



Farmacologia dos sistemas

Farmacologia dos sistemas

Giovana Bonat Celli

© 2017 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente

Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação

Mário Ghio Júnior

Conselho Acadêmico

Alberto S. Santana
Ana Lucia Jankovic Barduchi
Camila Cardoso Rotella
Cristiane Lisandra Danna
Danielly Nunes Andrade Noé
Emanuel Santana
Grasiele Aparecida Lourenço
Lidiane Cristina Vivaldini Olo
Paulo Heraldo Costa do Valle
Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

Revisão Técnica

Ana Claudia Bensuaski de Paula

Editorial

Adilson Braga Fontes
André Augusto de Andrade Ramos
Cristiane Lisandra Danna
Diogo Ribeiro Garcia
Emanuel Santana
Erick Silva Griep
Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Celli, Giovana Bonat
C393f Farmacologia dos sistemas / Giovana Bonat Celli. –
Londrina : Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2017.
192 p.

ISBN 978-85-8482-815-9

1. Farmacologia. 2. Farmacologia cardiovascular. I.
Titulo.

CDD 615.7

2017

Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza
CEP: 86041-100 – Londrina – PR
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

Sumário

Unidade 1 Sistemas de administração das drogas	7
Seção 1.1 - Princípios de farmacologia	9
Seção 1.2 - Farmacocinética e concentração plasmática da droga (I)	23
Seção 1.3 - Farmacocinética e concentração plasmática da droga (II)	35
Unidade 2 Farmacologia do sistema nervoso autônomo e periférico	51
Seção 2.1 - Princípios de farmacologia	53
Seção 2.2 - Farmacologia do sistema adrenérgico e colinérgico	67
Seção 2.3 - Farmacologia dos relaxantes e anestésicos	79
Unidade 3 Farmacologia do sistema cardiovascular e renal	95
Seção 3.1 - Farmacologia do sistema cardiovascular e os cardiotônicos	97
Seção 3.2 - Farmacologia do sistema cardiovascular e os antiarrítmicos e vasodilatadores	111
Seção 3.3 - Farmacologia do sistema cardiovascular e os anti-hipertensivos e diuréticos	125
Unidade 4 Mecanismos gerais de ações dos fármacos	141
Seção 4.1 - Farmacologia da inflamação e antimicrobianos	143
Seção 4.2 - Farmacologia do sistema nervoso central	157
Seção 4.3 - Farmacologia do trato gastrointestinal	171

Palavras do autor

Prezado aluno,

Estamos iniciando a disciplina de *Farmacologia dos Sistemas*. A Farmacologia é a ciência que estuda a interação de fármacos com o organismo, na ativação ou inibição de processos fisiológicos. Esta é uma disciplina essencial para o profissional farmacêutico, pois apresenta uma série de conceitos fundamentais para o restante do curso. Portanto, é de grande importância que você adquira pleno domínio do conteúdo teórico que será apresentado ao longo da disciplina.

As competências gerais a serem desenvolvidas são conhecer e compreender os princípios básicos de interesse da farmacologia dos sistemas, bem como identificar as principais classes de fármacos de importância clínica e seus sistemas de atuação.

A disciplina de Farmacologia dos sistemas foi dividida em quatro unidades: na Unidade 1 conheceremos os princípios básicos da farmacologia, como ocorre a interação dos fármacos com os diversos receptores e o destino destes no organismo.

Na Unidade 2 estudaremos os fármacos que agem no sistema nervoso autônomo, com ênfase para os sistemas adrenérgico e colinérgico.

A Unidade 3 é destinada ao estudo dos fármacos que atuam nos sistemas cardiovascular e renal e que apresentam ações, como cardiotônicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-hipertensivos e diuréticos.

Na Unidade 4, entenderemos os mecanismos gerais de ações dos fármacos, incluindo aqueles com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, anti-histamínicos, antimicrobianos, entre outros.

Esperamos que você faça bom proveito da nossa jornada pela Farmacologia dos sistemas. Ao longo do caminho, você terá acesso a informações interessantes sobre situações conhecidas, além de outras que nunca teve contato. Faremos uso de situações-problemas para despertar seu interesse e sua criatividade nos diversos assuntos abordados, desenvolvendo habilidades essenciais para sua formação e atuação profissional.

Bons estudos!

Sistemas de administração das drogas

Convite ao estudo

Nesta unidade, estudaremos alguns conceitos básicos da Farmacologia, a farmacocinética e a farmacodinâmica, e também como ocorre a interação dos fármacos com os diversos receptores presentes no organismo. Abordaremos ainda as diferentes vias de administração, os processos que ocorrem após a administração do medicamento, a concentração plasmática das drogas e suas meia-vidas.

As competências gerais desta disciplina são conhecer e compreender os princípios básicos da Farmacologia, bem como identificar as principais classes de fármacos de importância clínica e seus sistemas de atuação.

Os objetivos desta disciplina são conhecer as diferentes vias de administração de fármacos, suas vantagens e desvantagens para indicações terapêuticas específicas; entender os diferentes fatores que afetam a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção das drogas; e entender a relação entre dose e resposta biológica. Esta disciplina visa conhecer a ação de diferentes fármacos que agem no sistema nervoso autônomo e central, muscular, cardiovascular, renal e gastrointestinal, e aqueles com ação anti-inflamatória a antimicrobiana.

Nesta primeira unidade, estudaremos o caso de João, um empresário bem-sucedido de 50 anos, que tem reclamado constantemente de dores abdominais e queimação, que só é aliviada com o uso de antiácido. Como estas dores têm afetado sua vida diária, ele resolveu consultar um profissional da área de saúde. Com o diagnóstico de úlcera péptica, seu médico receitou um fármaco que controla a produção de ácido gástrico e isto aliviou a dor. Então, por que o efeito do antiácido foi temporário, enquanto o outro tratamento aliviou a dor?

O que acontece no organismo para que o efeito esperado de um fármaco seja observado? Por que alguns fármacos têm efeito localizado (como para o tratamento da úlcera, enquanto outros exercem sua ação no organismo como um todo (por exemplo, um quimioterápico)?

Em cada seção desta unidade você acompanhará o caso de João e, com a ajuda da Farmacologia, entenderá a resolução da situação-problema, contando ainda, com o auxílio de materiais pedagógicos, como: o livro didático, a webaula e as leituras suplementares.

Preparado? Então, vamos começar.

Bons estudos!

Seção 1.1

Princípios de farmacologia

Diálogo aberto

João sempre foi muito estressado com o trabalho. Ele passou os últimos três anos trabalhando no desenvolvimento de uma nova linha de produtos de sua multinacional e tem viajado semanalmente por diversos países para a divulgação destes produtos. Sua alimentação piorou consideravelmente e consiste em fast-food, enquanto trabalha em quantidades excessivas em eventos a que é convidado. Sua saúde foi muito prejudicada nesses anos e ele mal consegue se lembrar de sua última consulta médica. João tem reclamado constantemente para sua esposa de dores abdominais durante o dia e que o fazem acordar no meio da noite com uma sensação de queimação na garganta. Sua esposa sugeriu, então, um antiácido, o que fez aliviar o mal-estar temporariamente.

Como essas noites mal dormidas têm afetado seu desempenho no trabalho, João decidiu consultar um gastroenterologista. Apesar da aparência cansada, o médico notou que o paciente parecia estar saudável. Entretanto, após uma série de perguntas, João informou que o seu apetite ficou afetado, o que poderia ter sido causado pelo desconforto abdominal ou algo na alimentação que esteja causando a dor. O médico, no entanto, solicitou uma endoscopia que avaliaria o seu trato digestivo e identificaria a causa da dor.

O exame revelou que João tinha uma úlcera péptica. Seu médico prescreveu cimetidina, um medicamento que reduz a secreção do ácido gástrico, e sugeriu algumas mudanças no seu estilo de vida. Nos primeiros dias, João notou que a dor ainda o incomodava. Com base nessas informações, por que o antiácido teve uma ação temporária? Ele relatou uma leve melhora após o tratamento com cimetidina, mas o desconforto continuava. Qual seria uma possível alternativa para diminuir consideravelmente a dor? O que acontece no organismo para que o efeito esperado de um fármaco seja observado?

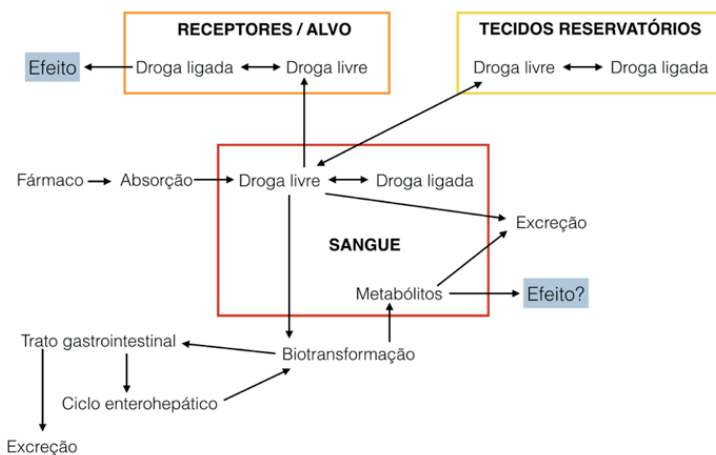
Todos os conteúdos abordados no item Não pode faltar o ajudarão a entender os diferentes modos de ação dos fármacos e as respostas biológicas, assim como os efeitos do organismo sobre os fármacos, auxiliando-o a compreender a solução do problema relatado por João.

Não pode faltar!

A Farmacologia (do grego *farmacon* – droga ou veneno, *logos* – palavra ou discurso) é a ciência que estuda os efeitos das drogas no organismo, seus mecanismos de ação e a influência que suas concentrações exercem na magnitude da resposta (**Farmacodinâmica**) e o destino das drogas no organismo (**Farmacocinética**). Uma de suas áreas é a Toxicologia, que estuda os efeitos indesejáveis das drogas nos processos biológicos e que será abordada em outra disciplina. O conhecimento da Farmacologia explica o motivo de alguns fármacos matarem bactérias e produzirem pouco efeito no paciente. Além disso, ela nos ajuda no uso racional dos fármacos, a entender as possíveis interações que podem ocorrer entre drogas e outros fatores (como alimentos), a determinar a melhor forma de administração (via, dose, frequência etc.) e para o desenvolvimento de novos fármacos.

Para que uma droga exerça o efeito desejado, ela precisa entrar no organismo e ser distribuída até alcançar o seu sítio de ação. Ela deve interagir com seu alvo e isto, muitas vezes, ocorre pela interação com receptores específicos localizados na superfície ou no interior das células. A duração do efeito varia conforme o fármaco, já que nosso organismo dispõe de sistemas para detoxificação e eliminação, que serão abordados nas próximas seções. De maneira geral, podemos representar os processos a que uma droga está sujeita no organismo e que discutiremos no decorrer desta disciplina como:

Figura 1.1 | Generalização dos processos que ocorrem com uma droga no organismo



Fonte: elaborada pelo autor.

Antes de entrarmos em mais detalhes no conteúdo desta seção, alguns conceitos empregados na farmacologia precisam ser padronizados e, por isso, serão apresentados a seguir:



Vocabulário

Afinidade: mede a força de ligação do fármaco com seu alvo.

Droga: é qualquer agente químico que pode interagir com o organismo e produzir algum efeito. A maioria destes compostos são agentes xenobióticos, isto é, não são produzidos pelo organismo.

Eficácia (ou eficácia máxima, $E_{\text{máx}}$): refere-se à resposta máxima produzida pelo fármaco (o aumento da dose não altera o efeito observado).

Fármaco: é uma molécula com estrutura definida e propriedades ativas que produzem efeito terapêutico.

Potência: é a quantidade de fármaco necessária para produzir o efeito esperado, e que é, normalmente, expressa em miligramas (mg). Por exemplo, comparando duas drogas (A – 5 mg e B – 10 mg) que têm o mesmo mecanismo de ação e eficácia, podemos dizer que A é duas vezes mais potente que B, pois requer a metade da dose. Uma droga C que produz 70% do efeito a uma dose de 50 mg é menos eficaz e menos potente que as drogas A e B.



Refleta

“Uma droga pode ser potente e ter baixa eficácia ou ser altamente eficaz, mas ter baixa potência”.

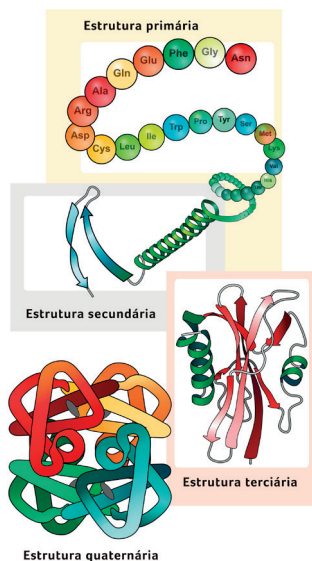
Potência e eficácia são alguns fatores considerados na escolha do tratamento. Você consegue pensar em outros? Como você escolheria um determinado tratamento levando em conta esses fatores?

Estrutura dos receptores e interação com os fármacos

O conceito de receptores é essencial na Farmacologia. Muitos dos receptores de fármacos clinicamente relevantes são proteínas e, por isso, apresentam quatro níveis de complexidade em relação à estrutura: **estrutura primária**, que consiste da sequência de aminoácidos que a compõe; estes aminoácidos interagem com outros adjacentes e resultam em diferentes conformações que caracterizam

a **estrutura secundária**; aminoácidos distantes na molécula também podem interagir, resultando na **estrutura terciária**; finalmente, é possível que moléculas polipeptídicas distintas interajam e formem a **estrutura quaternária**. As diferentes estruturas das proteínas podem ser vistas a seguir:

Figura 1.2 | Diferentes níveis da estrutura de uma proteína



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3AMain_protein_structure_levels_en.svg>. Acesso em: 23 jun. 2016.

A conformação apresentada pela proteína – levando em conta suas propriedades físico-químicas e a interação com o ambiente – determinará sua função, a localização na célula e a interação com os fármacos e compostos endógenos. Tal interação ocorre no **sítio de ligação**, que apresenta características específicas dependendo dos aminoácidos que o compõe. As ligações podem ocorrer por **forças de Van der Waals**, **ligação de hidrogênio**, **interações iônicas** e **ligação covalente**. Vale ressaltar que a formação do complexo fármaco-receptor ocorre pela combinação destes tipos de ligações, e não por apenas um tipo específico.



- **Forças de Van der Waals:** são atrações fracas resultantes da mudança transitória na densidade de elétrons, gerando cargas positivas ou negativas.
- **Ligação de hidrogênio:** resulta da interação de átomos com polarização positiva (por exemplo, o H ligado a N ou O) e aqueles com polarização negativa (por exemplo, O, N e S).
- **Interações iônicas:** ocorrem entre átomos de cargas opostas, isto é, entre ânions (carga negativa) e cátions (carga positiva).
- **Ligação covalente:** são as ligações mais fortes e, normalmente, irreversíveis, e resultam do compartilhamento de um par de elétrons entre átomos de moléculas distintas. Este tipo não é tão comum, pois geralmente há a formação de um complexo fármaco-receptor inativo.

Além das propriedades físico-químicas do receptor, a estrutura do fármaco também contribui para que ele tenha acesso ao receptor e garanta que a interação ocorra. Importantes fatores a considerar são: afinidade pela água, estado de ionização (pK_a), conformação e estereoquímica. A membrana plasmática pode dificultar o acesso de fármacos altamente hidrossolúveis e impedir a ligação com receptores intracelulares. Para exemplificar a importância da estereoquímica, temos a varfarina (anticoagulante), que é sintetizada em uma mistura que contém partes iguais de moléculas dextrógira (R) e levógira (S). O enantiômero S é quatro vezes mais potente que o R, pois sua interação com o sítio de ligação no receptor é mais forte.

Todos os fatores citados anteriormente e que afetam a ligação fármaco-receptor, garantem a **especificidade** da interação. Esta propriedade visa aumentar a **seletividade**, isto é, que o fármaco seja capaz de interagir com seu alvo e produzir a ação terapêutica esperada, com mínimos efeitos adversos. Na prática, isso pode ser obtido pela especificidade do fármaco a subtipos de receptores ou pela especificidade do acoplamento ao receptor. Por exemplo, um fármaco que seja usado para controlar a produção de ácido gástrico (distribuição do alvo é restrita no organismo), como no caso de João, normalmente apresenta menos efeitos adversos que um quimioterápico que age na divisão celular (alvo mais disseminado). Além disso, receptores podem ter uma sensibilidade diferenciada ou mecanismos de acoplamento distintos, dependendo dos tipos celulares em que são encontrados.



Pesquise mais

Para reforçar o que foi apresentado até aqui, você pode consultar o seguinte artigo, que exemplifica a importância da interação fármaco-receptor para o desenvolvimento de novos fármacos, revisando alguns dos conceitos apresentados nesta seção.

VERLI, H. BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. **Química Nova**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 95-102, fev. 2005. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422005000100018>>. Acesso em: 2 jul. 2016.

Os receptores são normalmente encontrados em pelo menos dois estados em equilíbrio: **inativo** (R) e **ativo** (R*) – no caso de canais iônicos, podemos falar em estados fechado e aberto. Dependendo do efeito produzido pela interação dos fármacos aos seus receptores, eles podem ser classificados como:

- **Agonistas:** promovem alteração na atividade do seu alvo. Tais fármacos mimetizam os efeitos de compostos endógenos e usualmente estabilizam o receptor em sua forma ativa. Podem ser divididos em:
 - a) **Agonistas integrais:** a ativação do alvo ocorre até o grau máximo possível (eficácia máxima). Exemplo: a interação da acetilcolina (agonista integral) e o receptor nicotínico de acetilcolina, resultam na alteração do estado do canal iônico associado a este receptor de não-condutor para totalmente condutor.
 - b) **Agonistas parciais:** resultam em resposta submáxima (eficácia não é 100%), mesmo quando 100% dos receptores estão ocupados (ligados ao agonista) e podem estabilizar tanto a forma R quanto R* do receptor.
 - c) **Agonistas inversos:** estabilizam o receptor constitutivamente ativo em uma conformação inativa (R), fazendo que a forma R* (sem o fármaco ou agonista endógeno) seja convertido a R.
- **Antagonistas:** previnem a ativação ou inativação de seus alvos por agonistas (produzidos pelo organismo ou outros fármacos). Podem ser divididos em:
 1. Antagonista de receptor:
 - a) **Antagonistas competitivos:** bloqueiam diretamente o sítio de ligação do agonista, mantendo o receptor no estado R. Em alguns casos, o aumento da concentração do agonista pode

deslocar o antagonista do receptor (ligação reversível), isto é, a potência do agonista é afetada, mas não a eficácia.

- b) **Antagonistas não-competitivos:** a ligação pode ocorrer no sítio de ligação do agonista ou em outras porções do alvo (sítio alostérico), resultando na alteração da conformação necessária para que ele possa ser ativado ou inativado, afetando a eficácia do agonista. A ligação ao sítio de ligação do agonista é de modo covalente ou com alta afinidade (irreversível) e as concentrações elevadas de agonista normalmente não são capazes de ativar o receptor.
2. Antagonistas sem receptor: como o nome sugere, esta classe de compostos não se liga ao receptor do agonista, mas sim, inibem a capacidade do agonista de iniciar a resposta. São divididos em:
- a) **Antagonistas químicos:** inativam o agonista antes que ele interaja com seu receptor e exerça o efeito, por exemplo, por sequestro ou neutralização química.
 - b) **Antagonistas fisiológicos:** resultados de um efeito oposto ao da droga efetiva (agonista), isso pode ocorrer devido à inativação/ativação de um outro receptor diferenciado, que resulte em uma resposta contrária. Assim, são considerados dois agentes que produzem efeitos contrários em um mesmo sistema biológico, porém atuando em receptores diferentes.



Exemplificando

O cantor Prince faleceu recentemente por uma overdose acidental do opioide fentanil, um potente analgésico narcótico de curta duração que age como agonista do receptor e usado no tratamento de dor moderada a grave.



Assimile

Antes de avançarmos no conteúdo, é importante que você analise tudo o que foi apresentado até agora. Está claro como ocorre a interação fármaco-receptor e o efeito no organismo, e por que alguns fármacos são mais seletivos do que outros?

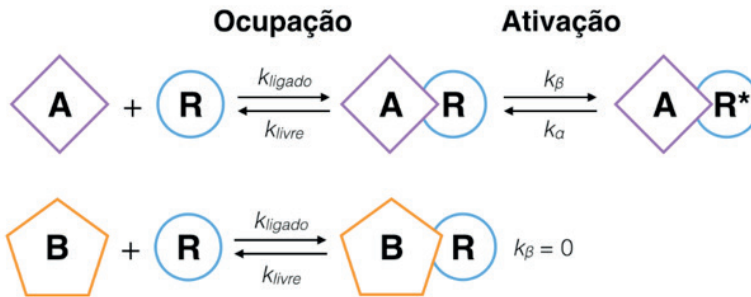
Farmacodinâmica

Como descrito anteriormente, o termo **Farmacodinâmica** é o ramo da

Farmacologia que estuda os efeitos dos fármacos no organismo, de forma quantitativa. Tal análise é de suma importância, pois nos ajuda a estabelecer doses apropriadas e avaliar a potência e eficácia dos fármacos. Ao final desta explicação, você será capaz de responder por que a dose prescrita para João foi aumentada e resultou na melhora da dor.

Tomando como exemplo um fármaco hipotético A (agonista) e outro B (antagonista), podemos resumir suas ações como mostrado na figura a seguir (relembrando que R e R* indicam os estados inativo e ativo do receptor, respectivamente). A **constante de dissociação** (K_D), calculada como $K_D = k_{\text{livre}}/k_{\text{ligado}}$, determina a proporção de receptores que é encontrada em cada estado, enquanto a ativação relaciona-se à eficácia (k_a/k_β) do fármaco. Por exemplo, um K_D baixo indica que há maior afinidade na interação fármaco-receptor (o denominador k_{ligado} é maior).

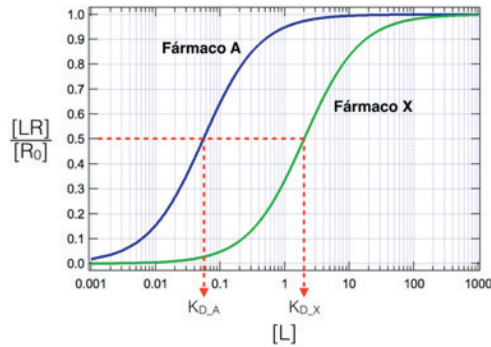
Figura 1.3 | Ação de uma droga agonista (A) e uma antagonista (B) sobre a ocupação e ativação do receptor



Fonte: elaborada pelo autor.

Usando as concentrações (representados por []) de cada componente do equilíbrio, chegamos a outra equação importante: $\frac{[AR]}{[R_0]} = \frac{[L]}{[L] + K_D}$ (você pode ver como esta equação foi gerada consultando as referências ao final da unidade). Nela a porção à esquerda da equação indica a proporção de receptores ligados em relação ao número total de receptores (R_0). Esta relação pode ser demonstrada graficamente por **curvas de ligação fármaco-receptor**, usando duas drogas hipotéticas (A e X) como exemplos (plotados em escala semilogarítmica, comumente usada na farmacologia):

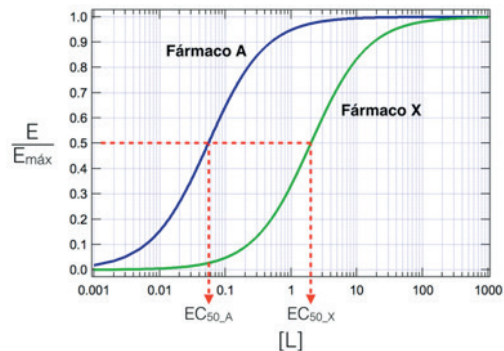
Figura 1.4 | Representações das curvas de ligação fármaco-receptor



Fonte: adaptada de <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DoseResponse.png#/media/File:DoseResponse.png>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

Neste exemplo, podemos ver que a K_D do fármaco A ($K_{D,A}$) é menor que a do fármaco X ($K_{D,X}$), indicando uma maior proporção de receptores ligados em qualquer concentração do fármaco A que o X. Isto porque K_D também pode ser definida como a **concentração do fármaco que garante que 50% dos receptores disponíveis estejam ocupados**. Além disso, é importante notar que a resposta a um fármaco é proporcional a $[LR]$, matematicamente representado pela seguinte relação: $\frac{\text{resposta}}{\text{resposta_máxima}} = \frac{[LR]}{[R_0]} = \frac{[L]}{[L] + K_D}$. Dessa forma, podemos montar um gráfico semelhante ao anterior, mas relacionando a resposta com a concentração:

Figura 1.5 | Curva dose-resposta graduada



Fonte: adaptada de <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DoseResponse.png#/media/File:DoseResponse.png>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

Esta é uma curva **dose-resposta graduada**, na qual o efeito das doses é avaliado em um indivíduo. O gráfico é muito parecido com a curva de ligação fármaco-receptor, mas usamos EC_{50} , que indica a concentração do fármaco que resulta em 50% de sua resposta máxima e diz respeito à potência, enquanto E , indica um

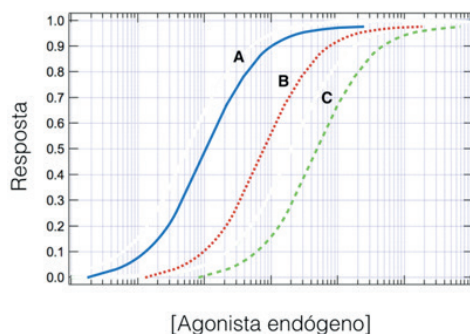
efeito mensurável do fármaco. Neste exemplo, o fármaco A produz 50% do efeito máximo com uma menor concentração, indicando que ele é mais potente que o fármaco X. Neste gráfico, também podemos ver que ambos os fármacos atingem a mesma resposta máxima ($E/E_{m\acute{a}x} = 1$), ou seja, eles têm a mesma eficácia ($E_{m\acute{a}x}$).

Na prática, isso pode ser mais complicado, já que um receptor pode ter mais de uma conformação inativa e ativa. Em outros casos, é possível que existam **receptores de reserva** que fazem com que um agonista resulte na resposta máxima com menos de 100% dos receptores ocupados, isto é, a EC_{50} é menor que o K_D . Graficamente, isto seria representado como uma discrepância entre as Figuras 1.4 e 1.5. Possíveis causas para essa situação são: (a) receptor permanece no estado R^* mesmo após o desligamento do agonista, ou (b) a amplificação do sinal recebido pelo receptor é significativa para resultar na resposta máxima, sem que todos os receptores estejam ocupados.

Sem medo de errar

João iniciou o tratamento conforme prescrito e vem tentando mudar seu estilo de vida. Seu médico explicou que o antiácido ajuda no tratamento paliativo da queimação que ele sente na garganta. Ao contrário do que vimos até agora, o antiácido não age em um receptor específico no organismo. Seu efeito ocorre pela absorção do ácido gástrico ou por neutralização química do ácido. Dessa maneira, a ação é temporária, já que não há alteração na produção de ácido. Por outro lado, a cimetidina inibe a secreção gástrica por interagir com seu receptor (chamado H_2) presente nas células estomacais que secretam o ácido. Como vimos anteriormente, podemos classificar a cimetidina como um antagonista competitivo, e a sua ligação com o receptor é reversível, ou seja, o aumento da concentração do agonista pode deslocar o fármaco do seu receptor. Vejamos no gráfico a seguir como isto ocorre:

Figura 1.6 | Curva dose-resposta



Fonte: adaptada de <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DoseResponse.png#/media/File:DoseResponse.png>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

As curvas A, B e C do gráfico, são concentrações crescentes do fármaco (no caso de João, a cimetidina). Neste caso, o eixo x é a concentração do agonista endógeno que competirá pelo mesmo receptor do fármaco. Podemos notar que as curvas são as mesmas, mas o aumento da concentração de fármaco faz com que elas sejam deslocadas para a direita. Isto suporta o que discutimos sobre antagonistas competitivos, já que o mesmo efeito do agonista pode ser observado quando sua concentração aumenta. No caso de João, o médico quer reduzir o efeito do agonista endógeno e, por isso, aumentou a dose de cimetidina, resultando numa melhora significativa da dor e do desconforto. Como alternativa, ele poderia ter escolhido um fármaco que se liga irreversivelmente a outro receptor e que também inibe a secreção de ácido gástrico, mas com um efeito mais duradouro.

Em muitos casos, o ajuste da dose é necessário, já que tais valores são uma média das respostas obtidas em uma população (**curva dose-resposta quantal**), o que diminui as variações individuais que podem ser obtidas com a curva graduada. Tal análise é usada para prever os efeitos da administração do fármaco em uma população e doses que podem ser tóxicas ou letais, normalmente, considerando 50% da população. Com isso, pode-se determinar a ED_{50} , TD_{50} e LD_{50} que indicam as doses em que 50% dos indivíduos respondem ao fármaco (dose efetiva mediana), exibem resposta tóxica (dose tóxica mediana) ou morrem (dose letal mediana), respectivamente.

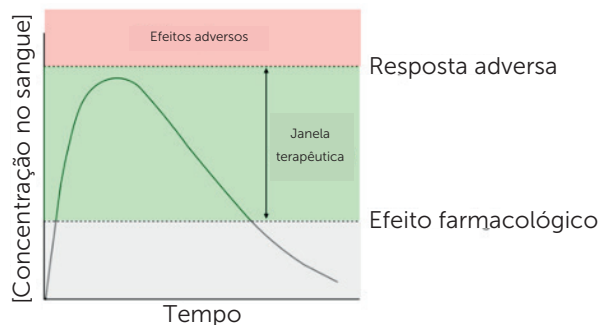


Atenção

Note que EC_{50} e ED_{50} **não** são sinônimos. Está clara a diferença entre esses fatores?

Com esses dados, podemos determinar a **janela terapêutica**. Ela é a faixa de concentrações (doses) de um fármaco que produz a resposta desejada e é seguro para o uso, sem o desenvolvimento de efeitos adversos inaceitáveis (tóxicos). O aumento da dose, como no caso de João, não pode ser feito indiscriminadamente. Alguns fármacos têm uma janela terapêutica pequena e requerem o monitoramento constante dos níveis no sangue para que a dose não atinja um nível tóxico. Vejamos a representação da janela terapêutica no gráfico a seguir (discutiremos outros detalhes do gráfico na próxima seção):

Figura 1.7 | Curva dose-resposta



Fonte: elaborada pelo autor.

A janela terapêutica pode ser estimada pelo **índice terapêutico** (ou relação terapêutica), que é a razão entre a dose do fármaco que produz uma resposta tóxica, (TD_{50}) pela dose que produz o efeito terapêutico desejado (ED_{50}) em 50% da população. Pode ser expressa matematicamente por:

$$\text{Índice_terapêutico}(IT) = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

Um valor elevado de IT indica uma janela terapêutica grande (larga), enquanto um IT pequeno representa uma janela terapêutica pequena (estreita).

Avançando na prática

Tremor acentuado nos últimos anos

Descrição da situação-problema

Em outro consultório do hospital, Rita, uma senhora de 65 anos, relatou à sua médica que seus tremores nas mãos pioraram consideravelmente nos últimos dois anos. Estes são notados quando suas mãos estão em repouso e não quando ela está realizando alguma atividade. Ela também percebeu que as vezes seu braço fica "endurecido". A médica diagnostica Rita com um estágio inicial da doença de Parkinson e prescreve dicloridrato de pramipexol. Ela explicou que a dose inicial seria baixa e pediu que Rita retornasse após algumas semanas. Na nova consulta, a médica notou que os tremores não haviam reduzido como o esperado e decidiu aumentar a dose do medicamento.

Resolução da situação-problema

O medicamento dicloridrato de pramipexol age como agonista de quatro

receptores (chamado D_{25} , D_{2L} , D_3 e D_4), mimetizando ou imitando a ação da dopamina (agonista endógeno). O efeito esperado deste fármaco é aliviar as disfunções motoras exibidas pelos pacientes parkinsonianos por estimular tais receptores, como no caso de Rita. Entretanto, como doses pequenas, iniciais no tratamento não se mostraram efetivas, aumentou-se a dose da medicação, explicando como pode ser feita a análise da eficácia da droga. Pois, dependendo do receptor em que o medicamento pramipexol está ligado, ele pode ser classificado como agonista integral ou parcial. Se analisarmos a eficácia, podemos ter a ligação ao receptor em 130% (**superagonista**, pois sua eficácia é maior que 100%), ainda a ação pode ser menor, por volta de 70 e 42%. Assim, conforme necessidade médica, o aumento da dose faz que mais receptores estejam ligados ao fármaco, contribuindo para o efeito farmacológico, melhorando a situação clínica de Rita.



Faça você mesmo

Agora que você aprendeu um pouco sobre agonistas e antagonistas, descreva um exemplo de agonista e seu antagonista sobre um mesmo tipo ou subtipo de receptor. Exemplifique esta ação em um determinado órgão do organismo humano.

Faça valer a pena!

1. A interação dos fármacos com seus receptores é essencial para se observar os efeitos da grande maioria dos fármacos de importância clínica. Esta interação pode ocorrer por diferentes formas. Fármacos podem ser classificados com base nos efeitos que exercem sobre seus receptores e considerados agonistas e antagonistas.

Dos itens a seguir, o que ocorreria com a ligação de um antagonista ao receptor e não um agonista?

- a) Fechamento de canal iônico.
- b) Inibição enzimática.
- c) Bloqueio de mediadores endógenos.
- d) Modulação de canal iônico.
- e) Transcrição de DNA.

2. As curvas dose-resposta são usadas para se determinar o efeito das doses (ou concentrações) do fármaco sobre a resposta farmacológica, seja num indivíduo ou numa população. Dois tipos de curvas são usadas na farmacologia: graduada e quantal.

Em qual dos casos a seguir uma curva dose-resposta graduada poderia ser construída?

- a) Prevenção de convulsões.
- b) Prevenção de arritmias.
- c) Redução da mortalidade.
- d) Redução de febre.
- e) Prevenção de sarampo.

3. Antagonistas são fármacos que previnem a ativação ou inativação do receptor por um agonista (endógeno ou outro fármaco). Eles podem ser divididos em antagonistas de receptores ou sem receptor. Os de receptores, por sua vez, podem ser subdivididos em competitivo e não competitivo.

Complete as lacunas: Antagonista competitivo afeta a _____ do agonista, enquanto antagonista não-competitivo afeta a _____ do agonista.

- a) Velocidade, eficácia.
- b) Velocidade, duração.
- c) Eficácia, potência.
- d) Potência, eficácia.
- e) Duração, velocidade.

Seção 1.2

Farmacocinética e concentração plasmática da droga (I)

Diálogo aberto

João teve uma melhora considerável e não relatou mais as dores abdominais. Com um estilo de vida diferente, tem se preocupado mais com sua saúde e pratica exercícios físicos leves todos os dias. Alguns meses após sua última consulta, João retornou ao médico relatando novamente dores na garganta, mas que se irradiavam para o ouvido. Ele notou que a dor era um pouco diferente da queimação que sentiu anteriormente, além de ter apresentado febre, dificuldade para engolir alimentos sólidos e cansaço.

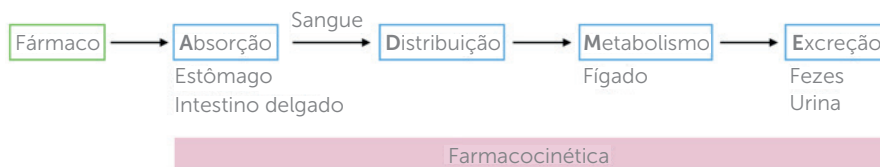
O médico notou que as amígdalas de João estavam inflamadas e a garganta estava congestionada. O exame indicou a presença de uma infecção bacteriana na garganta e prescreveu um antibiótico injetável. João contou que teve muitas dores de garganta quando era pequeno e que necessitava de tratamento frequente com injeções de antibiótico, e isto o deixou com aversão às agulhas. Além disso, ele tinha uma viagem agendada para o dia seguinte para o exterior e imaginou que as regras para venda e aplicação de medicamentos fossem diferentes. Ele questionou o médico sobre a existência de algum outro tratamento disponível, levando em conta a referida situação. O médico, então, prescreveu um tratamento por via oral com amoxicilina e clavulanato de potássio (medicamento genérico). Tanto seu médico quanto o farmacêutico, enfatizaram a importância do tratamento adequado.

Por que alguns fármacos são administrados por via oral enquanto outros são injetáveis? O que determina a escolha da via de administração dos fármacos? Por que o médico prescreveu um medicamento genérico? Os conteúdos abordados no item Não pode faltar, fornecerão as informações e os conceitos necessários para que você possa responder essas perguntas. Veremos as barreiras no organismo que devem ser vencidas para que o fármaco chegue no seu alvo e como isto influencia na escolha da via de administração.

Não pode faltar

Para que o efeito farmacológico de um fármaco seja observado, ele precisa chegar ao seu sítio de ação em concentrações suficientes para exercer sua ação. De maneira geral, ele está sujeito a quatro processos no organismo que podem afetar sua concentração e que são objeto de estudo da **Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e excreção**, comumente abreviados como “ADME” (representados na figura a seguir). Nesta seção, focaremos na absorção e concentração plasmática das drogas.

Figura 1.8 | Generalização dos processos que ocorrem com uma droga no organismo

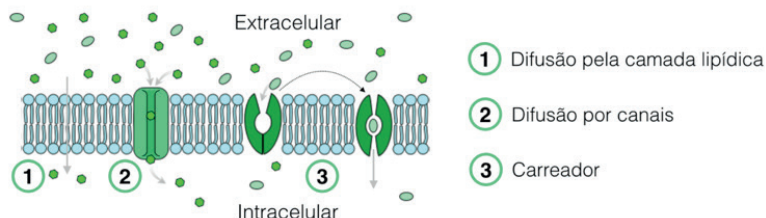


Fonte: elaborada pelo autor.

Absorção dos fármacos

A absorção pode ser definida como a passagem da droga de seu sítio de administração para a corrente sanguínea. Muitos fármacos são administrados em locais diferentes de onde exercerão seus efeitos e o sangue é o “veículo” usado para levá-los ao lugar no qual são necessários. No nosso exemplo, João ingeriu o comprimido prescrito e o antibiótico precisa chegar até o local da infecção, antes passando pelo estômago e sendo absorvido no intestino. Entretanto, o organismo dispõe de barreiras que dificultam a entrada/saída e o movimento de substâncias estranhas no corpo e que devem ser vencidas pelo fármaco. Uma dessas barreiras são as membranas celulares e as diferentes formas que um fármaco pode atravessá-la (dependendo de suas propriedades físico-químicas) estão representadas na figura a seguir.

Figura 1.9 | Tipos de transporte de fármacos pelas membranas



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Scheme_facilitated_diffusion_in_cell_membrane-en.svg>. Acesso em: 28 jun. 2016.

A **difusão pela camada lipídica** é observada com moléculas pequenas não polares (por exemplo, hormônios esteroides) que atravessam a membrana livremente. Nesta situação, não há gasto de energia e tal fenômeno é denominado **difusão passiva**, pois ocorre a favor do gradiente de concentração (de um meio com alta concentração para outro com menor concentração). É importante ressaltar que moléculas com carga elétrica têm menos chances de atravessar a membrana por difusão e deve-se levar em conta o pH do ambiente (por exemplo, pH ácido do estômago) e a constante de dissociação de ácido (pK_a) do fármaco, para estimar a proporção do fármaco que estará na forma iônica.

A grande maioria dos fármacos, usados na terapêutica, não pode atravessar as membranas por difusão passiva. Alternativamente, compostos hidrossolúveis pequenos ou que apresentam carga elétrica, podem atravessar a membrana por **difusão por canais**. Fármacos maiores e polares, geralmente, necessitam de **carregadores** específicos para o transporte, que resulta na mudança da conformação da proteína com gasto de energia (**transporte ativo**) ou sem (**difusão facilitada**). Outro tipo de transporte para moléculas grandes é por **pinocitose**, em que a membrana sofre uma envaginação e a vesícula contendo o fármaco e outros componentes extracelulares é liberada no citoplasma.

Além da membrana plasmática, o fármaco deve resistir às diferentes condições impostas pelo organismo, como variações do pH, presença de muco, alterações na estrutura química provocada pela microbiota, entre outros. Por isso, muitos fármacos não são absorvidos completamente, fato este que pode resultar em uma baixa eficácia. Na Farmacologia, utilizamos o termo **biodisponibilidade** para se referir à fração do fármaco que foi absorvida (atinge a circulação intacto) em relação à quantidade administrada.



Reflita

Pense em alguns exemplos de fármacos que são administrados por uma via, mas exercem seus efeitos em um órgão ou tecido distante do local de administração. Qual seria o caminho percorrido por estes fármacos no organismo? Quais barreiras (fisiológica, química etc.) eles devem enfrentar para chegar ao alvo em uma concentração suficiente para exercer o efeito farmacológico?



Pesquise mais

O organismo também tem proteínas carreadoras que fazem o efluxo de compostos xenobióticos, como a glicoproteína P. A atividade desta proteína pode ter grande influência no tratamento farmacológico e

está associada à multirresistência aos fármacos.

AZEREDO, F. J.; UCHÔA, F. de T. COSTA, T. D. Papel da Glicoproteína-P na farmacocinética e nas interações. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 4, p. 321-326, 2009. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_321a326_papel_glicoproteina_p_206_90-4.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2016.

Vias de administração dos fármacos

Fármacos entram no organismo através de uma via específica escolhida levando em conta as suas propriedades, a capacidade de atravessar as barreiras impostas pelo corpo, a necessidade de um efeito local ou sistêmico e a redução de efeitos adversos sistêmicos. Um resumo das vantagens e desvantagens das diversas vias de administração usadas na terapêutica é apresentado a seguir.

Tabela 1.1 | Vantagens e desvantagens das diferentes vias de administração de fármacos

Via de administração	Vantagens	Desvantagens
Enteral		Fármacos expostos a variações de pH (de ácido a básico) que podem afetar sua estabilidade e absorção.
Oral	É a mais simples das vias, mais econômica e possibilita a autoadministração, com menor possibilidade de resultar em infecções sistêmicas.	Absorção de alguns fármacos pode ser limitada.
Sublingual		Sujeitos ao metabolismo de primeira passagem (pode inativar o fármaco) antes de atingir a circulação sistêmica.
Retal		O sabor de alguns fármacos pode ser um problema para administração na cavidade bucal.
Membrana mucosa		
Ocular	Rápida absorção (pela vascularização do tecido) e conveniente para o paciente. Também apresenta uma baixa incidência de infecção. Não está sujeita ao metabolismo de primeira passagem.	Alguns fármacos podem irritar a membrana mucosa, enquanto poucos são usados por estas vias.
Pulmonar		
Nasal		
Urinário		
Trato reprodutor		

Parenteral	Subcutânea	O tempo para início da ação varia conforme a vascularização do tecido, mas normalmente é rápido (indicado em situações de emergência). Permite o controle na administração do fármaco. Via intravenosa pode ser usada para moléculas grandes (como proteínas).	Quantidade de fármaco que pode ser administrada varia conforme a via. Maior risco de infecção. Frequentemente, precisa ser administrada por um profissional, podendo resultar em problemas com toxicidade.
	Intramuscular		
	Intravenosa		
	Intratecal		
	Intravítreal		
Transdérmica		Simple e conveniente para o paciente. Usada para fármacos que necessitam administração lenta e contínua. Não apresenta riscos de infecção.	Pode ser usada apenas para um grupo limitado de fármacos com alta lipofilicidade. Normalmente, o custo do medicamento é mais elevado.

Fonte: elaborada pelo autor.



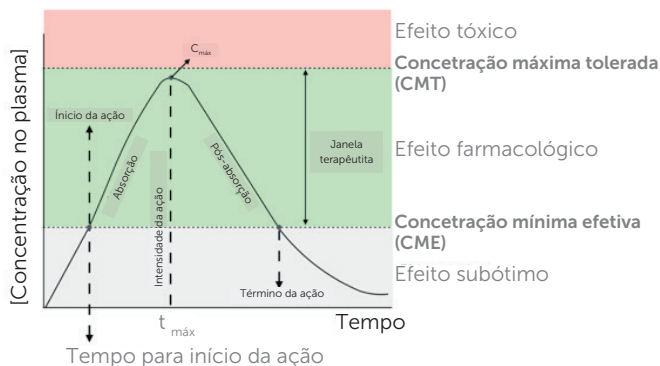
Exemplificando

Alguns fármacos podem ser usados por mais de uma via de administração, como os anticoncepcionais a base de estrogênio, que podem ser administrados como pílula oral, injetável (com duração de um mês), adesivo transdérmico (deve ser trocado semanalmente), anel vaginal (mantido por três semanas) e implante subdérmico.

Concentração plasmática das drogas

Como mencionado anteriormente, os fármacos precisam estar presentes em concentrações suficientes no seu sítio de ação para resultar no efeito farmacológico esperado. Existe uma relação direta entre a concentração do fármaco no sítio de ação e no plasma. Podemos, então, usar curvas de concentração do fármaco no plasma ao longo tempo como uma medida indireta da concentração do fármaco disponível no seu sítio de ação. Já vimos este gráfico na seção anterior, mas vamos incluir algumas informações novas. Veremos também que a curva varia conforme a via de administração do fármaco.

Figura 1.10 | Curva de concentração plasmática



Fonte: elaborada pelo autor.

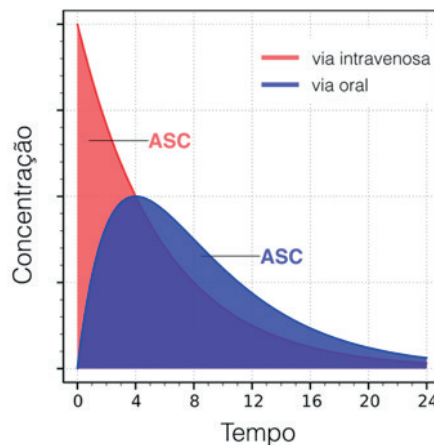
A porção ascendente da curva representa a fase de absorção, enquanto a descendente envolve os processos de **pós-absorção**, que discutiremos na próxima seção. Você já deve ter reparado que alguns fármacos têm ação rápida, enquanto outros demoram mais para fazer efeito. O **início da ação** só é observado quando a concentração do fármaco atinge a **concentração mínima efetiva (CME)**, que reflete a concentração mínima do fármaco no sítio de ação, e que resulta no efeito farmacológico. No caso de antibióticos, podemos falar em **concentração mínima inibitória (CMI)**, que indica a concentração mínima no plasma, necessária para matar ou inibir o crescimento de microrganismos.

Os fármacos também têm uma **concentração máxima tolerada (CMT)**, chamada de concentração tóxica mínima. Como vimos na seção anterior, acima do CMT observamos os efeitos tóxicos ou indesejáveis do fármaco. O pico do gráfico (C_{max}) representa a concentração máxima do fármaco no plasma em um determinado tempo (t_{max}) e depende da dose administrada, da absorção e dos processos de pós-absorção. Usualmente, este pico de concentração é relacionado à **intensidade da ação** farmacológica.

O tempo em que a concentração do fármaco é mantida acima da CME (e, obviamente, queremos mantê-la abaixo da CMT) determina a **duração** do efeito. A velocidade de absorção pode afetar tanto C_{max} , quanto a duração da ação. Por exemplo, comparando dois fármacos com as mesmas propriedades, mas com taxas de absorção diferentes (A – alta, B – baixa). O fármaco A é absorvido rapidamente e atinge uma maior C_{max} antes que os eventos de pós-absorção afetem a concentração plasmática significativamente. No caso do fármaco B, a absorção é mais lenta e resulta numa C_{max} menor que do fármaco A. Apesar disso, a concentração plasmática do fármaco B é prolongada, pois as fases de absorção e pós-absorção ocorrerão simultaneamente.

Toda a **área sob a curva (ASC)** representa a quantidade total do fármaco, que alcança a circulação sistêmica após a administração e é um importante parâmetro usado para determinar a biodisponibilidade. Usualmente, esta é calculada como a razão da ASC do fármaco administrado por uma via específica pela ASC do mesmo fármaco administrado por via intravenosa (**biodisponibilidade absoluta**). Isto porque os fármacos que são administrados diretamente na corrente sanguínea (via intravenosa) não estão sujeitos à absorção e sua biodisponibilidade é de 100% (quantidade que atinge a circulação é a mesma que a administrada). No gráfico a seguir, podemos ver que a curva de um fármaco administrado por esta via é diferente do que quando administrado por via oral. Se a ASC do fármaco administrado por via oral for a mesma da ASC por via intravenosa, a biodisponibilidade por via oral será 100%. A diferença é que a via oral exige mais tempo para que a concentração máxima do fármaco no plasma seja atingida, enquanto na intravenosa isto é imediato.

Figura 1.11 | Curva de concentração plasmática



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AUC_IVPO.svg>. Acesso em: 29 jun. 2016.



Assimile

Para que o efeito farmacológico seja observado, a concentração do fármaco deve ser superior à **concentração mínima efetiva**, mas inferior à **concentração máxima tolerada**, o que corresponde à faixa de concentração denominada **janela terapêutica**.

Algumas maneiras de modificar a biodisponibilidade de um fármaco são alterar a via de administração ou aumentar a dose de fármacos administrados por vias não-intravenosas, por exemplo, para garantir que uma maior quantidade de fármaco atinja a circulação sistêmica. A vascularização do órgão também é um

outro fator que pode afetar a absorção, já que uma maior circulação sanguínea faz que o fármaco seja removido do local de absorção mais rapidamente, mantendo o gradiente de concentração. Esta opção não é tão comum, já que pode afetar outros processos fisiológicos. Além disso, a formulação pode ser desenvolvida de forma que altere a biodisponibilidade ou retarde a absorção do fármaco.



Pesquise mais

Além da interação entre fármacos, alguns nutrientes também podem afetar a farmacocinética deles, assim como alguns fármacos podem afetar o estado nutricional do paciente. Neste artigo, os autores fornecem alguns exemplos dessas interações e os efeitos observados.

LOMBARDO, M. ESERIAN, J. K. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica. **Infarma**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 188-192, set. 2014. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v26.e3.a2014.pp188-192>>. Acesso em: 29 out. 206.

Biodisponibilidade e bioequivalência

Sabemos que fármacos não são administrados isoladamente, mas, como parte de um medicamento. Em 1999, foi aprovada no Brasil, a “Lei dos Genéricos” (Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999) visando facilitar o acesso da população a medicamentos e estimular a concorrência nacional. **Medicamento genérico** é aquele semelhante a um **medicamento de referência** (produto inovador), normalmente produzido quando a patente ou qualquer propriedade intelectual tenha perdido sua validade. Tal medicamento precisa ser intercambiável com o produto inovador, isto é, ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas. Ele apresenta a mesma forma farmacêutica e composição do medicamento de referência, além da biodisponibilidade semelhante, o que garante a **bioequivalência desses medicamentos**.

A biodisponibilidade do medicamento genérico é determinada pela sua ASC em relação à ASC do medicamento de referência (chamada de **biodisponibilidade relativa**). Não deve haver diferença significativa entre $C_{máx}$ $t_{máx}$ e ASC (valores devem estar entre 80 e 125% em relação ao medicamento de referência).

Ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas

Após absorção, muitos fármacos se ligam a proteínas presentes na corrente sanguínea (**fármaco ligado**). Alguns exemplos de proteínas plasmáticas são albumina, β -globulina e glicoproteína ácida. Na realidade, a porção de **fármaco livre** (que é farmacologicamente ativa) no plasma pode ser muito pequena em relação

à quantidade absorvida. A quantidade de fármaco que se encontra ligada depende de três fatores principais: (1) concentração do fármaco livre, (2) afinidade do fármaco pelos seus sítios de ligação das proteínas, e (3) a concentração plasmática da proteína. Também é possível que haja competição entre fármacos para ligação com a proteína plasmática, resultando em interações medicamentosas, apesar de não ser tão comum. Por exemplo, dois fármacos (A e B) que competem pela ligação com a albumina. Se o fármaco B reduz a ligação de A à albumina, a concentração plasmática de A livre aumentará, o que pode resultar em efeitos indesejáveis/tóxicos. É importante notar que, apesar da interação ser muito semelhante ao que discutimos na seção passada entre fármacos e receptores, a ligação às proteínas plasmáticas não é específica, isto é, uma mesma proteína pode se ligar a uma diversidade de fármacos.

Sem medo de errar

O médico explicou a João que seria possível fazer o tratamento com antibiótico por via oral, não sendo necessária a administração por via injetável. Como aprendemos nesta seção, a escolha da via depende das propriedades do fármaco, assim como a situação do paciente. Se João tivesse uma infecção bacteriana mais séria (como uma septicemia, por exemplo), a via intravenosa seria recomendada, pois esta garante uma ação mais rápida do fármaco e um melhor controle da dose. Por outro lado, a via oral tem suas vantagens, como o fácil uso e sem supervisão médica. Levando em conta as situações relatadas por João e a existência de diferentes formulações do antibiótico, o médico decide pelo uso de comprimido por via oral, garantindo, assim, que o paciente aceite o tratamento.

Outro fato que deixou João curioso foi a prescrição do medicamento genérico. Ele já tinha visto várias caixas desses medicamentos na farmácia, mas não perguntou do que se tratava. A farmacêutica de plantão, então, fez uma breve explicação sobre biodisponibilidade e bioequivalência. Como vimos nesta seção, o medicamento genérico tem a mesma composição e forma farmacêutica do medicamento de referência, o que garante que eles sejam intercambiáveis.



Atenção

O medicamento genérico é bioequivalente ao medicamento de referência (ou inovador). Alguns medicamentos podem ter o mesmo princípio ativo, mas diferir na composição de outros componentes e na forma farmacêutica, por exemplo, o que não garante a intercambialidade. Nesses casos, são chamados de **medicamentos similares**.

Avançando na prática

O desmaio de Júlia

Descrição da situação-problema

Júlia é uma garotinha de seis anos que adora fazer compras com sua mãe. Esta semana, ela desmaiou no supermercado e precisou ser atendida pelo serviço de emergência. Quando os médicos chegaram, ela já estava consciente, mas visivelmente confusa e desorientada. Sua mãe estava muito nervosa, o que atraiu a atenção de muitas pessoas que se aglomeraram em volta delas. Quando questionada, ela informou que Júlia passou mal duas vezes, uma há vinte minutos e outra um pouco antes da chegada da ambulância. Foi a primeira vez que isto aconteceu e a garotinha não teve nenhuma reclamação de problemas de saúde nos últimos meses.

Resolução da situação-problema

Ao levar a garotinha para o pronto-socorro, notou-se que Júlia estava tendo crises convulsivas, e durante a consulta, os médicos observaram que estava iniciando outra convulsão e fizeram uso de diazepam (usado para tratar convulsão) por via intravenosa. Como vimos nesta seção, a via intravenosa garante uma ação rápida do fármaco em casos de emergência. Para Júlia, a via oral não seria indicada, pois a absorção do fármaco seria mais lenta, além da administração do comprimido não ser possível durante uma convulsão. Alternativamente, os médicos poderiam ter usado um supositório de diazepam. Este fármaco tem alta lipofilicidade e seria rapidamente absorvido quando administrado por via retal.



Faça você mesmo

Procure alguns exemplos de fármacos que podem ser administrados por diferentes vias. Quais fatores podem afetar a absorção e biodisponibilidade deles? Que alternativa ou via de administração foi usada pela indústria farmacêutica para contornar tais fatores? Por exemplo, um fármaco que seja absorvido lentamente pode ser administrado por via oral em um comprimido de liberação controlada.

Faça valer a pena!

1. Duas áreas de estudo importantes na Farmacologia são a Farmacodinâmica (ações dos fármacos no organismo) e a Farmacocinética (ações do organismo sobre os fármacos). A farmacocinética pode ser dividida em quatro processos (fármacos administrados por via intravenosa

estão sujeitos a apenas três).

De maneira geral, os quatro processos a que um fármaco está sujeito no organismo e que são objeto de estudo da farmacocinética são:

- a) Estômago, fígado, rins e pulmões.
- b) Receptores, canais iônicos, proteínas transportadoras e enzimas.
- c) Administração, absorção, metabolismo e eliminação.
- d) Absorção, distribuição, metabolismo e excreção.
- e) Administração, absorção, biodisponibilidade e bioequivalência.

2. A absorção é a passagem da droga de seu sítio de administração para a corrente sanguínea. A administração dos fármacos, muitas vezes, ocorre em locais diferentes de onde eles exercerão seus efeitos farmacológicos. Os fármacos administrados por via intravenosa não estão sujeitos à absorção.

A maioria dos fármacos tem uma massa molecular entre 100 e 1000. Moléculas grandes (como proteínas) devem ser administradas:

- a) Por via oral para que a absorção não seja tão rápida.
- b) Por via retal para prevenir irritação do trato gastrointestinal e dos vasos sanguíneos.
- c) Diretamente no local onde exercerá seu efeito.
- d) Deve ser administrado com agentes tampões para evitar que as células se rompam.
- e) Não é possível administrar moléculas grandes.

3. Analise as afirmativas a seguir e identifique qual das alternativas está correta.

I. A concentração máxima (C_{max}) é usada para calcular a biodisponibilidade do fármaco.

II. Biodisponibilidade é a medida da fração que alcança a circulação sistêmica tendo a via oral como referência.

III. O efeito terapêutico só pode ser exercido pela fração de fármaco livre no plasma.

IV. Albumina é uma proteína plasmática que tem baixa especificidade e pode se ligar a vários fármacos.

- a) I e II.
- b) I e III.

- c) Apenas a III.
- d) III e IV.
- e) Nenhuma das alternativas.

Seção 1.3

Farmacocinética e concentração plasmática da droga (II)

Diálogo aberto

João passou alguns meses sem reclamar de problemas da saúde e tem se sentido bem mais disposto. Seu médico requisitou um exame de sangue completo para acompanhamento e notou que houve um aumento do nível de colesterol. Apesar de João ter restringido o consumo de bebidas alcoólicas e não exagerar mais na alimentação, tem histórico familiar de doenças cardiovasculares.

Após alguns dias, João passou mal durante uma reunião de trabalho, com um forte aperto no tórax. A dor se intensificou rapidamente e irradiou para o braço esquerdo. Seus colegas ligaram para o serviço de emergência e ele foi encaminhado para o pronto-socorro mais próximo. Após a avaliação, constatou-se que se tratava de um infarto do miocárdio e iniciaram terapia com ativador do plasminogênio de tipo tecidual (agente trombolítico) e heparina (anticoagulante). Ambos os medicamentos têm baixos índices terapêuticos e a administração inadequada pode causar hemorragia e até morte, o que exige um monitoramento constante. Os sintomas melhoraram após algumas horas, mas o internamento foi exigido por mais alguns dias.

João recebeu alta e o médico lhe prescreveu varfarina (anticoagulante) por via oral. Na sua consulta para acompanhamento, ele informou ao médico que, em uma de suas viagens, ingeriu por acidente alguns comprimidos de metronidazol e questionou se isto poderia causar algum problema em sua saúde. O médico informou que o metronidazol poderia aumentar os níveis de varfarina e afetar seu tratamento, oferecendo risco de hemorragia. Por que isto pode acontecer? Que tipo de interação ocorre entre esses fármacos? O que acontece com os fármacos no organismo após a absorção? Como é determinado o regime para administração do fármaco?

Os conteúdos abordados no item Não pode faltar, fornecerão as informações e os conceitos necessários para que você possa responder essas perguntas. Veremos os processos que ocorrem no organismo após a absorção dos fármacos e os fatores que podem afetá-los, além de possíveis interações que possivelmente ocorrem entre fármacos.

Não pode faltar

Na seção passada, demos início ao nosso estudo da Farmacocinética e aprendemos sobre a absorção dos fármacos. Agora, veremos como ocorrem os processos de pós-absorção, isto é, a distribuição, o metabolismo (ou biotransformação) e a excreção.



Vocabulário

Depuração (ou *clearance*): é a taxa de remoção do fármaco do sangue quando este passa pelo fígado pelos rins. É expressa em termos de volume de sangue que contém o fármaco por unidade de tempo (por exemplo, mL/min).

Metabolismo de primeira passagem (ou eliminação pré-sistêmica): é o fenômeno que resulta no metabolismo do fármaco pelo fígado ou enzimas no trato gastrointestinal antes de atingir a circulação sistêmica. Isto pode afetar significativamente a biodisponibilidade do fármaco.

Metabólito: qualquer intermediário ou produto resultante do metabolismo do fármaco.

Meia-vida (ou meia-vida de eliminação, $t_{1/2}$): é o tempo necessário para reduzir a concentração plasmática ou a quantidade do fármaco no organismo pela metade.

Distribuição dos fármacos no organismo

Para atingir seu alvo, os fármacos são distribuídos pelo organismo através do sistema circulatório (o sistema linfático tem uma contribuição pequena neste processo). Dessa forma, a concentração dos fármacos em órgãos e tecidos que tenham um fluxo sanguíneo alto (como cérebro, rins e fígado) aumenta rapidamente após a absorção. Um importante conceito é o de **volume de distribuição (V_d)**, definido como o volume de líquido que seria necessário para conter a dose do fármaco (Q) em uma concentração igual à plasmática (C_p). Matematicamente, temos:

$$V_d = Q / C_p$$

Fármacos que são retidos no plasma têm um V_d baixo, enquanto aqueles que são distribuídos mais amplamente, têm um V_d elevado. Em alguns casos,

a distribuição é tão acentuada que o V_d é superior ao volume total de água no organismo (usualmente, varia de 50 a 70% do peso corporal), indicando uma concentração plasmática muito pequena. Vale ressaltar que a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas pode limitar sua distribuição pelo organismo já que, geralmente, somente a forma livre pode se difundir pelas membranas, resultando em um baixo V_d .



Exemplificando

Considere dois fármacos hipotéticos: A e B. O fármaco A é retido principalmente no sistema vascular ($C_p = 20 \text{ mg/L}$), enquanto o B se distribui para outros tecidos ($C_p = 2 \text{ mg/L}$). Se ambos forem administrados em uma dose de 10 mg, o volume de distribuição do fármaco A será 500 mL, enquanto o do fármaco B será de 5000 mL. Se a potência dos fármacos for igual, o fármaco B precisará ser administrado em uma dose inicial maior que o fármaco A para que a concentração plasmática atinja níveis terapêuticos.

Considere que um fármaco seja administrado ao paciente por via intravenosa. No início, sua concentração será elevada na circulação. Com o passar do tempo, a concentração é reduzida rapidamente por causa da distribuição pelo organismo, havendo aumento da concentração em tecidos altamente vascularizados, seguida dos músculos e, finalmente, do tecido adiposo. Os fármacos ainda, podem interagir com componentes dos tecidos, dependendo de suas propriedades. Note que o tecido adiposo é o que tem menor vascularização e as concentrações observadas são menores que em músculos, mas apresenta a maior capacidade de captar e reter fármacos.



Reflita

Certos fatores podem afetar a distribuição dos fármacos, como a idade do paciente. Reflita sobre as seguintes afirmações:

- Um paciente idoso tem menor capacidade de captação do fármaco nos músculos que um paciente jovem.
- Um atleta tem uma captação muscular mais elevada.
- Um paciente obeso tem maior capacidade de captação de fármacos lipossolúveis.

Metabolismo dos fármacos

O processo de metabolismo (ou biotransformação) envolve reações que transformam a estrutura química original dos fármacos, tornando-a mais hidrossolúvel para facilitar sua eliminação do organismo. O metabolismo pode resultar em metabólitos ativos, inativos ou tóxicos. Embora este fenômeno ocorra principalmente no fígado, as enzimas responsáveis pelo metabolismo também são encontradas na parede do trato gastrointestinal, nos pulmões, na pele e nos rins. Comumente, as reações metabólicas são divididas em fase I e II:

- **Reações de fase I:** resultam na modificação de um grupo funcional polar (pela adição ou exposição). Uma das vias mais comuns é pela ação de enzimas do sistema do citocromo P450 microsomal (também conhecido como CYP). São reações de *oxidação*, *hidrólise* e *redução*. Alguns fármacos são administrados na forma inativa (pró-fármaco) e são comumente ativados no organismo por reações de fase I. É importante ressaltar que em alguns livros, a reação de hidrólise é classificada como de fase II.
- **Reações de fase II:** também conhecidas como reações de conjugação, pois há a adição de um outro grupo funcional polar. Exemplos de grupos adicionados são: *glicuronato*, *sulfato*, *glutathione* e *acetato*. A grande maioria dos compostos conjugados é inativa.



Assimile

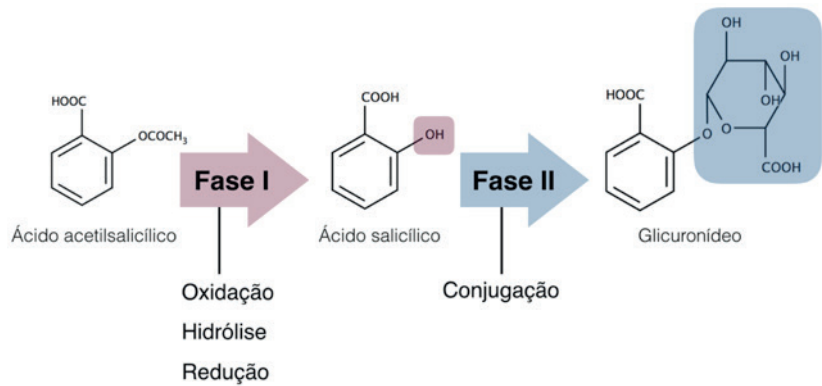
Apesar da terminologia “fase I” e “fase II” passar uma ideia de reações sequenciais, é importante notar que as reações são independentes. Em alguns casos, as enzimas que promovem as reações de fase I, competem pelos mesmos substratos das reações de fase II. Em outros, as reações de fase I podem preceder as de fase II.



Exemplificando

Neste exemplo, temos o metabolismo do ácido acetilsalicílico, em que a reação de fase I (hidrólise) é seguida pela conjugação.

Figura 1.12 | Metabolismo do ácido acetilsalicílico



Fonte: elaborada pelo autor.

Diversos fatores podem afetar o metabolismo dos fármacos, por exemplo:

- **Dose:** as reações metabólicas são usualmente de **primeira ordem**, isto é, se a concentração do fármaco aumenta, a velocidade da reação aumenta proporcionalmente.
- **Via de administração:** se o fármaco for metabolizado extensivamente pelo fígado, a administração por via oral poderá não ser indicada (metabolismo de primeira passagem).
- **Variações fisiopatológicas individuais:** as taxas metabólicas podem ser afetadas pela idade, pelo sexo, pelo peso corporal, pelos fatores genéticos, pelo estado de saúde e pelo estilo de vida do paciente (incluindo a dieta).
- **Indução ou inibição de enzimas:** o uso concomitante de certos fármacos, poluentes ambientais, substâncias químicas industriais e alguns alimentos pode aumentar ou diminuir o metabolismo de outros compostos por induzir ou inibir as enzimas responsáveis por estas reações. Isto pode afetar consideravelmente a concentração plasmática do fármaco que teve sua biotransformação afetada.



Pesquise mais

Sucos de frutas são comumente usados como veículo para administração de medicamentos. Neste artigo, são apresentados vários exemplos da literatura que mostram possíveis interações entre os compostos das frutas e os fármacos e que podem resultar na alteração das concentrações plasmáticas.

SALVI, R. M. et al. Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 3, n. 1, p. 22-28, jan./jun. 2010. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/viewFile/6380/5914>>. Acesso em: 6 jul. 2016.

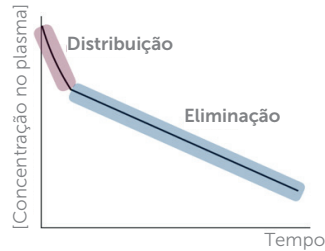
Excreção dos fármacos

A principal via de excreção é a renal, apesar de alguns fármacos também serem excretados pelo fígado (via bile). Em algumas situações, os fármacos podem ser eliminados pelas vias respiratória, dérmica e fezes (quando a absorção é incompleta).

- **Excreção renal:** os rins são continuamente expostos aos compostos xenobióticos, pois aproximadamente 25% do fluxo total de sangue passa por estes órgãos. Os fármacos estão sujeitos ao mesmo processo de filtração do sangue e isto pode ser afetado pela ligação às proteínas plasmáticas, pelo fluxo sanguíneo e pela função renal. O transporte do fármaco no túbulo proximal pode ocorrer por difusão passiva, difusão facilitada ou transporte ativo.
- **Excreção biliar:** fármacos também podem ser excretados na bile e o transporte é usualmente feito por transportadores. Em certos casos, é possível que haja reabsorção do fármaco (ou seus metabólitos) após a eliminação pela bile no intestino em um ciclo chamado **circulação entero-hepática**.

Uma curva de concentração plasmática pelo tempo após administração intravenosa, é tipicamente representada como a figura a seguir. Em um primeiro momento, a concentração diminui consideravelmente por causa da distribuição do fármaco pelos diversos tecidos e órgãos do corpo. Na sequência, ocorre uma redução mais lenta por causa da eliminação do fármaco por metabolismo e excreção. Ambas as fases exibem cinética de primeira ordem, isto é, são tipicamente representadas por uma linha reta no gráfico (lembre-se de que tais gráficos são usualmente representados em escala semilogarítmica).

Figura 1.13 | Curva típica de concentração plasmática de um fármaco administrado por via intravenosa



Fonte: elaborada pelo autor.

A taxa de eliminação do fármaco do organismo é comumente chamada de **depuração** (ou *clearance*) e pode ser calculada da seguinte maneira (lembrando que C_p é a concentração plasmática do fármaco):

$$\text{Depuração} = \frac{\text{Metabolismo} + \text{Excreção}}{C_p}$$

Com a depuração, há uma diminuição da concentração plasmática do fármaco e do tempo em que ele pode atuar sobre seu sítio de ação. Uma medida muito usada na Farmacologia é a de **meia-vida de eliminação** ($t_{1/2}$), pois ajuda a calcular a frequência de doses necessárias para manter a concentração do fármaco na janela terapêutica. Para fármacos, cuja depuração segue uma cinética de primeira ordem, a meia-vida pode ser calculada da seguinte maneira:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{\text{Depuração}}$$

Analisando esta equação é possível notar que alterações no volume de distribuição (por fatores discutidos anteriormente) ou na depuração também resultarão em mudanças na meia-vida do fármaco e, consequentemente, no tratamento farmacológico.

Como determinar a dosagem e a frequência com que um medicamento deve ser usado?

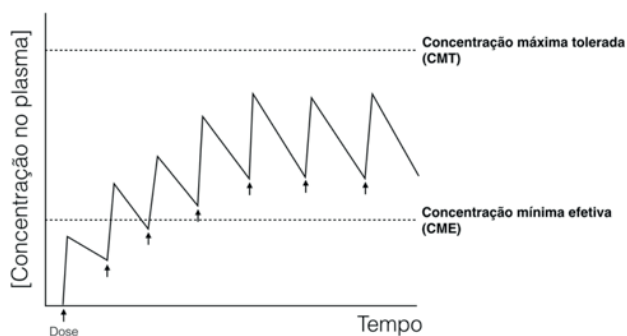
Muitos tratamentos farmacológicos requerem que o medicamento seja administrado por um certo período de tempo e em intervalos regulares. O objetivo disto é manter a concentração do fármaco em estado de equilíbrio dinâmico dentro da janela terapêutica, na qual as taxas de absorção (k_{interna}) sejam iguais às taxas de metabolismo e excreção (k_e). Se você lembrar da seção anterior

, o $C_{m\acute{a}x}$ é o ponto máximo de concentração plasmática em que estas taxas são iguais. A concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio (C_{ss}) pode ser calculada da seguinte maneira:

$$C_{ss} = \frac{\text{Biodisponibilidade} \times \text{Dose}}{\text{Intervalo} \times \text{Depuração}}$$

Na prática, o que acontece é um acúmulo do fármaco com doses sucessivas e há uma oscilação da concentração plasmática do fármaco, mostrado na seguinte figura. Note que as primeiras doses (indicadas por flechas no gráfico) são subterapêuticas, isto é, abaixo da CME. Isto ocorre porque são necessárias de quatro a cinco meias-vidas ($t_{1/2}$) para atingir o estado de equilíbrio, o que também ocorre quando são feitas modificações no tratamento. Se as doses de manutenção forem excessivas ou a frequência de administração do medicamento for muito alta, será possível atingir níveis tóxicos do fármaco, o que não é o objetivo do tratamento.

Figura 1.14 | Concentração plasmática do fármaco após múltiplas doses

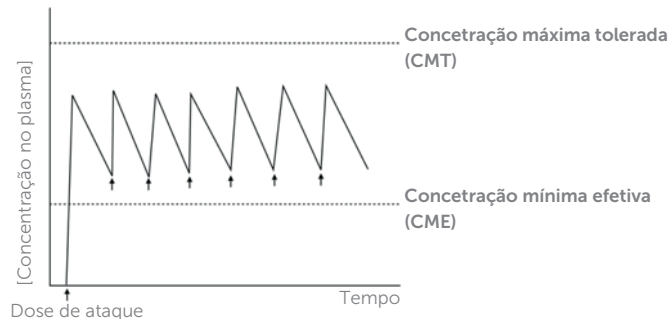


Fonte: elaborada pelo autor.

Em certos tratamentos, é feito o uso de uma **dose de ataque** para compensar o efeito da distribuição acentuada de alguns fármacos pelos diversos tecidos/órgãos, o que levaria a uma redução significativa da concentração plasmática. Isto garante que níveis terapêuticos sejam obtidos mais rapidamente (com uma ou duas doses) e normalmente utiliza-se de uma dose mais elevada do que seria utilizado pelo paciente. A dose de ataque pode ser calculada da seguinte maneira:

$$Dose_{ataque} = V_d \times C_{ss}$$

Figura 1.15 | Concentração plasmática do fármaco com dose de ataque



Fonte: elaborada pelo autor.

Quando a C_{ss} é atingida, faz-se uso de **doses de manutenção** para repor a quantidade do fármaco perdida por depuração. Dessa forma, temos:

$$Dose_{manutenção} = Depuração \times C_{ss}$$



Pesquise mais

Como vimos, diversos fatores podem alterar os parâmetros farmacocinéticos. Neste artigo, os autores mostram como variações interindividuais podem afetar o tratamento com cardiotônicos, uma classe de fármacos usada para o tratamento de insuficiência cardíaca.

SOUZA, F. C.; MARQUES, E. B.; SCARMELLO, C. B. V. Variações interindividuais na farmacocinética clínica de cardiotônicos. **Revista Brasileira de Cardiologia**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 213-220, maio/jun. 2013. Disponível em: <<http://www.rbconline.org.br/artigo/variacoes-interindividuais-na-farmacocinetica-clinica-de-cardiotonicos/>>. Acesso em: 5 jul. 2016.



Faça você mesmo

Agora que você aprendeu um pouco sobre receptores, pesquise e monte uma tabela que apresente os diferentes tipos (ou classes) de receptores a que os fármacos podem se ligar no organismo e inclua seus modos de ação e alguns exemplos de fármacos que atuam nestes receptores.

Sem medo de errar

Já sabemos que fármacos administrados pela via oral estão sujeitos ao processo de absorção. Nesta seção, vimos que eles são distribuídos pelos diferentes tecidos e órgãos, metabolizados e, por fim, excretados. Com as informações da farmacocinética, podemos determinar o tratamento de João. Para isso, usaremos alguns valores hipotéticos e determinaremos quais seriam as doses de ataque e manutenção.

Peso corporal = 90 kg

Volume de distribuição = 8 L

Biodisponibilidade = 0,93

Depuração = 0,192 L/h

Concentração plasmática em equilíbrio dinâmico (C_{ss}) = 1,01 mg/L

Dose de ataque:

$$Dose_{ataque} = V_d \times C_{ss} = 8L \times 1,01mg / L = 8,08mg$$

Dose de manutenção:

$$Dose_{manutenção} = Depuração \times C_{ss} = 0,192L / h \times 1,01mg / L = 0,194mg / h = 4,65mg / dia$$

Para determinar o intervalo das doses, usamos:

$$C_{ss} = \frac{Biodisponibilidade \times Dose}{Intervalo \times Depuração}$$

$$1,01mg / L = \frac{0,93 \times 5mg}{Intervalo \times 0,192L / h} = 24h$$

O tratamento de João consiste de 5 mg de varfarina a cada 24 horas. A varfarina age como um antagonista da vitamina K e é usada como anticoagulante. Podemos observar interações entre medicamentos que podem alterar a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica de um ou ambos os fármacos. No nosso exemplo, João ingeriu alguns comprimidos de metronidazol (antiprotzoário) por acidente. Este fármaco aumenta os níveis plasmáticos de varfarina por afetar seu metabolismo. Assim, uma concentração elevada de varfarina pode resultar em efeitos indesejáveis, como hemorragias.

Avançando na prática

Tratamento experimental com fármaco "XYX"

Descrição da situação-problema

Andressa, 40 anos, sofre há anos com enxaqueca. Seu médico já fez todos os exames possíveis e não consegue descobrir a causa da dor. Ele já prescreveu alguns medicamentos, mas as dores persistem. Recentemente, o especialista foi a um congresso onde apresentaram um novo fármaco (chamado "XYX") e Andressa aceitou participar do tratamento experimental.

Resolução da situação-problema

O tratamento consiste em ingerir 500 mg do fármaco a cada 12 h. Neste primeiro momento, o laboratório responsável está interessado em determinar os parâmetros farmacocinéticos do fármaco XYX. Você ficou responsável por calcular a meia-vida de eliminação e a concentração plasmática em equilíbrio, considerando os seguintes parâmetros:

Peso corporal = 60 kg

Biodisponibilidade (F) = 1

Volume de distribuição (V_d) = 0.4 L/kg

Depuração (*clearance*, CL) = 0.05 L/h/kg

Como o volume de distribuição e a depuração (CL) são apresentados em unidades por kg, precisamos transformar estes dois valores considerando o peso corporal de Andressa. Assim:

$$V_d = 0,4L / kg \times 60kg = 24L$$

$$CL = 0,05L / h / kg \times 60kg = 3L / h$$

Agora, podemos continuar com nossos cálculos normalmente. Para determinar a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), temos:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{\text{Depuração}} = \frac{0,693 \times 24L}{3L / h} = 5,5h$$

A concentração plasmática em equilíbrio dinâmico (C_{ss}) seria:

$$C_{ss} = \frac{\text{Biodisponibilidade} \times \text{Dose}}{\text{Intervalo} \times \text{Depuração}} = \frac{1 \times 500\text{mg}}{12\text{h} \times 3\text{L/h}} = 13,9\text{mg/L}$$

Faça valer a pena

1. O volume de distribuição (V_d) é definido como o volume de líquido necessário para conter a dose do fármaco em uma concentração similar à plasmática. Este parâmetro é importante na Farmacologia pois indica a distribuição do fármaco pelo organismo. As condições individuais dos pacientes podem afetar o volume de distribuição.

Um edema pode resultar no aumento do volume de distribuição de:

- a) Um fármaco aniônico.
- b) Um fármaco hidrofílico.
- c) Um fármaco hidrofóbico.
- d) Qualquer fármaco, pois edema sempre aumenta o V_d .
- e) Nenhum fármaco, pois edema sempre diminui o V_d .

2. Uma das maneiras de representar a curva de concentração plasmática por tempo é usando gráficos semilogarítmicos, nos quais a concentração é expressa em base logarítmica. Neste tipo de gráfico, a fase de eliminação é uma reta quando segue uma cinética de primeira ordem, o que é o caso da grande maioria dos fármacos.

Em relação à cinética de primeira ordem observada na eliminação de fármacos, pode-se afirmar:

- I. Uma quantidade constante do fármaco é eliminada por unidade de tempo.
- II. A depuração varia com a concentração plasmática.
- III. Os processos envolvidos na eliminação não são saturáveis.
- IV. O aumento da concentração do fármaco em duas vezes resulta no dobro de eliminação.

É correto o que se afirma em:

- a) I, II e III.
- b) I e III.
- c) II e IV.

- d) IV apenas.
- e) I, II, III e IV.

3. A depuração (ou *clearance*) representa a taxa de eliminação do fármaco do organismo, por metabolismo e excreção. Este processo diminui a concentração plasmática do fármaco e o tempo que ele estaria disponível no organismo para exercer seu efeito farmacológico. Um importante parâmetro usado na Farmacologia é a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).

Em relação à meia-vida dos fármacos, pode-se afirmar:

- I. Ela sempre aumenta quando a depuração (ou *clearance*) diminui.
- II. Ela é o tempo necessário para reduzir a concentração plasmática do fármaco pela metade.
- III. O conhecimento da meia-vida nos permite estimar o tempo necessário para atingir a concentração em estado de equilíbrio dinâmico (C_{ss}) após o início do tratamento farmacológico.
- IV. Para fármacos cuja eliminação segue uma cinética de primeira ordem, o aumento da concentração resultará no aumento da meia-vida.

É correto o que se afirma em:

- a) I, II e III.
- b) I e III.
- c) II e IV.
- d) Apenas IV.
- e) I, II, III, IV.

Referências

BRASIL. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei n. 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, de 10 de Fevereiro de 1999.

CAIRO, C. W.; SIMON, J. B.; GOLAN, D. E. Interações fármaco-receptor. In: GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 1. p. 3-17.

LAMATTINA, J. C.; GOLAN, D. E. Farmacocinética. In: GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 3. p. 28-45.

LOMBARDO, M. ESERIAN, J. K. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica. **Infarma**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 188-192, set. 2014. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v26.e3.a2014.pp188-192>>. Acesso em: 29 out. 2016.

ROSE, H. S.; GOLAN, D. E. Farmacodinâmica. In: GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 2. p. 18-27.

ROSS, E. M.; KENAKIN, T. P. Farmacodinâmica: mecanismos de ação dos fármacos e relação entre sua concentração e seu efeito. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman**: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-hill, 2005. p. 25-34.

SALVI, R. M. et al. Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 3, n. 1, p. 22-28, jan./jun. 2010. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/viewFile/6380/5914>>. Acesso em: 6 jul. 2016.

SOUZA, F. C.; MARQUES, E. B.; SCARAMELLO, C. B. V. Variações interindividuais na farmacocinética clínica de cardiotônicos. **Revista Brasileira de Cardiologia**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 213-220, maio/jun. 2013. Disponível em: <<http://www.rbconline.org.br/artigo/variacoes-interindividuais-na-farmacocinetica-clinica-de-cardiotonicos/>>. Acesso em: 5 jul. 2016.

VERLI, H. BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. **Química Nova**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 95-102, fev. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422005000100018>>. Acesso em: 29 out. 2016>.

VON ZASTROW, M. Receptores de fármacos e farmacodinâmica. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh, 2014. Cap. 2. p. 15-36.

Farmacologia do sistema nervoso autônomo e periférico

Convite ao estudo

Na unidade anterior, iniciamos nosso estudo da *Farmacologia dos Sistemas* e aprendemos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica, e como ocorre a interação dos fármacos com os diversos receptores presentes no organismo. Nesta unidade, estudaremos a farmacologia do sistema nervoso autônomo e periférico, incluindo os fármacos que agem como antiadrenérgicos e anticolinérgicos. Abordaremos também os fármacos que agem como relaxantes dos músculos esqueléticos e anestésicos, bem como seus mecanismos de ação.

As competências técnicas desta unidade são conhecer a ação de fármacos que atuam nos sistemas nervoso autônomo, periférico e muscular. Os objetivos são conhecer o sistema nervoso autônomo (SNA) e nervoso periférico (SNP), como ocorre o processo de neurotransmissão adrenérgica e colinérgica e os fármacos que agem sobre estes sistemas, além de conhecer os fármacos que atuam como relaxantes musculares e anestésicos, assim como seus mecanismos de ação.

Estudaremos ainda alguns casos relatados por Flávia, uma farmacêutica que trabalha no hospital de sua cidade. Recentemente, sua mãe passou por uma cirurgia dentária, com uso de sedativo e, ao se levantar da cadeira, perdeu a consciência e o dentista notou uma alteração no seu batimento cardíaco e em sua pressão arterial. Em uma outra ocasião, um paciente foi admitido no hospital com sintomas clínicos de envenenamento por organofosforado, um inibidor de colinesterase, como dificuldade para se movimentar e falar, visão comprometida e olhos lacrimejantes. E, finalmente, acompanhando o trabalho

de um de seus estagiários, discutiu com ele sobre os tipos de anestésicos e a ação dos relaxantes musculares. Por que a mãe de Flávia passou mal após a cirurgia? Por que um inibidor de colinesterase afeta a movimentação e a fala? Como agem os anestésicos e relaxantes musculares?

Em cada seção desta unidade, você acompanhará estes casos e, com a ajuda da Farmacologia, entenderá a resolução da situação-problema contando ainda com o auxílio de materiais pedagógicos, como: o livro didático, a webaula e as leituras suplementares. Na primeira seção, abordaremos a farmacologia do SNA e SNP. Na seguinte, estudaremos a farmacologia do sistema adrenérgico e colinérgico. E, por último, estudaremos a farmacologia dos relaxantes e anestésicos.

Preparado? Então, vamos começar.

Bons estudos!

Seção 2.1

Princípios de farmacologia

Diálogo aberto

Flávia trabalha há alguns anos como farmacêutica no hospital de sua cidade e é sempre procurada por seus conhecidos para esclarecer dúvidas sobre medicamentos. Recentemente, ela foi convidada por sua faculdade para apresentar e discutir algumas situações vivenciadas por ela nesses anos em que ela vem atuando como farmacêutica e que exemplificassem os assuntos abordados nesta unidade de ensino.

O primeiro caso que ela relata é o de sua mãe, que, recentemente, e passou por uma cirurgia para colocação de implante dentário. Ela fica extremamente nervosa durante estes procedimentos e chegou a ser diagnosticada com ansiedade dental, um tipo comum de fobia. O dentista recomendou o uso de prometazina (um sedativo) por via intravenosa para que pudesse acalmá-la e operá-la sem provocar muito estresse para a paciente. Ele explicou que a sedação consciente faria que ela se sentisse sonolenta, mas permaneceria consciente e capaz de responder a comandos durante toda a operação. Flávia, inclusive, recomendou uma de suas amigas (que é anestesiolologista do hospital) para administrar o sedativo e acompanhar o procedimento.

Com a sedação feita, o procedimento ocorreu normalmente e a paciente parecia confortável. Porém, ao se levantar da cadeira, ela ficou muito pálida e desmaiou, recobrando a consciência após alguns segundos. Quando ela sentou, o dentista notou que seu batimento cardíaco estava rápido e a pressão arterial abaixo do seu normal. Ele a ajudou a se deitar no sofá da recepção e pediu para que esperasse por 30 minutos antes de se levantar. Ela, então, conseguiu sentar sem apresentar sintomas e, após 15 minutos, levantou-se sem problemas e foi levada por Flávia para casa. Lá, ela relatou o ocorrido e questionou se isto era normal, já que teria de passar por outra cirurgia nos próximos meses.

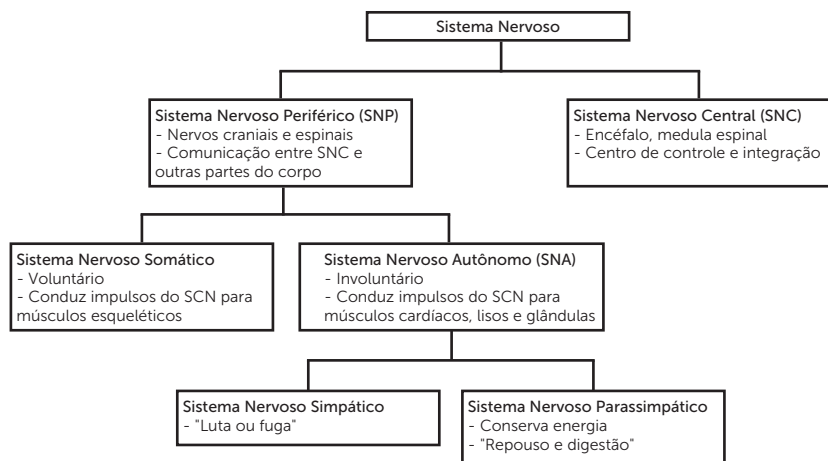
Com base nestas informações, quais seriam os efeitos da prometazina no organismo e que explicariam o que aconteceu com a mãe de Flávia? Por que o batimento cardíaco aumentou quando a pressão arterial baixou? O que é o sistema nervoso autônomo?

Todos os conteúdos que serão abordados no item Não pode faltar o ajudarão a entender as ações do sistema nervoso autônomo e periférico, bem como explicar os efeitos relatados pela mãe de Flávia após a sedação, ajudando-o a compreender a solução do problema relatado por ela.

Não pode faltar

O sistema nervoso é comumente dividido em **sistema nervoso central** (SNC), que inclui o encéfalo (cérebro, cerebelo e tronco cerebral) e a medula espinal, e **sistema nervoso periférico** (SNP), que engloba todos os nervos aferentes (sensoriais) e eferentes (motores) que ligam o SNC aos demais órgãos e tecidos. O SNC será discutido na Unidade 4 e é responsável por coordenar, interpretar e responder a estímulos recebidos. O SNP eferente, por sua vez, é dividido em **sistema nervoso somático** e **sistema nervoso autônomo** (SNA). Os estímulos são levados de diversas partes do corpo para o SNC pelo sistema sensitivo (chamado de aferente, pois recebe os estímulos nervosos internos e externos). De maneira geral, podemos representar esta classificação como:

Figura 2.1 | Divisão do sistema nervoso



Fonte: elaborada pela autora.

A porção somática do SNP envolve funções controladas voluntariamente, como o movimento, a respiração e a postura. O SNA é, em grande parte, independente, ou seja, suas ações não são controladas de forma voluntária e envolve funções viscerais vitais (regulação do sistema cardiovascular etc.). De forma resumida, as ações do SNA visam manter as condições do ambiente interno estáveis (**homeostasia**). Nesta unidade, estudaremos o SNA em mais detalhes.



Vocabulário

Gânglios: acúmulo de corpos celulares dos neurônios localizados fora do SNC.

Nervo: estrutura anatômica constituída por múltiplos axônios e dendritos, e que faz parte do SNP. Podem ser classificados como *nervos aferentes* ou *sensitivos* (conduzem sinais sensoriais para o SNC), *nervos eferentes* ou motores (conduzem sinais estimulatórios do SNC para o restante do corpo) e *nervos mistos* (têm fibras sensitivas e motoras).

Neurônio: são as células do sistema nervoso, capazes de conduzir sinais elétricos por longas distâncias e que apresentam conexões com células musculares, glandulares e outros neurônios. São constituídas por corpo celular (núcleo e citoplasma), dendritos e axônio.

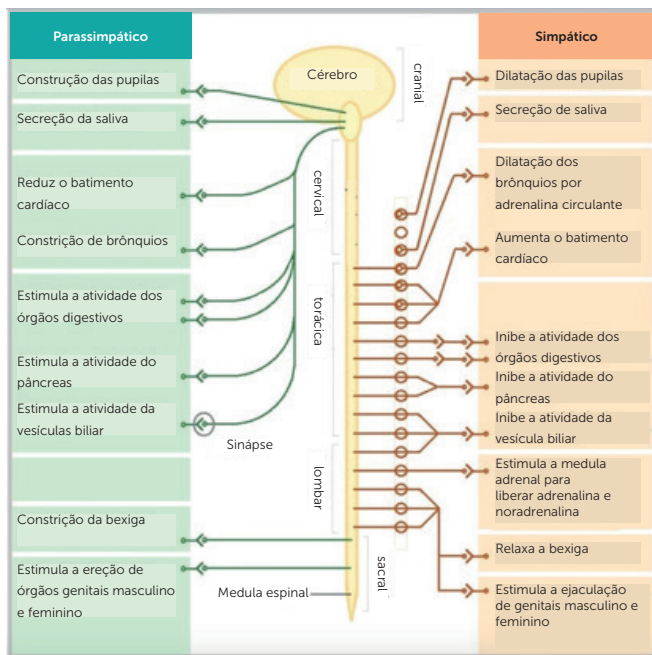
Neurotransmissor: são pequenas moléculas produzidas no citosol dos neurônios responsáveis pela biossinalização e agem na comunicação entre as células no sistema nervoso, sendo excitatórios ou inibitórios. Sua ação é rápida e induz uma resposta aguda. Exemplos: serotonina, glutamato, óxido nítrico etc.

Sinapse: regiões de contato entre neurônios, células musculares ou glandulares. É composta pela membrana da célula pré-sináptica, a fenda sináptica e a membrana pós-sináptica. Podem ser *químicas* (por neurotransmissores, como observado no sistema nervoso) ou *elétricas* (por corrente elétrica).

O sistema nervoso autônomo

O SNA (também chamado de visceral ou vegetativo) é dividido em duas porções principais: o **sistema simpático** (toracolombar) e o **parassimpático** (crânio-sacral), mostrados na figura a seguir. Em alguns livros, o SNA apresenta uma terceira categoria, o **sistema nervoso entérico**, que, ao contrário dos sistemas simpático e parassimpático, pode funcionar sem o SNC e integra o trato gastrointestinal (que também recebe influxo dos sistemas parassimpático e simpático). Note que a terminologia usada (simpático e parassimpático) é de designações anatômicas e não depende do tipo de neurotransmissor liberados pelos nervos nem o tipo de efeito que estes promovem.

Figura 2.2 | Sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático

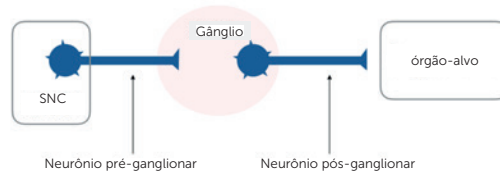


Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Autonomic_Nervous_System.jpg>. Acesso em: 15 ago. 2016.

No SNA, a integração do SNC e o órgão-alvo ocorre por dois neurônios em série (**bineuronal**): o **neurônio pré-ganglionar** (origem no tronco encefálico ou na medula) e o **neurônio pós-ganglionar** (inerva o órgão). A proporção de fibras pré- e pós-ganglionares varia no SNA: no sistema parassimpático, a proporção é de 1:3, o que indica uma atividade restrita e pontual nos órgãos e tecidos-alvo, enquanto a do sistema simpático é 1:20.

A origem do neurônio pré-ganglionar difere nos sistemas simpático e parassimpático. Naquele as fibras se originam no segmento torácico até o lombar, enquanto que neste, a origem é o tronco encefálico ou o segmento sacral da medula espinal. No sistema simpático, a maioria das fibras pré-ganglionares são curtas e terminam em gânglios localizados próximos à coluna vertebral (**paravertebral**). Os neurônios pós-ganglionares do sistema parassimpático são normalmente mais curtos que os do sistema simpático, já que os gânglios estão próximos dos órgãos-alvo. Uma exceção a este sistema de dois neurônios é a inervação da medula adrenal, já que as células que secretam catecolamina são neurônios pós-ganglionares modificados e o nervo que chega ao órgão equivaleria ao neurônio pré-ganglionar. No sistema nervoso somático, apenas um neurônio inerva o SNC ao músculo estriado.

Figura 2.3 | Sistema nervoso autônomo



Fonte: elaborada pela autora.



Refleta

Em algumas situações, os sistemas simpático e parassimpático produzem efeitos opostos (como os exemplos mostrados na Figura 2.2). Entretanto, em certos casos, apenas uma divisão do SNA é operante. Por exemplo, as glândulas sudoríparas têm apenas inervação pelo sistema simpático, enquanto o músculo ciliar do olho apresenta inervação do parassimpático. No caso das glândulas salivares, os dois sistemas produzem efeitos similares.



Pesquise mais

Você pode consultar este artigo para entender como o estresse mental pode influenciar as funções do organismo, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e um desequilíbrio do sistema nervoso autônomo.

LOURES, D. L. et al. Estresse mental e sistema cardiovascular.

Arquivos brasileiros de cardiologia, São Paulo: FapUNIFESP (SciELO), v. 78, n. 5, p. 525-530, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2002000500012>>. Acesso em: 15 ago. 2016.

As ações do SNA são integradas e reguladas em muitos níveis, do SNC até as células efetoras. Em muitos casos, a regulação ocorre por *feedback* negativo, o que também é observado com o uso de certos fármacos que agem neste sistema. Este tipo de regulação é caracterizado como o conjunto de respostas do organismo a um desequilíbrio, que visa suprimir os efeitos que resultaram deste.



Exemplificando

Um exemplo de *feedback* negativo é o aumento da pressão arterial acima de níveis normais. Isso ativa mecanismos que visam reduzir a

pressão (*feedback* negativo). Se, então, a pressão arterial diminuir consideravelmente abaixo do normal, outros mecanismos serão ativados para elevar a pressão (novamente, um *feedback* negativo).



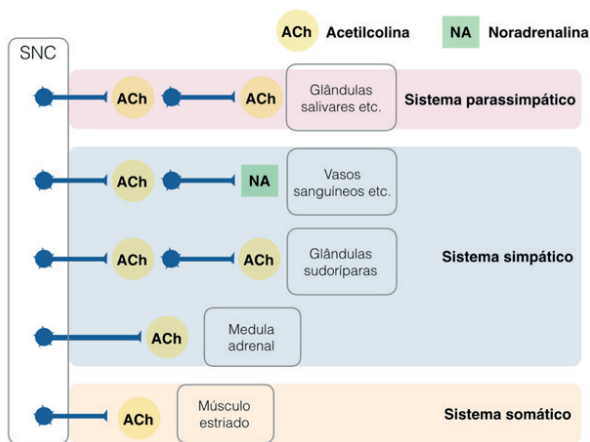
Assimile

A atividade do sistema simpático aumenta em situações de estresse ("luta e fuga"), enquanto a do parassimpático predomina quando estamos em repouso ou saciados ("repouso e digestão").

Neurotransmissores do SNA

A comunicação entre neurônios e células efetoras ocorre por transmissão química, isto é, ocorre a liberação de pequenas quantidades de neurotransmissores da porção terminal do nervo, que se ligam a receptores específicos no alvo. Dois neurotransmissores principais são responsáveis pela integração do SNA: a **acetilcolina** (ACh) e a **noradrenalina** (NA ou norepinefrina). A acetilcolina é liberada pelos neurônios pré-ganglionares dos sistemas simpático e nos neurônios pré e pós-ganglionares do parassimpático. Este neurotransmissor também é liberado pelo neurônio pós-ganglionar do sistema simpático que inerva as glândulas sudoríparas e nos demais órgãos e tecidos, os neurônios pós-ganglionares liberam noradrenalina. Neurônios que liberam noradrenalina são chamados **adrenérgicos** ou **noradrenérgicos**, enquanto os que liberam acetilcolina são denominados **colinérgicos**. Resumidamente, temos:

Figura 2.4 | Sistema nervoso autônomo



Fonte: elaborada pela autora.

Os efeitos produzidos por estes neurotransmissores são determinados, em

grande parte, pelo tipo de receptor a que eles se ligam. Nesta seção, veremos como ocorre a síntese, liberação e degradação dos neurotransmissores. Na próxima seção, conheceremos os receptores colinérgicos e adrenérgicos, os efeitos que promovem e as diferentes classes de fármacos que atuam nestes sistemas.

Síntese, liberação e degradação da acetilcolina

A ACh é produzida a partir da acetil coenzima A e colina, pela ação da enzima citosólica colina acetiltransferase (ChAT), com produção de ACh, coenzima A e água. A captação de colina nos neurônios colinérgicos ocorre por um co-transportador de sódio e colina, que pode ser saturado com altas concentrações de colina, podendo limitar a síntese de ACh. Após a síntese, a ACh é transportada ativamente e armazenada em vesículas sinápticas. Este fenômeno ocorre por um transportador que retira prótons (H^+) da vesícula, enquanto transporta ACh para seu interior (juntamente com ATP e proteoglicanos que atuam como contra-íons da ACh, que tem carga positiva). A despolarização da terminação nervosa e abertura dos canais de cálcio faz com que estas vesículas se fundam com a membrana plasmática, liberando seu conteúdo na fenda sináptica.

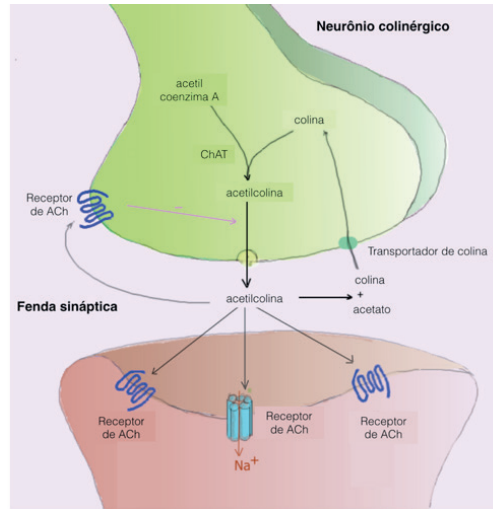


Pesquise mais

A hiperatividade do sistema simpático pode resultar em hiperidrose, uma condição em que há produção excessiva de suor. Neste artigo, os autores avaliam o uso de toxina botulínica no tratamento da hiperidrose, por bloquear a liberação de ACh nas membranas pré-sinápticas.

DIAS, L. et al. Eficácia da toxina botulínica no tratamento da hiperidrose. **Revista Neurociência**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 93-96, 2001. Disponível em: <<http://www.hsp.epm.br/dneuro/neurociencias/Neurociencias%2009-3.pdf#page=5>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

Figura 2.5 | Síntese da acetilcolina



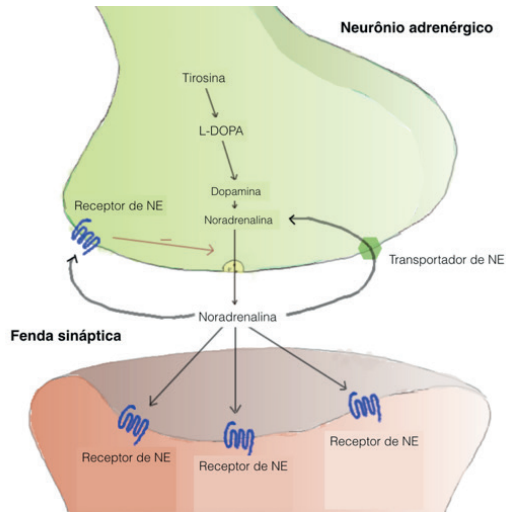
Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_acetylcholine.png>. Acesso em: 16 ago. 2016.

Na fenda sináptica, a ACh pode interagir com receptores pré- e pós-sinápticos, que podem ser excitatórios ou inibitórios. Além disso, a ACh pode ser degradada pelas colinesterases (acetilcolinesterase ou AChE e butirilcolinesterase ou BuChE) que se encontra ligada à membrana, a qual serve também como um mecanismo de regulação deste neurotransmissor, produzindo colina (que é reaproveitada) e acetato.

Síntese, liberação e degradação da noradrenalina

A NE faz parte de um grupo de compostos químicos derivados do aminoácido tirosina chamado **catecolaminas**, juntamente com a dopamina e a epinefrina (ou adrenalina). O ponto de partida para a síntese de NE é a tirosina, que entra no neurônio adrenérgico através de um co-transportador de sódio e aminoácidos aromáticos. A tirosina é, então, oxidada pela enzima tirosina hidroxilase (TH) a diidroxifenilalanina (DOPA), no citoplasma, e esta etapa limita a velocidade com que haverá a produção de NE. Na sequência, a DOPA é convertida a dopamina que, por sua vez, é transportada para vesículas sinápticas (pelo transportador de monoaminas vesicular, VMAT) em que recebe uma hidroxila (OH) pela dopamina β -hidroxilase, formando a NE.

Figura 2.6 | Síntese da acetilcolina



Fonte: adaptada de Wikimedia Commons. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_noradrenergique1.png>. Acesso em: 17 ago. 2016.

O sinal para a liberação das catecolaminas parte do SNC. Lembre-se de que a NE é liberada por neurônios pós-ganglionar no sistema simpático. A acetilcolina liberada pelos neurônios pré-ganglionares se liga a receptores específicos nos neurônios pós-ganglionares, promovendo a sua excitação. Isto faz que os canais de cálcio regulados por voltagem se abram, causando um influxo de cálcio para a célula e que resulta na saída das vesículas sinápticas contendo NE (por exocitose). Esta, então, liga-se a receptores presentes no órgão ou tecido-alvo, resultando em um efeito.

O término da ação da NE pode ocorrer por três maneiras distintas: (a) recaptção pelo neurônio pré-sináptico (pelo transportador de NE ou NET), podendo ser transportadas para as vesículas sinápticas nas quais estarão disponíveis (reciclagem); (b) metabolização a uma forma inativa pela MAO e a catecol-O-metiltransferase (COMT); ou (c) difusão a partir da fenda sináptica.

Sem medo de errar

A prometazina é comumente indicada para o tratamento de reações alérgicas e apresenta atividade antiemética e sedativa. Flávia explicou para sua mãe que a prometazina tem tanto um efeito sobre receptores colinérgicos quanto adrenérgicos que podem resultar nos efeitos indesejados que ela vivenciou. Uma mudança na postura (por exemplo, ao se levantar) desencadeia uma resposta autonômica normal (via sistema simpático) que origina uma vasoconstrição. Como uma das formas que a prometazina é tida como um antagonista competitivo da

adrenalina, esta resposta é temporariamente perdida. Uma queda na pressão arterial é percebida por receptores no coração (e que não são inibidos por este fármaco), resultando no aumento dos batimentos cardíacos.

Outros efeitos que podem ser observados são boca seca, constipação, alteração da visão (por midríase ou dilatação da pupila), sudorese, palpitação, entre outros, que estão relacionados ao SNA. Tais efeitos são semelhantes ao da atropina, um alcaloide extraído principalmente da *Atropa belladonna* e que age como um antagonista competitivo da acetilcolina. O uso farmacológico da atropina data do século IV a.C., mas este composto também era usado para questões estéticas. Tanto no Egito Antigo quanto durante a Renascença, a atropina era usada para dilatar as pupilas por se acreditar que assim as mulheres eram mais atraentes.

Figura 2.7 – Olho direito tratado com atropina (midríase)



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eye_treated_with_dilating_eye_drops.jpg>. Acesso em: 17 ago. 2016.

Flávia também explicou que existem outras alternativas para a sedação consciente, como o uso de agentes inalatórios (como o óxido nitroso). Este composto age a nível de SNC para promover a sedação e produz uma discreta diminuição da contratilidade da fibra muscular cardíaca, o que poderia ter evitado o desmaio e desconforto relatado por sua mãe.



Atenção

Lembre-se de que o sistema nervoso simpático está associado a uma resposta do organismo em situações de estresse ("luta e fuga"). O fármaco usado pela mãe de Flávia não é seletivo por receptores do sistema simpático, o que pode resultar em efeitos não esperados.

Avançando na prática

O acidente de Renan

Descrição da situação-problema

Há alguns meses, Renan sofreu um acidente de carro e foi encaminhado ao hospital, no qual se foi constatado que ele havia sofrido uma lesão medular. Ele vem seguindo o tratamento prescrito por seu médico e, em uma de suas consultas, reclamou de pressão baixa dependendo da posição em que está (hipotensão ortostática). O profissional da saúde também notou uma diminuição na frequência cardíaca (bradicardia).

Resolução da situação-problema

A bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto) e hipotensão ortostática são observadas em mais de 60% dos pacientes com lesões medulares cervicais. Existem algumas explicações para estes efeitos e uma delas é que o comprometimento da medula pode afetar o SNA. Por exemplo, a lesão pode interromper as vias eferentes do tronco cerebral para neurônios simpáticos responsáveis pela vasoconstrição. Em alguns casos, é possível que o sistema parassimpático não tenha sido afetado. Mas lembre-se: os sistemas simpático e parassimpático trabalham em conjunto para manter a homeostasia. Um comprometimento do sistema simpático faz com que este equilíbrio seja afetado, resultando em hipotensão e bradicardia, entre outros efeitos.

Além disso, é possível que haja uma redução nos níveis de catecolaminas em comparação com um indivíduo saudável. Isto também afeta de forma grave a atividade do sistema nervoso simpático, já que muitas de suas fibras nervosas pós-sinápticas liberam noradrenalina.

Outra queixa frequente de pacientes com lesões medulares são distúrbios de sudorese, que também podem ser causadas por diversos mecanismos, incluindo alterações no SNA. As alterações mais comuns são a hiperidrose e hipoidrose, com sudorese excessiva ou inferior ao normal, respectivamente.

Para determinar a possível causa e estabelecer se houve um comprometimento medular além do que havia sido diagnosticado, o médico solicita que Renan passe por uma série de exames para então prescrever o tratamento adequado.



Faça você mesmo

A Figura 2.2 apresenta alguns dos efeitos que resultam da atividade dos sistemas parassimpático e simpático. Para complementar esta figura,

pesquise outros efeitos que não foram citados. Você pode anotar ao lado dela ou montar uma tabela para ser usada nos seus estudos.

Faça valer a pena

1. O sistema nervoso autônomo apresenta uma organização bineural, constituída de um neurônio pré-ganglionar, cuja origem varia conforme o sistema, e um pós-ganglionar, que inerva o órgão ou tecido-alvo. A integração ocorre pela liberação de neurotransmissores.

Qual dos neurônios listados a seguir liberam uma catecolamina como neurotransmissor?

- a) Fibras simpáticas pré-ganglionares.
- b) Fibras parassimpáticas pré-ganglionares.
- c) Fibras simpáticas pós-ganglionares.
- d) Fibras parassimpáticas pós-ganglionares.
- e) Todas as alternativas.

2. O sistema nervoso periférico eferente pode ser dividido em sistema somático e autônomo, que diferem quanto às ações e aos órgãos ou aos tecidos-alvo. O sistema autônomo é involuntário e inerva a musculatura lisa, o músculo cardíaco e as glândulas.

Avalie a afirmação a seguir e assinale a alternativa que completa corretamente as lacunas:

"Os neurônios do sistema somático têm os corpos celulares localizados _____ do SNC e projeta os axônios apenas para _____. São comumente sob controle _____."

- a) Dentro; as vísceras; voluntário.
- b) Dentro; músculo esquelético; voluntário.
- c) Fora; músculo esquelético; voluntário.
- d) Fora; músculo esquelético; involuntário.
- e) Dentro; as vísceras; involuntário.

3. O SNA (Sistema nervoso autônomo) pode ser dividido em duas porções principais: o sistema simpático e o parassimpático (o sistema entérico é considerado por alguns autores como uma terceira porção). Eles diferem quanto às ações que exercem e à origem dos neurônios pré-sinápticos.

Sobre o sistema parassimpático, qual das alternativas a seguir é correta?

- a) Todos os neurônios são ativados ao mesmo tempo (ativação em massa).
- b) Pode apresentar gânglios localizados próximos à coluna vertebral.
- c) O principal neurotransmissor liberado é a noradrenalina.
- d) Os neurônios pré-sinápticos são originados do tronco encefálico e região sacral da medula.
- e) Todas estão corretas.

Seção 2.2

Farmacologia do sistema adrenérgico e colinérgico

Diálogo aberto

Flávia ficou muito satisfeita com a discussão que o relato do caso de sua mãe provocou. Aproveitando que todos os alunos mostraram interesse em sua vivência profissional, contando um pouco mais sobre sua rotina no hospital, suas atribuições e outras situações interessantes. Um dos casos em que ela se envolveu foi a situação de Pedro, que deu entrada no hospital com a ajuda de um colega.

Pedro era um rapaz de 25 anos que trabalhava como agrônomo na fazenda de sua família. Seu trabalho envolve visitas frequentes à plantação para avaliar a qualidade dos vegetais que são produzidos e supervisionar os trabalhadores. Em uma dessas visitas, Pedro passou mal e foi encaminhado ao hospital, apresentando o movimento dos braços e das pernas comprometido, dificuldade em falar e engolir, visão comprometida e olhos lacrimejantes. Ele só conseguia se movimentar com a ajuda do colega, que relatou ao médico que Pedro estava na plantação que havia sido pulverizada algumas horas antes com um produto que lembrava o cheiro de enxofre.

O colega também notou que, após algumas horas trabalhando nessa área, Pedro o procurou e reclamou de um aperto no peito que dificultava a respiração, além de parecer muito desorientado. Foi nesse momento que o amigo percebeu que uma nova equipe havia trabalhado na plantação no começo do dia, sem registrar ou comunicar o uso do produto, o que não era uma prática comum na fazenda.

Flávia estava no setor de emergências do hospital quando Pedro foi trazido e, junto ao médico de plantão, conseguiu estabelecer o que havia causado os sintomas apresentados por ele, assim como o tratamento adequado. A primeira medida foi descartar todas as roupas usadas pelo paciente. Com base nestas informações, o que poderia ter causado esses sintomas? Como agem esses compostos? Quais são as ações sobre o sistema nervoso autônomo que explicam tais sintomas?

Todos os conteúdos que foram abordados no item Não pode faltar o ajudarão a entender as ações do sistema nervoso autônomo e periférico, bem como explicar os sintomas relatados pelo colega de Pedro após o contato com a área pulverizada. Conheceremos os diferentes tipos de receptores adrenérgicos e da acetilcolina, suas funções e os fármacos que atuam nestes receptores.

Não pode faltar

Os fármacos que conheceremos nesta seção podem atuar sobre a neurotransmissão colinérgica ou adrenérgica via receptores, transportadores ou enzimas envolvidas nestes processos.



Vocabulário

Droga parassimpaticolítica (ou anticolinérgica): aquela que bloqueia e reduz a atividade do sistema nervoso parassimpático.

Droga parassimpatomimética (colinérgica): ao contrário da anticolinérgica, esta droga age estimulando ("imitando") o sistema nervoso parassimpático. Estes fármacos podem atuar direta ou indiretamente sobre a ACh.

Droga simpaticomimética: aquela que imita os efeitos das catecolaminas, estimulando o sistema nervoso simpático.

Droga simpaticolítica: aquela que inibe o sistema nervoso simpático, resultando em efeitos opostos aos das drogas simpaticomiméticas.

Neurotransmissão colinérgica – receptores, funções e classes de fármacos

Após a liberação na fenda sináptica, a ACh pode se ligar a duas classes principais de receptores localizados na membrana pós-sináptica: (a) os **nicotínicos** (nAChR) e (b) os **muscarínicos** (mAChR).

Os receptores nicotínicos são canais iônicos regulados por ligante e sua estrutura é composta por subunidades α (pelo menos duas), β , δ e ϵ (ou γ), dependendo do lugar em que são encontrados. A ligação de duas moléculas de ACh às subunidades α (alpha) resulta em uma alteração conformacional do receptor com a abertura de um poro seletivo para cátions com apenas uma carga positiva (como K^+ e Na^+). O mecanismo de ação envolve a entrada de íons de sódio despolarizando a membrana que pode originar uma abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem. A ligação da ACh ao receptor e à despolarização da célula são fenômenos breves (lembre-se: a ACh livre é degradada pela enzima acetilcolinesterase). Quando o receptor é exposto continuamente à ACh (com

aumento de afinidade do neurotransmissor ao nAChR), sua conformação é tal que o canal permanece fechado por mais tempo. Estes receptores podem ser encontrados nos gânglios do SNA e no SNC (denominado **N²** ou **N^N**), assim como na junção neuromuscular (**N¹** ou **N^M**). Suas ações podem ser resumidas como:

- N_N nos gânglios autônomos: ativação do neurônio pós-ganglionar.
- N_N na medula supra-renal: secreção de catecolaminas.
- N_N no SNC: resultam em ações mais complexas, como despertar, ter atenção e analgesia.
- N_M na junção neuromuscular: contração da musculatura esquelética.

Os receptores muscarínicos, por sua vez, são acoplados à proteína G (o que resulta em um período de latência após a ativação) e podem ser classificados como **M₁** a **M₅**, dependendo do lugar em que são encontrados (ver abaixo). A ligação da ACh ao mAChR (formas **M₂** e **M₄**) inibe a adenilil ciclase via G_i e contribui para a abertura de canais de potássio via G_o (com hiperpolarização da célula). Nos casos dos tipos **M₁**, **M₃** e **M₅**, a ligação estimula a fosfolipase C (via proteína G_q). Além disso, a ativação de mAChR com números ímpares resultam em excitação das células, enquanto os com números pares suprimem esta excitação.

- **M₁** nos neurônios corticais (do SNC), gânglios autônomos e células parietais (estômago): resultam em potencial pós-sináptico excitatório tardio e secreção de ácido gástrico após estimulação vagal.
- **M₂** no músculo cardíaco, principalmente: tem efeito inibitório, diminuindo a força de contração e o período refratário, por exemplo.
- **M₃** na musculatura lisa e tecido glandular: estimulação da secreção de glândulas (salivares, bronquial, sudorípara etc.) e contração da musculatura lisa visceral.
- **M₄** e **M₅** no SNC: os efeitos destes receptores não foram completamente elucidados, mas podem estar relacionados às mudanças comportamentais.

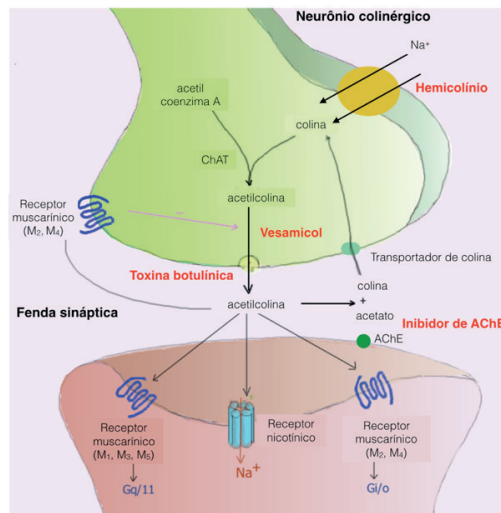
Os fármacos que atuam na transmissão colinérgica podem agir em receptores de ACh pós-sinápticos (como antagonistas ou agonistas) ou na liberação ou degradação do neurotransmissor. Podem ser categorizados conforme o mecanismo de ação em:

Inibidores da síntese, armazenamento e liberação da ACh: alguns fármacos são usados apenas em pesquisa, como o hemicolinio-3 (bloqueia o transportador de colina, necessária para a síntese de ACh) e vesamicol (bloqueia o transportador de ACh-H⁺ responsável pelo armazenamento do neurotransmissor em vesículas). Fármacos de importância clínica incluem aqueles que afetam a liberação da ACh,

como a toxina botulínica, que impede a fusão da vesícula sináptica à membrana plasmática, afetando a liberação de neurotransmissor. Um dos efeitos do envenenamento com esta toxina é a paralisia motora e parassimpática, com a boca seca, visão embaçada, seguida de paralisia respiratória.

Inibidores da degradação da ACh: a ligação de fármacos ao sítio ativo destas enzimas resulta em um aumento da concentração de ACh na fenda sináptica (note que a maioria destes fármacos têm uma ação indireta sobre receptores da ACh). Estes são usados para aumentar a transmissão na junção neuromuscular (ex.: no caso de miastenia grave), o tônus parassimpático (ex.: para diminuir a pressão intra-ocular) e a atividade colinérgica central (ex.: na doença de Alzheimer). Existem três classes principais: (1) **de curta duração (2–10 min)**, como álcoois simples com um grupo amônio quaternário (ex.: edrofônio); (2) **média duração (3–8 h)**, como ésteres do ácido carbâmico (ex.: neostigmina e fisostigmina); e (3) **irreversíveis (centenas de horas)**, como derivados do ácido fosfórico (ex.: diisopropil fluorofosfato). Em alguns casos, os fármacos também podem se ligar a receptores da ACh, exercendo uma ação direta.

Figura 2.8 | Exemplos de fármacos que atuam sobre a neurotransmissão colinérgica



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_acetylcholine.png>. Acesso em: 16 ago. 2016.

Agonistas de receptores: podem agir sobre receptores muscarínicos ou nicotínicos.

- Agonistas de receptores muscarínicos: também conhecidos como parassimpatomiméticos, usados no diagnóstico da asma e como mióticos (causam a contração da pupila, no tratamento de glaucoma). Alguns efeitos

observados são bradicardia, redução da pressão arterial e intraocular, aumento da atividade peristáltica no trato gastrointestinal e estimulação de glândulas exócrinas. Exemplos: ésteres de colina (carbacol, metacolina, betanecol) e alcaloides (muscarina, pilocarpina, cevimelina).

- Agonistas de receptores nicotínicos: usados para indução de paralisia muscular durante cirurgias (via bloqueio despolarizante). Exemplos: nicotina e succinilcolina.



Pesquise mais

A nicotina está presente no cigarro e tem ação farmacológica imprevisível, pois atua tanto a nível de sistema nervoso periférico quanto central. Neste artigo, os autores apresentam as ações deste composto e das interações com outros fármacos.

FRANKEN, R. A. et al. Nicotina: ações e interações. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 66, n. 1, 1996 p. 371-373. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6606/66060009.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2016.

Antagonistas de receptores (anticolinérgicos):

- Antagonistas de receptores muscarínicos: também conhecidos como parassimpaticolíticos, são antagonistas competitivos da ACh. Todos estes resultam em efeitos periféricos semelhantes (isto é, um predomínio das respostas simpáticas): inibição de secreção de glândulas exócrinas, taquicardia, dilatação da pupila (midríase) podendo aumentar a pressão intraocular, inibição da motilidade gastrointestinal, efeitos excitatórios no SNC. Exemplos: alcaloides naturais (atropina, escopolamina) e compostos de amônio quaternário sintético (glicopirrolato, pirenzepina, propantelina, ipratrópio etc.).
- Antagonistas de receptores nicotínicos: são usados para bloqueio neuromuscular não despolarizante, competindo com a ACh pelos receptores, resultando em paralisia. Além disso, podem resultar em efeitos adversos relacionados ao bloqueio de receptores nos gânglios autônomos, como taquicardia, midríase, retenção urinária, entre outros. Exemplos: pancurônio, tubocurarina, trimetafan etc.

Neurotransmissão adrenérgica – receptores, funções e classes de fármacos

A noradrenalina e a adrenalina podem se ligar a duas classes principais de receptores designados α (com maior afinidade pela NE) e β (maior afinidade

pela adrenalina). Estes adrenoreceptores são acoplados à proteínas G e podem apresentar os seguintes subtipos:

- α_1 : encontrados no sistema cardiovascular e na musculatura lisa do trato urinário e intestinal. A ativação resulta em contração muscular e relaxamento da musculatura lisa do intestino.

α_2 : podem ser encontrados nos neurônios pré e pós-sinápticos. Na membrana pré-sináptica, estão envolvidos no processo de retroalimentação negativa (ou *feedback* negativo), isto é, diminuem a liberação de NE. Também atuam no SNC, nas células do pâncreas (nas quais inibem a liberação de insulina) e nas plaquetas (inibem a agregação plaquetária).

- β_1 : encontrados principalmente no coração e nos rins e sua estimulação aumenta o inotropismo (força de contração), o cronotropismo (frequência cardíaca) e a liberação de renina.
- β_2 : encontrados no músculo liso, fígado e músculo esquelético e resulta no relaxamento da musculatura, glicogenólise, gliconeogênese e captação de potássio.
- β_3 : encontrados no tecido adiposo e, quando estimulados, aumentam a lipólise. Ainda não existem fármacos de uso clínico que atuem sobre este subtipo de receptor.

Em baixas concentrações, a adrenalina se liga predominantemente a receptores β_1 e β_2 , enquanto os efeitos α_1 predominam em altas concentrações. A NE, por sua vez, tem pouco efeito sobre os receptores β_2 e age preferencialmente via α_1 e β_1 . Estes compostos, assim como a dopamina, têm importância clínica e serão discutidos a seguir.



Assimile

Por um lado, os receptores adrenérgicos α e β são acoplados à proteínas G. Por outro lado, os colinérgicos podem ser tanto canais iônicos (como os receptores nicotínicos) ou acoplados à proteínas G (no caso dos receptores muscarínicos).

De maneira geral, os fármacos que atuam na transmissão adrenérgica podem ser classificados como:

Inibidores da síntese de catecolaminas: o uso clínico de fármacos desta classe é limitado já que seus efeitos não são específicos. Um exemplo de fármaco é α -metiltirosina, um análogo da tirosina que inibe a tirosina hidroxilase.

Inibidores do armazenamento de catecolaminas: alguns fármacos podem bloquear o transportador VMAT responsável pelo armazenamento de NE e outras aminas nas vesículas sinápticas, fazendo que o neurotransmissor se acumule no citoplasma no qual é degradado pela monoamina oxidase (MAO), ou seja, liberado pelas terminações sinápticas, resultando em estimulação (simpaticomimético). A longo prazo, a redução na concentração de NE faz com que a transmissão simpática seja afetada (simpaticolítico). Exemplos: reserpina, guanadrel, anfetamina, metilfenidato etc.

Inibidores da recaptação de catecolaminas: o efeito simpaticomimético promovido por esta classe de fármacos resulta do acúmulo de neurotransmissor na fenda sináptica por inibir o transportador NET responsável pela receptação de catecolaminas. Alguns fármacos não são seletivos para a NE e podem afetar a recaptação de outros neurotransmissores e bloquear outros receptores, resultando em efeitos adversos como hipotensão postural e taquicardia. Exemplos: antidepressivos tricíclicos (como imipramina e amitriptilina), duloxetina, cocaína etc.

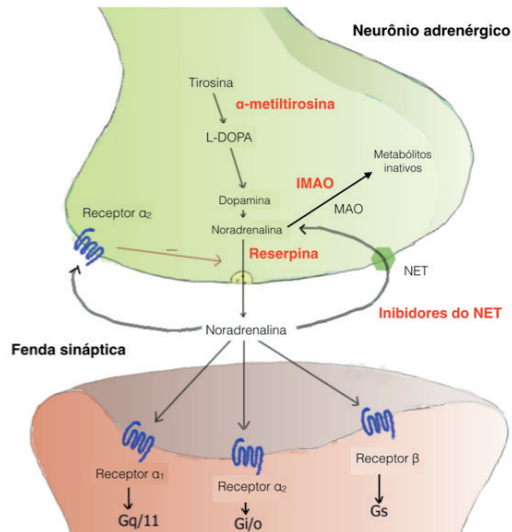
Inibidores do metabolismo de catecolaminas: após a receptação, as catecolaminas são metabolizadas à forma inativa pela MAO. Dessa maneira, inibidores da MAO (IMAO) resultam em um acúmulo de catecolaminas na forma ativa nas vesículas sinápticas. Os fármacos podem ter uma ação seletiva ou não seletiva sobre as formas MAO-A e MAO-B. Exemplos: inibidores não-seletivos (fenelzina, iproniazida e tranilcipromina) e seletivos (clorgilina, selegilina, brofaromina, bexlofaxona e moclobemida).



Refleta

Os fármacos inibidores da MAO (IMAOs) agem de forma permanente (atuam por até 10 dias) e são necessários para a síntese de novas moléculas da enzima. Pacientes que fazem uso de IMAOs requerem uma dieta pobre em tiramina, um aminoácido encontrado em bebidas e alimentos fermentados, que pode servir como precursor de catecolaminas. Por que o uso concomitante de IMAO e tiramina é contraindicado?

Figura 2.9 | Exemplos de fármacos que atuam sobre a neurotransmissão colinérgica



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_acetylcholine.png>. Acesso em: 16 ago. 2016.

Agonistas de adrenoreceptores: estes fármacos exercem um efeito simpaticomimético direto.

- **Agonistas de receptores α -adrenérgicos:** os fármacos que atuam sobre os receptores α_1 -adrenérgicos resultam em um aumento da resistência vascular periférica que leva a um aumento da pressão arterial. Além disso, podem ser usados para alívio da congestão nasal por contrair a musculatura lisa vascular. Exemplos: metoxamina, fenilefrina, oximetazolina, tetraidrazolina. Os agonistas α_2 podem ser usados no tratamento da hipertensão. Exemplos: clonidina, guanabenz, guanfacina e α -metildopa.

Agonistas de receptores β -adrenérgicos: os agonistas β_1 (como dobutamina) promovem um aumento da frequência cardíaca e da força de contração, enquanto os agonistas β_2 (como metaproterenol, terbutalina, salbutamol e salmeterol) resultam em relaxamento da musculatura lisa vascular, brônquica e gastrointestinal. Outros fármacos podem ter uma ação agonista não seletiva, como o isoproterenol, os quais podem resultar em efeitos não desejáveis.



Exemplificando

O clenbuterol é um fármaco β -adrenérgico (age principalmente sobre receptores β_2 , mas com alguma ação em β_1 e β_3) utilizado como broncodilatador veterinário. Entretanto, é também usado ilegalmente

para aumentar o peso corporal de animais, estimular o crescimento muscular e diminuir a quantidade de gordura. O consumo de fígado de vaca contendo clenbuterol pode resultar em hiperestimulação β -adrenérgica e o paciente apresentar tremor, vertigem, taquicardia e sintomas gastrointestinais.

Antagonistas de adrenoreceptores:

- Antagonistas de receptores α -adrenérgicos: estes fármacos bloqueiam a ligação de catecolaminas aos receptores α , resultando em vasodilatação e redução da pressão arterial. Eles podem ser antagonistas seletivos para α_1 (prazosin, doxazosin e terazosin), α_2 (ioimbina e idazoxan) ou não seletivos (fenoxibenzamina e fentolamina). Os derivados do ergot atuam bloqueando estes receptores.
- Antagonistas de receptores β -adrenérgicos: os fármacos que atuam sobre receptores β_1 diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio por bloquearem as ações cronotrópicas e ionotrópicas, o que leva a uma redução da pressão arterial. Aqueles que apresentam baixa seletividade podem atuar sobre os β_2 causando broncoconstrição, que pode ser fatal em pacientes asmáticos. De maneira geral, os fármacos desta classe podem ser divididos em: antagonistas β -adrenérgicos não seletivos (propranolol, nadolol e timolol), antagonistas β e α_1 não seletivos (labetalol e carvedilol), agonistas parciais β -adrenérgicos (pindolol e acebutolol) e antagonistas β_1 -seletivos (esmolol, metoprolol, atenolol e celiprolol). Note que os antagonistas seletivos para β_2 não são usados na terapêutica.

Sem medo de errar

O médico constata que Pedro sofreu uma intoxicação acidental por organofosforado inibidor de colinesterase, o que explica os sintomas relatados por seu colega. Os compostos organofosforados são comumente utilizados no controle de pragas, como inseticidas e herbicidas, mas também em guerras químicas. Eles são altamente lipossolúveis e podem penetrar no organismo por diversas vias, inclusive a dérmica – como ocorreu com Pedro.

Como vimos anteriormente, as colinesterases são responsáveis pela degradação da acetilcolina, produzindo colina e acetato. Alguns autores sugerem que uma molécula de acetilcolinesterase é capaz de hidrolisar 100.000 a 1.000.000 moléculas de ACh por minuto. A inibição destas enzimas faz com que haja um aumento da concentração de neurotransmissor na fenda sináptica (colinérgico indireto), contribuindo para a estimulação colinérgica. Isto resulta em sintomas relacionados aos receptores muscarínicos (broncoconstrição, aumento de

secreção brônquica, bradicardia, hipotensão, diarreia, miose etc.) e nicotínicos (câimbra, palidez etc.), que podem levar à insuficiência cardiorrespiratória.

O grande problema com compostos organofosforados é a formação de complexos estáveis praticamente irreversíveis com a acetilcolinesterase. Além disso, este complexo está sujeito ao chamado *envelhecimento*, isto é, um processo em que há rompimento espontâneo das ligações oxigênio-fósforo e formação de novas interações (mais fortes). Isto faz que a inibição da enzima seja prolongada por ainda mais tempo.

O tratamento usado muitas vezes se baseia no uso de atropina por via intravenosa até que os sinais muscarínicos diminuam ou compostos que sejam capazes de regenerar a enzima em sua forma ativa (como pralidoxima e outras oximas). A atropina “neutraliza” a ação da ACh por agir como um antagonista de receptores muscarínicos.



Atenção

Lembre-se de que a acetilcolina tem uma ação ampla no sistema nervoso periférico, agindo nos sistemas parassimpático, simpático e somático. Devido aos efeitos generalizados, os inibidores de acetilcolinesterase também foram usados como armas químicas. Recentemente, o composto Sarin causou a morte de quase 1.800 pessoas na Guerra Civil da Síria.

Avançando na prática

O diagnóstico de Lucas

Descrição da situação-problema

Lucas foi recentemente diagnosticado com a síndrome de Sjögren, uma doença autoimune que atinge as glândulas salivares e lacrimais, deixando a boca e os olhos secos. Seu médico receitou o uso de medicamento a base de pilocarpina, extraída de folhas de *Pilocarpus microphyllus* (jaborandi), uma planta nativa no norte do país. Curioso, Lucas resolveu ler mais sobre o assunto, já que este é um dos poucos fármacos usados mundialmente e que é obtido de uma planta nativa.

Resolução da situação-problema

A pilocarpina é usada para estimular a secreção de saliva e suor (via oral), além de ser usada no tratamento de glaucoma (uso tópico) por mais de 100 anos. Este fármaco atua como parassimpatomimético não seletivo dos receptores muscarínicos M_3 encontrados na musculatura lisa e no tecido glandular. Um fator que limita o uso de pilocarpina e levou ao desenvolvimento de novos fármacos é

a baixa meia-vida ($t_{1/2} = 0.76$ h) que requer a administração frequente do fármaco. Para o tratamento de boca seca (xerostomia), recomenda-se o uso de 5mg de pilocarpina, quatro vezes ao dia. Além disso, é possível observar alguns efeitos adversos devido à ação não seletiva, como salivação excessiva, aumento da secreção mucosa nos brônquios, bradicardia, vasodilatação e diarreia.

Figura 2.10 | Folhas de jaborandi que são usadas para a extração de pilocarpina



Fonte: adaptada de <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Jaborandi.JPG>>. Acesso em: 25 ago. 2016.



Faça você mesmo

Conhecemos alguns exemplos de fármacos que atuam na neurotransmissão adrenérgica e colinérgica. Procure mais informações sobre estes e outros, seus modos de ação, efeitos esperados e indesejados e seu uso clínico.

Faça valer a pena!

1. Os adrenoreceptores são acoplados à proteínas G e podem ser classificados em α (com dois subtipos) e β (com três subtipos). A ligação de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) desencadeia uma resposta simpática ("luta e fuga"). A noradrenalina tem uma afinidade maior por receptores do tipo α , enquanto a adrenalina pode agir em ambos (apesar de alguns autores indicarem uma afinidade maior pelo tipo β).

Associe os efeitos da coluna da esquerda com o receptor que os desencadeiam (na direita). A seguir, assinale a alternativa que contém a sequência correta da associação.

- | | |
|--|--------------|
| I. Vasoconstrição periférica. | 1. β_1 |
| II. Broncodilatação, conversão da glucose. | 2. β_2 |
| III. Aumento da lipólise. | 3. β_3 |

IV. Aumento da pressão arterial e batimentos cardíacos.

4. α_1

- a) I – 1; II – 2; III – 3; IV – 4.
- b) I – 2; II – 1; III – 3; IV – 4.
- c) I – 4; II – 1; III – 2; IV – 4.
- d) I – 4; II – 2; III – 3; IV – 1.
- e) I – 4; II – 3; III – 2; IV – 1.

2. A acetilcolina pode se ligar a receptores nicotínicos (nAChR) ou muscarínicos (mAChR), que diferem quanto ao mecanismo com que transmitem o sinal assim como os efeitos que desencadeiam. Algumas classes de fármacos também podem agir sobre tais receptores.

Analise as alternativas a seguir e assinale a que apresenta a informação correta.

- a) Existem cinco tipos de receptores muscarínicos, classificados como M^1 a M^5 .
- b) Os receptores conhecidos como muscarínicos, são ligados à proteínas G.
- c) Os receptores nicotínicos são encontrados nos gânglios autônomos, na medula adrenal, SNC e junção neuromuscular.
- d) As formas M^2 e M^4 inibe a adenilil ciclase, enquanto os tipos M^1 , M^3 e M^5 estimula a fosfolipase C.
- e) A ativação de receptores nicotínicos na junção neuromuscular resulta em contração da musculatura esquelética.

3. Diversas classes de fármacos atuam na neurotransmissão adrenérgica, incluindo os inibidores da síntese, do armazenamento e recaptção de catecolaminas, além dos agonistas e antagonistas dos adrenoreceptores (α e β). Alguns compostos que atuam nesta via são a efedrina, anfetamina e tiramina.

Qual dos itens listados a seguir está relacionado ao mecanismo de ação da efedrina, anfetamina e tiramina?

- a) Inibe a degradação de noradrenalina.
- b) Ligação direta ao receptor.
- c) Inibe a recaptção da noradrenalina.
- d) Promove a liberação de noradrenalina.
- e) Atua como antagonista do receptor.

Seção 2.3

Farmacologia dos relaxantes e anestésicos

Diálogo aberto

Flávia ficou muito satisfeita com sua apresentação para a turma de farmácia e o interesse demonstrado pelos alunos. Aproveitando as perguntas que foram feitas, ela resolveu contar um pouco sobre seu estagiário Artur, um estudante do segundo ano de Farmácia e que também é muito curioso. O hospital passou por uma auditoria há alguns meses e Flávia precisou passar a maior parte do tempo organizando a farmácia do centro cirúrgico e acompanhando o trabalho de Artur.

Ele começou seu estágio há algumas semanas e já tem várias responsabilidades. Nos dias em que Flávia estava no centro cirúrgico, Artur ficou responsável por separar todos os medicamentos e materiais que seriam usados nas cirurgias. Ele notou que nem todas usavam os mesmos anestésicos. À princípio, ele achou que pudesse ser uma escolha do médico, mas isto não se confirmou. Um médico anestesista com mais de uma cirurgia agendada para o dia solicitava medicamentos diferentes para cada uma. Às vezes, o procedimento usava fármacos para anestesia geral; em outras, eram utilizados apenas anestésicos locais. Intrigado, ele questiona Flávia, já que ainda não tinha cursado a disciplina de Farmacologia dos sistemas e ela é sempre muito prestativa em responder a este tipo de pergunta. Assim, eles iniciaram uma discussão sobre os tipos de anestésicos e o que determinava a escolha de um fármaco ou tipo de anestesia.

Após alguns minutos, Flávia interrompe a conversa para tomar um comprimido. Como Artur é muito curioso, não pode deixar de perguntar o que era este medicamento e ela explicou que se tratava de um relaxante muscular para sua dor nas costas. A auditoria do hospital foi um processo bem estressante para Flávia e ela tentou relaxar com aulas extras na academia. Entretanto, ela sentiu que suas costas “travaram” e iniciou o tratamento com relaxante muscular por recomendação de um colega.

Por que os anestésicos são usados? Quais são as diferenças entre os anestésicos? Como agem os relaxantes musculares?

Todos os conteúdos que abordados no item Não pode faltar o ajudarão a conhecer e entender os diferentes tipos de anestésicos (gerais e locais), bem como explicar o

modo de ação e os efeitos dos fármacos que atuam como relaxantes musculares.

Não pode faltar

O tema abordado nesta seção será dividido em três partes principais: (1) **anestésicos gerais**; (2) **anestésicos locais**; e (3) **relaxantes musculares**. Em cada uma delas, veremos o modo de ação, as classes de fármacos e os efeitos no organismo. De maneira geral, a escolha do tipo de anestésico depende da intervenção (diagnóstica, terapêutica ou cirúrgica) a que o paciente será submetido. Por exemplo, em cirurgias superficiais pequenas ou procedimentos diagnósticos invasivos, os sedativos orais ou parenterais podem ser usados em combinação com anestésicos locais.



Vocabulário

Amnésia: é a perda total ou parcial da memória, de episódios específicos ou não.

Analgesia: é a perda ou ausência de sensibilidade à dor. Em nosso estudo, a analgesia é induzida por fármacos. No caso de anestésicos inalatórios, pode ser medida pela PA_{50} (pressão parcial que resulta em analgesia em 50% dos pacientes).

Concentração alveolar mínima (CAM): medida usada para comparar a potência de anestésicos inalatórios, onde 1.0 CAM equivale à pressão parcial de um anestésico nos alvéolos pulmonares na qual 50% de uma população permanece imóvel (sem resposta motora) em resposta a uma incisão na pele (dor). A potência e lipossolubilidade do anestésico são inversamente proporcionais à CAM, isto é, uma CAM pequena indica uma potência alta.

Consciência: fisiologicamente, a consciência é desenvolvida a partir de um estímulo sensorial conduzido pela formação reticular do tronco cerebral ao SNC, conectando o tálamo as várias regiões do córtex. Estes caminhos neurais são afetados pelo uso de anestésicos.

Espasticidade: aumento do tônus muscular durante a contração muscular.

Imobilidade: um dos efeitos dos anestésicos, é mediado , principalmente, pela inibição neural na medula espinal.

Índice analgésico: razão entre CAM e PA_{50} . Um baixo índice analgésico

indica que a analgesia é atingida com uma pressão parcial do anestésico maior do que aquela necessária para anestesia cirúrgica.

Nocicepção: ativação dos nervos sensoriais (nociceptores) por estímulos nocivos que possam provocar lesão no tecido (temperatura, estímulo mecânico, substâncias químicas).

Sedação: alteração do nível de consciência induzida por fármacos.

Sedação consciente: alívio de ansiedade e dor. Neste estado, o paciente é responsivo a comandos verbais e as funções cardiorrespiratórias estão preservadas.

Sedação profunda: assemelha-se à anestesia geral intravenosa, na qual o paciente não recobra a consciência tão facilmente. As vias respiratórias podem estar comprometidas e o indivíduo requer suporte ventilatório.

Anestésicos gerais – modo de ação e classes de fármacos

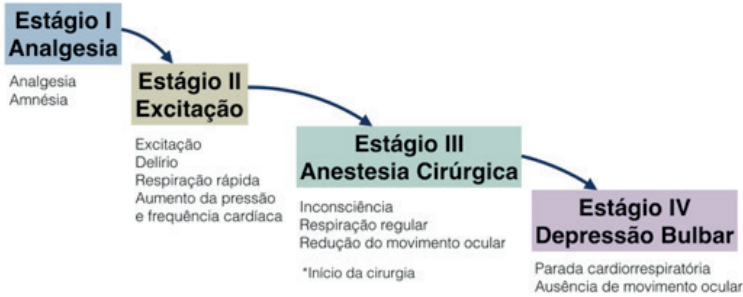
Na teoria, a anestesia geral deve produzir um estado neurofisiológico caracterizado por cinco efeitos principais: **perda de consciência, amnésia, analgesia, inibição dos reflexos autonômicos e relaxamento da musculatura esquelética**. Atualmente, nenhum fármaco disponível (quando usado isoladamente) resulta nestes cinco efeitos. Por isso, é comum o uso de combinações de fármacos injetáveis e/ou inalatórios para tirar proveito das vantagens de cada composto, ao mesmo tempo minimizando efeitos adversos – esta técnica é chamada de **anestesia balanceada**. Além disso, os anestésicos têm baixos índices terapêuticos e curvas dose-resposta íngremes, o que requer cuidado no uso destes fármacos.

O mecanismo de ação dos anestésicos gerais ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que envolva diversos alvos moleculares inespecíficos no SNC (o que é contrário à clássica hipótese unitária, na qual um mecanismo geral explicaria a ação de todos os anestésicos). Isto é sustentado pela ausência de antagonistas farmacológicos dos anestésicos gerais. Pesquisadores sugerem que a interação dos anestésicos ocorra com canais iônicos regulados por ligantes (principalmente na membrana pós-sinapse), como os receptores nicotínicos da ACh (excitatório) e o GABA_A (inibitório).

Os anestésicos gerais inibem os receptores nicotínicos, por exemplo. A interação do fármaco com estes reduz a ativação máxima, mas não há alteração da EC₅₀ (inibição não competitiva). Por outro lado, os receptores inibitórios (como GABA_A) são potencializados por anestésicos. Nesta situação, ocorre diminuição da EC₅₀ e aumento da resposta máxima. Diferentes classes de fármacos podem atuar de forma diferenciada sobre um mesmo receptor, mas, de maneira geral, a anestesia pode ser dividida em quatro estágios: **analgesia, excitação, anestesia cirúrgica**

e **depressão bulbar**. Note que durante o período de recuperação, algumas das etapas são semelhantes, mas de maneira inversa.

Figura 2.11 | Os quatro estádios da anestesia



Fonte: elaborada pela autora.

Anestésicos intravenosos: a indução da anestesia é rápida, podendo levar alguns segundos, e também são usados para a manutenção da anestesia. Estes fármacos são lipofílicos e atingem preferencialmente tecidos lipofílicos altamente vascularizados (como o cérebro). Exigem um cuidado maior durante a administração, já que alguns dos fármacos não podem ser removidos facilmente do organismo (o término do efeito ocorre pela redistribuição para os tecidos muscular e adiposo). Exemplos: barbitúricos (tiopental), propofol, etomidato e cetamina (eleva o débito cardíaco pelo aumento dos impulsos simpáticos).

Anestésicos inalatórios: assim como os anestésicos intravenosos, o principal local de ação deste grupo de fármacos é o SNC. Estes são absorvidos pelos alvéolos pulmonares (difusão pelo epitélio) e distribuídos pela circulação para os demais tecidos do organismo. O que determina a taxa de difusão, neste caso, é o equilíbrio da pressão parcial do fármaco, e não a concentração.



Assimile

Para os anestésicos inalatórios, a pressão parcial do gás determina a taxa de difusão pelo epitélio, e não a concentração. Isto quer dizer que, em equilíbrio, não há diferença na pressão parcial entre dois compartimentos, mas a concentração do fármaco pode não ser a mesma.

Os fármacos deste grupo podem ser classificados como: (a) **anestésicos limitados pela ventilação** (éter dietílico, enflurano, isoflurano e halotano), e (b) **anestésicos limitados pela perfusão** (óxido nítrico, desflurano e sevoflurano), dependendo do fator que limita a taxa de absorção do composto e do coeficiente de partição sangue/gás (menor para os fármacos do grupo limitado por perfusão). Na prática, isto quer dizer que quanto menos solúvel o fármaco for no sangue,

mais rápida será a indução da anestesia.

Outros fatores fisiopatológicos (que podem ou não ser manipulados pelo anestesista) que podem afetar a absorção e distribuição dos anestésicos inalatórios incluem:

- Ventilação (ex: hipoventilação retarda a indução).
- Alteração no débito cardíaco, que resulta em alteração no fluxo sanguíneos dos pulmões (ex. uma diminuição no débito cardíaco acelera a indução).
- Idade.
- Estados patológicos (ex: choque hemorrágico, doença pulmonar obstrutiva crônica).



Refleta

Considerando o óxido nitroso, que tem um coeficiente de partição sangue/gás de 0,47, a concentração no sangue é 0,47 vezes a concentração do espaço alveolar (gás). Por que isto ocorre?

Anestésicos locais – modo de ação e classes de fármacos

Diferentemente dos anestésicos gerais, os anestésicos locais são usados para inibir a percepção das sensações periféricas, motoras e autônomas (incluindo a dor), e prevenir o movimento. Os fármacos são administrados diretamente no órgão ou tecido-alvo (aplicação tópica, injeção próximas às terminações nervosas periféricas, peridural ou em espaços subaracnóides), e a circulação sistêmica serve apenas para diminuir ou terminar seus efeitos. São utilizados em queimaduras, cortes pequenos, procedimentos obstétricos, cirurgias de grande porte etc. Sua ação ocorre pelo bloqueio não seletivo de canais de sódio regulados por voltagem (pelo lado citoplasmático), o que previne a propagação de potenciais de ação pelos nociceptores aferentes (fibras A e C) e eferentes, e subsequente transmissão ao SNC. Por isso, diferem dos analgésicos, que são inibidores específicos das vias da dor.



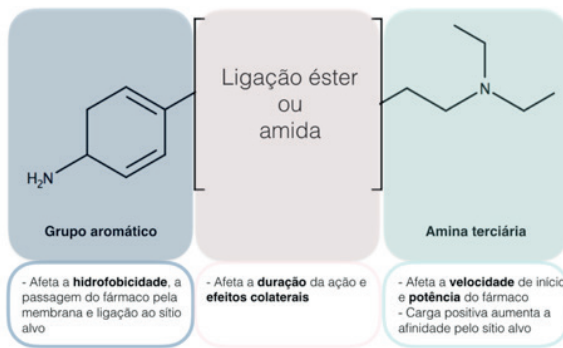
Exemplificando

Dependendo do diâmetro dos axônios e da mielinização, as fibras nervosas podem ser classificadas como A, B e C. As fibras A (maior diâmetro) e B são mielinizadas, enquanto as C (menor diâmetro) não. Por isso, os impulsos nocivos são transmitidos mais rapidamente pelas fibras A (**primeira dor**) que pelas C (**segunda dor**). Além disso, os no

ciceptores podem ser *térmicos* (fibras C são ativadas acima de 45°C e as A abaixo de 5 °C), *mecânicos de alto limiar* (fibras A são ativadas por força lesiva sobre a pele) e *polimodais* (fibras C são estimuladas por temperatura, produtos químicos e estímulos mecânicos).

Existem duas classes de anestésicos locais, dependendo da estrutura química dos compostos: (a) **com ligação éster** (procaína, 2-cloroprocaína, tetracaína e cocaína) e (b) **com ligação amida** (lidocaína, prilocaína, bupivacaína e articaína), mas que apresentam propriedades semelhantes e três domínios estruturais comuns. A ligação dos fármacos aos canais de cálcio ocorre preferencialmente nos estados fechado, aberto e inativo. Isto resulta em uma oclusão física do canal e da restrição da sua ativação.

Figura 2.12 | Estrutura química genérica dos anestésicos locais



Fonte: elaborada pela autora.

O uso de anestésicos locais leva à perda de função na seguinte ordem: primeira dor, segunda dor, temperatura, tato, propriocepção (pressão, posição ou estiramento), tônus da musculatura esquelética e tensão voluntária – conhecido como **bloqueio funcional diferencial**. Por isto alguns anestésicos locais bloqueiam a nocicepção, mas com pouco efeito sobre a função motora. A inibição do canal é dita como **tônica** quando o tempo entre potenciais de ação é maior do que aquele necessário para a dissociação do fármaco do canal de sódio; por outro lado, a inibição é **física** se o tempo necessário para estabelecer o equilíbrio entre os potenciais de ação é insuficiente.

Vale ressaltar que, além dos canais de sódio, os anestésicos locais podem se ligar com menor afinidade a canais de potássio, cálcio, os regulados por ligante (como os receptores nicotínicos), acoplados à proteína G (como os muscarínicos), entre outros.

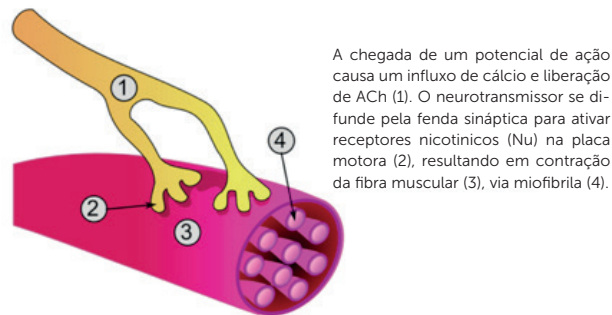
Relaxantes musculares – Modo de ação e classes de fármacos

O mecanismo de transmissão neuromuscular foi discutido brevemente nas

seções anteriores e um resumo é apresentado na figura a seguir. A magnitude do potencial na placa motora é proporcional à quantidade de acetilcolina liberada na junção neuromuscular.

O relaxamento da musculatura esquelética e paralisia pode ocorrer em diversos locais do caminho que vai do SNC até as miofibrilas. Existem dois grupos de fármacos que afetam as funções da musculatura esquelética: aqueles usados durante procedimentos cirúrgicos com anestesia geral e em UTI, para produzir paralisia muscular (**bloqueadores neuromusculares**), e os que são usados para reduzir a espasticidade em condições dolorosas variáveis, como dor nas costas crônica e fibromialgia (**espasmolíticos**).

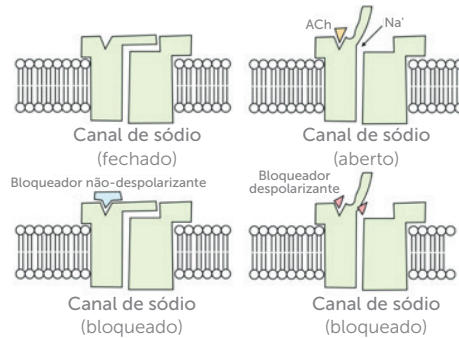
Figura 2.13 | Junção neuromuscular



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_diag3.png>. Acesso em: 31 ago. 2016.

Bloqueadores neuromusculares: o bloqueio da função da placa motora pode acontecer pelo uso de (a) antagonistas da acetilcolina aos receptores nicotínicos (como a tubocurarina, vecurônio, rocurônio, atracúrio), que previnem a despolarização promovida pelo neurotransmissor por bloquear a abertura de canais de sódio (**bloqueio não despolarizante**), ou (b) por despolarização persistente que dessensibiliza a placa motora (pelo uso de succinilcolina, que ocupa o receptor e bloqueia o canal) (**bloqueio despolarizante**). Todos os compostos deste grupo são polares e inativos por via oral e, por isso, precisam ser administrados por via parenteral.

Figura 2.14 | Bloqueio não despolarizante e despolarizante



Fonte: elaborada pela autora.



Assimile

Com exceção da succinilcolina, todos os fármacos utilizados atualmente na clínica como bloqueadores neuromusculares são classificados como não despolarizantes. Por serem antagonistas competitivos da ACh, estes fármacos podem ser deslocados do receptor com o uso de inibidores de colinesterases que, como vimos anteriormente, aumentam a concentração de neurotransmissor na fenda sináptica. No caso da succinilcolina, o uso destes inibidores aumenta a despolarização (fase 1).

A ação da succinilcolina pode ser dividida em duas fases:

Fase 1 – Despolarização: resultante da ligação deste fármaco aos receptores nicotínicos, que despolariza a placa motora e libera íons de cálcio do retículo sarcoplasmático (contração muscular). Em condições normais, a ACh se dissocia do receptor após a despolarização e é rapidamente hidrolisada pela acetilcolinesterase, deixando a célula muscular livre para o próximo sinal. Entretanto, a succinilcolina tem um efeito mais prolongado do que a ACh, além de não ser hidrolisada efetivamente pelas colinesterases. A despolarização promovida pelo fármaco deixa a membrana irresponsiva a impulsos futuros. Assim, a célula muscular não é capaz de repolarizar, levando a um estado de paralisia flácida.

Fase 2 – Desensibilização: com a exposição prolongada a succinilcolina, a membrana repolariza, mas não pode ser despolarizada facilmente (está dessensibilizada). O mecanismo desta fase não foi completamente elucidado, mas algumas evidências indicam que os canais se comportam como se estivessem em um estado fechado prolongado. Em um estágio mais avançado desta fase, o bloqueio assemelha-se ao não despolarizante, com possibilidade de reversão por inibidores da acetilcolinesterase.

Espasmolíticos: a espasticidade é caracterizada por um aumento dos reflexos de estiramento tônico, dos espasmos musculares e da fraqueza muscular. É usualmente associada com lesão medular, paralisia cerebral, e acidente vascular cerebral. Estas condições, muitas vezes, envolvem função anormal do intestino e bexiga, assim como do músculo esquelético. A terapia farmacológica pode aliviar alguns dos sintomas da espasticidade à nível de sinapses (excitação ou inibição) ou por modificar a musculatura esquelética. Alguns fármacos podem agir facilitando a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) ou mimetizando a ação deste neurotransmissor (diazepam, baclofen). Este é o principal neurotransmissor inibidor do SNC e está relacionado com a regulação da excitabilidade neuronal em todo o sistema nervoso e tônus muscular. O fármaco dantroleno age interferindo diretamente nas fibras musculares, afetando o acoplamento excitação-contração.

Outros fármacos (carisoprodol, clorfenesina, ciclobenzaprina, metaxalona etc.) são usados para aliviar espasmos musculares agudos causados por um trauma localizado no tecido ou nas distensões musculares, mas são ineficazes no tratamento de espasmos causados por paralisia cerebral ou trauma na medula espinal. Pesquisadores sugerem que estes fármacos atuam principalmente a nível de tronco cerebral.



Pesquise mais

Você pode consultar este artigo para entender como é feita a intubação de pacientes em caso de emergências, incluindo uma discussão de fármacos que são usados para promover a sedação e o bloqueio neuromuscular.

MARTINS, K. C. OLIVEIRA, A. M. L. S. e; FERREIRA, A. R. Sequência rápida de intubação: uma abordagem prática para o pediatra em situações de urgência. **Revista médica de Minas Gerais**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 213-220, 2013. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20130033>>. Acesso em: 31 ago. 2016.

Sem medo de errar

Flávia explicou à Artur que anestésicos gerais, locais e relaxantes musculares são grupos farmacológicos diferentes, com mecanismos de ação e efeitos diversos, e suas aplicações dependem das situações fisiopatológicas do paciente. Se ele for submetido a uma cirurgia pequena, por exemplo, será possível associar um sedativo oral com anestésicos locais. Se o procedimento for mais extenso, a anestesia geral poderá ser requerida. Para facilitar o entendimento de Artur, ela

resumiu alguns pontos importantes destes grupos da seguinte maneira:

Anestésicos gerais:

Figura 2.15 | Anestésicos gerais

5 efeitos: 1. Perda de consciência 2. Amnésia 3. Alalgesia 4. Inibição dos reflexos autônomos 5. Relaxamento da musculatura esquelética	Mecanismo de ação: • Não foi completamente elucidado • Evidências indicam que possam interagir com canais iônicos regulados por ligante (receptores nicotínicos da ACh e GABA_A)
4 estádios: 1. Analgesia 2. Excitação 3. Anestesia cirúrgica 4. Depressão bulbar	Mecanismo de fármacos: • Não foi completamente elucidado • Evidências indicam que possam interagir com canais iônicos regulados por ligante (receptores nicotínicos da ACh e GABA_A)

Fonte: elaborada pela autora.

Anestésicos locais:

Figura 2.16 | Anestésicos locais

Usos: 1. Queimaduras 2. Cortes pequenos 3. Procedimentos obstétricos 4. Cirurgias de grande porte 5. Etc.	Mecanismo de ação: • Bloqueio não seletivo de canais de sódio regulados por voltagem (lado citoplasmático)
Estrutura química • Grupo aromático: hidrofobicidade, passagem pela membrana e ligação ao sítio alvo • Éster/amida: duração e efeitos adversos • Amida terciária: velocidade e potência	Exemplos de fármacos • Ligação éster: procaína, 2-cloroprocaina, tetracaína, cocaína • Ligação amida: lidocaína, prilocaína, bupivacaína, articaína

Fonte: elaborada pela autora.

Relaxantes musculares:

Figura 2.17 | Bloqueio não despolarizante e despolarizante

Bloqueadores neuromusculares • Induzem paralisia muscular • Não despolarizante (tubocurarina, atracúrio) • Despolarizante (cussinilcolina) • Inativos por via oral, para uso parenteral	Espasmolítico: • Aliviar sintomas da espasticidade à nível de sinapses ou na musculatura esquelética • Facilita ou mimetiza a ação do GABA • Diazepam, baclofen, dantroleno
Outros fármacos • Aliviar espasmos musculares agudos • Carisoprodo, clorfenesina, ciclobenzaprina • Ineficazes em espasmos causados por paralisia cerebral e trauma na medula espinal	

Fonte: elaborada pela autora.

Flávia também ressaltou que o medicamento que ela tomou era à base de carisoprodol, usado para aliviar espasmos musculares agudos resultantes dos exercícios que ela tem feito na academia.



Atenção

Anestésicos locais inibem a percepção das sensações periféricas, motoras e autônomas, além de prevenir o movimento. Ao contrário dos anestésicos gerais, são administrados diretamente no órgão/tecido-alvo ou próximo de terminações nervosas.

Avançando na prática

O grave acidente de Lúcia

Descrição da situação-problema

Lúcia (32 anos) foi encaminhada ao pronto-socorro após um grave acidente de carro. Apesar da dor intensa, ela estava acordada, alerta e foi capaz de contar o que aconteceu. Esta sozinha no carro e usava o cinto de segurança no momento do acidente. Também informou que o único histórico de doenças era asma (em uma das crises, precisou ser entubada). Os médicos notaram muitos machucados no rosto dela e uma grande fratura exposta na coxa direita. O cirurgião ortopédico de plantão a levou para o centro cirúrgico imediatamente, enquanto o cirurgião plástico suturaria os cortes do rosto. Os médicos decidiram entubar Lúcia durante o procedimento e, para isso, administrariam um relaxante muscular.

Resolução da situação-problema

Como a cirurgia de Lúcia requer entubação e não há tempo suficiente para esperar que o estômago esvazie ou para fazer aspiração, os médicos precisam usar um relaxante muscular que atue rapidamente para que o procedimento seja feito. Neste caso, o fármaco a ser usado é a succinilcolina. Apesar dos efeitos adversos, a succinilcolina tem o mecanismo de ação mais rápido do que qualquer relaxante muscular em uso clínico atualmente. Alternativamente, os médicos poderiam ter optado por rocurônio (em doses de até 1,2 mg/kg), um relaxante muscular não despolarizante. Nestas doses, o rocurônio tem um início de ação rápido que se aproxima ao da succinilcolina.

Antes da administração do fármaco, os médicos inspecionaram Lúcia para ver se não havia nenhuma queimadura ou lesão neurológica. Estes quadros levam a uma expressão de receptores de acetilcolina extrajuncionais, não encontrados em músculos ativos normais. Nestas situações, o uso de succinilcolina pode resultar em hipercalemia (aumento da concentração de potássio no sangue), com risco

de morte.



Faça você mesmo

Agora que você aprendeu sobre os fármacos que atuam nos sistemas autônomo e periférico, os anestésicos e relaxantes musculares, seus mecanismos de ação e efeitos biológicos, monte um pôster explicativo esclarecendo a diferença entre estas drogas, incluindo exemplos.

Faça valer a pena

1. Paulo sofre de insuficiência cardíaca e apresenta débito cardíaco significativamente diminuído. Recentemente, ele foi informado por seu médico que precisaria passar por uma cirurgia com uso de anestésico geral. Durante a consulta com o anestesista, ele relatou seus problemas de saúde.

Levando em conta o histórico de Paulo, o anestesista fez a seguinte observação no prontuário médico em relação à anestesia:

- a) Dose deve ser maior para anestésico intravenoso.
- b) Remoção acentuada do anestésico inalatório por tecidos periféricos.
- c) O tempo de indução de anestésico inalatório é maior.
- d) O tempo de indução de anestésico intravenoso é maior.
- e) O tempo de indução de anestésico inalatório é menor.

2. Os anestésicos locais inibem a percepção das sensações periféricas, motoras e autônomas e previnem o movimento. Eles diferem de analgésicos, que inibem especificamente as vias da dor. Estes fármacos podem ser administrados diretamente no local ou próximo às terminações nervosas.

Em relação aos anestésicos locais, qual das afirmativas a seguir é verdadeira?

- a) Apresentam um grupo lipofílico ou hidrofílico.
- b) O pKa do fármaco e o pH do tecido não têm influência sobre a ação.
- c) Interação com o receptor quando estão na forma iônica.
- d) Agem sobre fibras nervosas pequenas e sem mielina.
- e) Podem apresentar ligação amida ou éster.

3. Fármacos bloqueadores neuromusculares agem sobre a placa motora, prevenindo a despolarização ao bloquear a abertura de canais de sódio ou por despolarização persistente, que leva à dessensibilização. Dependendo do mecanismo de ação, estes fármacos podem ser classificados como não despolarizante ou despolarizante.

O uso concomitante de fármacos anticolinesterases e relaxantes musculares resulta em:

- a) Os fármacos anticolinesterases provocam estimulação simpática.
- b) Aumento da transmissão muscarínico, com diminuição dos efeitos adversos nicotínicos.
- c) Aumento da transmissão nicotínica, com diminuição dos efeitos adversos muscarínicos.
- d) Diminuição da quantidade de acetilcolina que atinge os receptores pós-sinápticos.
- e) Não há interação entre estes fármacos.

Referências

ATRI, A. CHANG, M. S.; STRICHARTZ, G. R. Farmacologia colinérgica. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 98-116.

DIAS, L. et al. Eficácia da toxina botulínica no tratamento da hiperidrose. **Revista neurociências**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 93-96, 2001. Disponível em: <<http://www.hsp.epm.br/dneuro/neurociencias/Neurociencias%2009-3.pdf#page=5>>. Acesso em: 16 ago. 2016.

FRANKEN, R. A. et al. Nicotina: ações e interações. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 66, n. 1, p. 371-373, 1996. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6606/66060009.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2016.

GALANTER, J. M.; LOWENSTEIN, D. H. Princípios de fisiologia e farmacologia do sistema nervoso. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 82-97.

KRUIDERING-HALL, M. CAMPBELL, L. Relaxantes do músculo esquelético. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2014. p. 465-482.

LOURES, D. L. et al. Estresse mental e sistema cardiovascular. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, São Paulo: FapUNIFESP (SciELO), v. 78, n. 5, p. 525-530, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2002000500012>>. Acesso em: 15 ago. 2016.

MARTINS, K. C. OLIVEIRA, A. M. L. S. e; FERREIRA, A. R. Sequência rápida de intubação: uma abordagem prática para o pediatra em situações de urgência. **Revista médica de Minas Gerais**, [s.l.], v. 23, n. 2, p. 213-220, 2013. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20130033>>. Acesso em: 31 ago. 2016.

SCHULMAN, J. M.; STRICHARTZ, G. R. Farmacologia dos anestésicos locais. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 131-145.

WILLIAMS, F. M.; TURNER, T. J. Farmacologia adrenérgica. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 117-130.

WOURDEN, J. MILLER, K. W. Farmacologia dos anestésicos gerais. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 217-239.

Farmacologia do sistema cardiovascular e renal

Convite ao estudo

Nesta unidade, estudaremos a farmacologia dos sistemas cardiovascular e renal, incluindo as diferentes classes de fármacos que agem nestes, como os cardiotônicos, os antiarrítmicos, os vasodilatadores e os anti-hipertensivos. Abordaremos, também, os fármacos que agem como diuréticos, bem como seus mecanismos de ação.

A competência técnica desta unidade é conhecer os fármacos que atuam nos sistemas cardiovascular e renal. Os objetivos desta unidade são conhecer os fármacos que atuam como cardiotônicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-hipertensivos e diuréticos, seus mecanismos de ação e efeitos no organismo.

Além disso, estudaremos alguns casos relatados durante o preparo de uma campanha realizada pelos estudantes do curso de Farmácia para alertar a população sobre os riscos de doenças cardiovasculares. Em um primeiro momento, os alunos trouxeram relatos vividos por familiares para discussão e, a partir disso, definiram qual seria a melhor estratégia para a campanha. O primeiro caso que veremos é do avô de Roberta, que nos últimos meses apresentou dificuldade em respirar, cansaço e inchaço nos pés, e foi diagnosticado com insuficiência cardíaca. O segundo relato foi o de Lucas, que contou que seu pai vem sofrendo com palpitações e dificuldade em respirar nos últimos três meses. Um exame mais detalhado confirmou que ele apresentava fibrilação arterial. No último encontro dos alunos, Felipe relatou que sua mãe não toma seu anti-hipertensivo adequadamente e notou que os sintomas se agravaram com o tempo.

Qual seria o melhor tratamento para o avô de Roberta? Quais fármacos estão disponíveis no mercado para o tratamento da insuficiência cardíaca? E para a fibrilação arterial, como agem estes fármacos?

Em cada seção desta unidade, você acompanhará estes casos e, com a ajuda da Farmacologia, entenderá a resolução da situação-problema contando ainda com o auxílio de materiais pedagógicos, como: o livro didático, a webaula e as leituras suplementares. Na primeira seção, iniciaremos nossos estudos da farmacologia cardiovascular e conheceremos os fármacos cardiotônicos. Na seguinte, estudaremos os fármacos antiarrítmicos e vasodilatadores. E, na última seção, faremos o estudo dos fármacos anti-hipertensivos e os diuréticos.

Bons estudos!

Seção 3.1

Farmacologia do sistema cardiovascular e os cardiotônicos

Diálogo aberto

Dados do Ministério da Saúde (2011) mostram que quase 30% das mortes no país ocorrem por doenças cardiovasculares, principalmente infarto e acidente vascular cerebral (AVC), colocando o Brasil entre os dez países com maior índice de mortes por estas patologias. Somam-se a isso os mais de 100 mil novos casos que são diagnosticados anualmente, tornando as doenças do coração um problema de saúde pública.

Após tomarem conhecimento destas estatísticas, os alunos de Farmácia resolveram organizar uma campanha de conscientização para alertar a população sobre os riscos das doenças cardiovasculares. Inicialmente, os alunos deveriam trazer relatos vividos por eles mesmos ou familiares para uma discussão e, a partir disso, definiriam qual seria a melhor estratégia para a campanha.

O primeiro caso discutido foi apresentado por Roberta. Seu avô tem 62 anos e sempre foi muito ativo. Ele correu algumas maratonas, mas, nos últimos meses, apresentou dificuldade em respirar, cansaço e inchaço nos pés e tornozelos, que o fizeram largar seus treinos. Por orientação de Roberta, ele resolveu procurar um médico.

Na consulta, notou-se que ele sentia falta de ar quando estava deitado, mas melhorava quando sentava. Sua pressão arterial estava abaixo do normal (90/60 mmHg). Um exame mais detalhado mostrou que o coração do paciente se encontrava dilatado e com pouca capacidade de contração. A fração ejetada pelo ventrículo esquerdo era de aproximadamente 20%, quando o valor normal é perto de 60%. Seu diagnóstico foi de insuficiência cardíaca causada por cardiomiopatia (ou miocardiopatia) dilatada (isto é, dilatação do coração, principalmente do ventrículo esquerdo). Outros exames foram feitos, mas não foi possível constatar a causa da cardiomiopatia e ela foi definida como idiopática (que ocorre espontaneamente, de causa desconhecida).

Com base nessas informações, o que é a insuficiência cardíaca e qual seria o melhor tratamento para o avô de Roberta? Quais fármacos estão disponíveis no mercado para o tratamento desta patologia? Que cuidados ele deve ter durante o tratamento?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* o ajudarão a entender a farmacologia do sistema cardiovascular, bem como explicar o mecanismo de ação e os efeitos biológicos de fármacos cardiotônicos, auxiliando-o na compreensão da solução do problema relatado por Roberta.

Não pode faltar

A insuficiência cardíaca é uma doença em que o paciente relata dificuldade em respirar e presença de edemas periféricos. Uma das causas mais comuns é a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), que se encontra incapaz de manter o volume sistólico adequado e de fornecer o oxigênio necessário para o organismo. Como uma medida compensatória, o volume diastólico aumenta, o que pode levar a um aumento da pressão diastólica no VE com consequente aumento da pressão atrial esquerda e pressão capilar pulmonar. Dependendo do caso, ocorre aumento da pressão venosa sistêmica e formação de edemas pulmonares e periféricos. Nesta seção, estudaremos as diferentes classes de fármacos que podem ser usadas no tratamento da insuficiência cardíaca e que aumentam a força de contração do músculo cardíaco – chamados comumente de cardiotônicos.



Vocabulário

Débito cardíaco: é o volume de sangue bombeado pelo VE por unidade de tempo. É calculado multiplicando a frequência cardíaca e o volume sistólico. Quando este volume é dividido pela quantidade total de sangue no VE, tem-se a fração de ejeção (ou fração ejetada).

Diástole: é o período de relaxamento muscular, com dilatação das aurículas e dos ventrículos para permitir a entrada de sangue no coração.

Edema: é o acúmulo anormal de líquido no compartimento extracelular intersticial ou em cavidades corporais.

Pós-carga: dificuldade oferecida pela resistência vascular contra o bombeamento de sangue pelo coração. O aumento da pressão arterial aumenta a pós-carga, ou seja, mais difícil é a ejeção.

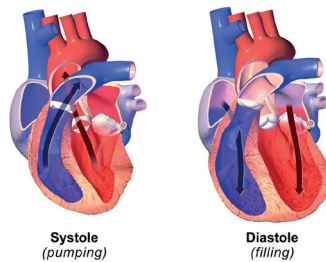
Pré-carga: assim como a pós-carga, indica a dificuldade de ejeção do sangue enfrentada pelo ventrículo. Neste caso, está relacionada com

aquela antes da ejeção. É medida como o volume diastólico final, ou seja, um aumento no volume durante o enchimento resulta em uma maior quantidade de sangue ejetada e, conseqüentemente, maior pré-carga.

Sístole: ao contrário da diástole, é o período de contração muscular. A contração das aurículas (sístole atrial ou auricular) faz com que o sangue seja impulsionado para os ventrículos, que são contraídos posteriormente para bombear o sangue para o corpo (sístole ventricular).

A sístole e a diástole estão representadas na Figura 3.1:

Figura 3.1 | Representação da sístole e diástole

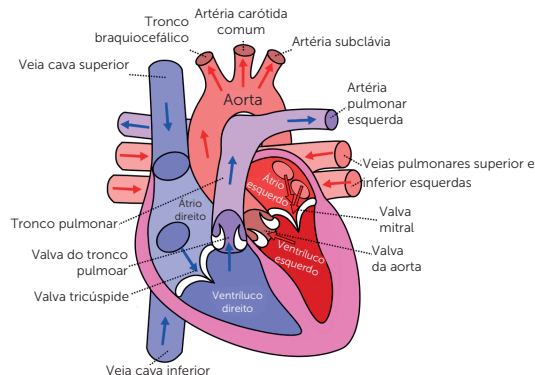


Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Systolevs_Diastole.png>. Acesso em: 19 set. 2016.

Controle da contração cardíaca normal

O coração é o órgão responsável por levar sangue oxigenado às diferentes partes do corpo e receber o sangue desoxigenado que será encaminhado aos pulmões. Um diagrama da anatomia do coração é apresentado na Figura 3.2.

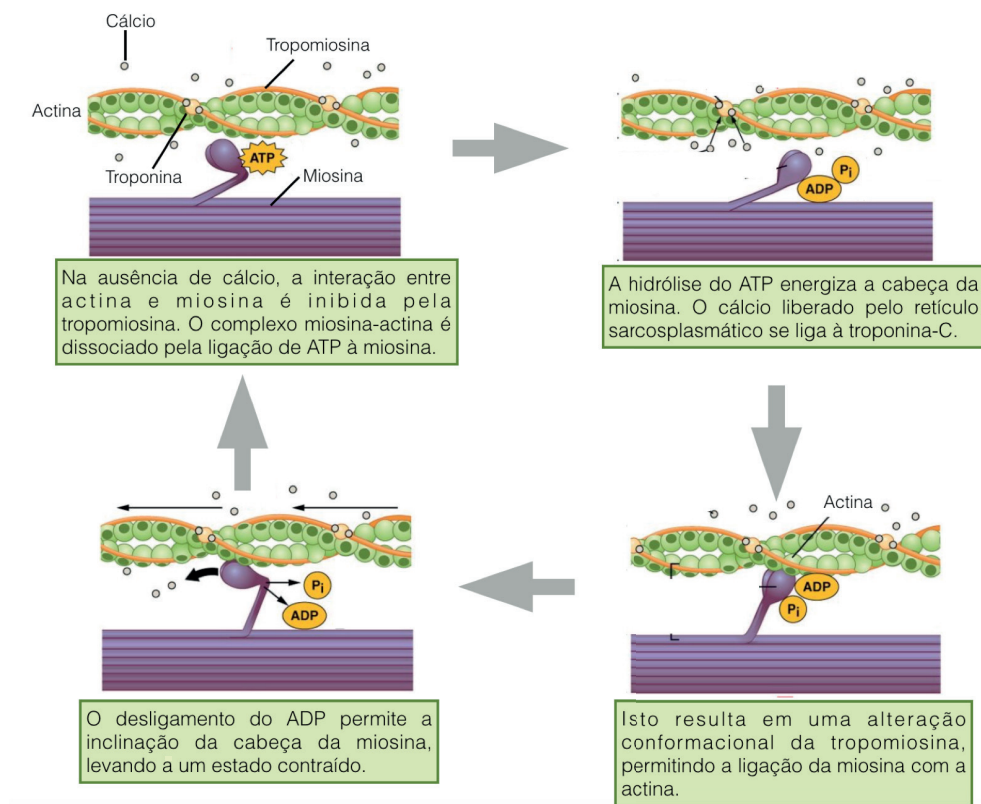
Figura 3.2 | Representação esquemática do coração



Fonte: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/dd/Diagram_of_the_human_heart_it.svg>. Acesso em: 19 set. 2016.

A contração do músculo cardíaco é controlada por diversos processos (resumidos na Figura 3.3) que levam ao movimento de filamentos de actina e miosina no sarcômero cardíaco. A chegada de um potencial de ação despolariza a membrana das células musculares cardíacas levando à abertura dos canais de cálcio regulados por voltagem e influxo de cálcio, com aumento da concentração intracelular deste íon. Este cálcio, chamado de “desencadeante”, estimula (abre) os receptores de rianodina (canais liberadores de cálcio) presentes na membrana do retículo sarcoplasmático, liberando mais íons de cálcio para o citoplasma. Este cálcio (dito “ativador”) interage com o sistema actina-troponina-tropomiosina, levando a um encurtamento das miofibrilas por interação da actina com a miosina, resultando em contração. A quantidade de cálcio liberada depende do quanto está armazenado do retículo sarcoplasmático e da quantidade de cálcio que entra nas células durante a passagem do potencial de ação.

Figura 3.3 | Representação esquemática da contração do músculo cardíaco



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1008_Skeletal_Muscle_Contraction.jpg>. Acesso em: 19 set. 2016.



Assimile

Note que a presença de ATP é necessária para dissociar o complexo miosina-actina e promover o relaxamento da musculatura. Em situações que levam às alterações significativas dos níveis de ATP, como a isquemia, a contração/o relaxamento do miocárdio é comprometido.

A regulação da contração do miocárdio ocorre por três formas principais:

Interação entre a bomba de sódio e o trocador de sódio-cálcio no sarcolema: a bomba de sódio ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$) é responsável por manter o potencial de membrana em repouso e o gradiente de concentração destes íons, e trabalha conjuntamente com o trocador de sódio-cálcio. Este pode atuar em ambas as direções dependendo das condições internas e externas das células. Por exemplo, concentrações intracelulares baixas de sódio resultam na entrada do próprio sódio na célula e saída de cálcio. A concentração intracelular de cálcio também é mantida pela bomba de cálcio ($\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$) presente na membrana da célula muscular.

Armazenamento e liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático: estas atividades são controladas pelos receptores de rianodina e a bomba de cálcio ($\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ do retículo sarcoendoplasmático ou SERCA) cujas atividades, por sua vez, são reguladas pelas concentrações de cálcio e ATP. A SERCA bombeia cálcio do citoplasma para o retículo sarcoplasmático, impedindo que haja depleção de íons nesta estrutura. Outro fato interessante é que as concentrações intracelulares elevadas de AMP cíclico (cAMP) estimulam a proteinocinase A, que fosforila (doa fosfato) à “fosfolambam”, proteína presente na membrana do retículo sarcoplasmático, inibe a SERCA quando ela está na forma não-fosforilada (sem fosfato). Note que a “fosfolambam” controla, ao menos indiretamente, a taxa de relaxamento do músculo por afetar a recaptação de cálcio pela SERCA.

Sinalização adrenérgica: como visto na unidade anterior, a estimulação de receptores β_1 -adrenérgicos resulta em efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos com o aumento do débito cardíaco. Outro efeito destes agonistas é chamado de lusitrópico positivo, isto é, aumento da taxa e extensão do relaxamento diastólico. A estimulação de outros receptores adrenérgicos na circulação periférica pode resultar em relaxamento (receptores β_2) ou contração da musculatura lisa vascular (receptores α_1), levando a uma diminuição ou a um aumento da resistência vascular sistêmica e pós-carga, respectivamente.



Refleta

Você deve lembrar que os receptores adrenérgicos são acoplados à proteína G. O que acontece com a ativação destas proteínas e da adenilil ciclase? Você é capaz de identificar o mecanismo de regulação do cálcio e, consequentemente, da musculatura cardíaca com a ativação destes receptores?

Insuficiência cardíaca e o tratamento farmacológico

A insuficiência cardíaca é resultado de uma disfunção progressiva da contratilidade do miocárdio e que, em alguns casos, pode ocorrer devido à disfunção contrátil provocada por cardiomiopatia idiopática, coronariopatia, hipertensão sistêmica e cardiopatia valvar. Estas condições podem: (a) desregular a homeostasia do cálcio, por reduzir a captação destes íons pelo retículo sarcoplasmático ou pelo aumento do número de trocadores de sódio-cálcio; (b) alterar os elementos contráteis, pela síntese de proteínas disfuncionais; ou (c) alterar a transdução do sinal dos receptores adrenérgicos, com redução do número de receptores na membrana e concentração diminuída de cAMP.

Como comentado anteriormente, os principais sintomas da insuficiência cardíaca são taquicardia, diminuição da tolerância a exercícios e esforço, dificuldade respiratória, cardiomegalia (aumento do tamanho do coração) e edemas periféricos e pulmonares. Os outros sinais resultam das tentativas do organismo em compensar o defeito cardíaco, como as que envolvem o sistema nervoso simpático e a via renina-angiotensina-aldosterona. Este último mecanismo será visto em mais detalhes nas próximas seções. Em pacientes com insuficiência cardíaca há aumento da estimulação simpática e diminuição da parassimpática, que leva à taquicardia, aumento da contratilidade cardíaca e do tônus vascular. Esse tônus também é aumentado pela angiotensina II e endotelina (vasoconstritor liberado pelas células endoteliais), que aumenta a pós-carga e reduz a fração ejetada e o débito cardíaco, resultando em um ciclo vicioso que é característico da insuficiência cardíaca. Outra situação observada é o aumento do tamanho do coração (hipertrofia) para ajudar a manter a performance cardíaca, pelo menos inicialmente. No longo prazo, a hipertrofia pode levar a alterações significativas, como o comprometimento do enchimento do coração durante a diástole.

O tratamento da insuficiência cardíaca e de outras patologias que afetam a contratilidade do miocárdio é feita principalmente com **agentes inotrópicos positivos**, como os glicosídeos cardíacos, que aumentam a força de contração do músculo cardíaco. Em algumas situações, fármacos que não atuam diretamente no músculo cardíaco podem ser usados, já que a insuficiência cardíaca pode envolver vários processos e órgãos (serão discutidos em mais detalhes nas próximas seções).



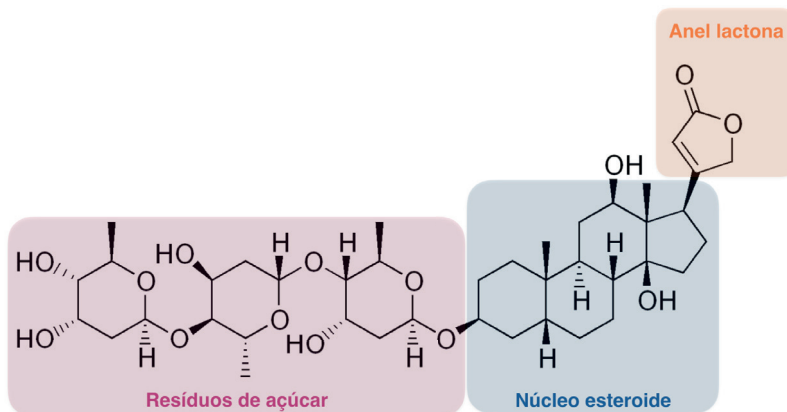
Pesquise mais

A III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, publicada em 2009 e atualizada em 2012, apresenta uma série de orientações aos profissionais da saúde sobre o diagnóstico e tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca.

BOCCHI, Edimar Alcides et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 98, supl. 1, p. 1-33, 2012. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2012/Diretriz%20IC%20Crônica.pdf>>. Acesso em: 19 set. 2016.

Glicosídeos cardíacos (ou cardiotônicos): os compostos deste grupo elevam a concentração intracelular de cálcio por inibir a bomba de sódio. Eles apresentam uma estrutura química comum, representada na figura a seguir, e que está relacionada com o mecanismo de ação comum exibido por estes compostos. Exemplos de fármacos incluem os derivados digitálicos (digoxina e digitoxina) e agentes não digitálicos (ouabaina).

Figura 3.4 | Digoxina e os grupamentos comuns dos glicosídeos cardíacos



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digoxin_structure.png>. Acesso em: 19 set. 2016.

A digoxina é o fármaco mais utilizado deste grupo. Ela atua como um inibidor seletivo da bomba de sódio da membrana plasmática, levando a um acúmulo de sódio no citoplasma. Com a integração com o trocador de sódio-cálcio, há uma diminuição do efluxo e aumento do influxo de cálcio, o que eleva a concentração intracelular destes íons. Este acréscimo contribui para a captação de uma maior quantidade de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. A despolarização de células

tratadas com digoxina libera uma concentração maior de cálcio que pode interagir com a troponina C, facilitando a contração muscular. Apesar da seletividade, a digoxina não é específica para bombas de sódio no sarcolema. Ela pode afetar as bombas presentes em neurônios do SNC e SNP, inibindo a estimulação simpática, sensibilizando barorreceptores e aumentando o tônus parassimpático (via nervo vago).

Agonistas β -adrenérgicos (simpaticomiméticos): como vimos na unidade anterior, o composto e a dose utilizados determinam a ativação dos subtipos destes receptores. Estes fármacos são usados principalmente em situações de curto prazo, devido aos efeitos adversos associados a eles (como taquicardia e arritmia). Exemplos de fármacos usados no tratamento da insuficiência cardíaca incluem a dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina e isoproterenol.



Exemplificando

Quando administrada em doses baixas, a dopamina apresenta um efeito vasodilatador nos vasos periféricos, com aumento da contratilidade do músculo cardíaco (por diminuir a pós-carga) e diminuição da resistência vascular sistêmica. O aumento para doses intermediárias leva à vasodilatação disseminada e maior redução da resistência vascular, além da ativação de receptores β_1 -adrenérgicos (aumento da contratilidade e frequência cardíaca). Em doses mais altas, ocorre a ativação de receptores β_1 -adrenérgicos na periferia, com vasoconstrição generalizada e consequente aumento da pós-carga.

Inibidores da fosfodiesterase (PDE): esta enzima é responsável pela hidrólise do cAMP e cGMP. Como consequência da sua inibição, há aumento da concentração intracelular de cAMP, que indiretamente aumenta os níveis de cálcio, contribuindo para a contratilidade do músculo cardíaco. Os fármacos podem ter ação inespecífica sobre diferentes isoenzimas (como a teofilina) ou seletiva, como os inibidores da forma PDE3 (como a inamrinona e a milrinona), e também são usados em situações de curto prazo. Os fármacos deste grupo também podem apresentar um efeito vasodilatador importante no tratamento da insuficiência cardíaca (por isso, são conhecidos como "inodilatadores"), mas podem causar disritmias que afetam negativamente a sobrevida destes pacientes.

Agentes sensibilizadores do cálcio: esta é uma nova classe de fármacos que está em fase de testes. Estes compostos agem sensibilizando a troponina C ao cálcio e também apresentam efeito "inodilatador". Isso faz que as interações actina-miosina ocorram com qualquer concentração intracelular de cálcio. Exemplo de fármaco: levosimendana.



Faça você mesmo

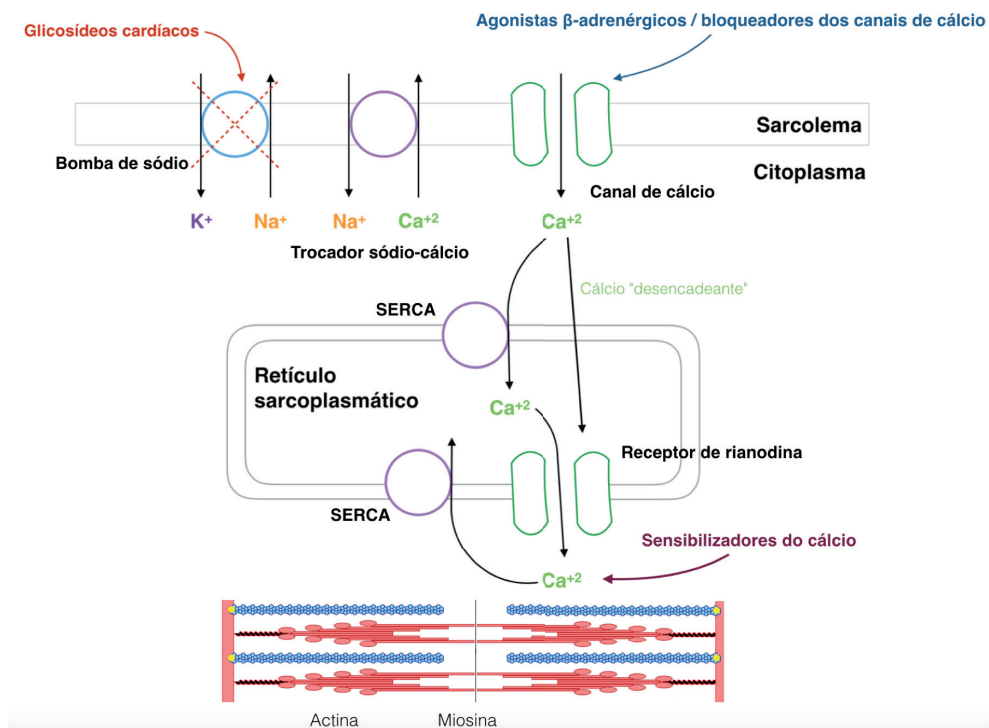
Você deve ir acompanhando as diferentes patologias e medicações associadas ao sistema cardiovascular em 3 seções nas quais trabalharemos juntos. Ao final desta unidade, você deve entregar uma tabela contendo os possíveis efeitos adversos dos fármacos que atuam nos sistemas cardiovascular e renal. Você pode aproveitar seus estudos sobre fármacos cardiotônicos para iniciar o preparo desta tabela. Aproveite e já vá pensando neste material!

Sem medo de errar

O médico explicou para o avô de Roberta que a insuficiência cardíaca ocorre por uma disfunção do músculo do coração, que não consegue bombear a quantidade de sangue suficiente para o resto do organismo. Os sintomas relatados por ele (cansaço, dificuldade em respirar e inchaço nas pernas) são devido à esta patologia. No caso dele, a insuficiência é secundária à cardiomiopatia dilatada idiopática (sem causa definida).

Existem algumas alternativas para o tratamento da insuficiência cardíaca e a escolha depende de outras patologias ou condições que o paciente possa apresentar. O agente principal é aquele que aumenta a força de contração do coração, isto é, que exibe um efeito inotrópico positivo. Algumas classes de fármacos que podem ser usadas para este fim são os **glicosídeos cardíacos**, os **agonistas β -adrenérgicos** (simpatomiméticos) e os **inibidores da fosfodiesterase**. Apesar dos agentes sensibilizadores do cálcio serem uma classe interessante de fármacos, eles ainda estão sob investigação. A ação destes fármacos pode ser resumida como:

Figura 3.5 | Digoxina e os grupamentos comuns dos glicosídeos cardíacos



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sarcomere_es.svg>. Acesso em: 20 set. 2016.

Os glicosídeos cardíacos atuam bloqueando a bomba de sódio no sarcolema, que leva a um aumento da concentração intracelular de sódio e cálcio. Lembre-se que esta bomba e o trocador de sódio-cálcio trabalham de maneira conjunta para manter a concentração de íons em equilíbrio. Os íons de cálcio podem, então, interagir com a troponina C e promover a contração muscular.

Os simpaticomiméticos, por sua vez, atuam principalmente no subtipo β_1 e são usados na insuficiência cardíaca aguda. Estes fármacos ativam a adenilil ciclase, que aumenta a concentração intracelular de cAMP. Isso promove a fosforilação do canal de sódio, aumentando o influxo de sódio para o interior da célula muscular cardíaca e, assim, elevando a contração do miocárdio. Os inibidores da fosfodiesterase também levam a um acréscimo da concentração de cAMP, já que esta enzima é responsável pela hidrólise de cAMP e cGMP. Estes fármacos também são usados em casos de emergência e para tratamento de curto prazo.



Atenção

O tratamento da insuficiência cardíaca frequentemente exige a administração de fármacos que atuam em diferentes órgãos e tecidos, e não apenas sobre a musculatura cardíaca. Ao longo desta unidade, veremos outras classes de fármacos que podem ser usados em combinação aos agentes inotrópicos positivos.

Avançando na prática

O relato de Paulo

Descrição da situação-problema

Paulo (70 anos) foi diagnosticado no início deste ano com insuficiência cardíaca secundária à doença isquêmica. Em uma consulta de rotina, relatou que está se sentindo mais cansado do que o normal, com dificuldade para respirar e inchaço nos tornozelos. Atualmente, ele está tomando furosemida 40mg/dia (diurético), ramipril 1,25 mg duas vezes ao dia (inibidor da enzima conversora de angiotensina), aspirina 75 mg/dia (anti-inflamatório e para prevenção de infarto), sinvastatina 40 mg/dia (inibidor da hidroximetilglutaril coenzima A redutase, para controle do colesterol), minonitrato de isossorbida 60 mg/dia (vasodilatador), salbutamol inalatório quando necessário (agonista β_2 -adrenérgico) e beclometasona 200 mg duas vezes ao dia (corticosteróide).

Resolução da situação-problema

A insuficiência cardíaca é caracterizada por dificuldade respiratória e redução na resistência a exercícios, além da retenção de líquidos na forma de edema pulmonar e periférico. Esta síndrome resulta em aumento da atividade simpática e consequente aumento da pressão arterial e dos batimentos cardíacos, em uma tentativa de manter o débito cardíaco. No curto prazo, isto serve para aumentar a força de contração do miocárdio e, assim, elevar o débito cardíaco. Entretanto, a longo prazo, esta estimulação pode comprometer a função sistólica do VE por aumentar a pressão em um coração debilitado, além de contribuir para o risco de arritmias, que não tinha sido relatada por Paulo.

Apesar destes efeitos deletérios, pacientes com insuficiência cardíaca crônica tornam-se dependentes da estimulação simpática para manter o débito cardíaco. O bloqueio deste sistema deve ser feito de maneira lenta e cautelosa para evitar qualquer comprometimento do paciente. O uso de bloqueadores β -adrenérgicos é a única classe de fármacos usada para suprimir a atividade simpática no controle da insuficiência cardíaca crônica. O bloqueio destes receptores reduz a frequência

cardíaca e a força de contração, diminuindo, assim, a carga total sobre o coração. Os efeitos benéficos deste tratamento são: redução do risco de arritmias e isquemia, melhora no tempo de enchimento diastólico (contribui para a melhoria da eficiência sistólica) e diminuição da pressão sanguínea. Isto reduz a mortalidade destes pacientes em aproximadamente, 30 e 35%.

O médico de Paulo resolve iniciar o tratamento com bisoprolol, um agente com maior seletividade para receptores β_1 -adrenérgicos. Além disso, ele orientou o paciente que, em curto prazo, os sintomas podem se agravar, mas isto se resolve em alguns dias. Se a piora for significativa ou surgirem outros efeitos indesejáveis, ele deverá procurar um médico.

Faça valer a pena

1. Várias plantas do gênero *Digitalis* (representado na figura a seguir) são fonte de glicosídeos cardíacos, particularmente a digoxina. Seu primeiro uso no tratamento de afecções do coração foi descrito por William Withering, em 1785 – muitas vezes referida como o início da terapêutica moderna.



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digitalis_purpurea_Koehler_drawing.jpg>. Acesso em: 20 set. 2016.

Os glicosídeos cardíacos inibem a Na^+/K^+ -ATPase nas células musculares cardíacas. A melhora na contração cardíaca devido ao gradiente de concentração de sódio resulta em:

- a) Influxo de cálcio para as células musculares cardíacas.
- b) Liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático.
- c) Captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.
- d) Efluxo de cálcio das células musculares cardíacas.
- e) Não há ligação entre a concentração de sódio e cálcio.

2. A digoxina é um glicosídeo cardíaco (digitálico) utilizado no tratamento de distúrbios do coração. Em 1775, descobriu-se que a planta conhecida popularmente como dedaleira poderia ser usada em pacientes com acúmulo anormal de fluidos.

Sobre a digoxina, considere:

- I. Ativa a Na^+/K^+ -ATPase no tecido cardíaco.
- II. Tem efeito inotrópico positivo no tecido cardíaco.
- III. Seus efeitos na contração cardíaca aumentam a medida que os níveis plasmáticos de potássio aumentam.

É correto o que se afirma em:

- a) I apenas.
- b) II apenas.
- c) I e III.
- d) II e III.
- e) Todas as alternativas.

3. “Em geral, as pessoas com IC sofrem modificações em seu padrão de vida devido à incapacidade crescente para executar suas atividades cotidianas, decorrentes dos sinais e sintomas da doença [...]” (SANTOS, 2011, p. 858).

A insuficiência cardíaca ocorre por deficiência do ventrículo esquerdo em suprir o organismo com o fluxo sanguíneo e a oxigenação adequados. Considere:

- I. Os principais sintomas são fadiga, dispneia e edema periférico.
- II. O tratamento pode envolver mais de uma classe de fármacos.
- III. Somente os glicosídeos cardíacos são efetivos no tratamento.

É correto o que se afirma em:

- a) I apenas.
- b) I e II.
- c) I e III.
- d) II e III.
- e) Todas as alternativas.

Seção 3.2

Farmacologia do sistema cardiovascular e os antiarrítmicos e vasodilatadores

Diálogo aberto

Os alunos estão muito animados e já tiveram várias ideias para a campanha de conscientização dos riscos de doenças cardiovasculares. A discussão sobre insuficiência cardíaca foi muito produtiva e eles puderam revisar alguns tópicos na farmacologia cardiovascular. Lucas, então, relata o caso de seu pai, que vinha apresentando dificuldade em respirar e cansaço nos últimos meses, sintomas semelhantes à insuficiência cardíaca. Entretanto, ele também notou palpitações.

Na consulta, o cardiologista constatou que o pai de Lucas apresentava pulso irregular, apesar da pressão arterial estar normal. Um eletrocardiograma confirmou a fibrilação atrial com resposta ventricular de 122 batimentos por minuto (bpm) e sinais de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Inicia-se tratamento com propranolol, um inibidor dos receptores β -adrenérgicos. Após uma semana, o ritmo sinusal dele voltou ao normal.

Nas últimas semanas, as palpitações e o cansaço voltaram a ocorrer e de forma intermitente. Quando submetido a um exame de Holter (eletrocardiograma gravado por um monitor portátil usado pelo paciente por pelo menos 24 horas), constatou-se paroxismo de fibrilação atrial com frequência cardíaca entre 88 e 114 bpm. Um ecocardiograma indicou que a fração ejetada pelo ventrículo esquerdo era de 38%, o que é abaixo do normal. Como os alunos já haviam conversado sobre o caso relatado por Roberta, eles suspeitaram que o pai de Lucas havia desenvolvido insuficiência cardíaca secundária à arritmia.

Com base nessas informações, qual seria o melhor tratamento para o pai de Lucas? Ele deve iniciar tratamento com fármaco antiarrítmico para manter o ritmo sinusal? Quais fármacos estão disponíveis no mercado para o tratamento da arritmia?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* o ajudarão a entender a farmacologia do sistema cardiovascular, a explicar o mecanismo de

ação e os efeitos biológicos de fármacos antiarrítmicos, assim como dos agentes vasodilatadores, ajudando-o na compreensão da solução do problema relatado por Lucas.

Não pode faltar

As arritmias cardíacas são um problema frequente encontrado na prática clínica e observadas em 25% dos pacientes que estão em tratamento com digitálicos, 50% dos pacientes anestesiados e 80% daqueles com infarto agudo do miocárdio. Estas condições podem exigir tratamento, já que o batimento anormal do coração pode diminuir o débito cardíaco. Este tratamento pode ser farmacológico ou não (como o uso de marca-passo, cirurgia etc.). Em alguns indivíduos, o uso de agentes antiarrítmicos pode acelerar a ocorrência de arritmias letais, e os riscos e benefícios da terapia farmacológica devem ser avaliados pelo médico. Nesta seção, estudaremos as diferentes classes de agentes antiarrítmicos e vasodilatadores.



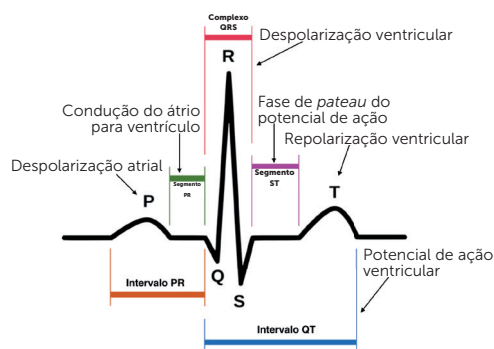
Vocabulário

Arritmia: consiste na despolarização cardíaca anormal, seja por alteração no local da origem, automaticidade ou condução do impulso. Tipos: taquicardia (aumento da frequência cardíaca), bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) e descompasso (frequência irregular).

Automaticidade: é a capacidade de células cardíacas de iniciar o impulso elétrico espontâneo.

Eletrocardiograma (ECG ou EKG): exame usado para avaliar a atividade elétrica global do coração por medir o potencial de superfície corporal induzido pela despolarização/repolarização deste órgão. Um gráfico típico é apresentado na figura a seguir.

Figura 3.6 | Eletrocardiograma



Fonte: adaptada de <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SinusRhythmLabels.svg>>. Acesso em: 26 set. 2016.

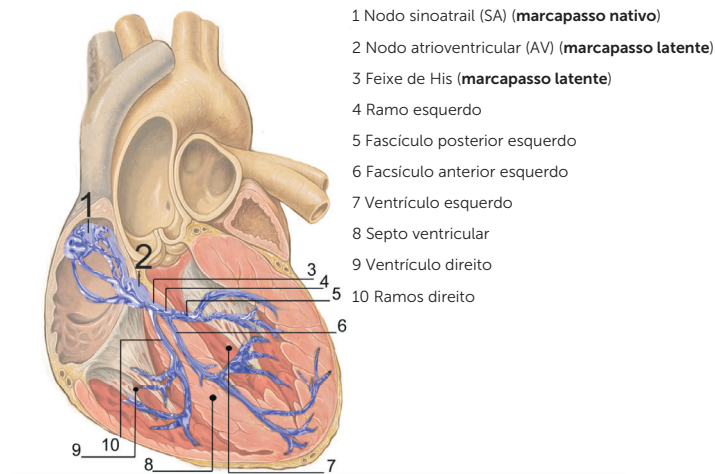
Reentrada: é um tipo de taquicardia paroxística (começa e termina de forma abrupta) que ocorre devido a um sinal elétrico que não completa o circuito normal, mas sim, estimula uma parte do coração de forma repetitiva.

Tônus vascular: é o grau de contração do músculo liso vascular.

O ritmo cardíaco – fisiologia e mecanismos da arritmia

O impulso elétrico que desencadeia a contração cardíaca normalmente se origina a intervalos regulares no nodo sinoatrial (SA), em uma frequência entre 60 e 100 bpm, e, uma vez iniciado, ocorre de forma espontânea. O potencial pode iniciar espontaneamente (pelas **células marca-passo** encontradas nos nodos SA e AV e no sistema de condução ventricular). Este impulso se espalha rapidamente para os átrios e para o nodo atrioventricular (AV), que é normalmente a única via de condução entre átrios e ventrículos (com **células não-marca-passo**). O impulso, então, se propaga para o feixe de His e ventrículos. As estruturas anatômicas envolvidas neste processo são mostradas na figura a seguir.

Figura 3.7 | Estruturas anatômicas envolvidas na condução elétrica cardíaca



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:RLS_12blauLeg.png>. Acesso em: 26 set. 2016.

O potencial transmembrana das células cardíacas é determinado pela concentração de íons, principalmente de sódio, potássio, cálcio e cloro, que se movem pela membrana através de canais aquosos controlados por voltagem na maioria dos casos. Com o início do potencial de ação, as células tornam-se permeáveis ao sódio (aumento da condutância dos canais rápidos de sódio). Além disso, há entrada de cálcio (principalmente via canais tipo "L") e saída de potássio das células – lembre-se do envolvimento da bomba de potássio para a manutenção do potencial de membrana.



Pesquise mais

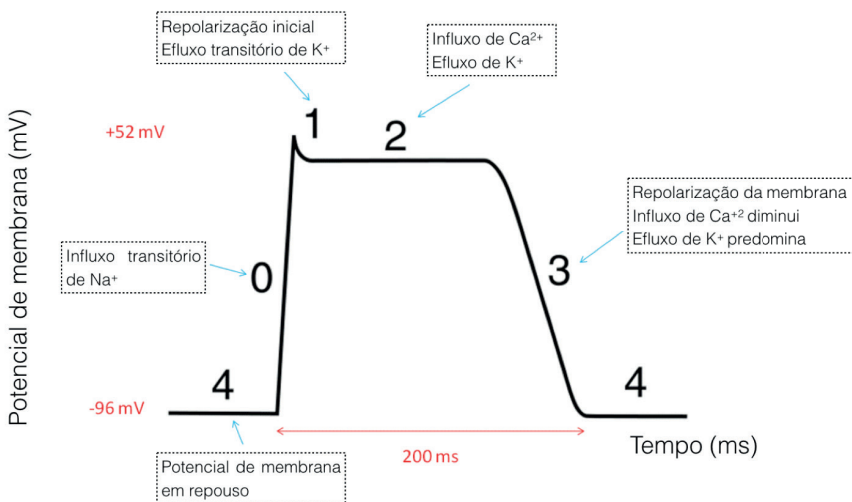
Você pode consultar este artigo para saber mais sobre a fisiologia dos batimentos cardíacos, um breve histórico dos equipamentos para eletrocardiograma e a aquisição de dados durante este exame cardiológico. SCHWARZ, L. Artigo de revisão: eletrocardiograma. **Revista Ilha Digital**, Florianópolis, v. 1, pp. 3-19, 2009. Disponível em: < <http://ilhadigital.florianopolis.ifsc.edu.br/index.php/ilhadigital/article/view/4/4>>. Acesso em: 26 set. 2016.



Assimile

O potencial de ação ventricular é dividido em fases, como mostrado a seguir.

Figura 3.8 | Estruturas anatômicas envolvidas na condução elétrica cardíaca



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Action_potential_ventr_myocyte.gif>. Acesso em: 26 set. 2016.

Diversos fatores podem contribuir para o desenvolvimento ou acentuar as arritmias, como isquemia, hipóxia, acidose/alcalose, exposição excessiva às catecolaminas, toxicidade de fármacos etc. Entretanto, todas resultam de defeitos: (a) na formação do impulso (automaticidade do nodo SA é afetada, podendo levar a batimento ectópico, isto é, células marca-passo latentes desenvolvem uma frequência de disparo intrínseca mais rápida que a do nodo SA); (b) na condução do impulso (por reentrada, bloqueio da condução e vias acessórias); ou (c) em ambos.

Farmacologia dos agentes antiarrítmicos

A terapia farmacológica das arritmias visa reduzir a atividade marca-passo ectópica e modificar a condução de sinal. Os mecanismos de ação dos agentes antiarrítmicos baseiam-se em: (a) bloqueio dos canais de sódio; (b) bloqueio dos efeitos simpáticos no coração; (c) prolongamento do período refratário efetivo; e (d) bloqueio dos canais de cálcio. O bloqueio de canais de sódio e cálcio, por exemplo, altera o potencial limiar, enquanto o de canais de potássio prolonga a duração do potencial de ação. Estes mecanismos são usados como base para a classificação dos fármacos antiarrítmicos. Em alguns casos, um agente pode ter mais de um efeito, e o predominante será usado para a apresentação dos fármacos nesta seção.

Classe I – Bloqueadores dos canais de Na^+ : você deve lembrar que os anestésicos locais bloqueiam canais de sódio, e são o grupo de fármacos antiarrítmicos mais antigos. O bloqueio dos canais diminui o número daqueles disponíveis para abrir durante a despolarização da membrana, o que aumenta o limiar do disparo do potencial de ação. Também atuam diminuindo a reentrada nos ventrículos. A subdivisão deste grupo reflete os efeitos na duração do potencial de ação e a cinética de bloqueio do canal:

Classe IA – prolonga a duração do potencial de ação e o complexo QRS no ECG, exercendo bloqueio moderado de canais abertos. Ex.: procainamida, quinidina, disopiramida.

Classe IB – diminui a duração do potencial de ação em algumas partes do coração e dissociam-se do canal de maneira rápida. Se ligam a canais abertos e inativos. Ex.: lidocaína, mexiletina, fenitoína.

Classe IC – são os mais potentes. Apresentam efeitos mínimos sobre a duração do potencial e dissociam-se do canal de forma lenta. Ex.: flecainida, encainida, moricizina, propafenona.

Classe II – Antagonistas β -adrenérgicos (simpatolíticos): como já vimos em outras seções, alguns fármacos são seletivos para receptores β_1 no coração, além de exibir efeitos diretos na membrana dos miócitos. O bloqueio da estimulação simpática nos nodos SA (sino-atrial) e AV (átrio-ventricular) altera a frequência de automaticidade, diminuindo a de despolarização e prolongando a fase de repolarização. Ex.: propranolol, atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol, labetalol, carvediol, pindolol, esmolol, sotalol (também tem efeito sobre a repolarização).

Classe III – Inibidores da repolarização: este efeito é comumente relacionado ao bloqueio dos canais de K^+ na musculatura cardíaca, o que prolonga a duração do potencial de ação (a fase 2 de plateau é mais longa) e diminui a incidência de

reentrada. Ex.: ibutilida, dofetilida, bretilio, amiodarona (por alterar a membrana lipídica, também apresenta o efeito das outras três classes).

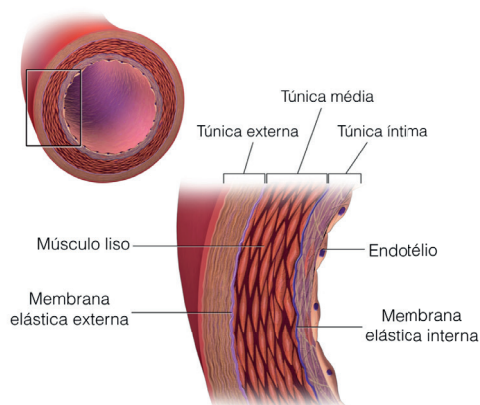
Classe IV – Bloqueadores dos canais de Ca^{2+} : este bloqueio diminui a velocidade de condução em regiões nas quais o potencial de ação é dependente de cálcio (como nos nodos SA e AV). Ex.: verapamil, diltiazem.

Outros agentes antiarrítmicos: são discutidos separadamente por não se enquadrarem na classificação convencional. Ex.: digitálicos, adenosina (inibe a condução nos nodos SA e AV e nos átrios), magnésio, potássio, ranolazina.

Tônus vascular e o uso de vasodilatadores

A desregulação do tônus vascular pode estar associada a diferentes patologias, como a angina de peito (dor torácica), hipertensão, enxaqueca, dentre outros. Ela determina quanto de oxigênio e nutrientes são distribuídos às diferentes partes do corpo, incluindo o coração. Assim como vimos anteriormente, a regulação deste tônus depende do aparelho contrátil actina-miosina nas células musculares lisas vasculares e de cálcio. A abertura de canais de cálcio regulados por voltagem (tipo L) promove o aumento da concentração intracelular deste íon e, ao final do processo que já foi estudado, resulta em **vasoconstrição** (contração da musculatura lisa vascular). O relaxamento desta musculatura (**vasodilatação**) resulta da desfosforilação de cadeias leves de miosina, processo que é potencializado com a ativação da guanilil ciclase intracelular pela produção de 3'5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). O cGMP, por sua vez, estimula a proteinocinase dependente de cGMP que ativa a fosfatase da cadeia leve de miosina, levando à desfosforilação das cadeias leves e impedindo a interação da miosina com a actina.

Figura 3.9 | Estrutura da parede de uma artéria



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0055_ArteryWallStructure.png>. Acesso em: 27 set. 2016.



Exemplificando

A angina de peito (ou angina pectoris) é uma patologia associada ao tônus vascular e caracteriza-se por dor no peito devido à isquemia do músculo cardíaco (problema no fornecimento de O_2 por obstrução ou espasmos das artérias coronárias). Além da dor no peito, os pacientes podem relatar irradiação da dor para os braços, os ombros e o pescoço.

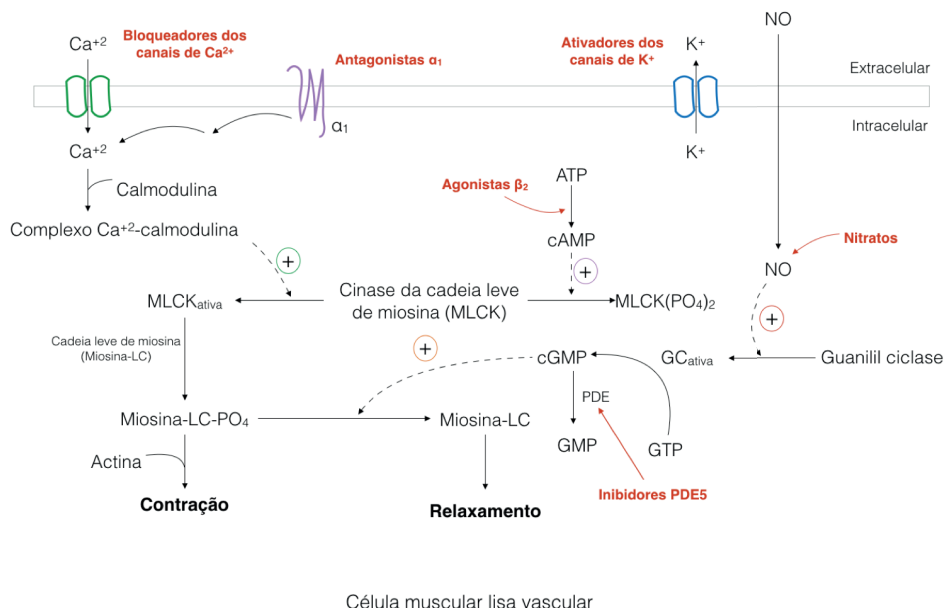
O tônus vascular é regulado pela interação entre as células endoteliais e as células da musculatura lisa vascular, pelo SNA (sistema nervoso autônomo) e mediadores neuro-hormonais. O endotélio vascular libera óxido nítrico (anteriormente referido como fator de relaxamento derivado do endotélio) e endotelina. O óxido nítrico (NO) é sintetizado por estimulação de diversos fatores, incluindo a atividade colinérgica muscarínica, que atua ativando a enzima guanilil ciclase e canais de K^+ dependentes de Ca^{2+} na musculatura lisa vascular. Isto leva a uma hiperpolarização da membrana e vasodilatação. A endotelina, por sua vez, é um peptídeo vasoconstritor que também apresenta efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos sobre o coração.

Em relação à regulação pelo SNA, ativação de receptores α_1 -adrenérgicos pela norepinefrina resulta em vasoconstrição (efeito predominante), enquanto a ativação dos β_2 -adrenérgicos promovem a vasodilatação. Note que o sistema nervoso parassimpático não tem muita influência sobre o tônus vascular, já que os vasos sanguíneos não são inervados por estas fibras. Além disso, o tônus vascular pode ser regulado por mediadores locais e neuro-hormonais como, catecolaminas secretadas pela glândula suprarrenal, angiotensina II, aldosterona, entre outros.

Farmacologia dos agentes reguladores do tônus vascular

Os fármacos que veremos atuam diretamente sobre a musculatura lisa vascular e/ou sobre o endotélio vascular adjacente. A figura a seguir resume as diferentes classes de fármacos vasodilatadores.

Figura 3.10 | Tônus vascular e fármacos vasodilatadores



Fonte: elaborada pelo autor.

Doadores de NO: ativam a guanilil ciclase, aumentando a desfosforilação das cadeias leves de miosina. Em doses terapêuticas, o NO promove vasodilatação venosa predominantemente, diminuindo a pré-carga e a demanda de oxigênio do miocárdio. Ex.: nitratos orgânicos (como nitroglicerina, dinitrato de isossorbida e 5-mononitrato de isossorbida) e nitroprussiato de sódio (promove dilatação de artérias e veias).

Inibidores da fosfodiesterase tipo V (PDE5): impedem que o cGMP seja hidrolisado, o que também promove a desfosforilação das cadeias leves de miosina. Esta isoforma da PDE é encontrada predominantemente na musculatura lisa do corpo cavernoso (em uma menor quantidade na vasculatura sistêmica e pulmonar) e os fármacos deste grupo são usados principalmente para o tratamento da disfunção erétil. Ex.: sildenafil, vardenafil, tadalafil.

Bloqueadores dos canais de Ca^{2+} tipo L: reduzem a concentração intracelular deste íon, tanto na musculatura lisa vascular (principalmente de arteríolas) quanto no miocárdio, assim como vimos anteriormente para os fármacos antiarrítmicos. Ex.: diidropiridinas (nifedipina, anlodipina e felodipina), benzotiazepinas (diltiazem) e fenilalquilaminas (verapamil). Esses fármacos diferem pelos sítios de ligação ao canal de cálcio, afinidade por diferentes estados conformacionais e seletividade tecidual. Por exemplo, as diidropiridinas atuam preferencialmente sobre os canais

na vasculatura, que resulta em seus efeitos vasodilatadores; os compostos não-diidropiridinas, por sua vez, atuam sobre os canais tipo L no miocárdio, afetando a contração deste músculo e condução cardíaca.

Ativadores dos canais de K^+ : promovem a abertura de canais de potássio modulados por ATP, o que leva a hiperpolarização da membrana e impede a ativação dos canais de cálcio regulados por voltagem, inibindo o influxo de cálcio e a contração da musculatura lisa. Ex.: minoxidil, cromacalim, pinacidil, nicorandil.

Antagonistas dos receptores de endotelina (ET_A e ET_B): bloqueiam a ação da endotelina e são usados no tratamento da hipertensão pulmonar. Ex. bosentan, sitaxsentan (antagonista seletivo do receptor ET_A).

Antagonistas α_1 -adrenérgicos: inibem a ação da epinefrina e norepinefrina na musculatura lisa vascular, resultando em vasodilatação e redução da pressão arterial. Ex.: prazosin, terazosin.

Antagonistas β -adrenérgicos: a estimulação destes receptores causa vasodilatação pelo aumento da concentração intracelular de cAMP. Os antagonistas, por sua vez, apresentam efeito inotrópico e cronotrópico negativos sobre o coração, como discutido em outras seções.

Outros agentes vasodilatadores: a hidralazina promove efeito vasodilatador arteriolar por mecanismo incerto, mas acredita-se que envolva a hiperpolarização da membrana.



Refleta

Você já deve ter reparado que a mesma classe de fármacos pode ser usada para diferentes condições patológicas, como os antagonistas β -adrenérgicos. Você consegue pensar em possíveis associações entre as patologias, os mecanismos de ação e efeitos adversos de alguns destes fármacos?

Sem medo de errar

A fibrilação atrial é a forma mais comum de arritmia observada clinicamente. O diagnóstico é usualmente feito por eletrocardiograma. Uma das causas desta patologia é o hipertireoidismo, que deve ser investigado e tratado, assim como alguma outra doença cardíaca.

O tratamento da fibrilação atrial deve ser feito para aliviar os sintomas relatados pelo paciente e prevenir complicações, como o ocorrido com o pai de Lucas,

que desenvolveu uma insuficiência cardíaca secundária à arritmia. Os objetivos do tratamento vão controlar a taxa ventricular e restaurar e manter o ritmo sinusal normal (entre 60 e 80 bpm).

O pai de Lucas relatou episódios recorrentes de fibrilação atrial, o que indica que a manutenção do ritmo sinusal normal é importante neste paciente e deve ser o objetivo principal do tratamento farmacológico. Como ele desenvolveu insuficiência cardíaca secundária à arritmia, isto deve ser levado em conta na escolha do fármaco. O tratamento mais apropriado seria com o uso de inibidores da repolarização, como a dofetilida e a amiodarona. Estes fármacos atuam inibindo os canais de potássio que prolongam a duração do potencial de ação.

Além de antiarrítmico, a amiodarona também exibe efeito vasodilatador por atuar na musculatura lisa vascular. Dados indicam que este fármaco está associado à redução da mortalidade em 20-25% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Porém, pode haver maior incidência de reações adversas (hipotensão e bradicardia).

Outras classes principais de fármacos disponíveis para o tratamento de arritmias:

1. Bloqueadores dos canais de sódio (como a procainamida): resulta no aumento do limiar de disparo do potencial de ação, já que o número de canais de sódio disponíveis durante a despolarização da membrana é menor. O efeito inotrópico negativo e hipotensivo de alguns fármacos pode piorar o quadro de insuficiência cardíaca.
2. Antagonistas β -adrenérgicos (como o metoprolol): promovem o bloqueio da estimulação simpática nos nodos SA e AV, o que altera a automaticidade, diminui a frequência de despolarização e prolonga a repolarização. O propranolol foi usado pelo pai de Lucas, mas não exerceu o efeito esperado.
3. Bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil): estes fármacos diminuem a velocidade de condução nos nodos SA e AV.



Atenção

Note que o pai de Lucas apresenta mais de uma patologia. Para determinar o tratamento adequado, você deve levar em conta a fisiopatologia da arritmia e da insuficiência cardíaca, os mecanismos de ação dos fármacos disponíveis no mercado e possíveis efeitos adversos destes agentes.

Avançando na prática

Dor no peito

Descrição da situação-problema

Mônica (65 anos) foi ao cardiologista e relatou dor no peito nos últimos dez dias durante uma caminhada até o supermercado, que fica apenas algumas quadras de sua casa. Ela contou ao médico que seu peito e ombro esquerdo estavam “apertados” e ela teve de parar para descansar, algo que dificilmente acontecia. Não procurou ajuda antes por achar que era apenas uma pontada no peito (não conseguia identificar a região precisa), mas sentiu a mesma dor em uma caminhada há três dias, que parou quando ela se sentou e esperou por aproximadamente 10 minutos.

Resolução da situação-problema

O diagnóstico é de angina estável de esforço. A principal causa da angina de peito é um desequilíbrio entre o requerimento de oxigênio e o fornecimento pelo coração. Ela normalmente aparece durante a prática de exercícios físicos, e desaparece com o repouso. A dor no peito e ombro é resultado da isquemia, apesar de não se manifestar em alguns pacientes (isquemia silenciosa). Como os sinais de Mônica são típicos, o cardiologista a diagnosticou com angina.

O eletrocardiograma não apresentou nenhuma alteração significativa, e o médico solicitou uma angiografia coronária, que mostrou uma constrição (estenose) de mais de 50% na artéria coronária esquerda, o que está causando a isquemia do músculo cardíaco. O médico, então, prescreveu o uso de verapamil, um bloqueador de canais de cálcio para o tratamento da angina. Como sabemos, este fármaco reduz a concentração intracelular de cálcio, necessário para a contração da musculatura cardíaca e da musculatura lisa vascular.

Entretanto, após algumas semanas, ele notou que Mônica não tolera estes fármacos. Ele, então, optou pelo uso de nitroglicerina, um doador de NO, na forma de tabletes sublinguais. A melhora dos sintomas é observada entre 2 a 4 minutos. Este fármaco promove a vasodilatação por ativar a guanilil ciclase, que promove a desfosforilação de cadeias leves de miosina, prevenindo a interação com a actina, necessária para a contração da musculatura. Como os episódios ainda eram frequentes, o médico iniciou tratamento com metoprolol, um antagonista β -adrenérgico, o que melhorou consideravelmente a dor relatada por Mônica, que já consegue caminhar algumas quadras sem precisar descansar.

**Faça você mesmo**

Agora que você trabalhou com fármacos antiarrítmicos usados para angina, dor no peito e no braço, e ainda vasodilatadores e agentes reguladores do tônus vascular, continue preparando os fármacos que farão parte da tabela que deve ser entregue ao final desta unidade, inclua também os possíveis efeitos adversos dos fármacos antiarrítmicos e vasodilatadores.

Faça valer a pena!

1. "Em diversas modalidades esportivas, é comum a utilização da frequência cardíaca (FC) como um instrumento para controle da intensidade do treino. A FC é responsável por fornecer informações cardiovasculares que servem de base para que o treinador possa ter uma visão sobre o estado de treinamento do atleta, sendo o indicador mais prático para o controle de intensidade do treinamento." (SOUZA, 2015, p. 456).

Considere as afirmativas a seguir:

I. A taquicardia ventricular é, na maioria dos casos, patológica.

II. O ritmo na taquicardia ventricular é regular.

III. A contração cardíaca ocorre de forma espontânea, uma vez que o impulso elétrico é gerado.

É correto o que se afirma em:

- a) I apenas.
- b) II apenas.
- c) I e II.
- d) II e III.
- e) I, II, III.

2. O minoxidil é um fármaco que promove vasodilatação e, por isso, é usado para diminuir a pressão arterial. É interessante notar que o uso tópico deste fármaco é indicado para o tratamento de perda de cabelo, apesar do mecanismo associado a esta aplicação não ser totalmente elucidado.

A vasodilatação da musculatura lisa vascular promovida pelo minoxidil ocorre por:

- a) Diminuição da permeabilidade do potássio.
- b) Aumento da permeabilidade do potássio.

- c) Aumento da permeabilidade do cloro.
- d) Diminuição da permeabilidade do cloro.
- e) Aumento da permeabilidade do cálcio.

3. A coluna A apresenta alguns fármacos comumente utilizados e que são efetivos no tratamento de arritmias supraventriculares, e na coluna B são apresentados alguns mecanismos de ação de agentes antiarrítmicos.

Coluna A	Coluna B
1. Propranolol	A. Aumenta a concentração intracelular de cGMP.
2. Verapamil	B. Bloqueio da atividade simpática no nodo AV.
3. Sildenafil	C. Bloqueio do potencial de ação mediado por cálcio.
	D. Inibe a acetilcolinesterase

Associe cada fármaco da coluna A com o mecanismo de ação:

- a) 1 – B; 2 – C; 3 – A.
- b) 1 – C; 2 – D; 3 – B.
- c) 1 – B; 2 – C; 3 – D.
- d) 1 – C; 2 – D; 3 – A.
- e) 1 – B; 2 – A; 3 – D.

Seção 3.3

Farmacologia do sistema cardiovascular e os anti-hipertensivos e diuréticos

Diálogo aberto

As discussões foram muito produtivas e até os professores elogiaram a forma com que a campanha está sendo organizada, já que os alunos podem revisar alguns conceitos aprendidos na disciplina de Farmacologia dos Sistemas e aplicá-los na prática. O último caso que eles selecionaram para discutir foi o da mãe de Felipe, a Dona Regina. Ela é uma senhora de 63 anos e muito teimosa. Apesar de saber que é hipertensa, ela acha desnecessário tomar a medicação que o cardiologista prescreveu, já que não apresenta nenhum sintoma.

Felipe já havia comentado com seus colegas que estava muito preocupado com sua mãe, pelo descuido com sua saúde e a recusa em seguir o tratamento. Além disso, ela tem um histórico familiar importante: seu pai faleceu devido a um infarto do miocárdio com apenas 50 anos e seus irmãos também são hipertensos. Seu último eletrocardiograma mostrou um aumento do ventrículo esquerdo.

Duas semanas atrás, ela foi encaminhada às pressas ao hospital com muita falta de ar. Ela relatou ao médico que, nos últimos meses, notou um inchaço nos tornozelos e dificuldade em dormir por não se sentir confortável na cama. Como não sentia dor nem desconforto, não achou que tivesse alguma relação com sua condição médica. Sua última consulta teve que ser cancelada e faz alguns meses que ela não retorna ao cardiologista. Sua pressão sanguínea, quando admitida no hospital, era de 190/40mmHg, pulso de 120bpm e frequência respiratória de 20 vezes por minuto. Ao auscultar o peito, notou-se um ronco alto, e o eletrocardiograma indicou uma hipertrofia do ventrículo esquerdo.

O médico prescreve um diurético intravenoso e transferiu Dona Regina para a UTI. Com base nestas informações, por que o diurético intravenoso foi usado? Qual diurético seria mais apropriado neste caso? Quais são os cuidados exigidos durante o tratamento?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* o ajudarão a entender a farmacologia do sistema cardiovascular, explicar o mecanismo de ação e os efeitos biológicos de fármacos diuréticos, assim como dos agentes anti-hipertensivos, ajudando-o na compreensão da solução do problema vivido por Dona Regina.

Não pode faltar

Nas seções anteriores, vimos como ocorre a regulação do tônus vascular, do ritmo e da contração cardíaca. Outra característica importante no sistema cardiovascular é o volume plasmático, cujo desequilíbrio pode levar à formação de edema, por exemplo. Em outros casos, a regulação do volume pode ser alvo terapêutico para o tratamento de patologias, como a hipertensão e a insuficiência cardíaca. Nesta seção, conheceremos os agentes reguladores de volume (neuro-hormonais e diuréticos) e os anti-hipertensivos. Você notará que algumas das classes de fármacos apresentadas já foram estudadas em outras seções. Isto porque os sistemas e, conseqüentemente as patologias, são muitas vezes integradas.

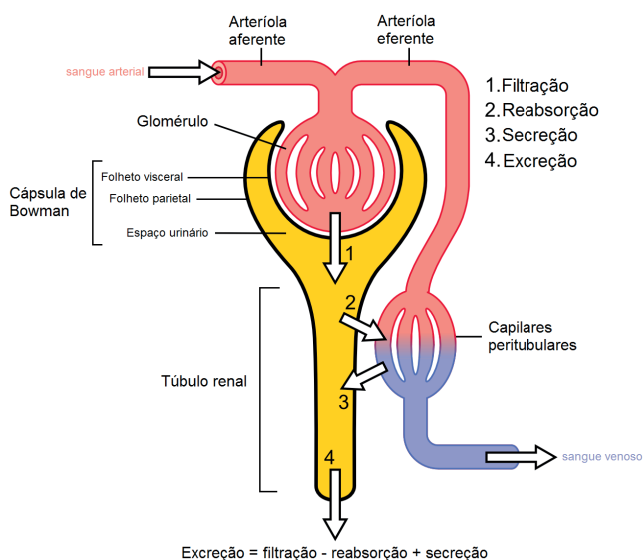


Vocabulário

Natriurese: é a excreção de sódio pela urina.

Néfron: são estruturas renais responsáveis pela filtração do sangue.

Figura 3.11 | Mecanismos envolvidos na regulação do volume plasmático

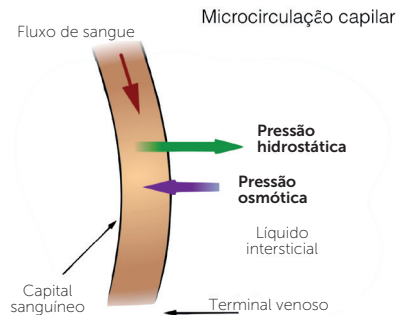


Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fisiologia_do_nefron.png>. Acesso em: 30 set. 2016.

Pressão hidrostática capilar: é a pressão exercida por fluidos presentes no vaso sanguíneo.

Pressão oncótica (ou osmótica coloidal): é a pressão osmótica exercida pelas proteínas plasmáticas (como albumina e globulinas). O aumento da pressão hidrostática capilar favorece a passagem de líquidos do vaso sanguíneo para o espaço intersticial, enquanto o aumento da pressão oncótica capilar promove o movimento de líquido no sentido contrário.

Figura 3.12 | Mecanismos envolvidos na regulação do volume plasmático

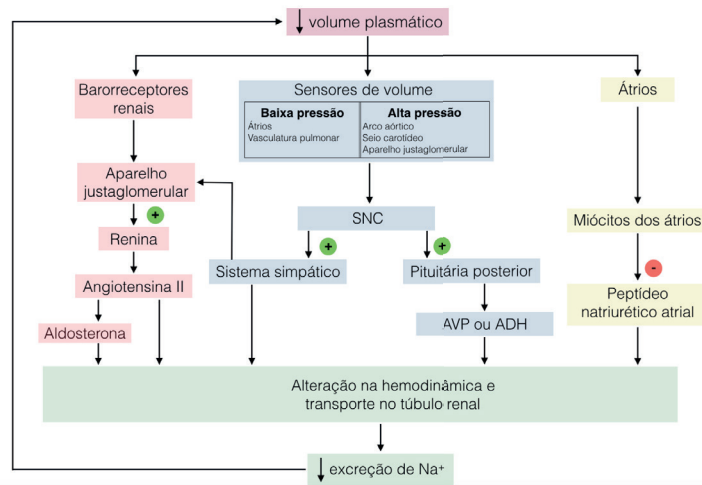


Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Microcirculacion_capilar.svg>. Acesso em: 30 set. 2016.

Controle do volume plasmático

Diversos mecanismos estão envolvidos na regulação do volume vascular e são resumidos na figura a seguir.

Figura 3.13 | Mecanismos envolvidos na regulação do volume plasmático

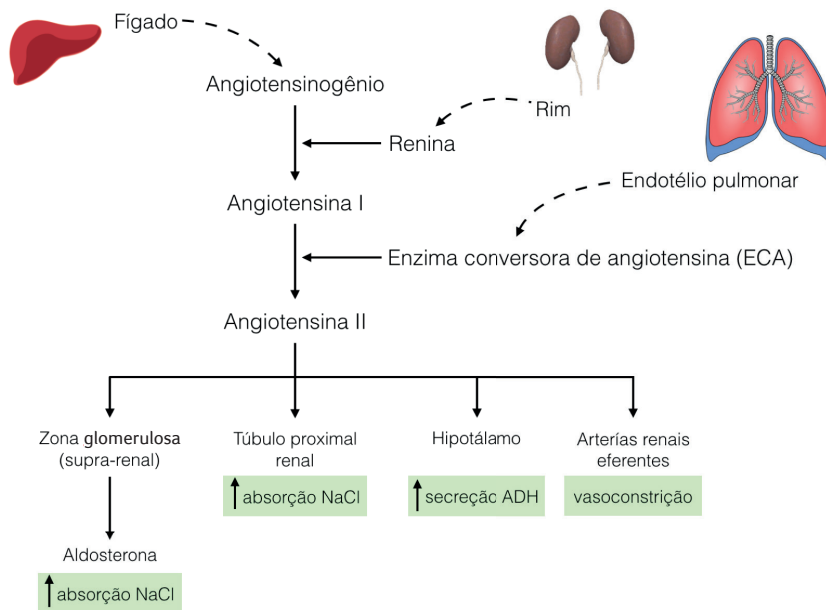


Fonte: elaborada pelo autor.

A diminuição do volume (**hipovolemia**) é percebida pelos sensores de volume que transmitem o sinal ao SNC por neurônios noradrenérgicos do SNP, levando ao aumento do **tônus simpático periférico** e à secreção de **hormônio antidiurético** (ADH ou vasopressina), responsável pela vasoconstrição periférica (via receptores V_1) e pela reabsorção de água no ducto coletor renal (via receptores V_2). A ativação dos receptores V_2 leva ao aumento da concentração intracelular de cAMP que ativa a proteinocinase A (PKA) que, por sua vez, resulta na migração de aquaporina 2 (canal de água) para a membrana apical, levando a um aumento da reabsorção de água.

A atividade simpática renal ou os barorreceptores renais estimulam a secreção de renina pelo aparelho justaglomerular (células musculares lisas que revestem as arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo renal) que, por sua vez, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A secreção de renina é controlada por: (a) mecanismo sensor de pressão direto da arteríola aferente (quando há diminuição da pressão); (b) inervação simpática (via receptores β_1 -adrenérgicos); e (c) auto-regulação (retroalimentação túbulo glomerular). O resultado disso é a vasoconstrição da arteríola aferente (em maior grau que a eferente), que diminui a taxa de filtração glomerular e a natriurese (ver a seguir).

Figura 3.14 | Mecanismos envolvidos na regulação do volume plasmático



Fonte: elaborada pelo autor.



Assimile

A angiotensina II age via receptor AT_1 , acoplado à proteína G. A ligação ao receptor ativa a fosfolipase C que libera Ca^{2+} das reservas intracelulares, além de ativar a proteinocinase C. Assim, a inibição deste receptor relaxa a musculatura lisa vascular e diminui a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial. O receptor AT_2 é expresso em tecido fetal e atua como vasodilatador.

Por outro lado, o aumento do volume vascular (**hipervolemia**) resulta na produção e secreção do **peptídio natriurético** (tipo A) pelas células dos átrios, causando vasodilatação, aumento da permeabilidade do endotélio capilar, da taxa de filtração glomerular e natriurese via receptor NPR-A (com atividade intrínseca de guanilil ciclase, que aumenta a concentração intracelular de cGMP).

Fármacos que atuam sobre a regulação do volume intravascular

Os fármacos que afetam o volume intravascular podem ser divididos em dois grupos principais: (1) aqueles que modificam os reguladores de volume (ex.: atuam no sistema renina-angiotensina) e (2) os que atuam diretamente sobre o néfron, afetando a reabsorção de Na^+ (os diuréticos). Veja em detalhes os mecanismos de ação que agem na regulação do controle intravascular: como aqueles que modificam os reguladores de volume e os que diminuem a reabsorção de sódio.

1. Fármacos que modificam os reguladores de volume:

Inibidores do sistema renina-angiotensina: estes agentes podem atuar: (a) inibindo a ECA e prevenindo a formação de angiotensina II e a vasoconstrição (ex.: captopril, enalapril, ramipril, lisinopril); (b) como antagonistas competitivos dos receptores AT_1 (ex. losartana, valsartana); e (c) como antagonistas dos receptores de mineralocorticoides da aldosterona (ex.: nesiritida). Esta última classe será discutida adiante.

Os inibidores da ECA também aumentam as concentrações de bradicinina, que provoca o relaxamento da musculatura lisa vascular. Além disso, como a síntese de aldosterona é interrompida, estes fármacos podem resultar em hipercalemia (principalmente quando associados a diuréticos poupadores de potássio, que veremos a seguir). Outra consideração importante é que os inibidores da ECA estão associados a um maior risco de malformação do feto e não devem ser administrados durante a gravidez.

Os antagonistas dos receptores AT_1 , por sua vez, são mais efetivos na regulação do volume que os inibidores da ECA, mas a ação vasodilatadora não é tão acentuada. Apesar de induzirem uma inibição mais completa da angiotensina II

(este composto pode ser gerado por outras enzimas), não apresentam nenhuma ação sobre a concentração de bradicinina. Estas duas classes de fármacos levam a um aumento compensatório dos níveis de renina.

Assim, tem-se os Antagonistas do ADH: aqueles que atuam sobre os receptores V_2 de vasopressina. Ex.: demeclociclina, conivaptana, tolvaptana, lixivaptana.

2. Fármacos que diminuem a reabsorção de Na^+ :

Inibidores da anidrase carbônica: esta enzima está envolvida no controle do pH do sangue, resultando na formação de HCO_3^- que é co-transportado com Na^+ no túbulo proximal. A inibição das isoformas II (citoplasmática) e IV (luminal) através da ação de inibidores reversíveis e não competitivos, leva a um aumento do aporte de bicarbonato de sódio em partes distais do néfron (que é excretado e diminui o volume plasmático). Ex.: acetazolamida.

Diuréticos osmóticos: são agentes que não sofrem reabsorção após a filtração glomerular, mas aumentam a pressão osmótica no lúmen. Ex.: manitol.

Diuréticos de alça: promovem a inibição reversível e competitiva do co-transportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Promovem a inibição da reabsorção de sódio e de cátions divalentes (como Ca^{2+} e Mg^{2+}) e a chamada **alcalose com contração de volume**. Ex.: derivados da sulfonamida (furosemida, bumetanida, torsemida), ácido etacrínico.

Tiazídicos: inibem a reabsorção de $NaCl$ no túbulo distal por agirem como antagonistas competitivos do transportador de Na^+-Cl^- . O uso concomitante com antiarrítmicos pode resultar em taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). Ex.: hidroclorotiazida.

Diuréticos poupadores de potássio: estes fármacos agem no ducto coletor e, ao contrário dos agentes de outras classes, aumentam a reabsorção de K^+ . Podem atuar inibindo a biossíntese de canais de Na^+ nas células principais por inibirem os receptores de mineralocorticoides da aldosterona (ex.: espironolactona, eplerenona) ou bloquear a atividade destes canais na membrana luminal de forma competitiva (ex.: amilorida, triantereno).

A fisiopatologia da hipertensão

Dados do Ministério da Saúde (2015) mostram que cerca de 30 milhões de pessoas sofrem de pressão alta. Isto quer dizer que um em cada três brasileiros adultos sofre de hipertensão. Muitos destes são assintomáticos, como a Dona Regina, o que pode dificultar o tratamento e predispor o paciente a consequências mais graves (como o infarto, acidente vascular cerebral etc.). A tabela a seguir apresenta uma classificação da hipertensão em adultos, com base no último consenso internacional para a prevenção, avaliação e o tratamento desta patologia.

Tabela 3.1 | Classificação da hipertensão (PA: pressão arterial)

	PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
Normal	<120	e	<80
Pré-hipertensão	120-139	ou	80-89
Hipertensão moderada (estágio 1)	140-159	ou	90-99
Hipertensão grave (estágio 2)	≥160	ou	≥100

Fonte: adaptada de Armstrong, Armstrong e Rocco (2009).

A pressão arterial é determinada pela frequência cardíaca, pelo volume sistólico e pela resistência vascular sistêmica e, desta maneira, envolve vários sistemas no organismo. A função cardíaca pode afetar o débito cardíaco, por exemplo, em que um aumento pode resultar em hipertensão em pessoas jovens. O aumento da resistência vascular periférica (por estimulação simpática, por exemplo), com débito cardíaco normal, pode resultar em hipertensão em idosos. A hipertensão também pode ocorrer por aumento de volume, com retenção excessiva de sódio e água pelos rins. Todas essas funções podem ser afetadas se houver uma disfunção no sistema neuroendócrino, como a secreção excessiva de catecolaminas.



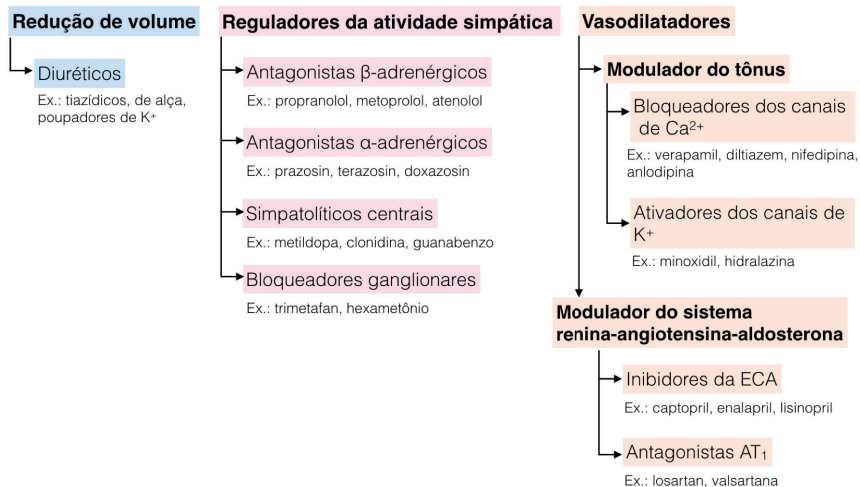
Exemplificando

O feocromocitoma é um exemplo de patologia que resulta em hipertensão secundária. Este é um tumor raro que se desenvolve no tecido glandular, principalmente nas glândulas suprarrenais, resultando na alteração da produção de catecolaminas e, conseqüentemente, na regulação de diversas funções no organismo.

Tratamento farmacológico da hipertensão

Assim como a Dona Regina, o tratamento de pacientes hipertensos assintomáticos pode ser desafiador e exige atenção dos profissionais de saúde. Os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão atuam reduzindo o débito cardíaco e/ou a resistência vascular sistêmica, com redução do volume intravascular, vasodilatação, regulação do tônus simpático e inibição dos reguladores neuro-humorais, e visa reduzir a pressão arterial a níveis normais. Um resumo das diferentes classes de fármacos usadas no tratamento anti-hipertensivo é apresentado na figura a seguir. Note que a maioria destas classes já foram vistas em outras seções e focaremos nosso estudo naquelas que não foram apresentadas ainda.

Figura 3.15 | Classes de fármacos utilizadas no tratamento da hipertensão



Fonte: elaborada pelo autor.

Os **simpatolíticos centrais** (agonistas α_2 -adrenérgicos) agem reduzindo o efluxo simpático do SNC, resultando na redução da frequência cardíaca, da contração do músculo cardíaco e do tônus vascular. Exemplos incluem a metildopa, clonidina e guanabenz. Estes fármacos têm uma importância clínica menor do que anteriormente, pelos efeitos adversos e pelo surgimento de novas alternativas para o tratamento da hipertensão.



Exemplificando

Você pode consultar o seguinte artigo para conhecer alguns fatores de determinam a adesão ao tratamento anti-hipertensivo em idosos. Neste estudo, os autores notaram que 54,7% dos pacientes aderiram ao tratamento (em um grupo com 117 idosos) e fatores socioeconômicos e demográficos contribuíram para este resultado.

SILVA, L. F. da R. S. et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-hipertensivo por idosos na atenção primária. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 271-278, 2014. Disponível em: <http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2943/2943>. Acesso em: 3 out. 2016.

Conforme discutido em outras seções, em algumas situações o tratamento com apenas um fármaco (**monoterapia**) é suficiente para regularizar a pressão arterial. Entretanto, alguns pacientes necessitam de uma estratégia diferente para o tratamento. O uso concomitante de diferentes classes de fármacos pode

reduzir a incidência de efeitos adversos pela redução da dose (nos casos em que a toxicidade seja dose-dependente). Por exemplo, pode-se fazer uso de um diurético tiazídico e um inibidor da ECA. Lembre-se de que o diurético tiazídico reduz o volume intravascular, o que ativa o sistema renina-angiotensina. A utilização de um inibidor da ECA potencializa, então, a ação do diurético. É importante levar em conta, possíveis fatores demográficos que podem afetar o tratamento, como faixa etária, descendência do paciente etc. Além disso, recomendam-se medidas não farmacológicas para o controle da pressão arterial, como a perda de peso, as mudanças na alimentação e a ingestão de bebidas alcoólicas, a prática de exercícios físicos, dentre outros.



Reflita

Assim como na hipertensão, o tratamento da insuficiência cardíaca também pode envolver a **terapia de combinação**, isto é, o uso de fármacos com mecanismos de ação distintos. Você consegue pensar em algumas classes de fármacos que podem ser usados concomitantemente para tratar a insuficiência cardíaca?

Sem medo de errar

Dona Regina está passando por uma **emergência hipertensiva**, isto é, um aumento intenso dos valores da pressão arterial. Esta situação exige tratamento imediato para evitar que ocorram lesões nos vasos sanguíneos e em outros órgãos e tecidos. O inchaço nas pernas relatado por ela é um edema, que, como vimos anteriormente, é o acúmulo de líquido no espaço intersticial. Isto ocorreu em decorrência da insuficiência cardíaca que ela desenvolveu secundária à hipertensão arterial não tratada. Além disso, a ausculta do peito indicou uma congestão venosa pulmonar, que dava a sensação de falta de ar.

O comprometimento do fluxo sanguíneo normal é percebido pelos receptores de volume de alta pressão como uma redução do volume intravascular (a chamada depleção percebida de volume). Isto leva a um aumento na produção de renina e, conseqüentemente, angiotensina II e aldosterona. Estes compostos elevam a reabsorção renal de sódio e contribuem para o aumento do volume intravascular. Além disso, pode haver o comprometimento de outras vias envolvidas na regulação do volume plasmático, como as neurais.

As classes de fármacos indicadas para o tratamento são vasodilatadores parenterais (como o nitroprussiato), diuréticos (como a furosemida) e antagonistas (como o labetalol). O cardiologista optou pelo uso da furosemida por via intravenosa, um diurético de alça e frequentemente usado como agente de

primeira linha para alívio do edema. A furosemida impede a reabsorção de sódio pelos rins (reduz o volume intravascular) e também ajuda a reduzir os sintomas da insuficiência cardíaca congestiva (como o edema pulmonar). Entretanto, este fármaco não consegue reverter o aumento do ventrículo esquerdo que resultou nestes sintomas.

A longo prazo, Dona Regina deve usar esse diurético para manutenção da pressão a níveis normais. A inibição da reabsorção de sódio afeta a pós-carga e reduz a pressão arterial sistêmica.

Como orientação, o médico informou que um problema comumente observado no início do tratamento com estes diuréticos é a redução da taxa de filtração glomerular. Outros efeitos que podem ocorrer são a redução na concentração plasmática de potássio (hipocalemia), o aumento da concentração plasmática de ácido úrico (hiperuricemia), dentre outros.

Além do tratamento farmacológico, o médico prescreveu algumas mudanças no estilo de vida de Dona Regina, como a prática de exercícios físicos e o controle do peso.



Atenção

Neste caso, o médico optou pela monoterapia a longo prazo. Entretanto, a paciente deve ser acompanhada para determinar se o fármaco está sendo efetivo na manutenção da pressão arterial em níveis normais. Se necessário, ele pode incluir outro agente no tratamento ou substituir o fármaco atual.

Avançando na prática

A hipertensão de Rodrigo

Descrição da situação-problema

Rodrigo é um agricultor de 61 anos. Apesar da boa forma física, ele é fumante e ingere bebidas alcoólicas com certa frequência. Ele teve sua pressão arterial checada diversas vezes nos últimos 4 meses e sua média ficou em 190/102 mmHg, mesmo seguindo as orientações não farmacológicas passadas no posto de saúde. Todos os outros exames deram normais. Ele foi encaminhado ao cardiologista.

Resolução da situação-problema

Este paciente tem um alto risco (entre 15 e 20%) de apresentar eventos cardiovasculares (como infarto) nos próximos anos, considerando seu sexo, sua

idade e seus hábitos (fumante, consumo de bebida alcoólica). Ele foi diagnosticado com hipertensão grave e orientado a mudar seus hábitos alimentares e seu estilo de vida.

O tratamento farmacológico, neste caso, visa ajudar a reduzir sua pressão arterial e o risco aos problemas cardiovasculares futuros. Inicialmente, o médico optou por uma dose baixa de diurético tiazídico e monitoramento da resposta em 4 a 6 semanas. Se a pressão arterial ainda estivesse elevada, um outro agente anti-hipertensivo poderia ser adicionado. Uma vantagem desta terapia combinada é a redução da dose de fármacos com mecanismos de ação diferentes, para reduzir o aparecimento de efeitos adversos. Considerando que ele é ativo, pode-se usar um bloqueador dos canais de cálcio, por exemplo. Além disso, o médico deve investigar possíveis causas para a hipertensão caso nenhum tratamento seja eficiente.

Assim como outros pacientes hipertensos, Rodrigo deve ser acompanhado por seu médico para fazer ajustes necessários no tratamento (seja por substituição do fármaco ou aumento de dose), caso ele não tenha reduzido a pressão arterial a níveis satisfatórios. Como vimos nesta seção, diferentes classes de fármacos estão disponíveis no mercado para o tratamento da hipertensão e a escolha depende das características do paciente e da resposta obtida com determinado agente (terapia individualizada).



Faça você mesmo

Agora que conhecemos os agentes diuréticos e anti-hipertensivos, finalize o preparo da tabela que será entregue ao final desta unidade. Ela deve incluir os possíveis efeitos adversos das classes de fármacos estudados nesta seção e que atuam nos sistemas cardiovascular e renal (cardiotônicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-hipertensivos e diuréticos).

Faça valer a pena

1. A furosemida é um diurético de alça indicada para o tratamento de edema pulmonar que surge devido à insuficiência cardíaca, por exemplo. Este fármaco é um agente de primeira linha no tratamento de emergências hipertensivas, que se caracterizam pelo aumento acentuado da pressão arterial.

Dos efeitos listados a seguir, qual é a alternativa que mostra aqueles que podem ocorrer após a administração de furosemida?

a) Hiperuricemia, aumento da ação vasoconstritora da norepinefrina, aumento da ação vasoconstritora da norepinefrina e aumento da ototoxicidade da gentamicina.

- b) Redução da excreção renal de salicilatos, hiperuricemia, redução da excreção renal de lítio e aumento da ototoxicidade da gentamicina.
- c) Redução da excreção renal de salicilatos, redução da excreção renal de lítio, hiperuricemia, aumento da ação vasoconstritora da norepinefrina.
- d) Redução da excreção renal de lítio, aumento da ototoxicidade da gentamicina e aumento da ação vasoconstritora da norepinefrina.
- e) Aumento da ototoxicidade da gentamicina, aumento da ação vasoconstritora da norepinefrina e hiperuricemia.

2. A hipertensão arterial acomete mais de 30 milhões de brasileiros. Muitos dos pacientes são assintomáticos, o que dificulta o tratamento e aumenta o risco de ocorrência de problemas mais sérios, como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

Sobre a hipertensão, considere:

- I. Uma pressão arterial sustentada de 150/85 mmHg em um paciente de 65 anos é indicativo de que ele é hipertenso.
- II. Para um paciente hipertenso com histórico de infarto isquêmico 6 meses atrás, uma pressão arterial de 140/90 mmHg indica um controle adequado da pressão.
- III. Para um homem de 20 anos, a pressão sanguínea de 135/85 mmHg é considerada ótima.

É correto o que se afirma em:

- a) I apenas.
- b) II apenas.
- c) I e II.
- d) I e III.
- e) II e III.

3. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é comumente conhecida como “colesterol ruim”, pois em altas concentrações está relacionada com a formação de placas de ateroma nas artérias. Estas aumentam de volume e podem resultar na obstrução total de vasos sanguíneos.

Qual dos agentes anti-hipertensivos listados a seguir está relacionado com uma maior incidência de aumento da concentração plasmática de LDL no longo prazo?

- a) Nifedipina.

- b) Prazosin.
- c) Captopril.
- d) Hidroclorotiazida.
- e) Pindolol.

Referências

ARMSTRONG, A. W.; ARMSTRONG, E. J.; ROCCO, T. P. Farmacologia cardiovascular integrativa: hipertensão, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca. In: GOLAN, David E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 24. p. 406-432.

ARMSTRONG, E. J.; ROCCO, Thomas P. Farmacologia da contratilidade cardíaca. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 19. p. 302-316.

BHATTACHARYA, M. ALPER, S. L. Farmacologia da regulação do volume. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 20. p. 317-336.

GAUI, E. N. OLIVEIRA, G. M. M. de; KLEIN, C. H. Mortalidade por insuficiência cardíaca e doença isquêmica do coração no Brasil de 1996 a 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], p. 557-565, 2014. GN1 Genesis Network. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20140072>>. Acesso em: 16 set. 2016.

HUME, J. R.; GRANT, A. O. Agentes utilizados em arritmias cardíacas. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap. 14. p. 227-250.

KATZUNG, B. G. Vasodilatadores e tratamento da angina de peito. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap. 12. p. 193-210.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País. **Portal Brasil**, 2011. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>>. Acesso em: 16 set. 2016.

_____. Hipertensão atinge mais de 30 milhões de pessoas no País. **Portal Brasil**, 2015. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/hipertensao-atinge-mais-de-30-milhoes-de-pessoas-no-pais>>. Acesso em: 3 out. 2016.

SCHWARZ, L. Artigo de revisão: eletrocardiograma. **Revista Ilha Digital**, Florianópolis, v. 1, p. 3-19, 2009. Disponível em: <<http://ilhadigital.florianopolis.ifsc.edu.br/index.php/ilha-digital/article/view/4/4>>. Acesso em: 26 set. 2016.

SANTOS, A. C. S. dos et al. Insuficiência cardíaca: estratégias usadas por idosos na busca por qualidade de vida. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 64, n. 5, p. 857-63, set./out., 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672011000500009>. Acesso em: 16 set. 2016

SILVA, L. F. da R. S. et al. Fatores associados à adesão ao tratamento anti-hipertensivo por idosos na atenção primária. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 271-278, 2014. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2943/2943>. Acesso em: 3 out. 2016.

SOUZA, E. G. de et al. Comparação entre frequência cardíaca máxima predita e mensurada em atletas adolescentes de futsal. **Revista Brasileira de Futsal e Futebol**, São Paulo, v. 7, n. 26, p. 455-459, 2015. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5317752>>. Acesso em: 27 set. 2016

Mecanismos gerais de ações dos fármacos

Convite ao estudo

Nesta unidade, conheceremos diversas classes de fármacos que atuam na inflamação e infecção microbiana, no trato gastrointestinal e no sistema nervoso central. Entenderemos seus variados mecanismos de ação e efeitos biológicos.

As competências técnicas desta unidade são conhecer os fármacos de ação anti-inflamatória e antibiótica – aqueles que atuam no sistema gastrointestinal – e os que atuam no sistema nervoso central, como os utilizados no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Nesta unidade, acompanharemos o André, um estagiário na farmácia do seu bairro e que tem muito interesse nos relatos compartilhados por seus clientes. Recentemente, ele atendeu um senhor que reclamou de dor no joelho enquanto se exercitava, sendo diagnosticado com artrite reumatoide. Veremos o relato de Mariana, que frequentemente conversa com André sobre o tratamento de epilepsia do seu filho. Neste último mês, o médico decidiu alterar o tratamento e ela tem algumas dúvidas sobre a nova medicação. E, finalmente, conheceremos outro caso interessante, o de uma jovem que chegou à farmácia com coceira nas pernas e nos braços. Quando questionada, ela informou que havia voltado de uma viagem para a Índia há poucos dias e as comidas apimentadas desenvolveram uma alergia alimentar.

O que é a artrite reumatoide e qual seu tratamento? Como é o tratamento da alergia alimentar que causou bastante prurido na jovem viajante? Que fármacos são usados no tratamento da epilepsia e outras doenças do sistema nervoso central, incluindo a doença de Parkinson e Alzheimer?

Em cada seção desta unidade, você acompanhará esses casos e, com a ajuda da Farmacologia, entenderá a resolução da situação-problema, contando ainda com o auxílio de materiais pedagógicos, como: o livro didático, a webaula e as leituras suplementares. Na primeira seção, conheceremos os fármacos anti-inflamatórios e os antibióticos. Na seguinte, estudaremos os fármacos que atuam no sistema nervoso central e os que são usados no tratamento das doenças neurodegenerativas. E, finalmente, na última seção, estudaremos os fármacos que atuam no trato gastrointestinal.

Preparado? Então, vamos começar.

Bons estudos!

Seção 4.1

Farmacologia da inflamação e antimicrobianos

Diálogo aberto

André é estagiário da farmácia do seu bairro há alguns meses. Essa experiência tem sido bem proveitosa para ele, pois pode aplicar na prática os conceitos que aprendeu em diferentes disciplinas, incluindo a Farmacologia dos Sistemas. Além disso, ele pode conversar com pessoas que passam por diferentes situações e, em muitos casos, acompanhá-las durante todo o tratamento.

Na semana passada, um senhor na faixa dos 50 anos chegou mancando à farmácia – o Sr. Pedro. Assim como André, ele gostava de uma conversa e contou que vinha sentindo dores nos joelhos toda vez que praticava exercício, subindo escadas e até mesmo para andar. Isso tem sido uma verdadeira dor de cabeça, já que seu prédio não tem elevador e ele precisa subir três andares de escada para entrar e sair de casa. Ele até levantou sua bermuda para mostrar à André que seus joelhos estavam inchados. Quando questionado, informou que outras articulações também estavam doloridas, mas não tanto como o joelho.

Seu médico havia informado que os exames de sangue deram normais, à exceção da presença de fator reumatoide. Seu diagnóstico foi de artrite reumatoide e foi prescrito como tratamento o medicamento naproxeno. André passou algumas informações sobre esse fármaco e pediu para o Sr. Pedro informá-lo se houvesse alguma mudança na sua condição.

Passada uma semana, Sr. Pedro voltou com uma nova receita de naproxeno, mas com uma dosagem maior (o dobro da anterior). E depois de alguns dias, retornou à farmácia com outra receita. Suas dores melhoraram consideravelmente, mas começou a sentir uma queimação no estômago que não passava com o antiácido. Seu médico, então, resolveu modificar seu medicamento.

Com base nessas informações, qual é o mecanismo de ação do naproxeno e o que pode estar causando a queimação? Que fármacos estão disponíveis no mercado para o tratamento da inflamação? Qual seria o indicado para prevenir os sintomas gástricos relatados pelo Sr. Pedro?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* o ajudarão a entender a fisiologia da inflamação e o sistema imune, bem como explicar o mecanismo de ação e os efeitos biológicos de fármacos anti-inflamatórios e antibióticos, ajudando-o você a compreender a solução do problema relatado pelo Sr. Pedro.

Não pode faltar

Fatores externos nocivos, como patógenos e estímulos físicos, resultam na ativação do sistema imune para reparação do tecido afetado. Nesta seção, conheceremos os fármacos que atuam regulando o processo inflamatório e aqueles que são usados para controlar e tratar os processos infecciosos.



Vocabulário

Alvos comuns: são alvos farmacológicos compartilhados entre o patógeno e o hospedeiro.

Alvos exclusivos: são os alvos dos fármacos presentes apenas no patógeno, como enzimas, genes, peptídeos da parede celular etc., não encontrados no hospedeiro.

Analgesia: é a perda da sensibilidade à dor.

Bactericidas: fármacos que levam à morte das bactérias.

Bacteriostáticos: são fármacos que inibem o crescimento de bactérias, mas sem resultar na morte do microrganismo.

Citocinas: são proteínas que regulam a atividade dos leucócitos, afetando a proliferação e função celular. Ex.: interleucinas-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- α) liberados durante o processo inflamatório que têm ação pró-inflamatória.

Eicosanoides: produtos do metabólito do ácido araquidônico (ácido graxo componente dos fosfolípidios presentes na membrana plasmática). Alguns podem ser pró-inflamatórios, enquanto outros auxiliam na contenção da inflamação.

Hiperemia: refere-se ao aumento da circulação sanguínea em determinado local.

Inflamação: resultado de uma resposta às lesões ou infecções, com aparecimento de rubor (vermelhidão), calor, inchaço (tumefação), dor e perda da função do local inflamado.

Quimiotaxia: é a atração de células em resposta a um estímulo químico, como observado na migração dos neutrófilos para os locais de inflamação/infecção.

Sistema imune adaptativo: também conhecido como imunidade adquirida, é aquela que o indivíduo apresenta após o contato com o estímulo. Ex.: após uma vacina.

Sistema imune inato: é aquele que nasce com o indivíduo, sem precisar de estímulos externos.

O processo inflamatório

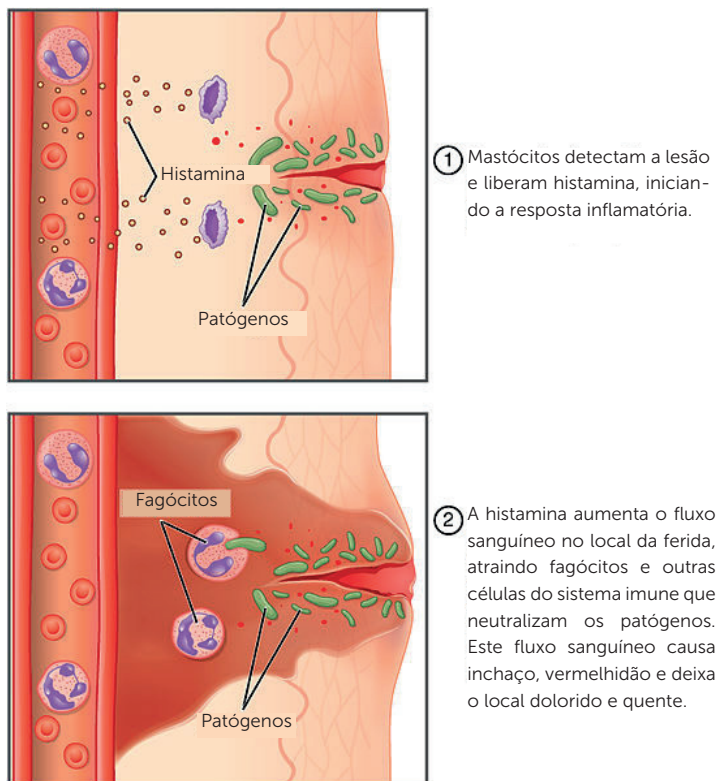
A ativação do sistema imune por um estímulo externo (patógeno, ataque físico etc.) resulta em um processo inflamatório, normalmente de caráter agudo, que se resolve com a remoção desse estímulo (resumido na figura a seguir). A manutenção do estímulo ou desregulação desse processo pode resultar em inflamação crônica, que pode ter efeitos prejudiciais à saúde. Por exemplo, a artrite reumatoide relatada pelo Sr. Pedro é resultado de uma inflamação crônica dolorosa, que leva à destruição de osso e cartilagem, podendo ser debilitante.



Exemplificando

Além da artrite reumatoide, a gota é outro exemplo de doença inflamatória. Essa patologia é um tipo de artrite é resultado do acúmulo de ácido úrico nas articulações, resultando em inflamação. O paciente relata muita dor e desconforto em uma (**gota aguda**) ou mais articulações (**gota crônica**).

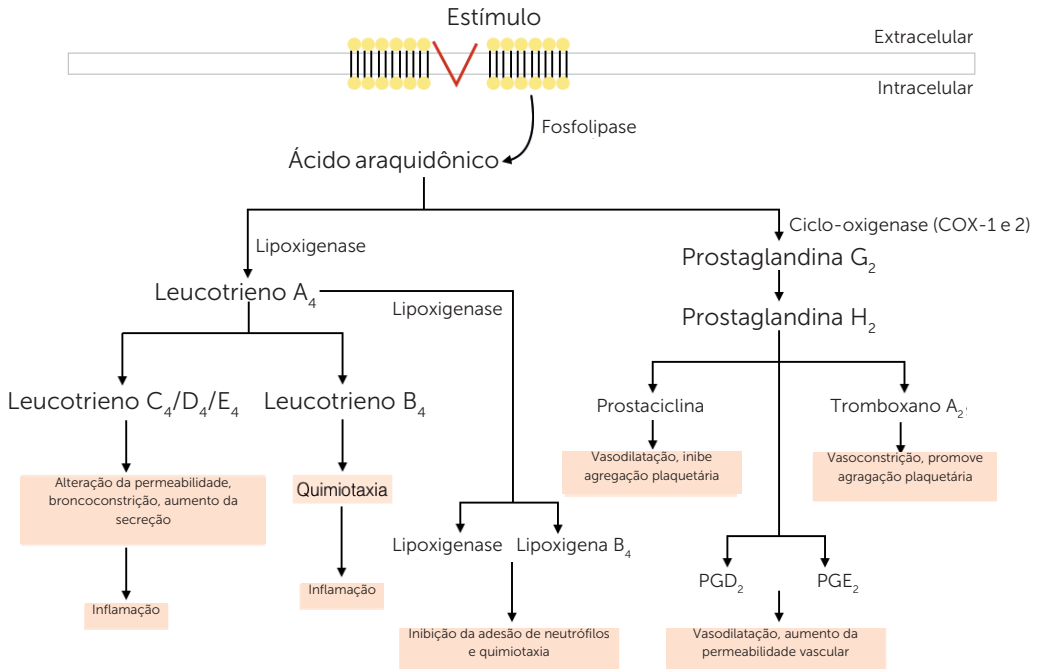
Figura 4.1 | Processo inflamatório



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2213_Inflammatory_Process.jpg>. Acesso em: 6 out. 2016.

Os danos celulares causados pela inflamação resultam na liberação de enzimas lisossomais dos leucócitos, que liberam ácido araquidônico e outros eicosanoides, promovendo diversos efeitos no organismo, como a broncoconstrição e alteração da permeabilidade vascular. Um resumo do que acontece é apresentado na figura a seguir. São conhecidas duas isoformas da enzima ciclo-oxigenase: COX-1 (hemostática) e COX-2 (inflamatória). Além disso, a estimulação de neutrófilos resulta na produção de radicais livres e outras espécies reativas que, por sua vez, levam à formação de ácido araquidônico e também agem contra agentes microbianos.

Figura 4.2 | Processo inflamatório



Fonte: elaborada pelo autor.

O tratamento farmacológico da inflamação

O tratamento da inflamação visa modificar (1) os componentes sinalizadores envolvidos no processo inflamatório ou suprimir o sistema imune ou (2) o estímulo gerador da inflamação. As diferentes classes de fármacos utilizadas para conter o processo inflamatório e evitar mais dano ao organismo são:

Inibidores da ciclo-oxigenase:

Anti-inflamatórios não-esteróide (AINE): além de agirem na inflamação, têm efeitos antipiréticos e analgésicos. Existem diferentes classes de compostos neste grupo, com diferentes propriedades farmacocinéticas e que atuam inibindo a síntese de prostaglandinas por inibirem a COX-1 e a COX-2. Além disso, todos os fármacos deste grupo inibem a agregação plaquetária e são irritantes para o estômago. Ex.: **salicilatos** (ácido acetilsalicílico ou aspirina), **ácidos propiônicos** (ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, ácidos acéticos), **indometacina** (sulindaco, etodolaco, diclofenaco, ceterolaco), **oxicams** (piroxicam), **fenamatos** (mefenamato, meclofenamato) e **cetonas** (nabumetona).

Inibidores da COX-2: alguns fármacos podem inibir seletivamente a COX-2 (comumente conhecidos como *coxibes*). Estes compostos foram desenvolvidos

para agir sobre locais inflamados, mas sem afetar a ação da COX-1, constitutivamente ativa e encontrada no trato gastrointestinal, nos rins e nas plaquetas. Isso reduz os efeitos adversos gastrointestinais e a ação antiplaquetária observados com os AINEs tradicionais possivelmente por não inibir a COX-1. Ex.: **celecoxibe**.



Assimile

Além disso, existem algumas dúvidas sobre a segurança dos inibidores seletivos da COX-2 em tratamentos de longo prazo. Alguns fármacos foram removidos do mercado por levarem ao desenvolvimento de efeitos adversos graves, como o rofecoxibe que foi retirado do mercado por causar hipertensão e insuficiência renal e cardíaca.

Analgésicos não-opioides: o **acetaminofeno** é utilizado para o tratamento de dor fraca a moderada e mostra uma ação fraca sobre a COX-1 e COX-2, não apresentando efeitos anti-inflamatórios significativos. Esse fármaco pode ser usado em combinação com um anti-inflamatório para o tratamento de artrite reumatoide, por exemplo.

Glicocorticoides: o córtex da glândula adrenal sintetiza um grande número de compostos esteroides que exercem diversas funções no organismo. São comumente designados como **glicocorticoides** (regulam a função imune e inflamatória, como o cortisol), **mineralocorticoides** (envolvidos na retenção de íons, como a aldosterona) e aqueles com **atividade androgênica** e **estrogênica**. Os glicocorticoides agem na inflamação inibindo a COX-2, mas também são capazes de impedir a síntese dessa enzima e de compostos que a ativam, além de bloquear indiretamente a fosfolipase A2. Ex.: prednisona.

Inibidores das citocinas: previnem a progressão da inflamação promovida pelas citocinas pró-inflamatórias. Ex.: inibidores do TNF- (etanercepte, infliximab, adalimumab) e da IL-1 (anakinra).

Compostos miméticos dos prostanoídes: esses fármacos mimetizam a PGE1 (alprostadil, misoprostol), a PGF2 (carboprost, latanoprost, bimatoprost, travoprost) e a prostaciclina (epoprostenol), e promovem vasodilatação, dentre outros efeitos específicos.

Antagonistas do tromboxano: podem agir como antagonistas dos receptores de tromboxano TxA2 (ridogrel, com pouco uso clínico pelo custo) ou inibindo a enzima tromboxano sintase (dazoxibeno, pirmagrel), prevenindo a agregação plaquetária.

Inibidores dos leucotrienos:

Inibidores da lipoxigenase: essa inibição impede a formação de leucotrienos. O único fármaco utilizado atualmente é o zileuton, que promove a broncodilatação e é usado no tratamento da asma.

Antagonistas dos receptores de leucotrienos: o efeito esperado desses compostos é a inibição da broncoconstrição e demais efeitos sobre a musculatura lisa mediada pelos leucotrienos. Ex.: montelucaste, zafirlucaste.



Pesquise mais

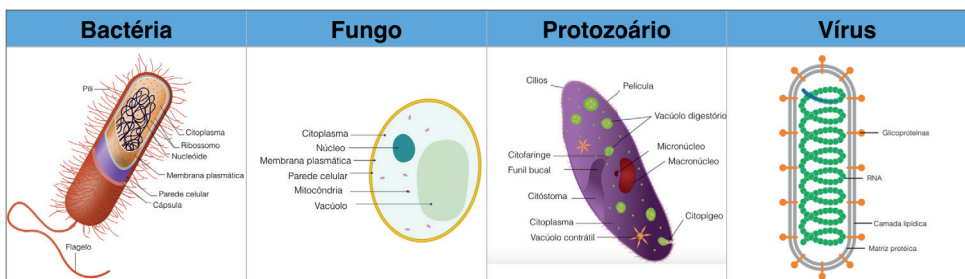
Neste estudo, os pesquisadores investigaram o tratamento de pacientes com artrite reumatoide. Como os pacientes usam em média 5 medicamentos, o profissional de saúde deve estar atento às possíveis interações entre eles.

WELTER, M. T. et al. Medicamentos utilizados por pacientes com artrite reumatoide de um município do interior do RS. Salão do Conhecimento, **Unijui**, 2015. Disponível em: <<https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/4614/3813>>. Acesso em: 14 fev. 2017.

Infecções microbianas e tratamento

A entrada de patógenos (como vírus, parasitas, fungos e bactérias) no organismo saudável ativa a resposta do sistema imune, o que requer tratamento para contenção da infecção. A figura a seguir apresenta alguns exemplos desses microrganismos e mostra as diferenças estruturais entre eles. O agente antimicrobiano ideal é aquele que age seletivamente sobre os patógenos, com poucos efeitos colaterais ao hospedeiro. Note que o termo antibiótico é usado para se referir àqueles agentes que combatem as infecções causadas por microrganismos e não são capazes de destruir os vírus. Os agentes antivirais não serão discutidos nesta seção.

Figura 4.3 | Exemplos de microrganismos



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prokaryote_cell.svg>; <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Simple_diagram_of_yeast_cell_\(en\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Simple_diagram_of_yeast_cell_(en).svg)>; <<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ciliate.svg>> e <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Enveloped_helical_virus.svg>. Acesso em: 7 out. 2016.

1. Tratamento de infecções bacterianas:

Inibidores da diidropteroato sintase: esses compostos são análogos do PABA, que é utilizado pela célula para a síntese de ácido fólico. O uso desses agentes inibe a síntese de purinas, pirimidinas e aminoácidos, interrompendo o crescimento. Ex.: **sulfonamidas** (sulfanilamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfadoxina, sulfaleno), **sulfonas** (dapsona).

Inibidores da diidrofolato redutase: essa enzima também está envolvida no metabolismo do ácido fólico. Sua inibição por análogos do folato impede a síntese de nucleotídeos e purina. Ex.: trimetoprima, pirimetamina.

Inibidores da topoisomerase tipo II: inibem a DNA girase (em bactérias gram-negativas) e/ou a topoisomerase IV (em bactérias gram-positivas). Em baixas doses, são bacteriostáticas, enquanto agem como bactericidas em doses mais altas. Ex.: **quinolonas** (ciprofloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino).

Inibidores da transcrição: esses agentes inibem a RNA polimerase DNA-dependente, impedindo a síntese de RNA. Ex.: rifabutina, rifampicina.

Inibidores da tradução: esses fármacos atuam inibindo (a) a subunidade ribossômica 30S (**aminoglicosídeos**, como amicacina, estreptomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, tobramicina; **espectinomicina**; **tetraciclina**s, como clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, metaciclina, menociclina, oxitetraciclina, tetraciclina; e **glicilciclina**s, como tigeciclina); ou (b) a subunidade ribossômica 50S (**macrolídeos e cetolídios**, como azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina; **cloranfenicol**; **lincosamidas**, como clindamicina; **estreptograminas**, como dalfopristina/quinupristina; **oxazolidinonas**, como linezolida).

Fármacos que afetam a síntese da parede celular: esses agentes têm várias ações e podem ser classificados como: (a) inibidores da síntese de monômeros de mureína (ex.: fosfomicina, fosmidomicina, ciclosserina, bacitracina); (b) inibidores da síntese de polímeros de mureína (ex.: vancomicina, teicoplanina); (c) inibidores da ligação cruzada de polímeros, como as **penicilinas** (penicilinas G e V, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, meticilina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam, carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, mezlocilina), as **cefalosporinas** (cefazolina, cefalexina, cefuroxima, cefotetan, cefoxitina, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefepima), e os **monobactâmicos/carbapenemos** (aztreonam, imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem).

Agentes antimicobacterianos: esses fármacos são utilizados para o tratamento da tuberculose. Ex.: **etambutol** (diminui a síntese de arabinogalactano), **pirazinamida** (inibe o ácido graxo sintetase), **isoniazida** e **etionamida** (inibem a síntese de ácido micólico).

2. Tratamento de infecções fúngicas:

Inibidores da síntese de ácido nucleico: promovem a inibição da enzima timidilato sintase, responsável pela síntese de DNA (necessária para a divisão celular). Ex.: **flucitosina**.

Inibidores da mitose: a **griseofulvina** se liga à tubulina e outra proteína associada aos microtúbulos. Isso promove uma desorganização do fuso mitótico que afeta a divisão celular.

Inibidores da esqualeno epoxidase: esses agentes inibem a formação do lanosterol, usado como precursor para a síntese de ergosterol. Ex.: **alilaminas** (terbinafina, naftifina) e **benzilaminas** (butenafina).

Inibidores da 14 α -esterol desmetilase: essa enzima também está envolvida na síntese de ergosterol. Sua inibição leva à desestabilização da membrana do fungo. Ex.: **imidazólicos** (cetoconazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol), **triazólicos** (fluconazol, itraconazol, posaconazol, terconazol, voriconazol).

Inibidores da estabilidade da membrana: a instabilidade da membrana promovida por esses agentes ocorre pela ligação ao ergosterol. Ex.: **polienos** (anfotericina B, nistatina);

Inibidores da síntese da parede celular: esses agentes inibem a síntese de componentes da parede celular, que resulta em estresse osmótico e rompimento da célula fúngica. Ex.: **equinocandinas** (caspofungina, micafungina, anidulafungina).

3. Tratamento de infecções parasitárias:

Agentes antimaláricos: podem atuar (a) inibindo o metabolismo do grupo heme (cloroquina, quinina, quinidina, mefloquina, artemisina, artesunato, artemeter, artemotil, diidroartemisina; (b) inibindo o transporte de elétrons (primaquina, atovaquona); (c) inibindo a tradução e a síntese de proteínas (doxiciclina, tetraciclina, clindamicina); ou (d) inibindo o metabolismo do folato (sulfadoxina-pirimetamina, sulfaleno-pirimetamina, proguanil).

Agentes antiprotozoários: esses fármacos apresentam mecanismos de ação distintos. Ex.: metronidazol, tinidazol, nitazoxanida, outros (pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, nifurtimox, estibogliconato de sódio, antimoniato de meglumina, miltefosina).

Agentes anti-helmínticos: de maneira geral, esses fármacos interrompem a atividade neuromuscular do parasita, levando à morte. Ex.: ivermectina, piperazina, pamoato de pirantel, outros (albendazol, mebendazol, tiabendazol, praziquantel, dietilcarbamazina).



Refleta

A combinação de antibióticos pode resultar em **efeitos antagonistas** ou **sinérgicos**. Por exemplo, um agente bacteriostático que afeta a síntese de componentes da parede celular terá um efeito antagonista de um bactericida que age sobre a parede celular e precisa do seu alvo intacto para agir. Em outros casos, a associação de dois bactericidas resulta em um efeito sinérgico.



Faça você mesmo

Ao final desta unidade, você deverá entregar um folder explicativo relatando as diferenças entre as ações dos fármacos anti-inflamatórios e antibióticos. Você pode aproveitar seu estudo para iniciar o preparo desse material.

Sem medo de errar

A artrite reumatoide é uma doença que afeta 0,5-1,0% de pessoas no mundo. Ela caracteriza-se por dor, inchaço, rigidez e inflamação das articulações. O médico do Sr. Pedro prescreveu naproxeno para tratar essa inflamação. Esse fármaco é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) e, como tal, age inibindo as enzimas ciclo-oxigenases responsáveis pela produção de prostaglandinas inflamatórias. Em pacientes com artrite reumatoide, estudos mostraram que o naproxeno reduz o inchaço nas articulações e a duração do enrijecimento sentidos pela manhã, e aumenta a mobilidade.

Como vimos no início desta seção, o aumento da dose foi necessário para que os efeitos esperados do tratamento fossem observados. O Sr. Pedro relatou uma melhora nos sintomas após alguns dias de uso. Entretanto, essa melhora foi acompanhada pelo aparecimento de problemas gastrointestinais (queimação que não se resolveu com o uso de antiácido) e que requereu a mudança no tratamento.

Assim como outros AINEs, o naproxeno pode aumentar o risco de efeitos adversos gastrointestinais graves, incluindo sangramento, inflamação, úlceras e perfuração do estômago e intestinos que, em alguns casos, podem ser fatais. Esses efeitos podem acontecer a qualquer momento no tratamento, principalmente em pacientes mais idosos. Um em cada cinco pacientes em tratamento com AINEs desenvolve problemas gastrointestinais sintomáticos. Por isso, o tratamento anti-inflamatório com AINEs deve ser feito com cautela em pacientes com histórico de

sangramento gastrointestinal ou úlceras, já que eles têm um risco 10 vezes maior de apresentar efeitos adversos sérios.

Além dos AINEs, diversas classes de anti-inflamatórios estão disponíveis no mercado, como os listados na figura a seguir. Das opções listadas, o médico poderia prescrever um inibidor da COX-2, como o celecoxibe. Por não afetarem a COX-1, que é constitutivamente ativa no trato gastrointestinal, há redução dos efeitos adversos comumente observados com os AINEs. Caso ele optasse por manter o tratamento com o naproxeno, ele poderia associar um fármaco que ofereça proteção ao estômago (como o esomeprazol).

Figura 4.4 | Classes de fármacos anti-inflamatórios

Inibidores da ciclo-oxigenase AINES Salicilatos (aspirina) Ácidos propiônicos (ibuprofeno) Indometacina (diclofenaco) Oxicans (piroxicam) Fenamatos (mefenamato) Cetonas (nabumetona)	Compostos miméticos dos prostanoídes Miméticos da PGE ₁ (misoprostol) Miméticos da PGF ₂ (carboprost) Miméticos da prostaciclina (epoprostenol)
INIBIDORES COX-2 Celecoxibe	Antagonista do tromboxano Antagonista dos receptores (ridogrel) Inibidor da enzima tromboxano sintase (pirmagrel)
Analgésicos não-opioides Acetaminofeno	Inibidores dos leucotrienos Inibidores da lipoxigenase Zileuton
Glicocorticoides Prednisona	Antagonista dos receptores de leucotrienos Montelukaste Zafirlucaste
Inibidores das citocinas Inibidores do TNF- α (etanercepte) Inibidores da IL-1 (anacinra)	

Fonte: elaborada pelo autor.



Atenção

Existem outras opções para o tratamento da artrite reumatoide e da gota, e sua escolha dependerá das condições do paciente. Nesta seção, listamos as classes mais comuns de fármacos anti-inflamatórios.

Avançando na prática

Infecções recorrentes

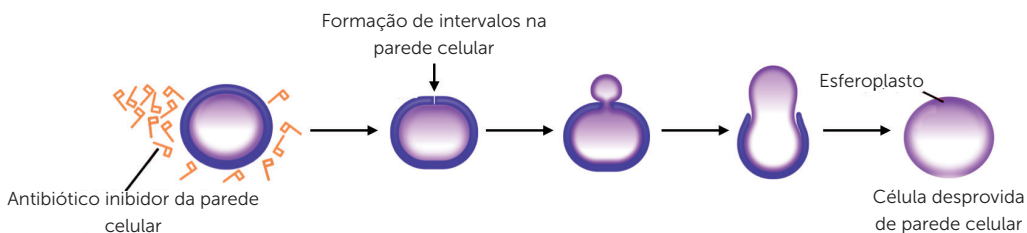
Descrição da situação-problema

Júlia é uma garotinha de 10 anos que foi encaminhada ao seu pediatra por resfriados frequentes e infecções na garganta desde que era pequena. Essas infecções aconteciam a cada 2 ou 3 meses e duravam em média uma semana. Normalmente, ela sentia uma irritação na garganta que se tornava dolorida, com irradiação da dor para o ouvido e, algumas vezes, acompanhada de febre. Sua mãe relatou que ela tinha dificuldade de se alimentar e beber durante esses períodos. Sua família tinha histórico de alergias e resfriados frequentes (pais, avô e tio). Suas amígdalas encontravam-se inflamadas e a garganta estava congestionada.

Resolução da situação-problema

O pediatra resolveu iniciar um tratamento com antibióticos. Como ela não tinha histórico de alergias, ele resolveu prescrever penicilina. Esse fármaco age inibindo a formação de componentes peptidoglicanos da parede celular da bactéria, o que desestabiliza sua estrutura, como você pode ver na figura a seguir. Ele age especificamente sob o microrganismo, não afetando as células do hospedeiro. Alguns microrganismos podem apresentar resistência aos antibióticos β -lactâmicos por produzirem enzimas que degradam esses fármacos.

Figura 4.5 | Classes de fármacos anti-inflamatórios



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Penicillin_spheroplast_generation.svg>. Acesso em: 10 out. 2016.

Júlia não apresentou nenhum problema durante seu tratamento, apenas um pouco de diarreia. Ela melhorou consideravelmente com esse tratamento e a frequência das infecções diminuiu. Sua imunidade também melhorou bastante e agora ela pode consumir alimentos e bebidas geladas sem ter medo de um novo ataque de amigdalite.

Faça valer a pena!

1. O ácido acetilsalicílico, comumente conhecido como AAS ou aspirina, pertence ao grupo de anti-inflamatórios não esteroide (AINES) e também apresenta atividades analgésica, antipirética e antiplaquetária. Esse é um dos fármacos mais consumidos no mundo.

A ação anti-inflamatória do ácido acetilsalicílico está relacionada com a inibição de:

- I. Atividade da lipoxigenase.
- II. Formação de prostaglandina.
- III. Atividade da ciclo-oxigenase.
- a) Apenas I.
- b) Apenas II.
- c) I e III.
- d) II e III.
- e) Todas as alternativas.

2. Os anti-inflamatórios podem agir em diversas etapas da cascata de eventos que resulta na inflamação. Alguns compostos também apresentam outras ações, como a prevenção ou redução da dor (analgesia), redução da febre (antipirético), dentre outros.

Associe os fármacos (coluna A) com os mecanismos de ação (coluna B).

Coluna A

1. Ibuprofeno

2. Rofecoxib

3. Ácido acetilsalicílico

4. Acetaminofeno

Coluna B

() Analgésico, com pouca atividade anti-inflamatória.

() Inibidor não seletivo da COX-1 e COX-2.

() Inibidor com maior seletividade para COX-2 do que para COX-1.

() Fármaco contraindicado para o tratamento da gota.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência correta da coluna B, de cima para baixo.

- a) 4 – 1 – 3 – 2.
- b) 1 – 4 – 2 – 3.
- c) 4 – 1 – 2 – 3.
- d) 1 – 4 – 3 – 2.
- e) 4 – 2 – 3 – 1.

3. Os antibióticos são usados no tratamento de infecções microbianas (parasitas, fungos e bactérias). Esses compostos têm ações variadas sobre o microrganismo, podendo controlar seu crescimento (bacteriostático) ou matá-lo (bactericida).

Associe os fármacos (coluna A) com os mecanismos de ação (coluna B).

Coluna A

- 1. Ciprofloxacino
- 2. Cloranfenicol
- 3. Estreptomicina
- 4. Penicilina

Coluna B

- () Inibição da transpeptidação ribossomal bacteriana.
- () Inibição da leitura do códon ribossomal bacteriano.
- () Inibição da atividade da topoisomerase II bacteriana.
- () Inibição da síntese da parede celular bacteriana.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência correta da coluna B, de cima para baixo.

- a) 2 – 3 – 4 – 1.
- b) 2 – 1 – 3 – 4.
- c) 3 – 1 – 2 – 4.
- d) 2 – 3 – 1 – 4.
- e) 3 – 2 – 4 – 1.

Seção 4.2

Farmacologia do sistema nervoso central

Diálogo aberto

Mariana vai frequentemente à farmácia, pois seu filho sofre de epilepsia. Ela aproveita suas “idas” para discutir o tratamento do seu filho com o farmacêutico. Neste último mês, o médico decidiu alterar o tratamento e ela tem algumas dúvidas sobre a nova medicação. Como o farmacêutico precisou se ausentar, ela resolveu contar sua história para André.

Quando seu filho era bem pequeno, Mariana notou que ele “apagava” por alguns segundos. Ele simplesmente largava tudo o que estava fazendo e ficava uns 10 segundos de olhos abertos sem se mexer, mas logo voltava ao normal e continuava suas brincadeiras como se nada tivesse acontecido. Após algum tempo, ele começou a ter mais de 30 episódios desses por dia. Como seu marido apresentou um quadro similar quando pequeno, ela levou seu filho ao médico.

Antes de iniciar a medicação, o garoto teve uma convulsão generalizada e precisou ser encaminhado ao hospital. Ao chegar à emergência, ele havia recobrado a consciência, mas reclamava de dor de cabeça. O neurologista iniciou tratamento com levetiracetam. Após alguns dias de repouso, o menino foi submetido a alguns exames que mostraram uma alteração no eletroencefalograma no lobo temporal, condizente com epilepsia. Após um ano, os resultados não se alteraram e o médico aumentou gradualmente a dose do fármaco, até dobrá-la. Ele passou bem durante alguns anos.

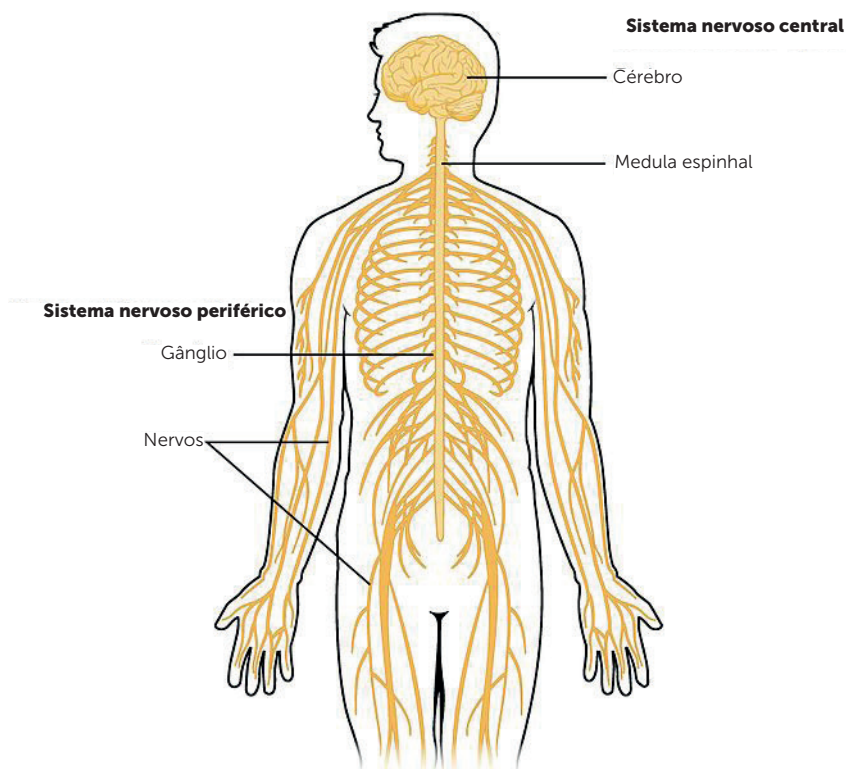
Há um mês, o menino teve outra convulsão generalizada, desta vez na escola. Mariana foi informada que ele teve outros dois episódios de uns 2 minutos. O médico resolveu adicionar gradualmente lamotrigina ao tratamento. Com base nessas informações, como agem os agentes antiepiléticos? Por que o médico prescreveu lamotrigina em associação com levetiracetam? Que outros fármacos atuam no sistema nervoso central e quais seus mecanismos de ação?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* o ajudarão a entender a epilepsia e seu tratamento, os fármacos usados no controle das convulsões, bem como explicar o mecanismo de ação e os efeitos biológicos de diferentes agentes que atuam no sistema nervoso central, ajudando você a compreender a solução do problema relatado por Mariana.

Não pode faltar

O sistema nervoso central (SNC) é composto pelo cérebro, diencefalo (tálamo e hipotálamo), cerebelo, tronco encefálico (mesencéfalo, ponte e medula oblonga) e a medula espinal, e é responsável pela percepção dos estímulos externos ao organismo, à linguagem e à consciência. Nesta seção, conheceremos diferentes classes de fármacos que atuam no SNC, incluindo aqueles usados no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Figura 4.6 | Principais órgãos do SNC



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1201_Overview_of_Nervous_System.jpg>. Acesso em: 26 out. 2016.



Vocabulário

Barreira hematoencefálica: age como um filtro seletivo entre o sangue e o cérebro, regulando o transporte de substâncias. Ao contrário de outros tecidos no organismo, as células endoteliais no SNC apresentam junções firmes que impedem a difusão de compostos pequenos.

Convulsão: propagação descontrolada sincrônica da atividade elétrica cerebral devido à alteração nas funções de canais iônicos e das redes neurais.

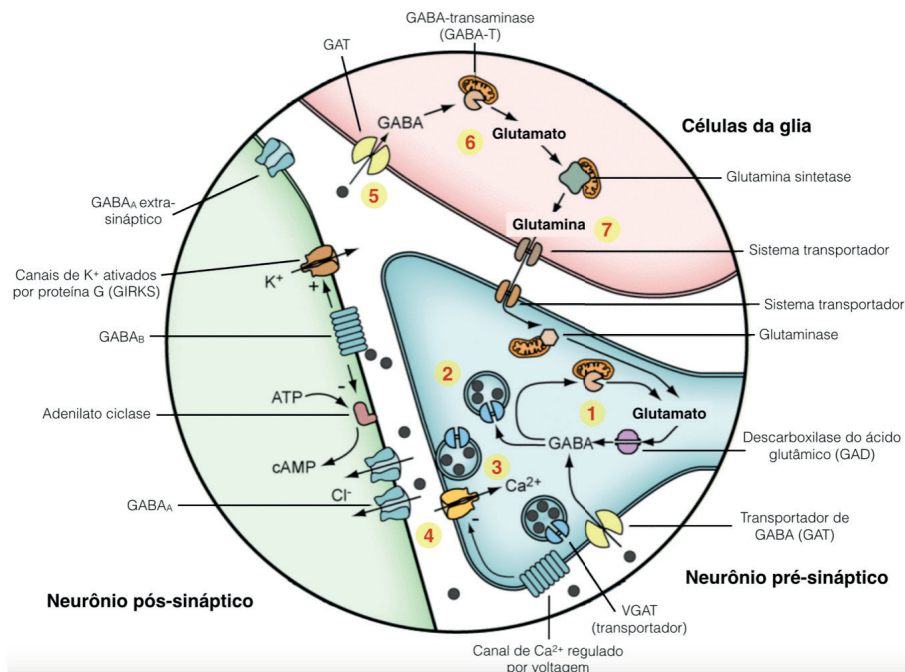
Excitotoxicidade: refere-se à morte neuronal devido à excitação excessiva pelo glutamato, por exemplo. Evidências indicam que esse fenômeno pode estar relacionado com a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas (como esclerose lateral amiotrófica, demência e doença de Parkinson), hiperalgesia (percepção aumentada de dor) e epilepsia.

O sistema nervoso central

A neurotransmissão no SNC envolve uma variedade de compostos, incluindo a acetilcolina e a norepinefrina que vimos quando estudamos o SNP. De maneira geral, os neurotransmissores são classificados em: **aminoácidos** (os excitatórios como glutamato e aspartato, e os inibitórios como GABA e glicina), **aminas biogênicas** (norepinefrina, dopamina, epinefrina, serotonina e histamina), **acetilcolina**, **purinas** (adenosina, trifosfato de adenosina) e **neuropeptídeos** (opioides, taquicinas, secretina etc.). Nos itens a seguir, conheceremos as diferentes vias de atuação dos fármacos.

1. Neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica: os diferentes processos envolvidos nessas neurotransmissões estão resumidos na figura a seguir. São conhecidos dois tipos dos receptores do GABA: os **ionotrópicos** (GABA_A e GABA_C), que abrem canais seletivos de cloreto, e os **metabotrópicos** (GABA_B), acoplados à proteína G que inibem a adenilil ciclase e ativam canais de K^+ . Os receptores do glutamato também são divididos em ionotrópicos (canais seletivos de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , como os receptores de cainato, de AMPA e de NMDA) e metabotrópicos (mGluR, acoplados a proteínas G).

Figura 4.7 | Transmissão GABAérgica e glutamatérgica



1. Síntese; 2. Transporte para vesículas; 3. Fusão das vesículas com a membrana; 4. Liberação do neurotransmissor na fenda sináptica; 5. Captação do neurotransmissor; 6. Formação de glutamato; 7. Formação de glutamina

Fonte: adaptado de <<https://en.wikipedia.org/wiki/File:GABAergic-synapse.gif>>. Acesso em: 26 out. 2016.



Exemplificando

O etanol tem efeito depressor do SNC e alguns de seus alvos são os receptores $GABA_A$ e de NMDA.

Inibidores do metabolismo do GABA: a **tiagabina** age seletivamente como inibidor competitivo de GAT-1 presente nos neurônios e na glia, inibindo a recaptação do neurotransmissor. O **vigabatrin**, por sua vez, age como inibidor da GABA-T responsável pela conversão do GABA em semialdeído succínico.

Agonistas e antagonistas do $GABA_A$: os agonistas (muscimol, gaboxadol) ativam o receptor, enquanto os antagonistas (bicuculina, gabazina, picrotoxina) o inibem, causando convulsões epilépticas (usados apenas para pesquisa).

Moduladores do $GABA_A$: esses agentes atuam em sítios alostéricos desse receptor e aumentam a transmissão GABAérgica. Os **benzodiazepínicos** (diazepam, alprazolam, midazolam, estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam,

clonazepam, zolpidem) agem como agonistas alostéricos fracos e necessitam do GABA para atuar. Esses agentes são usados como ansiolóticos, para o tratamento da insônia, como sedativos etc. Os **barbitúricos** (tiopental, pentobarbital, metoexital, fenobarbital) aumentam a inibição do GABA na medula espinal, no tronco encefálico e no cérebro, por aumentar o tempo de abertura dos canais de cloreto. Esses fármacos são usados como indutores de anestesia geral, antiepiléticos e para neuroproteção. O **etomidato**, o **propofol** e a **alfaxalona** também agem sobre o receptor GABAA e são usados como indutores de anestesia geral.



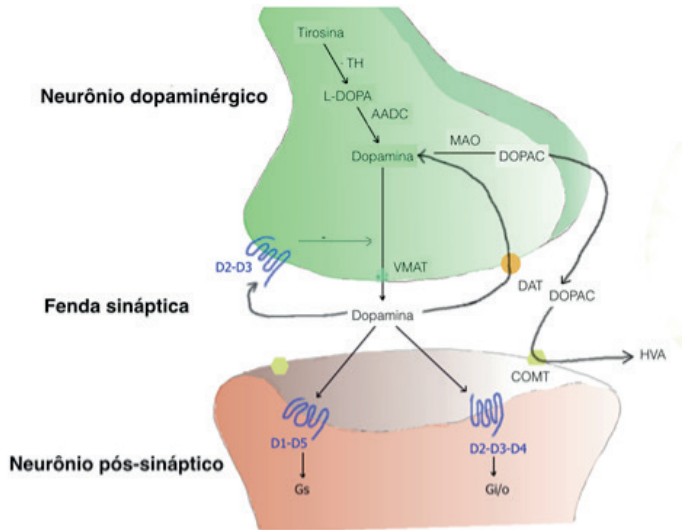
Assimile

Na curva dose-resposta, como vimos na Unidade 1, os benzodiazepínicos deslocariam a curva de resposta do GABA para a esquerda, indicando um aumento da potência do neurotransmissor.

Agonistas do GABA_B: o único fármaco em uso é o **baclofen** para o tratamento da espasticidade promovida por doenças em neurônios motores, como a esclerose múltipla.

2. Neurotransmissão dopaminérgica: a dopamina foi citada em seções anteriores, quando conhecemos as catecolaminas. Sua ação acontece por duas classes de receptores acoplados à proteína G: **D1** (D1 e D5, que aumentam cAMP) e **D2** (D2, D3 e D4, que inibem a síntese de cAMP). Existem evidências que indicam uma relação entre os receptores D2 com a esquizofrenia. Outra patologia neurodegenerativa associada à neurotransmissão dopaminérgica é a doença de Parkinson. Nesta seção, discutiremos os fármacos que regulam a via dopaminérgica. Entretanto, outros fármacos que não afetam essa via diretamente podem ser usados no tratamento da doença de Parkinson (ex.: amantadina, triexifenidil, benztropina).

Figura 4.8 | Transmissão GABAérgica e glutamatérgica



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_dopaminergique.png>. Acesso em: 26 out. 2016.

Precusores da dopamina: a dopamina não é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica quando administrada sistemicamente. A **levodopa**, entretanto, alcança o SNC, onde é convertida em dopamina. Esse composto é normalmente administrado com **carbidopa**, um inibidor da AADC que não atravessa a barreira hematoencefálica.

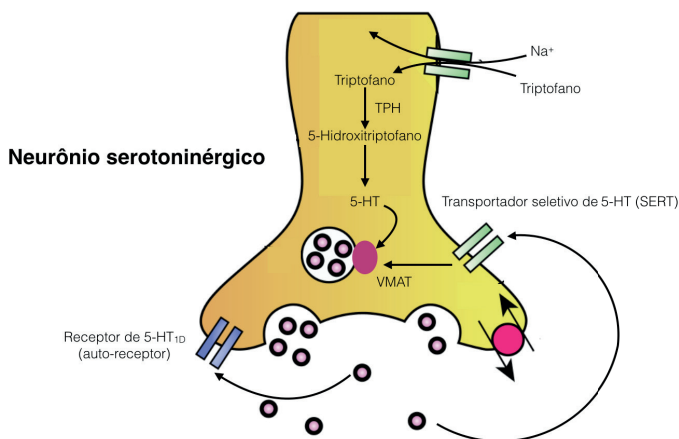
Agonistas dos receptores da dopamina: esses compostos são comumente usados como adjuvantes no tratamento com levodopa pela meia-vida plasmática mais longa. Entretanto, pode haver a ocorrência de efeitos adversos, como náusea e edema periférico. Ex.: **derivados do esporão do centeio** (bromocriptina, pergolida), **não esporão do centeio** (pramipexole, ropinirol).

Inibidores do metabolismo da dopamina: esses agentes podem inibir a MAO (selegilina, rasagilina) ou a COMT (tolcapona, entacapona) e também são comumente usados como adjuvantes da levodopa.

Antipsicóticos: esses agentes são usados para o tratamento da psicose em pacientes esquizofrênicos (principalmente via receptores D2). São divididos em **antipsicóticos típicos** (fenotiazina, como a clorpromazina; butirofenonas, como o haloperidol; tioxantenos; flufenazina) e **antipsicóticos atípicos** (clonazina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona). Os efeitos adversos indesejáveis associados aos antipsicóticos típicos são conhecidos como **efeitos extrapiramidais**, que se caracterizam por transtornos do movimento.

3. Neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica central: sugere-se que ambas as vias estejam envolvidas na regulação do humor e, por isso, são alvo dos tratamentos da depressão. Já estudamos a via noradrenalina (NE) na Unidade 2. Na central, a serotonina (5-HT) e a NE são liberadas por meio de varicosidades (grandes quantidades desses neurotransmissores são liberados no espaço extracelular, com formação de gradientes de concentração).

Figura 4.9 | Transmissão serotoninérgica



Fonte: Adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Synapse_diag1.svg>. Acesso em: 27 out. 2016.

Todos os receptores da serotonina conhecidos são acoplados à proteína G, com exceção do 5-HT₃ que é um canal iônico regulado por ligante. Assim como a NE, a 5-HT pode ser degradada após a recaptação pelo sistema MAO, principalmente.

Inibidores do armazenamento da 5-HT: esses agentes deslocam as monoaminas das vesículas de armazenamento. Ex.: anfetamina, metilfenidato, modafinila, fenfluramina, dexfenfluramina.

Inibidores da degradação da 5-HT: fazem parte deste grupo os inibidores da MAO (IMAO), que estudamos na Unidade 2. Dentre eles, temos os inibidores irreversíveis não seletivos (iproniazida, fenelzina, isocarboxazida) e os inibidores reversíveis da MAO-A (moclobemida, bexloxafona, brofaromina).

Inibidores da recaptação da 5-HT: esses agentes atuam sobre o SERT e pertencem a três classes: (a) **antidepressivos tricíclicos não seletivos** (imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, clomipramina, maprotilina), que afetam a recaptação de NE e 5-HT; (b) **inibidores seletivos da recaptação** (fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram); e (c) **inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina** (venlafaxina, duloxetina). Alguns compostos, considerados **antidepressivos atípicos**, não se enquadram nessa

classificação por atuarem em diversos alvos. Ex.: bupropiona, mirtazapina, nefazodona, trazodona.

Agonistas dos receptores da 5-HT: esses agentes são usados no tratamento da ansiedade e da enxaqueca. Ex.: buspirona, triptanas (sumatriptana, rizatriptana, almotriptana, frovatriptana, eletriptana, zolmitriptana), ergotamina, trazodona, cisaprida.

Antagonistas dos receptores da 5-HT: assim como os agonistas, esses agentes podem atuar também sobre outros receptores, resultando em efeitos adversos. Ex.: cetanserina, ondansetrona, tegaserode, prucaloprida, alosetrona.

Estabilizadores do humor: esse termo refere-se ao **lítio** e ao **ácido valproico**, utilizados no tratamento da depressão bipolar. O lítio afeta a neurotransmissão da 5-HT, por aumentar a síntese e liberação, e diminui a neurotransmissão de NE e dopamina, dentre outros.

4. Neurotransmissão elétrica anormal: a convulsão pode resultar de alterações da disponibilidade de neurotransmissores excitatórios, na ação dos inibitórios ou nos canais iônicos (Na^+ e K^+). A epilepsia, diagnóstico do filho de Mariana, caracteriza-se por convulsões recorrentes e os sintomas dependem da área do cérebro que é afetada. A seguir são listadas as classes de fármacos utilizadas no tratamento da epilepsia. Os agentes que aumentam a inibição mediada pelo GABA (que vimos no início desta seção) também são alternativas como anticonvulsivantes.



Refleta

As convulsões podem ser classificadas em **parciais** ou **generalizadas**, dependendo da área acometida. No primeiro caso, o início é localizado, enquanto no segundo (dita primária), o início acontece em regiões centrais do cérebro com propagação para os dois hemisférios cerebrais. Note que uma convulsão parcial pode se tornar generalizada (secundária) devido à propagação da atividade elétrica anormal.

Agentes que aumentam a inibição mediada por canais de Na^+ : a despolarização da membrana está relacionada com a inativação destes canais. Estes fármacos podem atuar, por exemplo, aumentando o limiar do potencial de ação, o que dificulta a ocorrência de descargas repetitivas. Ex.: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico.

Inibidores dos canais de cálcio: podem inibir os canais do tipo T (normalmente inativo durante o estado de vigília) e os ativados por alta voltagem (envolvidos no influxo de cálcio na terminação pré-sináptica). Ex.: etossuximida e ácido valproico

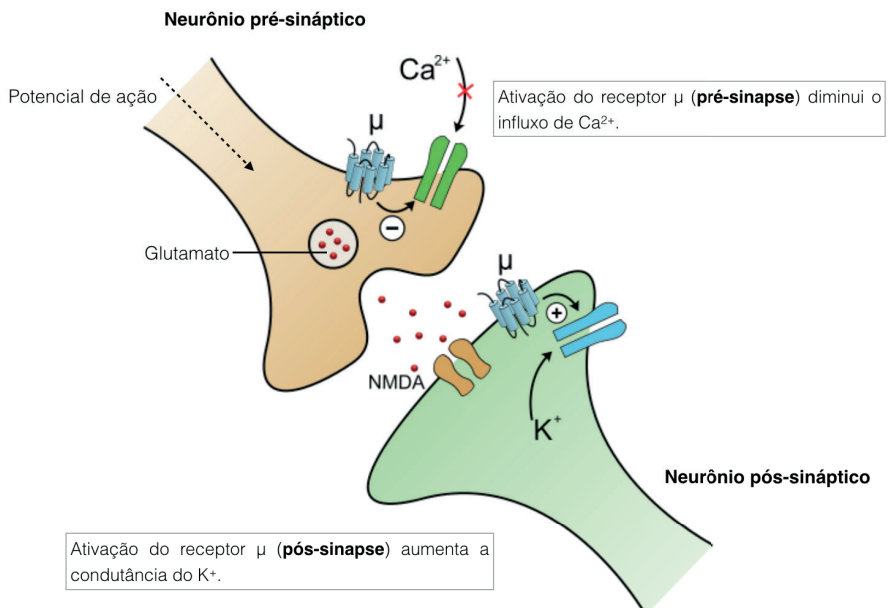
(age sobre os canais do tipo T), gabapentina (inibe os canais ativados por alta voltagem).

Antagonistas dos receptores de glutamato: não são tão importantes clinicamente como as demais classes devido aos efeitos adversos. O felbamato age de forma seletiva sobre os receptores NMDA e apresenta menos efeitos indesejáveis sobre o comportamento que outros fármacos dessa classe. Entretanto, seu uso é restrito devido à alta incidência de casos de anemia aplásica fatal e insuficiência hepática.

Analgésicos opioides

Outro grupo de fármacos que atua no SNC e tem grande importância clínica são os analgésicos opioides. Em outros momentos, discutimos brevemente a ação de agentes que aliviam a dor (analgésicos), como os AINEs, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antagonistas do receptor NMDA, agonistas adrenérgicos e agonistas dos receptores 5-HT₁. Os agonistas dos receptores opioides μ são usados no tratamento da dor moderada a intensa e atuam no cérebro, no tronco encefálico, na medula espinal e nas terminações nervosas periféricas aferentes. Seu modo de ação está resumido na figura a seguir. Ex.: morfina, codeína (metilmorfina), oxicodona, hidrocodona, metadona, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, meperidina. Outros agentes são agonistas parciais (como butorfanol e buprenorfina), antagonistas (naloxona, naltrexona, alvimopam) ou mistos (nalbufina).

Figura 4.10 | Modo de ação dos agonistas opioides



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mu_opioid_receptor.svg>. Acesso em: 28 out. 2016.



Pesquise mais

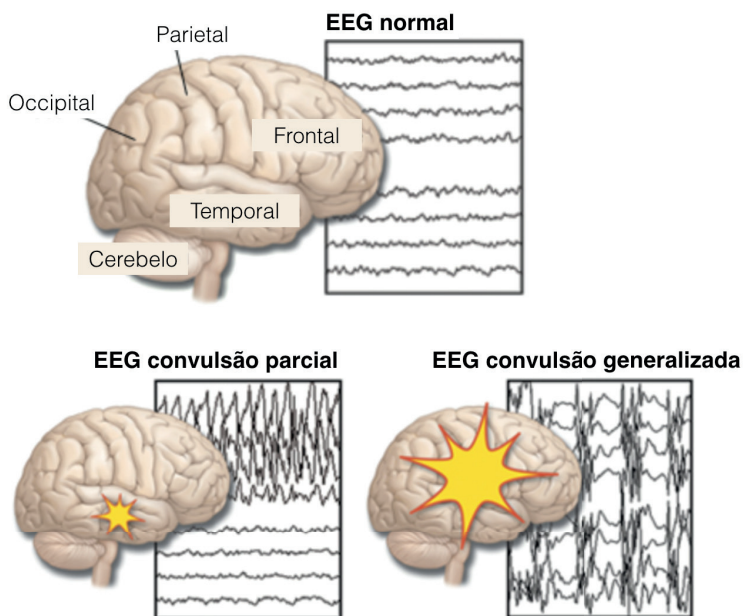
Agentes opiáceos também são utilizados como drogas de abuso, por causar dependência. Neste artigo, os autores discutem o uso de opioides no tratamento da dor e outras considerações importantes na dependência.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Associação Médica Brasileira. **Abuso e dependência dos opioides e opiáceos**. São Paulo, 2012. (Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira). Disponível em: <http://www.sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/03abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2017.

Sem medo de errar

Pela descrição e pelos resultados do eletroencefalograma (EEG), o filho de Mariana sofre de epilepsia com convulsões parciais. A seguir, são mostrados os perfis do EEG normal, durante uma convulsão parcial e uma generalizada.

Figura 4.11 | EEG durante uma convulsão



Fonte: adaptado de <<https://www.drugs.com/health-guide/seizure.html>>. Acesso em: 28 out. 2016.

O levetiracetam, prescrito pelo neurologista, é um agente usado no tratamento da epilepsia e que inibe os canais de cálcio pré-sinápticos, reduzindo a liberação de neurotransmissor. O mecanismo exato pelo qual ele atua não é totalmente conhecido. Esse agente é usado tanto para o tratamento de convulsões parciais quanto as generalizadas em pacientes epiléticos.

André explicou a Mariana que existem outras classes de fármacos disponíveis, como os moduladores do GABA, os agentes que aumentam a inibição mediada por canais de sódio e os antagonistas de glutamato. Uma das práticas usadas no tratamento antiepilético é a ação de fármacos de classes diferentes, como o feito no caso do filho de Mariana.

A lamotrigina age principalmente como inibidor dos canais de sódio dependentes de voltagem, o que suprime a liberação de glutamato. Também pode aumentar a ação inibitória do GABA.

Avançando na prática

A depressão de Dona Laura

Descrição da situação-problema

Dona Laura, 52 anos, é obesa, não fuma e tem diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia. Ela toma regularmente pelo menos cinco fármacos diferentes por dia, incluindo metoprolol, atorvastatina e aspirina. Ela recentemente iniciou a prática de exercícios físicos, algo que não fazia desde que seus filhos nasceram, mas tem problemas de motivação. Como ela diz, “vai e volta se arrastando da academia”. Ultimamente, vem se sentindo muito deprimida e sem causa aparente. Por recomendação, ela procura um psicólogo.

Resolução da situação-problema

Dona Laura foi diagnosticada com depressão e encaminhada a um psiquiatra para determinar o melhor tratamento farmacológico. Nos últimos anos, muitos artigos científicos foram publicados reconhecendo a relação entre diabetes e depressão. Isso também tem aumentado o custo com os cuidados desses pacientes. O custo do cuidado daqueles diagnosticados com depressão é 4,5 vezes maior do que os diabéticos sem depressão. Além disso, os pacientes depressivos têm menores taxas de aderência às recomendações de cuidados pessoais e ao tratamento farmacológico e, conseqüentemente, piora no controle glicêmico.

Pacientes diabéticos com depressão precisam de tratamento para melhorar suas condições fisiológicas e a qualidade de vida. Como vimos anteriormente, existem

diferentes classes de fármacos antidepressivos que podem ser usados e não existem evidências de que uma classe seja mais efetiva do que outra. Entretanto, os agentes mais antigos tendem a resultar em efeitos adversos mais significativos.

O psiquiatra prescreveu um inibidor seletivo da receptação de serotonina e informou Dona Laura de possíveis efeitos adversos, como flatulência, boca seca, náusea, dor de cabeça, tontura, constipação, diarreia e tremor. Ele solicita que ela volte dentro de um mês para avaliar os resultados do tratamento.



Faça você mesmo

Você pode aproveitar e dar continuidade no preparo do folder explicativo, relatando as diferenças entre as ações dos fármacos anti-inflamatórios e antibióticos que deverá ser entregue no final desta unidade.

Faça valer a pena

1. A L-dopa (ou levodopa) é um fármaco utilizado no tratamento da doença de Parkinson. Esse composto é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, na qual é convertida a dopamina pela dopa-descarboxilase. Dessa maneira, ocorre uma melhora nas condições clínicas do paciente.

A carbidopa é frequentemente administrada em combinação com a L-dopa porque:

- a) Aumenta os níveis de dopamina na periferia.
- b) Bloqueia os receptores muscarínicos no SNC.
- c) Reage com radicais livres produzidos durante o metabolismo da dopamina no SNC.
- d) Aumenta a quantidade de L-dopa disponível para cruzar a barreira hematoencefálica.
- e) Age como um agonista do receptor da dopamina.

2. “A eficácia do lítio no tratamento das várias fases do transtorno bipolar, incluindo a manutenção, é inquestionável, a tal ponto que o lítio continua sendo, após mais de 50 anos, uma das primeiras escolhas em todos os consensos atuais”. (TUNG, T. C.; MINATOGAWA-CHANG, T. M.; TAVEIRA, A. Novas perspectivas no uso do lítio. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 74, n. 3, p. 4-26, jun. 2014)

O lítio é o fármaco de escolha para o tratamento da euforia/mania porque:

- a) Não afeta a função cardíaca.
- b) Não afeta a função renal.
- c) Seu efeito ocorre dentro de algumas horas após a administração.
- d) Tem uma janela terapêutica ampla.
- e) Afeta a função cardíaca e renal, seu efeito ocorre dentro de dias após a administração e tem uma janela terapêutica estreita.

3. O uso excessivo de opioides pode levar à overdose. O uso inadequado desses agentes resultou em mais de 51.000 mortes no mundo, em 2013. Devido às suas ações em partes do SNC que regulam a respiração, a overdose pode resultar em depressão respiratória, associada à redução do nível de consciência e contração das pupilas (tríade da overdose por opioide).

Qual dos seguintes fármacos seria capaz de reverter os efeitos em casos de suspeita de overdose com opioide?

- a) Metadona.
- b) Dextrometorfana.
- c) Naloxona.
- d) Buprenorfina.
- e) Morfina.

Seção 4.3

Farmacologia do trato gastrointestinal

Diálogo aberto

Há algumas semanas, André estava organizando o estoque da farmácia quando foi interrompido por uma jovem, a Fabíola. Ela contou que havia voltado recentemente de uma viagem para a Índia, conhecida por sua culinária apimentada. Apesar de não ser alérgica a nenhum alimento, Fabíola notou que, desde então, vem sentindo coceira nos pés e nas mãos e houve o aparecimento de algumas lesões pruriginosas nos braços, nas pernas e no tórax. Isso quase atrapalhou sua viagem, já que ela não conseguiu atendimento médico por lá.

Quando questionada por André, Fabíola lembrou que teve um episódio semelhante há alguns anos, mas não conseguia recordar a causa – apenas que a situação se resolveu sem a necessidade de tratamento farmacológico. A jovem não apresentou nenhuma outra alteração e não tinha edema na faringe. O diagnóstico foi de urticária causada por alergia alimentar e lhe foi prescrito um anti-histamínico.

No dia seguinte, Fabíola retornou à farmácia e disse que o fármaco prescrito reduziu um pouco a coceira. Entretanto, as feridas não haviam melhorado e outras novas apareceram. Ela pede uma orientação à André, que a reencaminha ao médico. Aproveitando a sua ajuda, ela solicita o medicamento para colesterol para seu pai, prescrito por seu médico e um laxante para sua mãe, que vem sentindo muita prisão de ventre.

Com base nessas informações, como agem os agentes anti-histamínicos? Como agem os laxantes e que outros fármacos atuam no sistema gastrointestinal? Quais fármacos estão disponíveis para o controle da concentração plasmática de colesterol?

Todos os conteúdos que serão abordados no item *Não pode faltar* o ajudarão a entender as alergias e seu tratamento, os fármacos usados no controle do colesterol, bem como explicar o mecanismo de ação e os efeitos biológicos de diferentes agentes que agem no sistema gastrointestinal, como os laxantes, ajudando-o a compreender a solução dos problemas relatados por Fabíola.

Não pode faltar

Nesta seção, conheceremos diferentes classes de fármacos que atuam nas alergias e no trato gastrointestinal (TGI), incluindo aqueles usados no tratamento da úlcera péptica, da constipação e no controle do colesterol, os antieméticos, dentre outros.



Vocabulário

Alergia: resulta da hipersensibilidade do sistema imune a alérgenos e caracteriza-se por olhos avermelhados, manchas, coceira, aumento do fluxo renal, falta de ar, inchaço, podendo ser fatal. Ex.: rinite alérgica, alergias alimentares etc.

Constipação: retenção de fezes ou dificuldade em evacuar devido à alteração no trânsito intestinal, comumente chamada de prisão de ventre.

Êmese: é a expulsão de conteúdos gástricos, comumente referida como vômito.

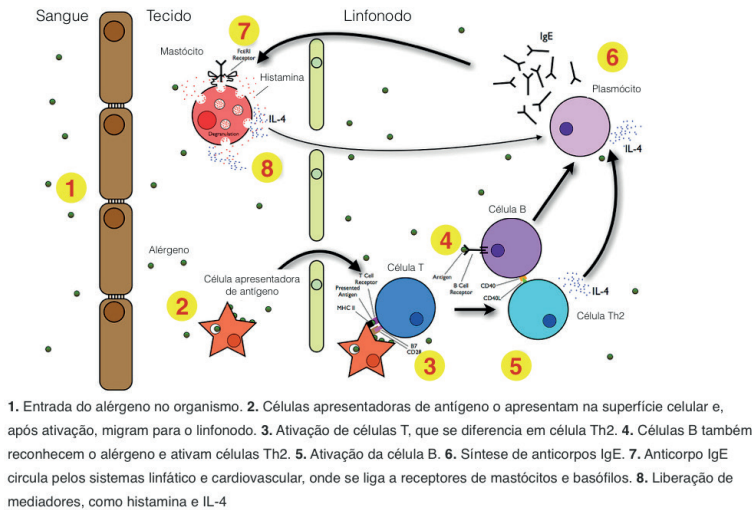
A histamina e o tratamento farmacológico

Como mostrado brevemente na seção anterior, a histamina é um mediador químico envolvido no processo inflamatório e responsável por regular a atividade de células adjacentes, a secreção de ácido gástrico e na neurotransmissão. Esse composto é sintetizado a partir da descarboxilação do aminoácido histidina em mastócitos e basófilos (conhecidos como **reservatórios de renovação lenta**, pois a reposição dos grânulos de histamina ocorrem ao longo de semanas), em células da mucosa gástrica e alguns neurônios do SNC (os **reservatórios de renovação rápida**, que liberam histamina quando necessário por não armazenarem).

De maneira geral, a histamina pode resultar na contração da musculatura lisa ou do relaxamento, como dos brônquios, do intestino, da bexiga e do útero. Sua ação acontece via quatro subtipos de receptores acoplados à proteína G: H_1 (reações inflamatórias e alérgicas); H_2 (secreção de ácido gástrico); H_3 (inibição de alguns efeitos da histamina); e H_4 (inflamação). A contração de células endoteliais vasculares faz que elas se separem, permitindo a saída de proteínas plasmáticas e líquido intravascular, com formação de edema. Também está envolvida na sensação de prurido e dor, e na formação de pápula (lesões superficiais) e eritema (vermelhidão). No coração, a histamina pode aumentar a força e a frequência de contração, por aumentar o influxo de cálcio e a taxa de despolarização (fase 4). No estômago, a histamina aumenta a secreção ácida induzida por gastrina.

Os eventos envolvidos na liberação da histamina em uma resposta alérgica (mediada pelo anticorpo IgE), como observado na rinite alérgica e urticária aguda, estão resumidos na figura a seguir. A desgranulação sistêmica de mastócitos pode causar anafilaxia, caracterizada por redução acentuada da pressão arterial, broncoconstrição grande e edema da epiglote, podendo ser letal.

Figura 4.12 | Processo alérgico



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Allergy_Pathway.jpg>. Acesso em: 20 out. 2016.

O tratamento de patologias que envolvam a histamina pode ser feito de três maneiras:

1. Anti-histamínicos: atuam como agonistas inversos ou antagonistas competitivos seletivos de receptores da histamina. Por exemplo, os agonistas inversos H_1 (previamente descritos como antagonistas H_1), que se ligam preferencialmente à conformação inativa do receptor. Esses fármacos são classificados como de primeira geração (ex.: difenidramina, hidroxizina, clorfeniramina, prometazina, doxilamina, pirilamina) ou de segunda (ex.: loratadina, cetirizina, fexofenadina), que diferem quanto à estrutura química. Os antagonistas dos receptores H_2 serão discutidos adiante.



Assimile

As diferenças estruturais entre anti-histamínicos de primeira e segunda gerações contribuíram para uma maior ou menor capacidade desses fármacos em atravessarem a barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, os efeitos adversos (como sonolência).

2. Fármacos que impedem a desgranulação dos mastócitos: atuam impedindo a corrente de cloreto pela membrana dessas células, necessárias para a desgranulação. Ex. cromolin, nedocromil.

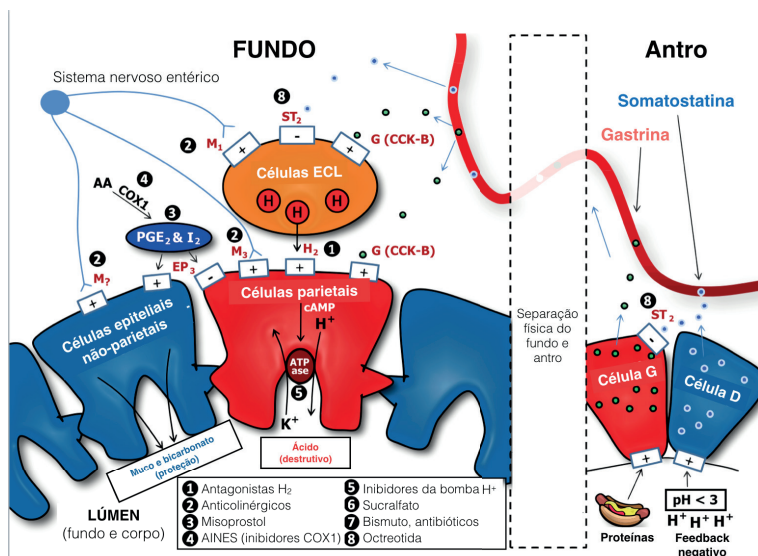
3. Fármacos que neutralizam os efeitos da histamina: como vimos em outras seções, a epinefrina promove a broncodilatação e vasoconstrição, que anulam os efeitos da histamina no choque anafilático.

Tratamento de doenças do trato gastrointestinal

Agora, conheceremos diferentes classes de fármacos que atuam em várias patologias do TGI, como os protetores da mucosa gástrica, laxativos, dentre outros.

1. Fármacos que atuam em doenças pépticas (refluxo gastroesofágico, úlceras etc.): os eventos envolvidos na secreção de ácido (pelas células parietais), bicarbonato e muco no estômago estão resumidos na figura a seguir, bem como os diferentes fármacos que atuam nessas vias. A ativação de células enterocromafins-símiles na mucosa gástrica via receptores M_3 muscarínicos e CCK-B da gastrina (secretada por células G) resulta na liberação de histamina (*pró-ácido*), enquanto o receptor ST_2 da somatostatina (secretada por células D) inibe (*antiácido*). A ativação de receptores nas células parietais, por sua vez, aumenta a concentração intracelular de cálcio ou cAMP, que estimula proteínas quinases, levando à secreção de ácido via H^+/K^+ -ATPase (ou bomba de prótons). A proteção do estômago é garantida pela presença de muco e bicarbonato (liberado pela ativação de receptores EP_3 pela prostaglandina E_2 e prostaciclina).

Figura 4.13 | Regulação das secreções gástricas



Fonte: adaptada de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Determinants_of_Gastric_Acid_Secretion.svg>. Acesso em: 21 out. 2016.

Agentes que reduzem a acidez gástrica: os **antiácidos** (bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de magnésio ou alumínio) são bases fracas que neutralizam o ácido gástrico, reduzindo a acidez estomacal. Os **antagonistas (ou bloqueadores) de receptores H_2** (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina) inibem os receptores de células parietais de forma seletiva e competitiva, reduzindo a secreção basal e pós-alimentação de ácido estimulada pela histamina. Os **inibidores da bomba de prótons** (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol, pantoprazol) inibem a secreção em jejum e após as refeições.

Agentes protetores da mucosa: o **sucralfato** se liga seletivamente a úlceras ou erosões e acredita-se que esse fármaco forma uma barreira física que restringe um dano maior à mucosa gástrica, além de estimular a secreção de muco e bicarbonato. O misoprostol é um **análogo da prostaglandina** (PGE_1) que inibe a secreção ácida (via receptor de prostaglandina nas células parietais) e também estimula a secreção de muco e bicarbonato. Os **sais de bismuto** (subsalicilato de bismuto, subcitrato de bismuto) também formam uma camada protetora em úlceras e erosões, além de estimular a secreção de prostaglandina, muco e bicarbonato.

2. Fármacos que estimulam a motilidade gastrointestinal: o sistema nervoso entérico pode regular a motilidade e secreção gastrointestinal independente dos nervos simpáticos e parassimpáticos. A liberação de serotonina ($5-HT$) por células enterocromafins da mucosa intestinal resulta em náusea, vômito e dor abdominal (via receptores $5-HT_3$). A dopamina, em contrapartida, diminui as contrações esofágicas e gástricas.

Antagonistas dos receptores da serotonina: a ativação de vias aferentes viscerais via receptores $5-HT_3$ resulta em sensação de dor, e o uso de **antagonistas de $5-HT_3$** (alossetrona, ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, palonosetrona) reduz as sensações desagradáveis, como náusea e dor, e a motilidade do colón (aumento do tempo de trânsito). Os **agonistas dos receptores $5-HT_4$** (tegaserode, prucaloprida) atuam no terminal pré-sináptico, aumentando a liberação de neurotransmissor, resultando em contração ou relaxamento das vísceras.

Agentes colinomiméticos: diferentes classes de fármacos são usadas, como os **agonistas de receptores M_3 muscarínicos** (betanecol) e os **inibidores da acetilcolinesterase** (neostigmina).

Antagonistas dos receptores da dopamina: a metoclopramida e a domperidona inibem os receptores D_2 da dopamina, que aumenta o peristaltismo e facilita o esvaziamento gástrico. Também agem como antieméticos.

Macrolídeos: esses antibióticos (como a eritromicina) estimulam os receptores do tecido liso do TGI, aumentando as contrações gástricas.

3. Laxantes: pacientes que não respondem a mudanças na alimentação (como a ingestão de uma dieta rica em fibras) podem precisar de agentes laxativos para auxiliar na evacuação. Eles podem ser classificados conforme o mecanismo de ação, como: (a) **agentes formadores de volume** (psílio, poliacarbófilo e metilcelulose), que absorvem água e formam um gel que distende o cólon, promovendo o peristaltismo; (b) **emolientes fecais e surfactantes** (docusato, supositório de glicerina, óleo mineral), que amolecem as fezes por permitirem a penetração de água e gordura; (c) **osmóticos** (hidróxido de magnésio, citrato de magnésio, fosfato de sódio, sorbitol, lactulose, polietilenoglicol), que aumentam a liquidez das fezes devido a um aumento de fluido; (d) **estimulantes ou catárticos** (derivados de antraquinonas e de difenilmetano), que induzem os movimentos intestinais via sistema nervoso entérico e secreção de líquido e eletrólitos; (e) **ativadores dos canais de cloreto** (lubiproston), que estimulam os canais de cloreto tipo 2 no intestino delgado, resultando em estímulo da motilidade e diminuição do trânsito intestinal; (f) **antagonista dos receptores de opioide** (metilnaltrexona); (g) **agonistas dos receptores 5-HT₄ da serotonina** (tegaserode, prucaloprida); e (h) **agonistas da guanilato ciclase C** (linaclotida), que resulta na estimulação de secreção de fluidos intestinais.

4. Agentes antidiarreicos: esses agentes não devem ser usados em pacientes com diarreias com sangue e febre alta. Podem ser: (a) **agonistas opioides** (loperamida, difenoxilato), que resultam em constipação por aumentar o trânsito no cólon e a absorção de água das fezes; (b) **sais de bismuto**; (c) **sequestrados de sais biliares** (colestiramina, colestipol, colesevelam), já que a má absorção desses compostos causa diarreia; (d) **octreotida**, que age de maneira similar a somatostatina.



Exemplificando

A síndrome do intestino irritável é uma desorganização funcional do intestino comum (afeta uma em cada cinco pessoas nos EUA, principalmente mulheres), caracterizada por dor abdominal, estufamento, constipação e diarreia.

5. Agentes antieméticos: a fisiologia da êmese e a ação de diferentes classes de antieméticos estão resumidos na figura a seguir. O tratamento da êmese pode ser feito com: (a) **antagonistas seletivos dos receptores 5-HT₃ da serotonina** (ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, palonosetrona), que promovem o bloqueio do centro do vômito e da zona de gatilho quimiorreceptora; (b) **corticosteroides** (dexametasona, metilprednisolona), cujo mecanismo que resulta no efeito antiemético não foi elucidado; (c) **antagonistas dos receptores NK₁ de neurocinina** (aprepitant, fosaprepitant), que inibem a área postrema; (d) os antipsicóticos **fenotiazinas** (proclorperazina, prometazina, tietilperazina), que inibem os receptores de dopamina e muscarínicos, e **butirofenonas** (droperidol), que também inibem os receptores dopaminérgicos centrais; (e) **benzamidas**

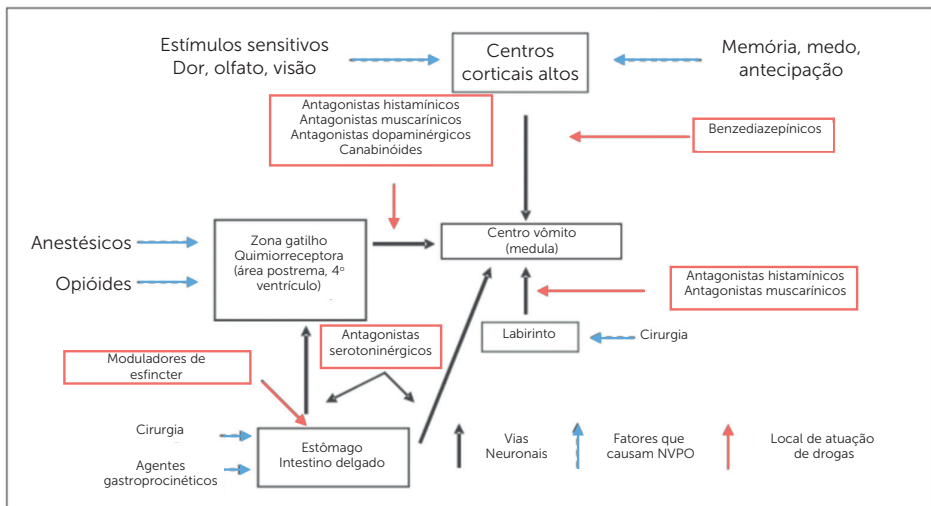
substituídas (metoclopramida, trimetobenzamida), que bloqueiam os receptores dopaminérgicos; (f) **anti-histamínicos** H_1 (difenidramina, dimenidrinato, meclizina) e **anticolinérgicos** (escopolamina), usados na prevenção e no tratamento do enjoo; (g) **benzodiazepínicos** (lorazepam, diazepam), usados na prevenção de vômito causado por ansiedade ou antes de início do tratamento quimioterápico; (h) **canabinóides** (dronabinol, nabilona).



Reflita

Note que algumas classes de fármacos que conhecemos nesta seção podem apresentar diferentes ações no organismo, como o hidróxido de magnésio, que pode ser usado para reduzir a acidez estomacal e como laxante.

Figura 4.14 | Êmese e agentes antieméticos

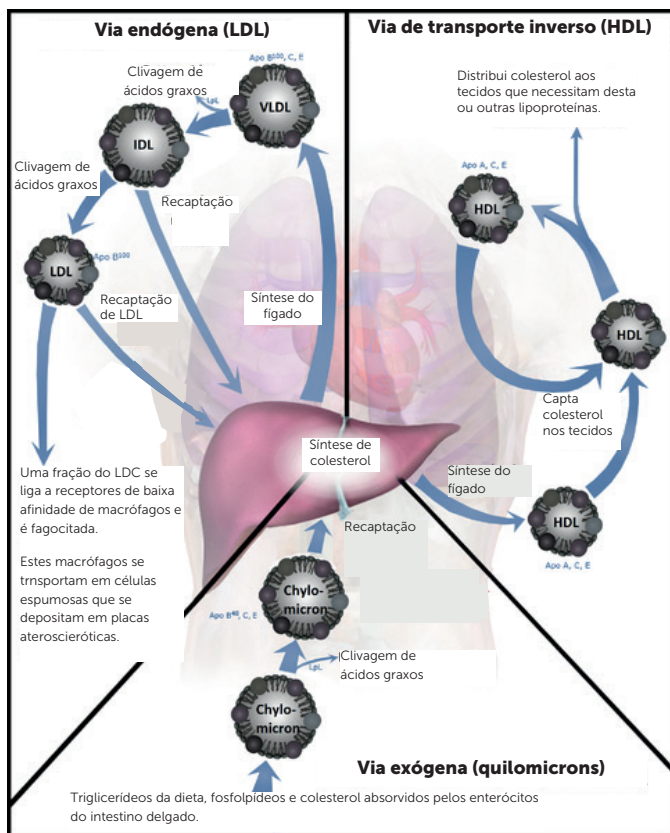


Fonte: adaptada de <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942005000500013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 out. 2016.

Metabolismo do colesterol e tratamento de hiperlipidemias

Lipídios são compostos essenciais para a manutenção da integridade de membranas plasmáticas, além de serem fontes de energia, precursores de hormônios e atuarem como moléculas de sinalização. Devido à sua lipossolubilidade, esses compostos são transportados pelo sangue na forma de lipoproteínas. O aumento da concentração plasmática de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a redução de lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão associados à **aterosclerose**, doença inflamatória nos vasos sanguíneos. O metabolismo das lipoproteínas é resumido abaixo.

Figura 4.15 | Metabolismo das lipoproteínas



Fonte: adaptado de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lipoprotein_metabolism.png>. Acesso em: 21 out. 2016.



Pesquise mais

Para saber mais sobre a hipercolesterolemia familiar e como é feito o tratamento farmacológico, você pode consultar a diretriz a seguir. Essa doença é responsável por 5 a 10% dos eventos cardiovasculares em pessoas com menos de 50 anos e acomete mais de 10 milhões de indivíduos ao redor do mundo.

PEREIRA, A. C. et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 99, n. 2, supl. 2, p. 1-28, ago. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2012001700001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 out. 2016.

O tratamento de dislipidemia deve ser realizado para reduzir as concentrações de lipídios e, consequentemente, o risco de eventos cardiovasculares, recomendando-se a associação com mudanças no estilo de vida. As classes de fármacos disponíveis são:

Inibidores da síntese de colesterol: também conhecidos como estatinas, esses agentes inibem a enzima HMG CoA redutase de forma competitiva, limitando a síntese e reduzindo a concentração celular de colesterol. Como consequência, ocorre aumento da expressão de receptores de LDL, diminuindo a concentração plasmática de colesterol. Ex.: lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina.

Sequestradores de ácidos biliares: essas resinas poliméricas se ligam aos ácidos biliares, prevenindo a reabsorção no íleo e favorecendo a eliminação nas fezes. Com o aumento da síntese de ácidos biliares, ocorre a diminuição do colesterol e aumento da expressão de receptores de LDL. Ex.: colestiramina, colesvelam, colestipol.

Inibidores da absorção de colesterol: afetam a absorção de colesterol da dieta e a reabsorção de colesterol biliar, principalmente por inibir a síntese de VLDL. Ex.: esteróis vegetais, ezetimibe.

Fibratos: a ligação a receptores específicos promove o aumento da expressão de proteínas, como a lipase que aumenta a captação de lipoproteínas contendo triglicerídeos, além de aumentar os níveis de HDL por mecanismos não elucidados. Ex.: genfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato.

Niacina (vitamina B₃): esse composto diminui a concentração plasmática de LDL e triglicerídeos, e aumenta a de HDL.



Faça você mesmo

Lembre-se de que, ao final desta unidade, você precisa entregar um folder explicativo relatando as diferenças entre as ações dos fármacos anti-inflamatórios e antibióticos.

Sem medo de errar

A reação alérgica de origem alimentar é uma resposta inadequada do sistema imune à ingestão de alimentos que não causariam efeitos adversos na maioria dos indivíduos. Isso ocorre porque o sistema imune não reconhece os componentes proteicos do alimento como sendo seguros, que passam a ser alérgenos. Como consequência, há produção de anticorpos IgE e uma nova exposição ao alimento resultará na liberação de histamina e outras substâncias pró-inflamatórias dos

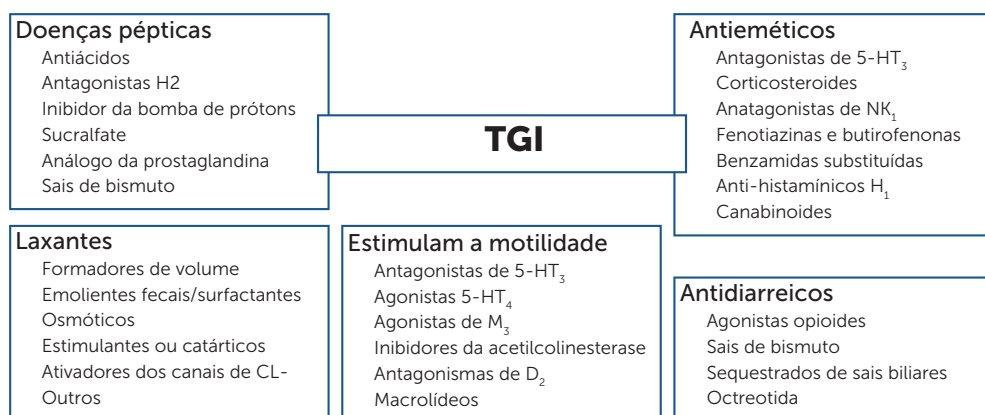
mastócitos. Alguns sintomas são: dor abdominal, vômito e diarreia, urticária, rinite, conjuntivite, inchaço na garganta, lábios e boca, asma, coceira e vermelhidão.

Fabiola apresenta sintomas e sinais típicos de urticária causada por alergia alimentar. Como ela ingeriu muitos alimentos diferentes na sua viagem, não é possível determinar o que pode ter causado essa alergia sem saber de seu histórico médico. O uso de anti-histamínicos é indicado, pois esses agentes atuam bloqueando os receptores da histamina em uma conformação inativa e, por isso, os efeitos biológicos desse composto são reduzidos ou eliminados. Alguns exemplos de anti-histamínicos são a difenidramina, prometazina, loratadina e cetirizina.

Alguns pacientes podem notar que os anti-histamínicos não reduzem totalmente os sinais e sintomas da alergia. Nesses casos, a combinação com corticosteroides administrados por via oral é efetiva. É possível que a alergia se resolva em poucos dias, caso o paciente não seja exposto novamente ao alérgeno.

Fabiola também questionou sobre os laxantes disponíveis para o tratamento de prisão de ventre. Na figura a seguir, você encontra um resumo das principais classes de fármacos utilizadas para o tratamento de doenças e afecções do TGI.

Figura 4.16 | Classes de fármacos usadas para o tratamento de doenças do TGI



Fonte: elaborada pelo autor.

Para o controle de colesterol, também estão disponíveis diversas classes de fármacos. Os **inibidores da síntese de colesterol** (ou estatinas) agem inibindo a enzima HMG CoA redutase, o que limita a síntese e reduz a concentração celular de colesterol, levando ao aumento da expressão de receptores de LDL e a diminuição da concentração plasmática de colesterol. Os **sequestradores de ácidos biliares** são resinas poliméricas que se ligam aos ácidos biliares, prevenindo a reabsorção no íleo e favorecendo a eliminação nas fezes. A resposta do organismo é aumentar a síntese de ácidos biliares, que leva à diminuição do colesterol plasmático e

ao aumento da expressão de receptores de LDL. Os **inibidores da absorção de colesterol**, como o nome sugere, interferem na absorção de colesterol proveniente da dieta e a reabsorção de colesterol biliar, principalmente por inibir a síntese de VLDL. Os **fibratos** se ligam a receptores específicos, promovendo o aumento da expressão de proteínas, como a lipase que aumenta a captação de lipoproteínas contendo triglicerídeos, além de aumentar os níveis de HDL por mecanismos não elucidados. E, finalmente, a **niacina** (ou vitamina B3) diminui a concentração plasmática de LDL e triglicerídeos, e aumenta a de HDL.

Avançando na prática

A náusea de Cátia

Descrição da situação-problema

Cátia é uma jovem empreendedora que precisa viajar frequentemente para várias partes do país em busca de novos investidores. Ela vomitou diversas vezes nas últimas semanas após uma viagem de avião, o que necessitou de internamento hospitalar para reidratação e tratamento com antiemético. Diversos antieméticos foram testados, mas nenhum foi efetivo, até que a farmacêutica do hospital sugeriu a combinação de alguns fármacos.

Resolução da situação-problema

Diversas classes de antieméticos estão disponíveis no mercado. Entretanto, em algumas situações, como no caso de Cátia, faz-se o uso de uma combinação de fármacos. Para o tratamento dessa paciente, a farmacêutica sugeriu o uso de prometazina e domperidona. A prometazina age tanto como um anti-histamínico H1 quanto inibidor dos receptores da dopamina, e, dessa maneira, apresenta efeitos antialérgicos, antiemético e como indutor do sono. A domperidona, por sua vez, também inibe os receptores da dopamina. O objetivo de combinar esses fármacos é aumentar a efetividade e diminuir possíveis toxicidades relacionadas à dose, já que, dessa forma, a dose poderia ser diminuída.

Se o quadro de Cátia se agravasse, a farmacêutica sugeriria a adição de ondansetrona e corticosteroides (agentes mais comumente usados em terapia de combinação). A ondansetrona age como antagonista seletivo dos receptores 5-HT₃ da serotonina, que resulta no bloqueio do centro do vômito e da zona de gatilho quimiorreceptora. Tais medidas foram suficientes para resolver o problema de Cátia.

Faça valer a pena

1. Antiácidos são agentes que aumentam o pH do estômago por neutralizarem o ácido gástrico produzido pelas células parietais. Laxantes são outros agentes que agem no trato gastrointestinal e são usados para facilitar a evacuação em pacientes constipados.

Qual dos fármacos listados a seguir tem efeitos tanto de antiácido quanto de laxativo?

- a) Sulcrafato.
- b) Ranitidina.
- c) Metoclopramida.
- d) Hidróxido de magnésio.
- e) Metronidazol.

2. A cimetidina e a famotidina são antagonistas dos receptores H₂. Seu uso inibe esses receptores nas células parietais do estômago, reduzindo a secreção de ácido (como observado após a alimentação), normalmente estimulada pela histamina.

O uso de cimetidina pode resultar em qual dos seguintes efeitos listados a seguir?

- a) Bloqueia o aumento da secreção de ácido gástrico mediada pelo nervo vago.
- b) Inibe o metabolismo de fármacos pelo citocromo P450.
- c) Aumenta a atividade de pepsina no lúmen gástrico.
- d) Aumenta a motilidade gastrointestinal.
- e) Causa constipação.

3. A niacina (vitamina B₃ ou ácido nicotínico) é um composto hidrossolúvel que atua no metabolismo energético celular e na reparação do DNA, auxiliando na remoção de toxinas do organismo, dentre outros. É comumente encontrado em frutas (como pêssego) e vegetais (como batata-doce).

Qual das afirmativas a seguir é correta em relação ao tratamento com niacina?

- a) É contraindicado em pacientes em tratamento com combinação de fenofibrato e colesevelam.
- b) É contraindicado em pacientes em tratamento com atorvastatina.
- c) É o fármaco mais efetivo para reduzir os níveis de VLDL.
- d) Não tem nenhum efeito sobre a tolerância da glucose.
- e) É o fármaco mais efetivo para aumentar os níveis de HDL.

Referências

- AMB. **Abuso e dependência dos opioides e opiáceos**. Projeto Diretrizes. [BICCA, C., et al.]. São Paulo: Associação Brasileira de Psiquiatria, Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Associação Médica Brasileira, 2012. Disponível em: <http://www.sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/03abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2017.
- ARMSTRONG, A. W.; KVEDAR, J. C. Farmacologia da histamina. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 42. p. 719-728.
- COHEN, D. E.; ARMSTRONG, E. J. Farmacologia do metabolismo do colesterol e das lipoproteínas. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 23. p. 384-405.
- FORMAN, S. A. et al. Farmacologia da neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 11. p. 146-165.
- FURST, D. E.; ULRICH, R. W.; PRAKASH, S. Fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos antirreumáticos modificados da doença, analgésicos não opioides e fármacos usados na gota. In: KATZUNG, B. G.; M., S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap. 36. p. 635-658.
- GALANTER, J. M.; LOWENSTEIN, D. H. Princípios de fisiologia e farmacologia do sistema nervoso. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 7. p. 82-97.
- GRIFFIN, E. A., Jr.; LOWENSTEIN, D. H. Farmacologia da neurotransmissão elétrica anormal no sistema nervoso central. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 14. p. 203-216.
- HARBISON, H. et al. Princípios de farmacologia antimicrobiana e antineoplásica. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 31. p. 529-546.
- LAGES, N. et al. Náuseas e vômitos no pós-operatório: uma revisão do "pequeno-grande" problema. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 55, n. 5, p. 575-585, out., 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942005000500013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 out. 2016.

McQUAID, K. R. Fármacos usados no tratamento de doenças gastrintestinais. In: KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. Cap. 62. p. 1081-1114.

NADAL-VICENS, M.; CHYUNG, J. H.; TURNER, T. J. Farmacologia da neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica central. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 13. p. 186-202.

STANDAERT, D. G.; GALANTER, J. M. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. In: GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. Cap. 12. p. 166-185.

WELTER, M. T. et al. Medicamentos utilizados por pacientes com artrite reumatoide de um município do interior do RS. Salão do Conhecimento, **Revistas Eletrônicas Unijui**, 2015. Disponível em: <<https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/4614/3813>>. Acesso em: 14 fev. 2017.

Anotações

[illegible]

Anotações

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Anotações

This image shows a full page of blank white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a template for writing or drawing. There are no margins, text, or other markings on the page.

Anotações

[illegible]

Anotações

This image shows a full page of blank white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a template for writing or drawing. There are no margins, text, or other markings on the paper.

ISBN 978-85-8482-815-9



9 788584 828159 >