

1



PONTOS

*chave*

RACECADOTRILA



# 10



## PONTOS *chave* RACECADOTRILA

### **DIARREIA AGUDA**

Diarreia aguda é a alteração do hábito intestinal caracterizada por aumento agudo do conteúdo de água nas fezes, aumento do volume e da frequência das fezes. As causas mais comuns são infecções virais e bacterianas<sup>1</sup>. Estas infecções causam hipersecreção intestinal, com desidratação e perda de eletrólitos. Embora a diarreia aguda de causa infecciosa seja geralmente autolimitada, a desidratação associada ao quadro é potencialmente fatal, especialmente em crianças e idosos<sup>12</sup>. A terapia de reposição das perdas hídricas e de eletrólitos é fundamental, porém intervenções que possam diminuir a duração da diarreia, assim como a perda líquida e de eletrólitos nas fezes pode ter papel relevante no tratamento da diarreia aguda<sup>12</sup>.

### 1

#### **Mecanismo anti-secretivo na mucosa intestinal**

A racecadotril é um inibidor da encefalinase com ação anti-secretiva. Seus efeitos são decorrentes do aumento da disponibilidade de opioides no trato gastrointestinal<sup>3-5</sup>. Com isso, há redução dos níveis de AMP cíclico na mucosa, resultando em diminuição da secreção de água e eletrólitos para a luz intestinal<sup>5-8</sup>.

### 2

#### **Eficácia na diarreia aguda na população pediátrica**

Estudo multicêntrico com 172 crianças (idade entre 2 meses e 4 anos) com diarreia aguda mostrou que o uso da racecadotril, em conjunto com reidratação oral, diminuiu significativamente a quantidade de fezes nas primeiras 48 horas, sendo a redução de 50% após 24 horas ( $p = 0,004$ ) e de 70% após 48 horas ( $p = 0,002$ ), em comparação ao placebo. A eficácia foi observada tanto nas crianças com diarreia aguda pelo rotavírus quanto naquelas causadas por outros agentes<sup>9</sup>. Outro estudo mostrou redução de 46% da quantidade de fezes e do tempo de diarreia (28 horas no grupo racecadotril e 72 horas no grupo placebo)<sup>2</sup>.

### 3

#### **Eficácia na diarreia aguda em adultos.**

Estudo duplo-cego e controlado com placebo que incluiu 193 adultos com diarreia aguda demonstrou redução significativa da diarreia com a racecadotril (30%;  $p < 0,01$ ) em comparação ao placebo. Também foi observada redução de um dia, em média, da duração média da diarreia ( $p = 0,001$ )<sup>10</sup>.

### 4

#### **Redução da diarreia crônica no HIV**

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo incluiu 174 pacientes com HIV e diarreia crônica. A taxa de respondedores (redução  $> 1/3$  do número de evacuações) ao tratamento foi maior no grupo racecadotril do que no grupo placebo. Após 30 dias de tratamento, foi observado menor número de evacuações no grupo racecadotril do que no grupo placebo (2,4 vs. 3,7;  $p = 0,02$ )<sup>11</sup>.

### 5

#### **Eficácia no tratamento da diarreia associada à quimioterapia**

Estudo controlado que incluiu pacientes em quimioterapia com 5-fluorouracila mostrou que a racecadotril se associa a redução do número de evacuações por dia (de 6,3 para 4,9;  $p < 0,002$ ) e do número de dias com diarreia (de 4,7 para 2,4;  $p < 0,02$ )<sup>12</sup>.

6

## Melhor tolerabilidade e mesma eficácia que a loperamida

Estudos multicêntricos realizados em adultos e em crianças mostraram que a eficácia da racecadotril é semelhante à da loperamida em pacientes com diarreia aguda, resolvendo a diarreia em um a dois dias. Tanto em adultos, como em crianças, a racecadotril foi melhor tolerada do que a loperamida, com menor frequência de constipação após a resolução da diarreia (18,7% vs. 9,8% em adultos e 37% vs. 58%;  $p = 0,03$  e em crianças)<sup>12,13</sup>.

7

## Eficácia comprovada em metanálise

Metanálise recente de estudos controlados com placebo, incluindo um total de 642 pacientes, mostrou que a racecadotril se associa a menor duração dos sintomas (diferença média: -53,5 horas; IC 95%: -65,5 a -41,3 horas). A metanálise também mostrou que a incidência de eventos adversos é semelhante entre a racecadotril e o placebo (risco relativo: 0,99; IC 95%: 0,73 a 1,34)<sup>15</sup>.

8

## Melhora dos sintomas associados à diarreia aguda

Em estudo duplo-cego e controlado com placebo, a racecadotril, além da redução da diarreia, se associou com redução da dor abdominal, náuseas, anorexia e queimação anal ( $p < 0,05$ ), em comparação ao placebo<sup>10</sup>.

9

## Boa tolerabilidade

Estudos comparativos com placebo mostraram que a incidência de eventos adversos é semelhante com a racecadotril e com o placebo (16,8% vs. 18,4%, respectivamente), tanto em adultos, como em crianças, sem diferenças significativas na incidência de náuseas, vertigem, sede, constipação ou cefaleia<sup>9,10</sup>.

10

## Eficácia no tratamento da diarreia associada à quimioterapia

A racecadotril não prolonga o tempo de trânsito intestinal, e, assim, não se associa a constipação após a resolução da diarreia. Desta forma, a racecadotril também não se associa a supercrescimento bacteriano no intestino delgado ou a megacólon tóxico<sup>16</sup>.

## RACECADOTRILA

A racecadotril é um fármaco anti-secretivo intestinal que age por inibição da encefalinase, promovendo redução dos níveis de AMP cíclico na mucosa intestinal e, conseqüente, diminuição da secreção de água e eletrólitos para a luz intestinal<sup>3-8</sup>. A racecadotril se mostrou eficaz na redução da quantidade de fezes e o número de dias com diarreia, tanto em crianças, como em adultos, com diarreia aguda<sup>2,9,10</sup>. A racecadotril também reduz a diarreia em situações especiais, como nos pacientes com infecção pelo HIV<sup>11</sup> e na diarreia associada à quimioterapia<sup>12</sup>.

Finalmente, a racecadotril é um fármaco seguro, que não está associado a aumento do trânsito intestinal ou risco de supercrescimento bacteriano intestinal<sup>16</sup>, além de ter apresentado incidência de eventos adversos semelhante ao placebo nos estudos controlados<sup>2,9,10</sup>. Em estudo comparativo com a loperamida, a racecadotril apresentou melhor perfil de tolerabilidade, especialmente por se associar a menor frequência de constipação após a resolução da diarreia, apresentando os mesmos níveis de eficácia da loperamida<sup>13,14</sup>.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. EBERLIN, M., *et al.*, A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. *Front. Pharmacol.*, n. 3, p. 93, 2012.
2. SALAZAR-LINDO, E., *et al.*, Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N. Engl. J. Med.*, v. 343, n. 7, p. 463-7, 2000.
3. PRIMI, M.P., *et al.*, Racecadotril demonstrates intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 13, n. 6, p. 3-7, 1999.
4. ROQUES, B.P., *et al.*, Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, v. 45, n. 1, p. 87-146, 1993.
5. MATHESON, A.N.; NOBLE, S. Racecadotril. *Drugs*, v. 59, n. 4, p. 829-835, 2000.
6. BAUMER, P., *et al.*, Effects of acetophan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut*, v. 33, p. 753-8, 1992.
7. TURVILL, J.; FARTHING, M. Enkephalins and enkephalinase inhibitors in intestinal fluid and electrolyte transport. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, v. 9, p. 877-80, 1997.
8. RACHMILEWITZ, D., *et al.*, Effect of opiates on human colonic adenylate cyclase activity. *Eur J Pharmacol.*, v. 93, p. 169-73, 1983.
9. CÉZARD, J.P., *et al.*, Efficacy and tolerance of acetophan in infant acute diarrhoea. A multicentric double blind study [abstract]. *Gastroenterology*, v. 110, n. 4, p. 795, 1996.
10. BAUMER, P., *et al.*, Effects of acetophan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut*, v. 33, p. 753-758, 1992.
11. BAUMER, P., *et al.*, HIV-related diarrhoea: efficacy of acetophan in a randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology*, v. 108, n. 4, p. 778, 1995.
12. DORVAL, E.D., *et al.*, Treatment of acute chemically induced diarrhoea by inhibition of enkephalinase. Results of a pilot study. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, v. 19, p. 27-30, 1995.
13. TURCK, D., *et al.*, Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 13, n. 6, p. 27-32, 1999.
14. VETEL, J.M., *et al.*, Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 14, n. 6, p. 21-6, 1999.
15. GORDON, M.; AKOBENG, A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch. Dis. Child.*, v. 101, p. 234-240, 2016.
16. SCHWARTZ, J.C. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 14, p. 75-79, 2000.