

Neuromoduladores na Dispepsia Funcional e Gastroparesia: Como Escolher?

Nota: Esta publicação apresenta, de forma prática e resumida, os principais conceitos discutidos na revisão de Hanna-Jairala, Tack e Drossman (2026) sobre o uso de neuromoduladores na dispepsia funcional e na gastroparesia, com foco na escolha terapêutica orientada pelos sintomas predominantes.

Introdução

Dispepsia funcional (DF) e gastroparesia são condições distintas, mas compartilham manifestações clínicas como plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica, náuseas e vômitos. Essa sobreposição frequentemente torna a escolha do tratamento desafiadora, sobretudo quando as terapias iniciais não proporcionam controle adequado dos sintomas.

Na dispepsia funcional, a fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos, incluindo hipersensibilidade visceral, alterações da acomodação gástrica, distúrbios da motilidade gastroduodenal e alterações da interação intestino-cérebro. Na gastroparesia (vide mais a respeito [clcando nesse link](#) de uma publicação prévia do Gastropedia), embora o retardo do esvaziamento gástrico seja necessário para o diagnóstico, a intensidade dos sintomas nem sempre acompanha diretamente o grau de atraso do esvaziamento.

Nesse contexto, o conceito de neuromodulação vai além do uso de antidepressivos. Neuromoduladores são medicamentos capazes de atuar em diferentes pontos do eixo intestino-cérebro, modificando percepção visceral, sinalização neural, acomodação

gástrica, motilidade, náuseas e outros mecanismos relacionados aos sintomas. Podem ser classificados pragmaticamente em agentes de ação predominantemente central e predominantemente periférica, embora exista considerável sobreposição entre esses mecanismos.

A implicação clínica é importante: não existe um único neuromodulador ideal para todos os pacientes. A escolha deve ser orientada principalmente pelo sintoma predominante.

O que são neuromoduladores?

O termo “neuromodulador” costuma ser associado a antidepressivos, mas essa definição é excessivamente restrita.

Os neuromoduladores predominantemente centrais atuam sobretudo sobre o sistema nervoso central e a percepção dos sinais provenientes do trato gastrointestinal. Nesse grupo encontram-se antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), tetracíclicos (mirtazapine), alguns antipsicóticos atípicos e azapironas.

Já os neuromoduladores predominantemente periféricos modificam principalmente a função do sistema nervoso entérico e a atividade sensório-motora gastrointestinal. Nessa classificação pragmática estão incluídos procinéticos, antagonistas 5-HT₃ e gabapentinoides, embora vários desses agentes também apresentem ações centrais.

Tabela 1. Principais classes de neuromoduladores utilizadas na dispepsia funcional e/ou

gastroparesia

Predominantemente centrais	Predominantemente periféricos
Antidepressivos tricíclicos	Antagonistas D2
ISRS	Agonistas 5-HT4
IRSN	Inibidores da colinesterase
Tetracíclicos (Mirtazapina)	Gabapentina e pregabalina*
Antipsicóticos atípicos	Antagonistas 5-HT3
Azapironas	—

**Gabapentinoídes apresentam também importante ação central. Adaptado de Hanna-Jairala, Tack e Drossman, 2026. A classificação considera o mecanismo predominante e não implica ação exclusivamente central ou periférica.*

Na prática, o sintoma predominante deve orientar a escolha

Essa provavelmente é a mensagem mais importante da revisão.

Em vez de selecionar o medicamento apenas pelo diagnóstico de “dispepsia funcional” ou “gastroparesia”, é possível perguntar: qual é o sintoma que mais incomoda o paciente?

Dor ou queimação epigástrica apontam para mecanismos diferentes daqueles predominantes em um paciente cuja principal queixa é saciedade precoce. Da mesma forma, náuseas e vômitos podem demandar uma estratégia distinta.

Tabela 2. Escolha do neuromodulador de acordo com o perfil de sintomas

Classe	Dor epigástrica	Plenitude/saciedade precoce	Náuseas/vômitos	Ansiedade	Depressão
--------	-----------------	-----------------------------	-----------------	-----------	-----------

Tricíclicos (amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina)	+	+	–	+ / –	+
ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina)	–	–	–	+	+
IRSN	+ (principalmente duloxetina)	+	–	+	+
Tetracíclicos (mirtazapina)	+	+	+	+	+
Antipsicóticos atípicos	+/-	–	+ (principalmente olanzapina)	+/-	+/-
Azapironas (buspirona, tandospirona)	+/-	+	+/-	+	–
Antagonistas D2 (metoclopramida, domperidona, levosulpirida)	–	+	+	–	–
Agonistas 5-HT4 (prucaloprida, mosaprida, cinitaprida)	–	+	+	–	–
Inibidores de colinesterase (itoprida, acotiamida)	–	+	+ (principalmente itoprida)	–	–
Gabapentinoides (gabapentina, pregabalina)	✓	+/-	+/-	+	–
Antagonistas 5- HT3 (ondansetrone, granisetrona)	–	–	+	–	–

+ Indica atividade, – indica sem atividade

Tabela adaptada de Hanna-Jairala, Tack e Drossman, 2026.

Dor epigástrica: tricíclicos continuam sendo a principal opção

Entre os neuromoduladores centrais, os antidepressivos tricíclicos (ADT) apresentam o conjunto mais consistente de evidências na dispepsia funcional.

Amitriptilina, imipramina, nortriptilina e desipramina inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina e interagem com diferentes receptores envolvidos na percepção visceral. Meta-análises sugerem benefício sobre os sintomas globais da DF, com NNT estimado aproximadamente entre 6 e 10, embora haja heterogeneidade relevante entre os estudos.

Seu papel parece particularmente racional na síndrome da dor epigástrica (EPS) e nos pacientes em que dor ou queimação constituem a manifestação predominante.

A escolha dentro da classe também pode ser individualizada. Amitriptilina e imipramina apresentam maior atividade anticolinérgica, enquanto as aminas secundárias, como nortriptilina e desipramina, tendem a apresentar menor carga desses efeitos adversos.

E na gastroparesia? Aqui é importante não extrapolar os resultados da dispepsia funcional.

Os estudos com tricíclicos na gastroparesia não demonstraram benefício consistente para náuseas ou vômitos e não mostraram melhora relevante do esvaziamento gástrico. Assim, tricíclicos não devem ser utilizados rotineiramente como tratamento da náusea e dos vômitos da gastroparesia.

Isso não exclui seu eventual emprego quando dor visceral é um componente predominante do quadro, mas muda o objetivo terapêutico.

Mirtazapina: quando saciedade precoce, náusea e perda de peso coexistem

A mirtazapina apresenta um perfil particularmente interessante nos distúrbios gastroduodenais.

Além de sua ação noradrenérgica e serotoninérgica, apresenta antagonismo de receptores 5-HT₂, 5-HT₃ e H₁. Esse perfil farmacológico ajuda a explicar seus potenciais efeitos sobre saciedade precoce, plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos, hiporexia e perda de peso.

Ensaio clínicos pequenos sugerem melhora de sintomas específicos da DF, especialmente plenitude, saciedade precoce e hiporexia, além de recuperação ponderal em pacientes selecionados com perda de peso. Alguns estudos identificaram melhora já após 2–4 semanas.

Na gastroparesia, as evidências são mais limitadas. Um estudo não controlado em pacientes com gastroparesia refratária encontrou melhora significativa de náuseas e vômitos após 2–4 semanas.

Na prática, o fenótipo “saciedade precoce + náusea + hiporexia/perda de peso” é provavelmente aquele em que a mirtazapina se torna mais atraente.

Sedação e ganho de peso, frequentemente considerados efeitos adversos, podem inclusive representar vantagens terapêuticas em pacientes selecionados.

Buspirona: uma opção para alteração da acomodação gástrica?

A buspirona é uma azapirona com ação agonista parcial sobre

receptores 5-HT_{1A}. Além do efeito ansiolítico, pode promover relaxamento do fundo gástrico e melhorar a acomodação gástrica.

Esse mecanismo a tornou uma opção interessante principalmente para pacientes com plenitude pós-prandial e saciedade precoce.

Entretanto, os resultados clínicos são inconsistentes. Pequenos estudos demonstraram melhora de plenitude, saciedade precoce e distensão, associada à melhora da acomodação gástrica, enquanto outros não encontraram benefício significativo. Na gastroparesia, um estudo não demonstrou melhora global de saciedade precoce/plenitude pós-prandial em comparação ao placebo, embora tenha identificado possível benefício entre pacientes com distensão mais intensa.

Portanto, a buspirona pode ser considerada em pacientes selecionados, mas a evidência é consideravelmente menos robusta que aquela disponível para os tricíclicos na DF.

ISRS devem ser utilizados para tratar a dispepsia funcional?

De maneira geral, não como tratamento primário dos sintomas dispépticos.

Embora serotonina desempenhe papel importante no eixo intestino-cérebro, os ISRS não apresentam atividade noradrenérgica ou anticolinérgica relevante e parecem ter menor efeito sobre a hipersensibilidade visceral.

Meta-análises não demonstraram benefício clinicamente consistente dos ISRS sobre os sintomas globais da DF, e estudos com sertralina e escitalopram apresentaram resultados pouco convincentes.

Seu principal papel é diferente: tratar ansiedade ou depressão clinicamente relevantes que coexistam com o distúrbio

gastrointestinal.

Esse é um ponto importante para explicar ao paciente: prescrever um neuromodulador não significa necessariamente tratar uma doença psiquiátrica; por outro lado, quando existe uma comorbidade psiquiátrica verdadeira, a escolha do agente também deve contemplá-la.

E os IRSN, como duloxetina?

Os IRSN apresentam uma justificativa farmacológica interessante porque modulam tanto vias serotoninérgicas quanto noradrenérgicas relacionadas à percepção da dor.

Entretanto, a evidência na DF permanece limitada.

Em estudo comparativo, duloxetina e nortriptilina melhoraram sintomas dispépticos, mas a nortriptilina apresentou maior efeito sobre a dor abdominal, enquanto a duloxetina mostrou maior benefício sobre ansiedade, depressão e qualidade de vida. Já a venlafaxina não demonstrou superioridade ao placebo para os principais sintomas dispépticos.

Assim, a duloxetina pode ser particularmente interessante quando coexistem dor + ansiedade/depressão, embora não apresente a mesma base de evidências dos tricíclicos para DF.

Gabapentina e pregabalina têm espaço?

Os gabapentinoides reduzem a excitabilidade neuronal e podem modular a hipersensibilidade visceral.

A evidência ainda é pequena, mas interessante. Estudos com gabapentina sugeriram melhora de dor abdominal superior, náuseas, vômitos e plenitude pós-prandial. Em um ensaio controlado, a associação de gabapentina ao omeprazol foi superior ao omeprazol isoladamente em pacientes com DF

refratária.

A pregabalina foi avaliada em um ensaio controlado por placebo e melhorou sintomas globais e dor epigástrica.

Podem, portanto, representar uma alternativa em pacientes com fenótipo predominantemente doloroso e suspeita de hipersensibilidade visceral, sobretudo após falha ou intolerância a outras opções.

Tontura, fadiga, ganho de peso e constipação devem ser considerados.

Procinéticos também podem ser considerados neuromoduladores?

Dentro da classificação proposta pelos autores, sim.

Antagonistas D2, agonistas 5-HT4 e outros procinéticos atuam sobre receptores do sistema nervoso entérico e modificam a função neuromuscular gastrointestinal. Dessa perspectiva, podem ser considerados neuromoduladores predominantemente periféricos.

Seu perfil é particularmente adequado aos sintomas associados à síndrome do desconforto pós-prandial (PDS) e à gastroparesia: plenitude pós-prandial, saciedade precoce e náuseas/vômitos.

Entre os agentes discutidos na revisão encontram-se metoclopramida, domperidona, levosulpirida, cinitaprida, mosaprida, prucaloprida, itoprida e acotiamida.

Um ponto conceitual merece destaque: melhorar sintomas não significa necessariamente normalizar o esvaziamento gástrico. Estudos com procinéticos demonstram que a melhora clínica e a aceleração do esvaziamento gástrico nem sempre caminham juntas.

Náuseas e vômitos: nem tudo depende do esvaziamento gástrico

Esse conceito é particularmente importante na gastroparesia.

Quando náuseas e vômitos predominam, podem ser utilizados agentes que atuam diretamente sobre vias eméticas, mesmo sem acelerar o esvaziamento gástrico.

Os antagonistas 5-HT₃, como ondansetrona e granisetrona, são exemplos. A ondansetrona atua sobre vias vagais gastrointestinais e centrais relacionadas à êmese. Em estudo com gastroparesia diabética, reduziu plenitude durante infusão lipídica, mas não modificou o esvaziamento gástrico.

Mirtazapina também pode ser particularmente interessante quando náusea está associada a saciedade precoce, hiporexia e perda ponderal.

Quais doses são utilizadas?

As tabelas abaixo reúnem as faixas apresentadas na revisão para DF e/ou gastroparesia. Essas faixas devem ser interpretadas como referência farmacológica, e não como recomendação de dose inicial.

Tabela 3. Neuromoduladores predominantemente centrais: classes e faixas de dose

Classe / agente	Faixa de dose apresentada na revisão
I. Antidepressivos tricíclicos (ADT)	
Amitriptilina	25-150 mg 1x/dia

Imipramina	25-150 mg 1x/dia
Desipramina	25-150 mg 1x/dia
Nortriptilina	25-150 mg 1x/dia
II. ISRS	
Citalopram	10-40 mg 1x/dia
Escitalopram	5-20 mg 1x/dia
Fluoxetina	10-40 mg 1x/dia
Paroxetina	10-40 mg 1x/dia
Sertralina	50-150 mg 1x/dia
Fluvoxamina	50-150 mg 1x/dia
III. IRSN	
Venlafaxina	75-225 mg 1x/dia*
Duloxetina	30-90 mg 1x/dia
Milnaciprano	50-100 mg 2x/dia
IV. Tetracíclicos	
Mirtazapina	7,5-45 mg ao deitar
V. Antipsicóticos atípicos	
Quetiapina	25-200 mg 1x/dia
Olanzapina	2,5-10 mg 1x/dia
VI. Azapironas	
Buspirona	10-45 mg 2x/dia
Tandospirona	10 mg 3x/dia

Nota:

Classificação baseada no mecanismo de ação predominante; pode haver sobreposição entre vias centrais e periféricas. Adaptado de Hanna-Jairala, Tack e Drossman, 2026.

Tabela 4. Neuromoduladores

predominantemente periféricos: classes e faixas de dose

Classe / agente	Faixa de dose apresentada na revisão
I. Procinéticos – antagonistas D2	
Metoclopramida†	5-15 mg 3-4x/dia
Domperidona	10 mg 3x/dia
Levosulpirida†	25 mg 3x/dia
II. Procinéticos – agonistas 5-HT4	
Cinitaprida†	1 mg 3x/dia
Mosaprida	5-10 mg 3x/dia
Prucaloprida	1-4 mg 1x/dia
III. Procinéticos – inibidores da colinesterase	
Itoprida†	50-100 mg 3x/dia
Acotiamida	100 mg 3x/dia
IV. Ligantes delta (gabapentinoides)	
Gabapentina	25-300 mg de 1 a 3x/dia
Pregabalina	25-200 mg de 2 a 3x/dia
V. Antagonistas 5-HT3	
Granisetrona	3,1 mg 1x/dia
Ondansetrona	4-8 mg de 2 a 3x/dia

Nota:

Classificação baseada no mecanismo de ação predominante; pode haver sobreposição entre vias centrais e periféricas. †Também apresenta ação agonista 5-HT4. ‡Também apresenta ação antagonista D2. Adaptado de Hanna-Jairala, Tack e Drossman, 2026.

Na prática: para os neuromoduladores centrais, a estratégia costuma ser “start low, go slow” – iniciar com doses baixas e titular progressivamente de acordo com resposta e

tolerabilidade. É importante não transformar a faixa máxima dessa tabela em “posologia recomendada para dispepsia”, pois isso seria uma extrapolação da revisão.

Um algoritmo prático baseado no fenótipo



Figura 1: Tratamento com neuromoduladores na dispepsia funcional e na gastroparesia com base nos sintomas predominantes. A terapia de associação pode ser considerada em pacientes com resposta inadequada ao tratamento inicial, quando os efeitos adversos limitam a escalada da dose ou quando sintomas sobrepostos não podem ser adequadamente controlados com um único agente. Adaptado de Hanna-Jairala, Tack e Drossman, 2026.

Considerações finais

O uso de neuromoduladores na dispepsia funcional e na gastroparesia vai além da prescrição de antidepressivos para sintomas persistentes. Esses fármacos podem atuar em diferentes componentes do eixo intestino-cérebro, modulando percepção visceral, acomodação gástrica, motilidade e vias envolvidas na náusea e no vômito.

Mais do que perguntar “qual medicamento trata a dispepsia funcional ou a gastroparesia?”, o mais útil é identificar qual sintoma predomina e qual mecanismo parece mais relevante naquele paciente, direcionando a escolha do neuromodulador de forma individualizada.

Referência

1. Hanna-Jairala I, Tack J, Drossman DA. Central and Peripheral Neuromodulators in Functional Dyspepsia and Gastroparesis: A Symptom-Based Clinical Review.

Neurogastroenterology & Motility. 2026;38:e70278.
doi:10.1111/nmo.70278.

Como citar este artigo

Lages RB. Neuromoduladores na Dispepsia Funcional e Gastroparesia: Como Escolher? Gastropedia 2026, Vol. II. Disponível:

<https://gastropedia.pub/pt/gastroenterologia/neuromoduladores-na-dispepsia-funcional-e-gastroparesia-como-escolher/>