



10

PONTOS  
CHAVE

TRIMEBUTINA



## SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma doença gastrointestinal funcional crônica caracterizada por dor abdominal e alteração do hábito intestinal na ausência de doença orgânica<sup>1</sup>. A SII tem alta prevalência na população geral, variando entre 10% e 15% na Europa e Estados Unidos<sup>1,2</sup>. Os dados na América do Sul são escassos, porém estima-se prevalência aproximada de 21%<sup>1,2</sup>. A SII se associa com redução da qualidade de vida e perda de produtividade profissional e escolar, além de alto custo para o sistema de saúde<sup>1</sup>.

Até o presente momento, não existem tratamentos direcionados à fisiopatologia da SII. Desta forma, o tratamento atual é voltado ao controle dos sintomas, incluindo medidas dietéticas, tratamento farmacológico e intervenção psicológica<sup>1</sup>.

1

### A trimebutina apresenta múltiplos mecanismos de ação no intestino

A trimebutina é um fármaco com atividade agonista opioide intestinal, agindo nos receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , sem seletividade específica. A trimebutina também promove liberação de peptídeos gastrointestinais, como motilina, e atua como modulador, reduzindo a liberação de outros peptídeos, como peptídeo vasoativo intestinal, gastrina e glucagon<sup>3</sup>. Ainda, a trimebutina apresenta ação antinociceptiva<sup>4</sup>.

2

### Efeitos intestinais

Devido aos seus múltiplos mecanismos de ação, a trimebutina acelera o esvaziamento gástrico e regula a atividade contrátil intestinal. Ainda, diminui os reflexos induzidos pela distensão da luz intestinal e, assim, modula a sensibilidade visceral, diminuindo a dor abdominal<sup>3</sup>.

3

### Melhora da dor abdominal na síndrome do intestino irritável

Estudo randomizado e controlado mostrou que, após seis semanas de tratamento, a trimebutina se associa com melhora da dor abdominal, da consistência das fezes e da frequência de evacuações, além de redução da flatulência (p variando entre  $< 0,01$  e  $< 0,05$ ) em pacientes com idade entre 15 e 60 anos e síndrome do intestino irritável<sup>5</sup>.

4

### Melhora importante dos sintomas em crianças com síndrome do intestino irritável

Estudo recente incluiu 78 crianças com síndrome do intestino irritável, das quais 39 foram randomizadas para receber trimebutina. Após três semanas de tratamento, 95% das crianças que receberam trimebutina apresentaram melhora clínica versus apenas 20% no grupo de crianças que não receberam a medicação (p  $< 0,0001$ )<sup>6</sup>.

5

### Melhora superior à de outros relaxantes da musculatura lisa

Metanálise de 23 estudos (n = 1.888) que avaliou o uso de relaxantes da musculatura lisa no tratamento da síndrome do intestino irritável mostrou que a trimebutina se associa com odds ratio de 3,45 na melhora global dos pacientes, em comparação ao placebo, superior à mebeverina, cimetrópio, hioscina e otilônio<sup>7</sup>.

**6**

## Melhora da qualidade de vida

Estudo randomizado mostrou que o tratamento com trimebutina se associa a melhora da qualidade de vida dos pacientes com síndrome do intestino irritável, avaliada pelo questionário de qualidade de vida na síndrome do intestino irritável (questionário IBS-QoL) ( $p < 0,05$ )<sup>5</sup>.

**7**

## Metanálise comprovando eficácia na síndrome do intestino irritável

Metanálise Cochrane demonstrou que a trimebutina se associa a melhora da dor abdominal em pacientes com síndrome do intestino irritável (razão de risco: 1,32; intervalo de confiança: 1,07-1,64)<sup>8</sup>.

**8**

## Número necessário tratar (NNT) baixo para obter benefícios

Outra metanálise de estudos randomizados e controlados na síndrome do intestino irritável mostrou que o NNT para benefícios é de 5 para obter melhora global dos sintomas com o uso de antiespasmódicos, como a trimebutina<sup>9</sup>.

**9**

## Ação moduladora no trânsito intestinal

A trimebutina atua normalizando o tempo de trânsito intestinal. Estudo randomizado e duplo-cego mostrou que a trimebutina diminuiu em 50% o tempo de trânsito intestinal em pacientes constipados<sup>9</sup>. Outro estudo, confirmou a redução do tempo de trânsito intestinal nos pacientes com constipação, mas também mostrou que a trimebutina não altera o tempo de trânsito em pacientes com trânsito intestinal normal<sup>10</sup>.

**10**

## Segurança

Eventos adversos são infrequentes com a trimebutina. Revisão sistemática não mostrou diferenças entre a trimebutina e o placebo na incidência de eventos adversos ( $p = 0,394$ )<sup>11</sup>.

# TRIMEBUTINA

A trimebutina é um fármaco com múltiplos mecanismos de ação, com atividade agonista opioide intestinal e modulação da liberação de peptídeos gastrointestinais<sup>3</sup>. Com isso, ela regula a contratilidade intestinal, diminui a distensão da luz intestinal, modula a sensibilidade visceral e, assim, diminui a dor abdominal<sup>3</sup>.

Estudos randomizados em adultos e crianças com síndrome do intestino irritável e metanálises demonstraram que a trimebutina se associa a redução da dor abdominal, flatulência, náuseas e meteorismo<sup>5</sup>, além de promover melhora da qualidade de vida<sup>5</sup>. A trimebutina ainda tem como vantagem apresentar bom perfil de tolerabilidade, com incidência de efeitos adversos semelhante ao placebo<sup>11</sup>.

### Referências Bibliográficas:

1. Barboza, J.L., et al., Current and emerging pharmacotherapeutic options for irritable bowel syndrome. *Drugs*, v. 74, n. 16, p. 1849-70, 2014.
2. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. Irritable bowel syndrome: a global perspective. 2015. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-english>. Acesso em Abril/2017.
3. DELVAUX, M.; WINGATE, D. Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *J. Int. Med. Research*, v. 25, p. 225-246, 1997.
4. ROMAN, F.J., et al., Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 289, n. 3, p. 1391-7, 1999.
5. RAHMAN, M.Z., et al., Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med. J.*, v. 23, n. 1, p. 105-13, 2014.
6. KARABULUT, G.S., et al., The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, v. 19, n. 1, p. 90-3, 2013.
7. POYNARD, T., et al., Metaanalysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 15, p. 355-61, 2001.
8. RUEPERT, L., et al., Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, v. 8, p. 340-60, 2011.
9. MOSHAL, M.G.; HERRON, M. A clinical trial of trimebutine in spastic colon. *J. Int. Med. Res.*, v. 7, p. 231-234, 1979.
10. SCHANG, J.C., et al., Beneficial effects of trimebutine in patients suffering from irritable bowel disease with normal transit and constipation (Abstract). *Gastroenterology*, v. 94, p. 403, 1988.
11. MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, M.A., et al., Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, v. 77, n. 2, p. 82-90, 2012.