas para uma mesma indicação.

De acordo com esta definição, consideram-se alternativas terapêuticas de entre os procinéticos, os seguintes fármacos:

Domperidona, Cleboprida e Metoclopramida*

** não é alternativa na situação de tratamento de crianças e adultos jovens (<20 anos) e idosos*

Equivalentes Terapêuticos

Consideraram-se equivalentes terapêuticos as associações de princípios activos ou formulações retard e os fármacos constituídos pelos princípios activos individuais ou de libertação imediata, quando em esquemas posológicos equivalentes.

Exemplos:

- Domperidona 10 mg Comp disp - equivalente à formulação de libertação não modificada

4. CONDIÇÕES DE MUDANÇA (SWITCH) ENTRE AS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Etapas na conversão entre alternativas terapêuticas

Considerações para a selecção do fármaco e da dose, aconselhamento, educação, monitorização e acompanhamento

Avaliação do doente

1. Determinar se existe alguma justificação para o uso do fármaco actual

- O doente apresenta história de alergia, intolerância ou reacção adversa que impeça o uso da alternativa para a qual se pretende mudar?

2. Determinar as doses apropriadas para a conversão à alternativa para a qual se pretende mudar

- *Em caso de conversão para o procinético não co-formulados*

Não existe qualquer relação cientificamente estabelecida entre as dosagens dos diferentes procinéticos.

Na substituição entre procinéticos, recomenda-se adoptar o esquema de posologia inicial definido para o pró-cinética a introduzir. Isto aplica-se mesmo no caso dos doentes que estiverem a ser tratados com a dose máxima de outro procinético.

Deve ter-se em consideração a potência e a duração de acção do procinético anterior. Pode ser necessária uma pausa no tratamento para evitar a acumulação do efeito e assim o risco de efeitos tóxicos, principalmente os efeitos extrapiramidais.

- *Em caso de conversão para procinéticos co-formulados*

Se os doentes estão a ser tratados com a mesma combinação de fármacos não co-formulados, a dose recomendada do comprimido co-formulado é a equivalente às doses de cada um dos fármacos isolados.

Se os doentes não estão a ser tratados com a mesma combinação com fármacos não co-formulados, devem previamente ser estabilizados com os princípios ativos isolados em combinação antes de se passar para a co-formulação.

Educação e aconselhamento ao Doente

- O doente deve ser informado sobre o racional por trás desta conversão
- O doente deve ser especificamente instruído a interromper o procinético anterior e começar a tomar o novo agente, com ênfase sobre o risco do uso de ambos os medicamentos.
- O doente deve ser aconselhado sobre as reacções adversas que podem ocorrer com os procinéticos e o que fazer caso sinta quaisquer reacções significativas.

5. UTILIZAÇÕES NÃO AUTORIZADAS (OFF-LABEL)

Apenas foi identificada como utilização off-label relevante no grupo dos procinéticos o uso de Eritromicina como procinético.

No entanto, foi decidido pela CNFT não subscrever esta utilização, pelos motivos de seguida elencados:

- Inexistência de evidência sustentada em ensaios clínicos controlados de dimensões representativas;
- Maior probabilidade de desenvolvimento de resistências aos macrólidos e de colonização dos doentes com espécies bacterianas resistentes;
- Perfil de interacções medicamentosas;
- Risco acrescido de complicações cardiovasculares;
- Inexistência de prova da sua superior actividade procinéctica face às alternativas terapêuticas existentes.

6. CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DOS FÁRMACOS MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL - PROCINÉTICOS

1. Classe Farmacoterapêutica: Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos

DCI: Domperidona

-
- **Classificação do FNM:** Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos
 - **Classificação quanto ao modo de dispensa:** medicamento sujeito a receita médica
 - **Formas de apresentação incluídas no FNM:** 10 mg Comprimido; 1 mg/ml Suspensão oral, 10 mg Comprimido dispersível.
 - **Indicações terapêuticas:** Alívio dos sintomas de náuseas e vômitos, sensação de plenitude epigástrica, desconforto, nos quadrantes superiores do abdómen e regurgitação do conteúdo gástrico.
 - **Indicações não autorizadas (off-label):** não aplicável
 - **Alternativas terapêuticas:** Metoclopramida e Clebuprida
 - **Switch:**
Passagem de outros procinéticos para domperidona:
Deve ser suspenso o outro procinético e iniciar-se o tratamento com domperidona no esquema posológico inicial.
 - **Justificação:** não se aplica
 - **Autorização e Monitorização:** não se aplica.
 - **Anexos:** não se aplica

DCI: Metoclopramida

...

DCI: Cleboprida

II. Modificadores da Motilidade Intestinal

II.1. Laxantes e catárticos

1. FÁRMACOS DO FNM

Laxantes

São medicamentos usados na obstipação crónica primária ou secundária, na profilaxia da coprostase (herniados e acamados), como amolecedores das fezes (hemorróidas e lesões ano-rectais) e na preparação para a observação clínica, radiológica ou endoscópica.

O tratamento da obstipação compreende não só medicamentos, mas sobretudo regras higieno-dietéticas. O uso de um laxante é uma medida apenas temporária, enquanto outras não actuem. No caso da obstipação, a sua utilização em automedicação é frequentemente abusiva. Só devem ser utilizados quando as alterações no estilo de vida (dieta e exercício físico) não resolvem esta condição ou em que é necessário um efeito rápido.

Na classificação que se segue os laxantes estão agrupados pelo seu mecanismo de ação essencial e, por isso, os que se inserem em cada grupo terão a mesma indicação e utilidade. As diferenças reclamadas entre os componentes de cada grupo não têm, em regra, fundamento científico. (FHNM, 9ª Ed.)

1.1. FÁRMACOS INCLUÍDOS

Não existem fármacos com avaliação económica concluída

1.2. FÁRMACOS A INCLUIR APÓS APRECIACÃO PELO INFARMED QUANTO O SEU CUSTO-EFECTIVIDADE

CLASSE FARMACOTERAPÊUTICA	LAXANTES COM AIM E SEM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA
	Laxantes e catárticos
Laxantes expansores do volume fecal	10077283 - Cassia angustifolia (fruto) + Ispagula (mucilagem) + Plantago ovata (sementes) Gran Cx 400 g 10077461 - Cassia angustifolia (fruto) + Ispagula (mucilagem) + Plantago ovata (sementes) Gran Cx 250 g 10022098 - Plantago afra 3250 mg Gran Saq 10037189 - Plantago ovata (sementes) 3500 mg Pó susp oral Saq 10046117 - Bassorina 620 mg/g + Amieiro negro 80 mg/g Gran Saq 10076740 - Ispagula (tegumento) 22 mg/g + Ispagula (semente) 650 mg/g Gran Cx 250 g
Emolientes	10013423 - Parafina líquida 144.275 ml Sol oral Fr 145 ml

<p>Laxantes de contato</p>	<p>10007388 - Bisacodilo 5 mg + Sene 105 mg Comp 10009019 - Gelatina 54 mg/4.5 g + Glicerol 3830 mg/4.5 g Gel rect Bisn 4.5 g 10010886 - Citrato de sódio 270 mg/3 ml + Laurilsulfoacetato de sódio 27 mg/3 ml Sol rect Bisn 3 ml 10011073 - Bisacodilo 10 mg Sup 10011170 - Sene 250 mg/g + 750 mg/g Chá med Fr 80 g 10012798 - Picossulfato de sódio 7.5 mg/ml Sol oral Fr 30 ml 10013829 - Citrato de sódio 450 mg/5 ml + Laurilsulfoacetato de sódio 45 mg/5 ml Sol rect Bisn 5 ml 10014404 - Cascara + Sene e outras associações Comp 10016437 - Sene 250 mg/g + 750 mg/g Chá med Fr 175 g 10023442 - Picossulfato de sódio 5 mg Pastilha 10027580 - Bisacodilo 5 mg Comp 10030846 - Senosido A + Senosido B 12 mg Comp 10032886 - Glicerol 1100 mg Sup 10035409 - Glicerol 2017 mg Sup 10037730 - Glicerol 2000 mg Sup 10048140 - Docusato de sódio 10 mg + Sorbitol 13400 mg Sol rect Fr 67.5 ml 10054740 - Sene 308 - 513 mg/g Chá med inst Fr 32 g 10063110 - Glicerol 1970 mg Sup 10065217 - Glicerol 1000 mg Sup 10067894 - Beladona + Fenoltaleína e outras associações Comp 10069386 - Glicerol 686 mg Sup 10087427 - Gelatina 78 mg/6.5 g + Glicerol 5532 mg/6.5 g Gel rect Bisn 6.5 g 10091500 - Ácido cítrico 12 g + Óxido de magnésio 3.5 g + Picossulfato de sódio 0.01 g Pó sol oral Saq 10099415 - Glicerol 6750 mg Sol rect Blist 10110064 - Ácido cítrico 12 g + Óxido de magnésio 3,5 g + Picossulfato de sódio 0,01 g Pó sol oral Saq 10087046 - Maçã reineta + Manitol + Sene Xar Fr 100 ml 10081068 - Hidróxido de magnésio 83 mg/ml Susp oral Fr 200 ml</p>
<p>Laxantes osmóticos</p>	<p>10008060 - Lactitol 10 g Pó sol oral Saq 10032690 - Lactulose 666.7 mg/ml Xar Fr 500 ml 10033568 - Sol polielectrolítica p/ lavagem gastrointestinal Pó sol oral Saq 10044995 - Lactulose 666.7 mg/ml Xar Fr 200 ml 10063006 - Fosfato dissódico 9.44 g/118 ml + Fosfato monossódico 21.4 g/118 ml Sol rect Cânula 118 ml 10080945 - Fosfato dissódico 240 mg/ml + Fosfato monossódico 542 mg/ml Sol oral Fr 45 ml 10098893 - Lactulose 667 mg/ml Xar Fr 200 ml 10102473 - Lactulose 670 mg/ml Sol oral Fr 200 ml 10105042 - Lactulose 10 g/15 ml Xar Saq 15 ml 10105050 - Lactulose 10012.5 mg/15 ml Xar Saq 15 ml 10040790 - Macrogol 10000 mg Pó sol oral Saq 10107350 - Macrogol 4000 mg Pó sol oral Saq Oral 10065288 - Macrogol + Bicarbonato de sódio + Cloreto de potássio + Cloreto de sódio Pó sol oral Saq 10105029 - Macrogol + Cloreto de potássio + Bicarbonato de sódio + Cloreto de sódio Conc sol oral Fr 500 ml</p>

1.2. FÁRMACOS NÃO INCLUÍDOS

A Prucaloprida e a metilnaltrexona não foram incluídas por não se encontrarem comercializado em Portugal.

2. POSICIONAMENTO DOS FÁRMACOS INCLUÍDOS

Dada a inexistência de Norma de orientação Clínica da Direção Geral de Saúde para a abordagem farmacológica da obstipação/ utilização de laxantes, recorreu-se à literatura internacional, maioritariamente acedida a partir da base de dados Dynamed.

A informação em seguida referida é baseada em revisões sistemáticas com limitações metodológicas. (Dynamed, acedido a 12.12.2014)

Níveis de Evidência utilizados: ver ANEXO 1

OBSTIPAÇÃO CRÓNICA NO ADULTO

1. Laxantes expansores do volume fecal e emolientes

- Os **preparados do psílio (Ispágula)** são eficazes no tratamento de curto prazo da obstipação crónica, mas são necessários mais dados de eficácia do tratamento a longo prazo duração. (CAG Nível B)
- Existe evidência insuficiente para recomendar o **docusato** no tratamento da obstipação crónica. (CAG Nível C)
- Existe evidência insuficiente para o uso de **óleo mineral ou parafina** no tratamento da obstipação crónica em adultos (CAG Nível C)

2. Laxantes osmóticos

- O **macrogol**, em toma diária durante 8-24 semanas, é eficaz no tratamento da obstipação crónica, normalizando a frequência das dejeções e melhorando a consistência das fezes. (CAG Nível A). Pode aumentar a frequência de evacuações em comparação com placebo ou lactulose, em adultos com história de obstipação não orgânica (nível 2 [de nível médio] evidência). Não é absorvido e não interfere com os electrólitos, constituindo uma boa opção para doentes com disfunção renal ou cardíaca.
- A **lactulose** 10-20 g / dia pode ser útil na obstipação crónica, incluindo os doentes idosos (ASCRS Grade B, Nível II).
- O **macrogol** e **lactulose** parecem ser eficazes como laxantes em doentes críticos com insuficiência multiorgânica. A lactulose pode diminuir o tempo de internamento nos cuidados intensivos (nível 2 [de nível médio] evidência)

3. Laxantes estimulantes ou de contacto

- Existe suficiente evidência para recomendar o uso regular de bisacodil na obstipação crónica (CAG Nível E).
- O uso a curto prazo de **sene** ou **picossulfato de sódio** pode ser eficaz na obstipação crónica; não há provas que sustentem o uso a longo prazo destes fármacos (CAG Nível C).

4. Enemas

- Existe evidência insuficiente para suportar o uso de enemas na obstipação crónica (CAG Nível D). Podem ter alguma utilidade na **obstipação aguda ou limpeza intestinal**.
- Os **enemas de fosfato** devem ser usados com precaução em doentes com disfunção renal e com risco de desenvolvimento ou agravamento de distúrbio electrolítico (hipocalcémia, hiperfosfatémia ou hipernatrémia)
- Os enemas para limpeza do cólon estimulam a propulsão e secreção com base nos seguintes mecanismos:
 - Volume do enema - grandes volumes (geralmente 0,5-1 L mas é doente dependente); estimulam a propulsão
 - Presença de irritantes – estimulam a propulsão e secreção para um esvaziamento rápido do cólon
 - Pressão osmótica ou tonicidade da solução. As soluções mais comuns são:
 - Enemas de fosfato de sódio (hipertónicos), podem ser mais eficazes na limpeza do cólon, sendo necessários pequenos volumes mais fáceis de administrar, mas associados a desequilíbrio electrolítico grave
 - Enemas de água (hipotónicos), geralmente não irritantes, embora quando repetidos possam causar hiponatrémia e sobrecarga de líquidos.

5. Supositórios

Os supositórios podem ser efetivos em uso de curta duração na obstipação crónica. (CAG Level C)

LAXANTES DE UTILIZAÇÃO A CURTO PRAZO OU DE RESGATE

- Laxantes de contacto ou estimulantes comuns ou supositórios (tais como **hidróxido de magnésio, sene, bisacodil**) são opções de tratamento razoáveis (ASCRS Grade C, Nível III)
- Os enemas carecem de provas de eficácia e podem estar associados com complicações.

LAXANTES PARA A OBSTIPAÇÃO INDUZIDA POR OPIÓIDES

- A **metilnaltrexona** subcutânea pode aliviar rapidamente a obstipação induzida por opióides, sem afetar o alívio da dor ou a abstinência aos opiáceos (nível 2 [de nível médio] evidência)
- A **prucalopride** está associada ao aumento da frequência de evacuações espontâneas em adultos com obstipação induzida por opióides (nível 2 [de nível médio] evidência)

OBSTIPAÇÃO CRÓNICA NO IDOSO

Abordagem escalonada para o uso de laxantes no doente idoso

- ♣ Passo 1 - laxante expansor do volume fecal
- ♣ Passo 2 - emolientes (amolecedor de fezes)
- ♣ passo 3 - laxante salino
- ♣ Passo 4 - laxante hiperosmolar
- ♣ Passo 5 - laxante de contacto ou estimulante

Laxantes diferente podem ter uma eficácia semelhante para a obstipação crónica em doentes idosos (nível 2 [de nível médio] evidência) .

OBSTIPAÇÃO RELACIONADA COM A DOENÇA CRÍTICA

Os tratamentos eficazes nesta situação podem incluir, de entre os laxantes, o **macrogol e a lactulose** (nível 2 [de nível médio] evidência)

Referências

1. Foxx-Orenstein AE, McNally MA, Odunsi ST. Update on constipation: one treatment does not fit all. Cleve Clin J Med. 2008 Nov;75(11):813-24
2. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Engl J Med. 2003 Oct 2;349(14):1360-8, commentary can be found in N Engl J Med 2004 Mar 18;350(12):1259
3. Ternent CA, Bastawrous AL, Morin NA, Ellis CN, Hyman NH, Buie WD, Standards Practice Task Force of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the evaluation and management of constipation. Dis Colon Rectum. 2007 Dec;50(12):2013-22
4. Pare P, Bridges R, Champion MC, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. Can J Gastroenterol. 2007 Apr;21 Suppl B:3B-22B
5. Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). World J Gastroenterol. 2012 Sep 28;18(36):4994-5013

OBSTIPAÇÃO EM CRIANÇAS

Em caso de impactação fecal, o tratamento inicial compreende a desimpactação e limpeza com medicação oral e retal a qual apenas raramente é necessária em crianças com idade inferior a 1 ano (NASPGHAN Grade II-3, UMHS Grade I, Level B)

Terapêutica farmacológica da desimpactação fecal:

Crianças com idade < 1 ano

- Usar supositórios de **glicerina** 1.2 g via retal em administração única (UMHS Grade I, Level B)
- Não utilizar enemas em crianças com menos de 1 ano de idade (NASPGHAN Grade II-3)

Crianças > 1 ano de idade

- Usar medicação oral: doses altas de **óleos minerais ou soluções eletrólíticas de macrogol**, ou os laxantes habitualmente usados em regimes de manutenção em doses superiores, como por exemplo o **hidróxido de magnésio, o citrato de magnésio, lactulose, sorbitol, sene, ou bisacodilo**.
- Ou retal
 - Enemas (NASPGHAN Grade II-3), principalmente em crianças com idade superior a 2 anos de idade, dado o risco de trauma mecânico. Os enemas aconselhados são:
 - **Enemas de óleo mineral**, para a desimpactação de fezes duras e volumosas, seguido de enemas de fosfatos
 - **Enemas de fosfatos**, para a desimpactação de fezes de pequeno volume ou após o óleo mineral na desimpactação de fezes duras e volumosas; desaconselhado em idades inferiores a 2 anos.
 - **Enemas salinos** podem também ser utilizados na desimpactação.
 - Supositórios – 1 supositório de **glicerina** ou de **bisacodilo** a cada 12-24 horas por 1-3 dias

Terapêutica farmacológica de manutenção na obstipação crónica:

(dieta, comportamentos e medicação)

Aplica-se a:

- Tratamento inicial em crianças com obstipação funcional e sem impactação fecal
- Segunda fase do tratamento em crianças após a fase de desimpactação e limpeza intestinal

Crianças < 1 ano:

- **Lactulose e sorbitol** (laxantes osmóticos) podem ser utilizados como amolecedores de fezes (NASPGHAN Grade III)
- **Macrogol**
- Óleo mineral e laxantes estimulantes (de contacto) não são recomendados (NASPGHAN Grade III) devido à toxicidade.

Crianças > 1 ano:

Laxantes osmóticos

- **Macrogol** - usualmente usado para limpeza intestinal, mas em doses baixas (5-10 mL/kg/dia) pode ser considerado para terapêutica de manutenção em crianças mais velhas com obstipação de difícil manejo (NASPGHAN Grade III); a segurança a longo termo não se encontra estabelecida.
- **Lactulose ou sorbitol**, são seguros e efetivos na obstipação em crianças (NASPGHAN Grade I); efeitos secundários incluem flatulência e cólicas abdominais.
- **Laxantes de magnésio** (laxantes salinos) - Hidróxido de magnésio, seguro e eficaz na obstipação em crianças (NASPGHAN Grade I); Citrato de magnésio, a sua overdose ou a presença de insuficiência renal pode causar hipermagnesémia, hipofosfatémia, hipocaliémia secundária.

Laxantes estimulantes (de contacto)

- Apenas para uso de curta duração (NASPGHAN Grade II-3)
- O **sene** e o **bisacodilo** podem ser úteis como terapêutica de resgate em doentes selecionados (NASPGHAN Grade II-1)
- **Supositórios de glicerina** devem ser usados na dose de 1 supositório uma ou duas vezes por dia
- **Óleo Mineral** (lubrificante), seguro e efetivo na obstipação em crianças (NASPGHAN Grade I); não recomendado em crianças < 1 ano de idade (NASPGHAN Grade III), devido ao risco aumentado de aspiração e pneumonia lipóide.
- A adição de enemas à terapêutica convencional de manutenção não parece melhorar a obstipação grave e refratária (level 2 [mid-level] evidence).

Eficácia comparativa dos laxantes em crianças

- O Macrogol é mais efetivo do que a lactulose (level 1 [likely reliable] evidence) e parece ser comparável quer ao hidróxido de magnésio e ao óleo mineral (level 2 [mid-level] evidence) no alívio dos sintomas da obstipação em crianças.
- A associação de fibras a preparados do psílio pode ser tão efetiva como o Macrogol com eletrólitos na obstipação em crianças, embora tenha maior probabilidade de ser rejeitada pelo sabor (level 2 [mid-level] evidence)
- A fibra e a lactulose apresentam eficácia e tolerabilidade semelhante em crianças com obstipação (level 2 [mid-level] evidence)

Referências

1. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Sep;43(3):e1-13 PDF
2. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. Am Fam Physician. 2006 Feb 1;73(3):469-77 full-text
3. Rubin G, Dale A. Chronic constipation in children. BMJ. 2006 Nov 18;333(7577):1051-5 full-text
4. University of Michigan Health System. Functional constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2008 Sep. UMHS 2008 Sep PDF
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, commissioned by National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Constipation in children and young people: diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary. NICE 2010 May:CG99 PDF, summary can be found in BMJ 2010 Jun 1;340:c2585 full-text

3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O FNM considera Alternativas Terapêuticas os medicamentos ou associações de medicamentos com eficácia terapêutica, perfil de segurança e condições de utilização que os tornam opções terapêuticas igualmente válidas e adequadas para uma mesma indicação.

De acordo com esta definição, consideram-se alternativas terapêuticas de entre os medicamentos laxantes, os seguintes fármacos, dentro das suas indicações aprovadas e formas farmacêuticas de apresentação (ex. os enemas apenas são alternativas na utilização de curta duração da obstipação aguda ou crónica):

1. Laxantes expansores do volume fecal

Cassia angustifolia (fruto) + Ispagula (mucilagem) + Plantago ovata (sementes) ; Plantago afra; Plantago ovata (sementes); Bassorina + Amieiro negro; Ispagula (tegumento) + Ispagula (semente)

2. Emolientes

Uma vez que o único representante deste grupo com AIM nacional é a Parafina líquida, considerou-se não haver alternativas terapêuticas no mesmo.

3. Laxantes de contato

Ácido cítrico + Óxido de magnésio + Picossulfato de sódio; Beladona + Fenoltaleína e outras associações; Bisacodilo; Bisacodilo + Sene; Cascara + Sene e outras associações; Citrato de sódio + Laurilsulfoacetato de sódio; Docusato de sódio + Sorbitol; Gelatina + Glicerol; Glicerol; Hidróxido de magnésio; Maçã reineta + Manitol + Sene; Picossulfato de sódio; Sene; Senosido A + Senosido B

4. Laxantes osmóticos

Fosfato dissódico + Fosfato monossódico; Lactitol; Lactulose; Macrogol; Macrogol + Cloreto de potássio + Bicarbonato de sódio + Cloreto de sódio; Sol. polielectrolítica p/ lavagem gastrointestinal

Equivalentes Terapêuticos

Consideraram-se equivalentes terapêuticos as associações de princípios activos ou formulações retard e os fármacos constituídos pelos princípios activos individuais ou de libertação imediata, quando em esquemas posológicos equivalentes.

4. CONDIÇÕES DE MUDANÇA (SWITCH) ENTRE AS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Etapas na conversão entre alternativas terapêuticas

Considerações para a selecção do fármaco e da dose, aconselhamento, educação, monitorização e acompanhamento

Avaliação do doente

1. Determinar se existe alguma justificação para o uso do fármaco actual

- O doente apresenta história de alergia, intolerância ou reacção adversa que impeça o uso da alternativa para a qual se pretende mudar?

2. Determinar as doses apropriadas para a conversão à alternativa para a qual se pretende mudar

Não existe qualquer relação cientificamente estabelecida entre as dosagens dos diferentes laxantes.

Na substituição entre laxantes, recomenda-se adoptar o esquema de posologia inicial definido para o fármaco a introduzir. Isto aplica-se mesmo no caso dos doentes que estiverem a ser tratados com a dose máxima de outro laxante.

Deve ter-se em consideração a potência e a duração de acção do laxante anterior. Pode ser necessária uma pausa no tratamento para evitar a acumulação do efeito e assim o risco de efeitos tóxicos, principalmente a hipocaliémia e outros distúrbios hidroelectrolíticos, flatulência, distensão, câibra ou cólica abdominal.

Educação e aconselhamento ao Doente

- O doente deve ser informado sobre o racional por trás desta conversão
- O doente deve ser especificamente instruído a interromper o laxante anterior e começar a tomar o novo agente, com ênfase sobre o risco do uso de ambos os medicamentos.
- O doente deve ser aconselhado sobre as reacções adversas que podem ocorrer com os laxantes e o que fazer caso sinta quaisquer reacções significativas.

5. UTILIZAÇÕES NÃO AUTORIZADAS (OFF-LABEL)

Não foram encontradas utilizações não autorizadas relevantes neste grupo farmacoterapêutico.

6. CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DOS FÁRMACOS MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL - MODIFICADORES DA MOTILIDADE INTESTINAL, LAXANTES E CATÁRTICOS

1. Classe Farmacoterapêutica: Laxantes expansores do volume fecal

DCI: Ispagula (tegumento) + Ispagula (semente)

- **Classificação do FNM:** Laxantes expansores do volume fecal
- **Classificação quanto ao modo de dispensa:** medicamento não sujeito a receita médica
- **Formas de apresentação incluídas no FNM:** Ispagula (tegumento) 22 mg/g + Ispagula (semente) 650 mg/g Gran Cx 250 g
- **Indicações terapêuticas:** Tratamento das alterações do trânsito intestinal; regulação da consistência fecal nas seguintes situações: colostomias, diverticulose, cólon irritável, doença de Crohn, e sempre que se deva
- evitar um esforço excessivo na evacuação, após cirurgia anorectal.
- **Segurança**
 - **Contra-indicações:** dificuldade em deglutir, obstrução intestinal, atonia do cólon, impactação fecal
 - **Precauções:** manter um adequado aporte de fluídos para evitar a obstrução intestinal; idosos e doentes debilitados ou com motilidade diminuída (maior monitorização)
 - **Efeitos Secundários:** flatulência, distensão abdominal, obstrução gastrointestinal ou impactação, hipersensibilidade
- **Indicações não autorizadas (off-label):** não aplicável
- **Alternativas terapêuticas:** Cassia angustifolia (fruto) + Ispagula (mucilagem) + Plantago ovata (sementes) ; Plantago afra; Plantago ovata (sementes); Bassorina + Amieiro negro;
- **Switch:**
Passagem de outros laxantes para Ispagula (tegumento) + Ispagula (semente):
Deve ser suspenso o outro laxante e iniciar-se o tratamento com Ispagula (tegumento) + Ispagula (semente) no esquema posológico inicial.
- **Justificação:** não se aplica
- **Autorização e Monitorização:** não se aplica.
- **Anexos:** não se aplica

...

II. Modificadores da Motilidade Intestinal

II.2. Antidiarreicos

2. FÁRMACOS DO FNM

A diarreia é um sintoma que integra um grande número de situações, agudas ou crónicas, cuja presença não significa prescrição obrigatória de um antidiarreico.

A prioridade de tratamento na diarreia aguda é a prevenção ou reversão da depleção de fluidos e electrólitos, particularmente importante em crianças e em doentes idosos ou debilitados.

Sempre que possível, deve ser feita uma identificação clínica e etiológica, pois desde a diarreia aguda autolimitada, muitas vezes viral, onde o obstipante não é necessário, até à shigelose onde a utilização do antidiarreico prolonga o quadro febril e os riscos de complicações por atrasar a natural eliminação fecal das bactérias, há diversas situações a ponderar. Igualmente, se houver suspeita de *Clostridium difficile*, todos os antidiarreicos são contra-indicados.

Os antibióticos só devem ser dados na diarreia aguda, caso se diagnostique uma causa infecciosa que o justifique.

Os doentes com diarreia crónica necessitam de tratamento individualizado, que inclui dieta específica, tratamento farmacológico e ingestão adequada de fluídos, dependentes do diagnóstico subjacente.

Os medicamentos antidiarreicos englobam obstipantes como a loperamida, inibidores da encefalinase como o racecadotril, adsorventes como o carvão activado e antiflatulentos como o dimeticone. A loperamida diminui a motilidade intestinal e, se administrada em excesso, causa obstipação.

Os adsorventes, como o carvão activado, não são recomendados para a diarreia aguda.

Os medicamentos antidiarreicos que reduzem a motilidade gastro-intestinal não devem ser usados em crianças pequenas. Não devem igualmente ser administrados a doentes com colite aguda, por risco de causarem megacólon tóxico.

Os medicamentos expansores do volume fecal, tais como os preparados do psílio (Ispágula), são úteis no controle da consistência fecal em doentes com ileostomia ou colostomia, e no controle da diarreia associada à diverticulite.

2.1. FÁRMACOS INCLUÍDOS

CLASSE FARMACOTERAPÊUTICA	ANTIDIARREICOS COM AIM E COM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA
Antidiarreicos	
Obstipantes	10006293 - Loperamida 2 mg Cáps 10014518 - Loperamida 0.2 mg/ml Sol oral Fr 100 ml 10044657 - Óleo essencial de hortelã pimenta 187 mg Cáps GR
Inibidores da encefalinase	10037610 - Racecadotril 30 mg Pó susp oral Saq
Adsorventes	-
Antiflatulentos	-
Associações	-

2.2. MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE ÚTEIS EM SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS EM CONTEXTO HOSPITALAR (SEM AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFECTIVIDADE)

ANTIDIARREICOS COM AIM E SEM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA	
Antiflatulentos	10081919 - Simeticone 240 mg Cáps - 10091120 - Simeticone 42 mg Comp mast 10094845 - Simeticone 125 mg Cáps 10102530 - Simeticone 105 mg/ml Emul oral Fr 25 ml 10104773 - Simeticone 66.66 mg/ml Emul oral Fr 30 ml 10105722 - Simeticone 66.6 mg/ml Emul oral Fr 30 ml
Associações	10087128 - Loperamida 2 mg + Simeticone 125 mg Comp

1.2. FÁRMACOS NÃO INCLUÍDOS

CLASSE FARMACOTERAPÊUTICA	ANTIDIARREICOS COM AIM E SEM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA
Antidiarreicos	
Obstipantes	10011874 - Loperamida 2 mg Comp 10048812 - Loperamida 2 mg Comp orodisp
Inibidores da encefalinase	10037602 - Racecadotril 10 mg Pó susp oral Saq 10078773 - Racecadotril 100 mg Cáps
Adsorventes	-
Antiflatulentos	-
Associações	-

2. POSICIONAMENTO DOS FÁRMACOS INCLUÍDOS

Dada a inexistência de Norma de orientação Clínica da Direção Geral de Saúde para a abordagem farmacológica da diarreia, recorreu-se à literatura internacional, maioritariamente acedida a partir da base de dados Dynamed.

A informação em seguida referida é baseada em revisões sistemáticas com limitações metodológicas. (Dynamed, acedido a 12.12.2014)

Níveis de Evidência utilizados: ver ANEXO 1

DIARREIA AGUDA EM CRIANÇAS

- Fármacos antidiarréicos não são recomendados em crianças, especialmente as crianças mais jovens.
- Os probióticos podem reduzir a duração da diarreia aguda infecciosa (level 2 [mid-level] evidence); probióticos com dados de eficácia incluem: Lactobacillus casei estirpe GG, Enterococcus LAB SF68, Saccharomyces boulardii e Escherichia coli estirpe Nissle 1917

Referências Bibliográficas

- 1. World Health Organization (WHO). The Treatment of Diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. WHO 2005 PDF
- 2. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep. 2003 Nov 21;52(RR-16):1 full-text, American Academy of Pediatrics (AAP) has endorsed and accepted this policy (Pediatrics 2004 Aug;114(2):507), commentary can be found in J Fam Pract 2007 May;56(5):377
- 3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diarrhoea and vomiting in children. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. NICE 2009 Apr:CG84 PDF or at National Guideline Clearinghouse 2010 Mar 11:14445
- 4. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al; World Gastroenterology Organization (WGO). Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. J Clin Gastroenterol. 2013 Jan;47(1):12-20 WGO 2012 Feb PDF
- 5. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2001 Feb 1;32(3):331-351 full-text
- DIARREIA AGUDA EM ADULTOS

DIARREIA AGUDA EM ADULTOS

- Fármacos antidiarréicos
 - antimotilidade ou antiperistálticos, incluindo a loperamida:
 - Podem reduzir o volume e a frequência das fezes.
 - Contra-indicados em doentes com diarreia sanguinolenta, imunossupressão, em risco de septicémia e doentes idosos com doença pulmonar crónica.
 - Loperamida** 4 mg por via oral, seguida de 2 mg após cada dejeção diarreica, até ao máximo de 16 mg / dia; a loperamida parece ser mais eficaz do que subsalicilato de bismuto na redução da diarreia aguda (nível 2 [de nível médio] evidência)
 - A combinação **loperamida-simeticone** pode fornecer alívio mais rápido da diarreia aguda inespecífica e do desconforto abdominal associado a flatulência do que a loperamida isolada (nível 2 [de nível médio] evidência)
 - O uso prolongado pode levar à dependência fisiológica
 - Racecadotril** 100 mg por via oral 3 vezes ao dia, administrado até à recuperação ou até ao máximo de 7 dias, pode reduzir a diarreia aguda em cerca de 1 dia ou em cerca de 1 emissão de fezes diarreicas por dia (nível 2 [de nível médio] evidência); parece ser tão eficaz como a loperamida com menor taxa de indução de obstipação e de distensão abdominal (nível 2 [de nível médio] evidência); é mais efectivo do que a loperamida em doentes idosos institucionalizados com diarreia aguda (level 1 [likely reliable] evidence).
- Probióticos podem reduzir a duração da diarreia aguda em adultos (nível 2 [de nível médio] evidência)

Referências Bibliográficas

- World Health Organization. The Treatment of Diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. WHO 2005 PDF
- Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al; Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guideline for the management of acute diarrhea in adults. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Feb;17 Suppl:S54-71
- Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, Ramakrishna BS, Goh KL, Thomson A, Khan AG, Krabshuis J, LeMair A. World Gastroenterology Organization. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. J Clin Gastroenterol. 2013 Jan;47(1):12-20 or at WGO 2012 Feb PDF

4. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2001 Feb 1;32(3):331-51 full-text
5. Suhayda R, Walton JC. Preventing and managing dehydration. Medsurg Nurs. 2002 Dec;11(6):267-78

DIARREIA CRÓNICA

- Medicamentos usados para o controle sintomático quando a etiologia é desconhecida, existentes em Portugal: Loperamida
- Fármacos obstipantes antimotilidade apresentam evidência insuficiente para utilização em doentes com infeção VIH e diarreia crónica
- Probióticos, reduzem a diarreia infecciosa, confirmada ou suspeita, persistente em crianças (nível 1 de provas [provavelmente confiável])

Referências Bibliográficas

1. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. Am Fam Physician. 2011 Nov 15;84(10):1119-26 full-text
2. Corinaldesi R, Stanghellini V, Barbara G, Tomassetti P, De Giorgio R. Clinical approach to diarrhea. Intern Emerg Med. 2012 Oct;7 Suppl 3:S255-62
3. Sandhu DK, Surawicz C. Update on chronic diarrhea: a run-through for the clinician. Curr Gastroenterol Rep. 2012 Oct;14(5):421-7
4. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology. 2004 Jul;127(1):287-93, commentary can be found in Gastroenterology 2004 Dec;127(6):1862
5. Nwachukwu CE, Okeke JU. Antimotility agents for chronic diarrhoea in people with HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4) CD005644.
6. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhea in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8: CD007401

3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O FNM considera Alternativas Terapêuticas os medicamentos ou associações de medicamentos com eficácia terapêutica, perfil de segurança e condições de utilização que os tornam opções terapêuticas igualmente válidas e adequadas para uma mesma indicação.

De acordo com esta definição, consideram-se alternativas terapêuticas de entre os medicamentos antidiarreicos, os seguintes fármacos:

1. Obstipantes

Loperamida e Óleo essencial de hortelã pimenta

2. Inibidores da encefalinase

Uma vez que o único representante deste grupo com AIM nacional é o Racecadotril, considerou-se não haver alternativas terapêuticas no mesmo.

3. Adsorventes

Não existe em Portugal nenhum medicamento representante deste grupo

4. Antiflatulentos

Uma vez que o único representante deste grupo com AIM nacional é o Simeticone, considerou-se não haver alternativas terapêuticas no mesmo.

5. Associações

Uma vez que o único representante deste grupo com AIM nacional e avaliação económica concluída é a associação Loperamida + Simeticone, considerou-se que as suas alternativas terapêuticas serão os fármacos constituídos pelos princípios activos individuais identificados como alternativas à loperamida e ao simeticone.

Equivalentes Terapêuticos

Consideraram-se equivalentes terapêuticos as associações de princípios activos (fármacos co-formulados) ou formulações retard e os fármacos constituídos pelos princípios activos individuais ou de libertação imediata, quando em esquemas posológicos equivalentes.

Exemplos:

- Simeticone comprimidos mastigáveis - equivalente à formulação de cápsulas ou solução oral
- Loperamida + Simeticone - equivalente aos princípios activos individuais

4. CONDIÇÕES DE MUDANÇA (SWITCH) ENTRE AS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Etapas na conversão entre alternativas terapêuticas

Considerações para a selecção do fármaco e da dose, aconselhamento, educação, monitorização e acompanhamento

Avaliação do doente

1. Determinar se existe alguma justificação para o uso do fármaco actual

- O doente apresenta história de alergia, intolerância ou reacção adversa que impeça o uso da alternativa para a qual se pretende mudar?

2. Determinar as doses apropriadas para a conversão à alternativa para a qual se pretende mudar

Não existe qualquer relação cientificamente estabelecida entre as dosagens dos diferentes antidiarreicos.

Na substituição entre antidiarreicos, recomenda-se adoptar o esquema de posologia inicial definido para o fármaco a introduzir. Isto aplica-se mesmo no caso dos doentes que estiverem a ser tratados com a dose máxima de outro antidiarreico.

Deve ter-se em consideração a potência e a duração de acção do antidiarreico anterior. Pode ser necessária uma pausa no tratamento para evitar a acumulação do efeito e assim o risco de efeitos tóxicos.

Educação e aconselhamento ao Doente

- O doente deve ser informado sobre o racional por trás desta conversão
- O doente deve ser especificamente instruído a interromper o antidiarreico anterior e começar a tomar o novo agente, com ênfase sobre o risco do uso de ambos os medicamentos.
- O doente deve ser aconselhado sobre as reacções adversas que podem ocorrer com os antidiarreicos e o que fazer caso sinta quaisquer reacções significativas.

5. UTILIZAÇÕES NÃO AUTORIZADAS (OFF-LABEL)

Não foram encontradas utilizações não autorizadas relevantes neste grupo farmacoterapêutico.

6. CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DOS FÁRMACOS MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL – MODIFICADORES DA MOTILIDADE INTESTINAL, ANTIDIARREICOS

1. Classe Farmacoterapêutica: Obstipantes

DCI: Loperamida

- **Classificação do FNM:** Obstipantes
- **Classificação quanto ao modo de dispensa:** medicamento sujeito a receita médica
- **Formas de apresentação incluídas no FNM:** Loperamida 2 mg Cáps e 0.2 mg/ml Sol oral Fr 100 ml
- **Indicações terapêuticas:** Tratamento sintomático das diarreias agudas (adultos e crianças de idade superior a 2 anos) e crónicas (apenas adultos). Após ileostomia, permite diminuir o número e volume das fezes e aumentar a sua consistência.
- **Segurança**
 - **Contra-indicações:** crianças com menos de 24 meses de idade; tratamento primário da desinteria aguda; doentes com colite ulcerosa aguda nem colite pseudomembranosa associada com antibióticos de largo espectro; quando for necessário evitar a inibição do peristaltismo; deve ser interrompido se surgir obstipação, distensão abdominal ou desenvolvimento de suboclusão; hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.
 - **Precauções:** crianças com menos de 6 anos de idade sem prescrição e controlo médico; insuficiência hepática; intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose (as cápsulas contêm lactose anidra)
 - **Efeitos Secundários:** obstipação, flatulência, cefaleia e náuseas; menos comunmente, dor abdominal, dispepsia, vômitos, tonturas e rash; raramente, ileus paralítico, fadiga, hipertonia e retenção urinária
- **Indicações não autorizadas (off-label):** não aplicável
- **Alternativas terapêuticas:** Óleo essencial de hortelã pimenta
- **Switch:**
Passagem de outros antidiarreicos para loperamida:
Deve ser suspenso o outro laxante e iniciar-se o tratamento com loperamida no esquema posológico inicial.
- **Justificação:** não se aplica
- **Autorização e Monitorização:** não se aplica.
- **Anexos:** não se aplica

...

III. Modificadores da Motilidade Intestinal

III.4. Antiespasmódicos

1. FÁRMACOS DO FNM

Os medicamentos antiespasmódicos incluem antimuscarínicos e outros fármacos relaxantes directos da musculatura lisa intestinal. Têm larga aplicação na clínica gastroenterológica: cólica biliar (associados a analgésicos), cólica intestinal, cólon irritável. Usam-se sobretudo o bromidrato de butilescopolamina e outros relaxantes da fibra muscular lisa desprovidos de efeitos vagolíticos, tais como pamoato de mebeverina e brometo de pinavério, o que é importante nos portadores de glaucoma ou hipertrofia benigna da próstata.

Os medicamentos antimuscarínicos exercem acção antiespasmódica por inibição da acção da acetilcolina, impedindo a transmissão de impulsos nervosos parassimpáticos. Como resultado, ocorre a diminuição dos espasmos do músculo liso, quer no tracto gastrointestinal, quer na bexiga.

1.1. FÁRMACOS INCLUÍDOS

ANTIESPASMÓDICOS COM AIM E COM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA	
Antimuscarínicos/ anticolinérgicos	10044269 - Butilescopolamina 20 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml IM IV SC 10012894 - Propinoxato 3.2 mg/ml Sol oral Fr 20 ml 10026666 - Propinoxato 3.2 mg Comp
Outros antiespasmódicos	10045015 - Mebeverina 200 mg Cáps LP 10060000 - Brometo de otilónio 40 mg Comp 10006838 - Brometo de pinavério 50 mg Comp 10006838 - Brometo de pinavério 50 mg Comp 10045766 - Tiopramida 200 mg Cáps LP

1.2. MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE ÚTEIS EM SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS EM CONTEXTO HOSPITALAR (SEM AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFECTIVIDADE)

ANTIESPASMÓDICOS COM AIM E SEM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA
10011066 - Butilescopolamina 10 mg Comp

1.3. FÁRMACOS NÃO INCLUÍDOS

ANTIESPASMÓDICOS COM AIM E SEM AVALIAÇÃO ECONÓMICA CONCLUÍDA

10044276 - Butilescopolamina 10 mg + Paracetamol 800 mg Sup
10048050 - Butilescopolamina 10 mg + Paracetamol 500 mg Comp
10045660 - Clorodiazepóxido 5 mg + Brometo de clidínio 2.5 mg Comp
10034428 - Trimebutina 200 mg Comp

2. POSICIONAMENTO DOS FÁRMACOS INCLUÍDOS

Dada a inexistência de Norma de orientação Clínica da Direção Geral de Saúde para a abordagem farmacológica do Síndrome do cólon irritável, recorreu-se à literatura internacional, maioritariamente acedida a partir da base de dados Dynamed.

A informação em seguida referida é baseada em revisões sistemáticas com limitações metodológicas. (Dynamed, acedido a 12.12.2014)

Níveis de Evidência utilizado: Ver anexo 1

SÍNDROMA DO CÓLON IRRITÁVEL (SCI)

Medicamentos antiespasmódicos e relaxantes directos da musculatura lisa intestinal – recomendações:

- Alguns antiespasmódicos parecem ser eficazes para o tratamento de sintomas do SCI (nível 2 [de nível médio] evidência). Esta conclusão foi baseado em 3 avaliações sistemáticas de estudos com limitações metodológicas. Os antiespasmódicos estudados incluíram alverina, alverina / simeticone, cimetrópico, dicicloverina, cimetrópico / dicicloverina, fenoverina, **mebeverina**, **otilónio**, óleo de hortelã-pimenta, **pinavério**, pinavério / simeticone, pirenzepina, prifinium, propinoxato, rociverina, **derivados de escopolamina**, e trimebutina.
- A **butilescopolamina**, o cimetrópico, ou o **pinavério** podem fornecer alívio de curto prazo na dor/desconforto abdominal no SCI (ACG Grade 2C) (2), embora não estejam disponíveis dados de eficácia a longo prazo (ACG Grau 2B) e exista evidência limitada sobre a segurança e tolerabilidade destes agentes (ACG Grade 2C).
- O **óleo de hortelã**, como agente anti-espasmódico, parece superior ao placebo no SCI, com base num pequeno número de ensaios (ACG Grau 2B)
- De acordo com o NICE, a evidência demonstrou que os antiespasmódicos (butilescopolamina, mebeverina, óleo de hortelã-pimenta, dicicloverina, alverina) são custo-efectivos para uso a longo prazo em indivíduos com SCI.
- A associação de paracetamol a butiescopolamina parece não trazer vantagens face à eficácia modesta que cada componente representa isoladamente (level 2 [mid-level] evidence)
- A combinação de citrato de alverina mais simeticone reduz a dor associada ao SCI (level 1 [likely reliable] evidence)

- A combinação de brometo de pinavério mais simeticone pode reduzir a dor abdominal (level 2 [mid-level] evidence)
- Efeitos adversos dos antiespasmódicos podem incluir distúrbios visuais, boca seca, retenção urinária, constipação, insónia, palpitações, confusão
- A American Geriatrics Society (AGS) recomenda evitar medicamentos antiespasmódicos com efeitos anticolinérgicos em idosos, devido à potencial toxicidade anticolinérgica. Excepção é feita em cuidados paliativos de curto prazo, onde é aceitável o seu uso para a diminuição das secreções orais) (Recomendação AGS Forte, o Evidência de Qualidade Moderada) *2012 AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults*

Referência

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE 2008 Feb:CG61 PDF or at National Guideline Clearinghouse 2009 May 4:13703, summary can be found in BMJ 2008 Mar 8;336(7643):556 full-text, commentary can be found in BMJ 2008 Mar 8;336(7643):558 full-text
2. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome; Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009 Jan;104 Suppl 1:S1-35 PDF

3. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

O FNM considera Alternativas Terapêuticas os medicamentos ou associações de medicamentos com eficácia terapêutica, perfil de segurança e condições de utilização que os tornam opções terapêuticas igualmente válidas e adequadas para uma mesma indicação.

De acordo com esta definição, consideram-se alternativas terapêuticas de entre os medicamentos antidiarreicos, os seguintes fármacos:

1. Antimuscarínicos/ anticolinérgicos

Butilescopolamina e Propinoxato

2. Outros antiespasmódicos

Mebeverina; Brometo de otilónio; Brometo de pinavério; Tiropramida

Equivalentes Terapêuticos

Consideraram-se equivalentes terapêuticos as associações de princípios activos ou formulações retard e os fármacos constituídos pelos princípios activos individuais ou de libertação imediata, quando em esquemas posológicos equivalentes.

4. CONDIÇÕES DE MUDANÇA (SWITCH) ENTRE AS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Etapas na conversão entre alternativas terapêuticas

Considerações para a selecção do fármaco e da dose, aconselhamento, educação, monitorização e acompanhamento

Avaliação do doente

1. Determinar se existe alguma justificação para o uso do fármaco actual

- O doente apresenta história de alergia, intolerância ou reacção adversa que impeça o uso da alternativa para a qual se pretende mudar?

2. Determinar as doses apropriadas para a conversão à alternativa para a qual se pretende mudar

Não existe qualquer relação cientificamente estabelecida entre as dosagens dos diferentes antiespasmódicos.

Na substituição entre antidiarreicos, recomenda-se adoptar o esquema de posologia inicial definido para o fármaco a introduzir. Isto aplica-se mesmo no caso dos doentes que estiverem a ser tratados com a dose máxima de outro antiespasmódico.

Deve ter-se em consideração a potência e a duração de acção do antiespasmódico anterior. Pode ser necessária uma pausa no tratamento para evitar a acumulação do efeito e assim o risco de efeitos tóxicos.

Educação e aconselhamento ao Doente

- O doente deve ser informado sobre o racional por trás desta conversão
- O doente deve ser especificamente instruído a interromper o antiespasmódico anterior e começar a tomar o novo agente, com ênfase sobre o risco do uso de ambos os medicamentos.
- O doente deve ser aconselhado sobre as reacções adversas que podem ocorrer com os antiespasmódicos e o que fazer caso sinta quaisquer reacções significativas.

5. UTILIZAÇÕES NÃO AUTORIZADAS (OFF-LABEL)

Não foram encontradas utilizações não autorizadas relevantes neste grupo farmacoterapêutico.

6. CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DOS FÁRMACOS ANTIESPASMÓDICOS

1. Classe Farmacoterapêutica: Antiespasmódicos.

DCI: Butilescopolamina

- **Classificação do FNM:** Antiespasmódicos.
- **Classificação quanto ao modo de dispensa:** MSRM (injectável) e MNSRM (oral)
- **Formas de apresentação incluídas no FNM:** Butilescopolamina 20 mg/1 ml Sol inj Fr 1 ml IM IV SC e 10 mg comp
- **Indicações terapêuticas:** Alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos transitórios e moderados do trato gastrointestinal.
- **Segurança**

- **Contra-indicações:** hipersensibilidade à butilescopolamina ou a qualquer um dos excipientes do medicamento; miastenia gravis; megacólon.
- **Precauções:** complicações anticolinérgicas (precaução em doentes com predisposição para glaucoma de ângulo estreito, em doentes suscetíveis a obstruções urinárias e intestinais e naqueles com tendência para taquicardia); doença inflamatória intestinal, pancreatite aguda, apendicite, ileos de qualquer etiologia, oclusão intestinal ou isquémia intestinal; contém sacarose.
- **Efeitos Secundários:** obstipação, bradicardia, náuseas, vômitos, retenção urinária, urticária, prurido, retenção urinária.
- **Indicações não autorizadas (off-label):** não aplicável
- **Alternativas terapêuticas:** Propinoxato
- **Switch:**
Passagem de outros antiespasmódicos para butilescopolamina:
Deve ser suspenso o outro antiespasmódico e iniciar-se o tratamento com butilescopolamina no esquema posológico inicial.
- **Justificação:** não se aplica
- **Autorização e Monitorização:** não se aplica.
- **Anexos:** não se aplica

...

ANEXO 1

Níveis de Evidência utilizados

Obstipação em adultos

- DynaMed
 - **Level 1 (likely reliable) Evidence** - representing research results addressing clinical outcomes and meeting an extensive set of quality criteria which minimize bias.
 - **Level 2 (mid-level) Evidence** - representing research results addressing clinical outcomes, and using some method of scientific investigation, but not meeting the quality criteria to achieve level 1 evidence labeling.
 - **Level 3 (lacking direct) Evidence** - representing reports that are not based on scientific analysis of clinical outcomes. Examples include case series, case reports, expert opinion, and conclusions extrapolated indirectly from scientific studies.
- American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) grading system for recommendations
 - grades of recommendation
 - Grade A - evidence of type I or consistent evidence from multiple studies of type II, III, or IV
 - Grade B - evidence of type II, III, or IV with consistent findings
 - Grade C - evidence of type II, III, or IV with inconsistent findings
 - Grade D - little to no empirical evidence
 - levels of evidence
 - Level I - meta-analysis of > 1 well-designed randomized trials with high power
 - Level II - ≥ 1 well-designed experimental study; randomized trials with low power
 - Level III - well-designed, quasi-experimental studies (such as nonrandomized, controlled, preoperative vs. postoperative comparison, time, single-group, cohort, case-control)
 - Level IV - well-designed, nonexperimental studies (such as comparative, correlational, or case studies)
 - Level V - case reports and clinical examples
 - Reference - ASCRS practice parameters on evaluation and management of constipation ([Dis Colon Rectum 2007 Dec;50\(12\):2013 PDF](#))
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG) levels of recommendation
 - Level A
 - for interventions, meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) or RCTs with no important flaws, consistent results, and direct or strong indirect evidence
 - for diagnosis and prognosis, meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) or RCTs with no important flaws, consistent results, and direct or strong indirect evidence
 - Level B
 - for interventions
 - meta-analysis of RCTs or RCTs with important flaw OR inconsistent results OR weak indirect evidence
 - nonrandomized studies with no important flaws, consistent results, and direct or strong indirect evidence
 - for diagnosis and prognosis, nonrandomized studies with important flaw OR inconsistent results OR weak indirect evidence
 - Level C

- for interventions, nonrandomized studies with important flaw OR inconsistent results OR weak indirect evidence
- meta-analyses or RCTs with combination of important flaws AND inconsistent results AND/OR indirect evidence
- Level D - other nonexpert opinion evidence
- Level E - expert opinion
- Reference - [Can J Gastroenterol 2007 Apr;21 Suppl B:3B full-text](#)
- Italian Association of Hospital Gastroenterologists/Italian Society of Colo-Rectal Surgery (AIGO/SICCR)
 - levels of evidence
 - Level I - randomized clinical trials with $P < 0.05$, adequate sample size, and appropriate methodology
 - Level II - randomized clinical trials with $P < 0.05$, inadequate sample size, and/or inappropriate methodology
 - Level III - nonrandomized trials with simultaneous controls
 - Level IV - nonrandomized trials with historical controls
 - Level V - case series
 - grades of recommendation
 - Grade A - supported by 2 or more level I trials, without conflicting evidence from other level I trials
 - Grade B supported by
 - evidence from a single level I trial OR
 - evidence from 2 or more level I trials with conflicting evidence from another level I trial OR
 - evidence from 2 or more level II trials
 - Grade C - supported by levels of evidence III to V
 - Reference - [World J Gastroenterol 2012 Sep 28;18\(36\):4994 full-text](#)

Obstipação em crianças

- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) grading levels of evidence
 - Grade I - evidence obtained from ≥ 1 properly designed randomized controlled study
 - Grade II-1 - evidence obtained from well-designed cohort or case-control trials without randomization
 - Grade II-2 - evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from ≥ 1 center or research group
 - Grade II-3 - evidence obtained from multiple time series with or without intervention; dramatic results in uncontrolled experiments could also be regarded as this type of evidence
 - Grade III - opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees
 - Reference - [J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Sep;43\(3\):e1](#)
- University of Michigan Health System (UMHS) grading levels of evidence and recommendations
 - strength of recommendations
 - Grade I - should be performed
 - Grade II - may be reasonable to perform
 - Grade III - generally should not be performed
 - level of evidence
 - Level A - randomized controlled trials

- Level B - nonrandomized controlled trials
- Level C - observational studies
- Level D - expert panel opinion
- Reference - [UMHS 2008 Sep PDF](#)

Síndrome do colon irritável

- American College of Gastroenterology (ACG) grades of recommendation
 - Grade 1 - Strong recommendation for which benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa
 - Grade 2 - Weak recommendation for which benefits closely balanced with risks and burden, or uncertainty in estimates of benefits, risks, and burden
 - Grade A - High-quality evidence from randomized trials without important limitations, or overwhelming evidence from observational studies
 - Grade B - Moderate-quality evidence from randomized trials with important limitations, or exceptionally strong evidence from observational studies
 - Grade C - Low-quality evidence from observational studies or case series
 - Reference - American College of Gastroenterology evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome (Am J Gastroenterol 2009 Jan;104(Suppl 1):S1)