



# Psicofarmacologia



# Psicofarmacologia

Jacqueline Menezes Costa

© 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 Bensusaki de Paula Zurron

**Editoração**

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)**

Costa, Jacqueline Menezes  
C837p Psicofarmacologia / Jacqueline Menezes Costa. –  
Londrina : Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2017.  
160 p.

ISBN 978-85-8482-857-9

1. Psicofarmacologia. 2. Psicotrópicos. I. Título.

CDD 615.78

---

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

<b>Unidade 1   Introdução à psicofarmacologia</b>	<b>7</b>
Seção 1.1 - Fundamentos básicos de psicofarmacologia e classificação de psicofármacos	9
Seção 1.2 - Farmacodinâmica e farmacocinética dos psicofármacos	19
Seção 1.3 - Bases farmacológicas dos psicofármacos e a neurotransmissão de ordem central dos psicofármacos	31
<b>Unidade 2   Interações entre bioquímica, farmacologia e psicofarmacologia</b>	<b>47</b>
Seção 2.1 - Medicamentos depressores do sistema nervoso central usados em doenças psíquicas e medicamentos depressores do sistema nervoso central usados na ansiedade e transtornos do humor	49
Seção 2.2 - Farmacologia e o mecanismo do sono, os neurotransmissores e o sono	61
Seção 2.3 - Neuroanatomia e farmacologia da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson	71
<b>Unidade 3   Interações entre farmacologia do sistema nervoso central e a psicofarmacologia</b>	<b>85</b>
Seção 3.1 - Drogas analgésicas de ação central	87
Seção 3.2 - Fisiologia da epilepsia e drogas anticonvulsivantes	97
Seção 3.3 - Bases neurais da esquizofrenia e drogas neurolépticas	107
<b>Unidade 4   Interações entre farmacologia e psicofarmacologia – drogas de abuso e de ação central</b>	<b>119</b>
Seção 4.1 - Avaliação dos efeitos do álcool e a farmacologia na dependência do álcool	121
Seção 4.2 - Drogas de abuso e farmacologia	133
Seção 4.3 - Farmacologia dos transtornos alimentares e drogas que atuam sobre o comportamento sexual	145



# Palavras do autor

Prezado aluno,

Estamos dando início à disciplina *Psicofarmacologia*. A psicofarmacologia é a área da farmacologia especializada no estudo dos mecanismos de ação e efeitos de fármacos que atuam no sistema nervoso central. Os psicofármacos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados na clínica médica para o tratamento de transtornos psicológicos e patologias associadas ao sistema nervoso central. Em cada capítulo, procuramos enfatizar como esses fármacos atuam em nosso organismo, seus referidos nomes comerciais e genéricos, bem como as formulações posológicas.

Na Unidade 1, vamos apresentar uma introdução à psicofarmacologia com seções sobre fundamentos de psicofarmacologia e classificação dos psicofármacos, assim como a farmacocinética, farmacodinâmica e vias de administração, bases farmacológicas e neurotransmissão do sistema nervoso central. Na sequência, na Unidade 2, abordaremos interações bioquímicas, farmacologia e psicofarmacologia subdividida em doenças psíquicas e transtornos de ansiedade, farmacologia dos transtornos de humor e sono e doenças neurológicas como Alzheimer e Parkinson.

Depois, na Unidade 3, veremos as interações entre a farmacologia e a psicofarmacologia I, a qual abrange as drogas analgésicas de ação central, drogas neurolépticas e anticonvulsivantes. Por fim, na Unidade 3, continuaremos com as interações entre a farmacologia e a psicofarmacologia II, expondo a farmacologia na dependência química do álcool e na avaliação dos seus efeitos, drogas de abuso e fármacos utilizados em transtornos alimentares e no comportamento sexual.

Caro aluno, ao final das quatro unidades de ensino você será capaz de compreender diferentes transtornos que abrangem o sistema nervoso central, assim como seus respectivos tratamentos farmacológicos e conceitos fundamentais para sua vida profissional, e essas competências adquiridas serão de extrema importância para a sua jornada na clínica, auxiliando no tratamento de pacientes com transtornos mentais. Assim, para compreender melhor tudo isso, você deve consultar o seu material da pré-aula, que se torna de grande valia para que você faça melhor proveito das discussões e resoluções de atividades durante a aula presencial. Aproveite esses momentos para extrair de cada aula o seu melhor, esteja aberto para ouvir e aprender, pois um aluno motivado aprende e ensina.



## Introdução à psicofarmacologia

### Convite ao estudo

Nesta unidade, vamos começar com a introdução dos *Introdução dos fundamentos básicos de psicofarmacologia*, a classificação dos psicofármacos, assim como a farmacocinética, a qual compreende absorção, distribuição, metabolização e excreção dessa classe de fármacos. Além disso, entenderemos a farmacodinâmica, que abrange os mecanismos de ação dos fármacos e, por fim, as vias de administração desses medicamentos.

A competência geral desta disciplina é conhecer diversos conceitos e áreas de interesse da psicofarmacologia, bem como os principais psicofármacos, seu modo de ação, suas indicações, seus efeitos terapêuticos, as reações adversas e interações com outros medicamentos, e seu papel de suporte para a prática da psicoterapia.

Para sua melhor compreensão durante esta unidade ensino, vamos usar como exemplo a seguinte situação-problema: Dona Maria tem 72 anos e, como a maioria dos idosos, faz uso de diversos medicamentos, um deles da classe dos anticonvulsivantes, o Gardenal. Dona Maria faz uso contínuo dessa medicação há mais de dois anos, devido a uma queda sofrida, na qual bateu a cabeça; como consequência do trauma, ela passou a ter crises de convulsão. Durante esse período de dois anos, ela teve suas crises convulsivas controladas. Como de costume, à noite, Dona Maria foi até seu quarto pegar a medicação de rotina. Porém, já com a visão comprometida, pegou outro medicamento, o qual estava sendo usado para tratamento de uma micose na unha. Como esse erro se repetiu por alguns dias, Dona Maria ficou sem a medicação para controle das crises de convulsão. Infelizmente, nesta manhã, Dona Maria deu entrada em um pronto-socorro com diversas convulsões seguidas. Lá, ela recebeu a medicação de emergência e as orientações sobre seu tratamento.

Vamos compreender ao longo deste livro didático todas as implicações referentes a esse quadro clínico. Em cada seção desta unidade, você vai acompanhar o caso da Dona Maria, e com o auxílio de materiais pedagógicos que lhe são oferecidos (como o livro didático, a webaula e as leituras complementares) você irá entender a resolução da situação-problema proposta.

Bons estudos!

# Seção 1.1

## Fundamentos básicos de psicofarmacologia e classificação de psicofármacos

### Diálogo aberto

Dona Maria tem 72 anos e, como a maioria dos idosos, faz uso de diversos medicamentos. Um deles, da classe dos anticonvulsivantes, é o Gardenal, de uso contínuo há mais de dois anos. Ela toma essa medicação devido a uma queda sofrida, na qual bateu a cabeça, tendo como consequência do trauma diversas crises de convulsão. Durante o período de dois anos, ela teve as crises convulsivas controladas. No entanto, certa noite, como de costume, Dona Maria foi até seu quarto pegar a medicação anticonvulsivante; porém, já com a visão comprometida, pegou outro medicamento, usado para tratamento de uma micose na unha. Esse erro se repetiu por alguns dias, e assim, sem a medicação usada para controle das crises convulsivas, nesta manhã, infelizmente, Dona Maria deu entrada em um pronto-socorro, com um quadro de diversas convulsões seguidas. Lá, ela recebeu a medicação de emergência e as orientações sobre seu tratamento.

A classe terapêutica dos anticonvulsivantes, como o medicamento que a Dona Maria se esqueceu de tomar por alguns dias, é dos estimuladores ou inibidores do sistema nervoso central?

Essa questão e outras que dizem respeito à ação dos psicofármacos no sistema nervoso central serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item “não pode faltar” servirá como base para você solucionar a questão abordada na situação-problema.

## Não pode faltar

### Fisiologia do sistema nervoso central

O tecido nervoso é dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). O sistema nervoso periférico é dividido em gânglios, nervos e receptores. Esse sistema é capaz de conduzir os estímulos do sistema nervoso central até os órgãos.

O sistema nervoso central é o sistema que sente, pensa e, em geral, controla nosso organismo. Ele é dividido em medula espinhal e encéfalo, que por sua vez é composto por três partes: cérebro, cerebelo e tronco encefálico, enquanto o tronco também possui três subdivisões: mesencéfalo, ponte e bulbo.

O sistema nervoso central desempenha três principais funções: (1) função sensorial, (2) função integrativa (pensamento e memória) e (3) função motora.

A unidade funcional desse sistema é o neurônio, que pode ser aferente ou sensitivo (conduz o impulso ao sistema nervoso central), eferente ou motor (conduz as informações do sistema nervoso central aos músculos e glândulas).

Esses neurônios, quando não estão conduzindo estímulos, estão no que chamamos de potencial de repouso. Isso significa que o interior da célula está eletricamente negativo em relação ao meio extracelular, caracterizando uma diferença no potencial nas faces das membranas; graças a esse potencial nas faces interna e externa durante a condução do impulso nervoso é que temos o potencial de ação.

O neurônio é composto por corpo celular, axônio e dendritos. Corpo celular é a principal parte do neurônio, a qual contém o núcleo, ribossomos, retículo endoplasmático e a mitocôndria. Se o corpo celular morrer, o neurônio também morre.

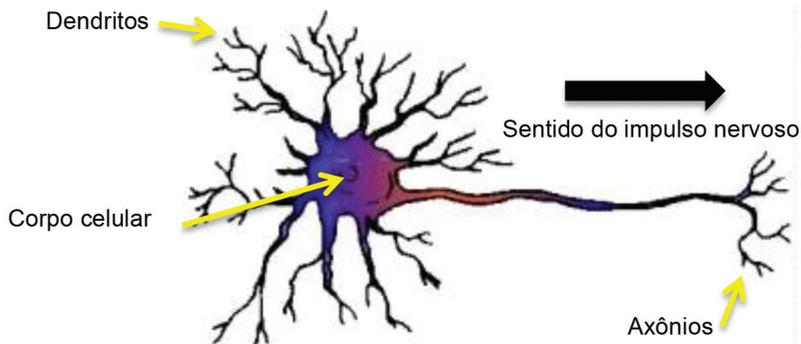
Dendritos ou terminação nervosa são prolongamentos oriundos do corpo celular, responsáveis por transmitir os impulsos nervosos (mensagem eletroquímica) de outras células ao corpo celular.

Cada neurônio possui um axônio, que também recebe o nome de fibra nervosa. Seu tamanho é variável e sua função é transmitir os impulsos nervosos do corpo celular para a célula seguinte no cérebro. Dependendo do neurônio, esse axônio pode ser coberto por uma fina camada denominada mielina, e sua função consiste em acelerar a transmissão do impulso nervoso.

A comunicação entre um neurônio e outro ocorre por meio das sinapses, as quais são responsáveis pela transmissão do impulso nervoso de um neurônio a outro; nessa região ocorre a liberação das substâncias transmissoras (neurotransmissores) que

podem ser excitatórias ou inibitórias, responsáveis pela estimulação ou inibição do outro neurônio. Veremos mais detalhes sobre as sinapses e os neurotransmissores nas próximas seções.

Figura 1.1 | Imagem de um neurônio



Fonte: adaptada de <<https://neuroscienceknowledge.wordpress.com/2015/02/23/como-o-cerebro-se-comunica-com-o-corpo-aprendendo-um-pouco-mais-sobre-sinapses/>>. Acesso em: 1 jul. 2016.

## Psicofarmacologia

A psicofarmacologia é um ramo de estudo da farmacologia e dos psicofármacos, e de substâncias psicotrópicas, também conhecidas como agentes psicotrópicos que atuam no sistema nervoso central e são definidos como agentes que afetam o humor e o comportamento.

A palavra psicotrópico, amplamente utilizada quando nos referimos aos psicofármacos, pode ser mais bem compreendida se dividirmos a palavra em duas partes: psico e trópico. Psico, de origem grega, refere-se ao nosso psiquismo (o que pensamos, sentimos); já a palavra trópico significa ter tropismo por algo, ou seja, ter atração por algo. Juntando os conhecimentos definimos drogas psicotrópicas como aquelas que atuam no nosso cérebro e o alteram.

Essas drogas de ação central estão entre as primeiras descobertas pelos seres humanos primitivos e ainda nos dias de hoje constituem um dos grupos farmacológicos mais amplamente utilizados no mundo. Seu grande valor clínico se deve a diferentes áreas de atuação para aliviar a dor, suprimir movimentos desordenados, induzir o sono ou o despertar, reduzir a vontade de comer, auxiliar no tratamento e na melhora da qualidade de vida de pacientes portadores de doenças neurodegenerativas ou até mesmo de dependentes químicos. Além do uso terapêutico, essas substâncias são o maior grupo de substâncias usadas por pessoas que se automedicam por motivos não terapêuticos, apenas para benefício próprio. São exemplos a maconha, a cocaína e até mesmo o café.



## Vocabulário

Muito embora apresentem significados distintos, droga e fármaco são amplamente utilizados como sinônimos na classe médica, e assim também serão usados por nós durante esta revisão.

**Droga:** o termo tem sua origem na palavra *droog*, que significa folha seca, pois antigamente a maioria dos medicamentos era feita à base de vegetais. Atualmente, o termo pode ser definido como qualquer substância capaz de promover alterações fisiológicas ou farmacológicas, ou ainda, modificação de quadros patológicos, com ou sem a intenção de beneficiar o indivíduo. Exemplo: álcool.

**Medicamento ou fármaco:** droga de ação preventiva, paliativa ou curativa no organismo doente. Exemplo: Diazepam.

**Remédio:** tudo o que provoca alívio de um sinal e/ou sintoma. Exemplo: acupuntura.

### Histórico da psicofarmacologia

O tratamento com psicofármacos trouxe uma revolução para aqueles pacientes denominados “loucos”, pois veio para substituir o tratamento com choque e camisas de força, e inserir esses indivíduos novamente na sociedade após a compreensão de que doentes acometidos pelas patologias psiquiátricas devem ser diagnosticados e tratados.

Na década de 1940, teve início a psicofarmacologia moderna. Nessa época surgiram os primeiros fármacos para tratamento de transtornos psiquiátricos. Especificamente em 1949, Cade relatou o primeiro uso de lítio para tratamento de mania, e em 1952, Delay e Deniker descreveram os efeitos da clorpromazina, um fármaco antipsicótico. Ainda nessa década, em 1950, surgiram os primeiros ansiolíticos, como o Clordiazepóxido e Meprobamato.

A descoberta de novos fármacos ocorreu de forma empírica, ou seja, baseando-se apenas nas observações dos efeitos que os fármacos produziam. A Iproniazida, por exemplo, era utilizada no tratamento da tuberculose, mas com a observação da melhora do humor nos pacientes por ela tratados, a substância passou a compor uma importante classe terapêutica dos antidepressivos, os inibidores da enzima monoaminoxidase.

Nos anos seguintes, o uso de psicofármacos se disseminou amplamente, e o número de drogas também aumentou progressivamente, muito embora em termos de eficácia, os compostos mais recentes pouco se diferenciavam dos originais. Um ponto que evoluiu marcantemente foi a seletividade do fármaco. Um fármaco seletivo

é aquele que atua especificamente sobre um local desejado; os efeitos colaterais que os fármacos apresentam estão diretamente relacionados à sua seletividade, ou seja, quanto menor a seletividade, maior a ligação do fármaco a outros receptores, e isso pode acarretar um efeito não desejado no organismo.

Avançando no tempo, na década de 1960 surgiram várias teorias para a origem da depressão, assim como da esquizofrenia; essas teorias embasam a indústria farmacêutica até os dias de hoje no desenvolvimento de novos fármacos. Mas a decisão de se utilizar ou não um psicofármaco depende do quadro clínico que o paciente apresenta. Para muitos transtornos mentais, os medicamentos são o tratamento preferencial, como no caso de esquizofrenia, transtorno bipolar, depressões ou ataques de pânico.

Em outros, como nas fobias específicas - por exemplo, aracnofobia (medo de aranhas) - e transtornos de personalidade, as psicoterapias podem ser a primeira opção. Também existem situações nas quais o melhor tratamento consiste na associação de terapia e medicamentos.

O médico é o profissional habilitado para decidir qual restrito; melhor tratamento para cada paciente. Essas substâncias têm seu uso controlado e restrito, apenas quem possui um receituário médico pode comprar essas medicações, segundo as especificações da Portaria nº 344/1998. Todo esse controle ocorre principalmente porque essas medicações apresentam um alto risco de causar dependência química.



### Pesquise mais

Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Nela você pode encontrar tipos de receituários e quantidade disponibilizada para compra de acordo com cada receita. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria\\_344\\_98.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf)>. Acesso em: 20 nov. 2016.

### Classificação dos psicofármacos

A maneira mais aceita e difundida de classificação dos psicofármacos é a divisão em três grandes grupos, conforme a seguir:

#### Grupo 1: estimulantes do sistema nervoso central

Estimulantes do sistema nervoso central são amplamente conhecidos como psicoanalépticos, noanalépticos, timolépticos. Esses estimulantes são fármacos que produzem um estado de alerta e aumento da vigília. Fazem com que as pessoas

fiquem “ligadas”, “elétricas”. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), esses fármacos produzem alterações de comportamento, humor e cognição, possuindo grande propriedade reforçadora, sendo, portanto, passíveis de autoadministração (indivíduos usam para o seu próprio prazer, sem indicação médica). Em outras palavras, essas drogas levam à dependência química. Exemplos: anfetamina, cocaína e cafeína.

### Grupo 2: depressores do sistema nervoso central

Depressores ou psicolépticos são fármacos que diminuem ou inibem a atividade do sistema nervoso central. Fazem com que as pessoas fiquem “lentas”, “desligadas”. Geralmente estão associados a alguma ação analgésica. Exemplos: álcool, tranquilizantes ou calmantes, soníferos, inalantes, solventes (cola de sapato, tinta, removedores) e opiláceos (morfina).



#### Exemplificando

A morte da cantora Houston está, está associada ao uso de calmantes (depressores do sistema nervoso central) e ao uso de álcool.

VEJA. Mistura de calmantes e álcool: possível causa da morte da Whitney Houston. **Revista Veja**, 12 fev. 2012. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/mundo/mistura-de-calmantese-alcool-possivel-cao-da-morte-de-whitney-houston/>>. Acesso em: 20nov. 2016.

### Grupo 3: perturbadores do sistema nervoso central

Perturbadores do sistema nervoso central, psicoticomiméticos, psicodélicos ou psicometamórficos não alteram o cérebro de forma quantitativa, não ativam e nem inibem o sistema nervoso central; eles promovem uma mudança qualitativa do funcionamento do sistema, provocam uma ação perturbadora e o cérebro passa a funcionar de maneira desordenada. Exemplos: mescalina, ecstasy e maconha.



#### Assimile

Psicofármacos podem ser estimuladores, inibidores ou perturbadores do sistema nervoso central. Estimuladores aumentam ou ativam o funcionamento do cérebro, enquanto depressores diminuem ou inativam as funções cerebrais. Já os perturbadores causam confusão e alucinações no sistema nervoso central.

### CEBRID

O CEBRID é o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas e está localizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Iniciou suas atividades em

1978, e desde então vem contribuindo com levantamentos sobre o consumo de drogas pela população brasileira. No CEBRID também existe uma divisão de estudos sobre plantas medicinais, visando, quem sabe, à descoberta de medicamentos fitoterápicos capazes de substituir drogas indutoras de dependência química. Usaremos em nosso livro didático diversos levantamentos oriundos de pesquisas do CEBRID. Acompanhe a publicação de seus boletins, folhetos e livros no site sugerido para pesquisas.



### Pesquise mais

Para uma melhor compreensão sobre drogas depressoras, estimulantes e alucinógenas, visite a página: <<https://www.cebrid.com.br/>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

### Sem medo de errar

Depois de chegar ao pronto-socorro, Dona Maria, na ausência de suas crises, pode responder a algumas perguntas feitas pelos profissionais que de qual atenderam, tais como: há quanto tempo estava sem tomar o anticonvulsivante, qual medicação fazia uso e se havia ingerido álcool junto da medicação.

Dona Maria não sabia ao certo o que estava acontecendo, pois estava tomando a medicação errada fazia alguns dias. Porém, Leandro, seu filho, explicou que sua mãe não fazia uso de bebida alcoólica e que também tomava o medicamento Gardenal.

Vamos relembrar a questão abordada no início da nossa aula: perguntamos se a classe terapêutica dos anticonvulsivantes, da qual pertence o medicamento que a Dona Maria se esqueceu de tomar por alguns dias, é considerada estimuladora ou inibidora do sistema nervoso central.

Convulsão é uma atividade elétrica anormal do cérebro. Em alguns casos, nem sequer percebemos que tivemos uma convulsão, pois ela passa despercebida. Em casos mais graves, a convulsão produz até a perda de consciência e é antecedida de espasmos musculares; alteração de olfato, paladar, visão e audição; alucinações e até delírios. Essa atividade elétrica anormal durante as crises é proveniente de uma ativação excessiva de regiões específicas do sistema nervoso central que se propaga por todo o cérebro.

O tratamento que Dona Maria faz com Gardenal consiste na diminuição dessa ativação, ou seja, os medicamentos usados na terapia da epilepsia (nome dado à doença, quando ocorrem diversas crises convulsivas) promovem uma depressão do sistema nervoso central, em busca de equilíbrio entre ativação e depressão. Veremos

o mecanismo de ação do Gardenal nas próximas seções, aqui apenas o classificamos como depressor do sistema nervoso central.

## Avançando na prática

### Investigando uma possível causa das crises da Dona Maria

A origem de uma crise convulsiva é multifatorial. Sendo assim, pode ser causada causada por diferentes motivos, como tumor cerebral, traumas cranianos, febre, falta de oxigenação no cérebro, infecções como meningite, hipoglicemia, uso prolongado de algumas drogas e até mesmo como efeito colateral de alguns medicamentos.

No caso da Dona Maria, acredita-se que as convulsões aparecem devido a um trauma na região da cabeça que ela sofreu algum tempo atrás após uma queda. Como Dona Maria estava em uma unidade de saúde, o médico decidiu solicitar uma tomografia computadorizada do cérebro. Isso forneceria uma imagem clara do órgão em questão, permitindo visualizar qualquer tipo de anormalidade, como o fluxo sanguíneo na área e até mesmo um tumor.

Foi explicado o procedimento dos exames a Dona Maria, que, muito apreensiva, foi encaminhada para uma sala. Enquanto aguardava o resultado, Dona Maria já estava totalmente recuperada e disposta a seguir corretamente o tratamento prescrito pelo médico. Com o resultado do exame em mãos, o médico informou que nada de anormal foi encontrado na sua tomografia e que as crises não trouxeram qualquer dano ao seu sistema nervoso central. Explicou ainda que o fato dela ter tido diversas crises em um pequeno espaço de tempo se deve apenas à falta da ingestão diária de seu medicamento, e que isso não deveria acontecer novamente. Leandro, aliviado, disse que cuidaria para que isso não se repetisse.



### Faça você mesmo

Agora, com os conceitos básicos da psicofarmacologia, faça uma pesquisa de diferentes estimuladores e depressores do sistema nervoso central. Liste-os e veja quantos medicamentos disponíveis existem para aumentar ou diminuir as atividades do referido sistema.

## Faça valer a pena

**1.** O tecido nervoso é dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). Por sua vez, o sistema nervoso central é o sistema que sente, que pensa e, em geral, controla nosso organismo. Ele é dotado

de extrema complexidade.

Embora complexo, podemos classificar as funções do sistema nervoso central em três categorias. Quais são elas?

- a) Função cardíaca, motora e sensorial.
- b) Função enzimática, cardíaca e motora.
- c) Função sensorial, motora e integrativa.
- d) Função motriz, integrativa e periférica.
- e) Função periférica, motriz e enzimática.

**2.** A unidade funcional do sistema nervoso central é o neurônio. Ele pode ser dividido em três partes e cada uma delas desempenha um papel fundamental para sua função nesse sistema, que consiste em transmitir o impulso nervoso a outro neurônio.

Preencha a lacuna, referente a uma definição e funcionalidade de um dos componentes do neurônio:

\_\_\_\_\_ são prolongamentos oriundos do corpo celular, responsáveis por transmitir os impulsos nervosos de outras células para o corpo celular.

- a) Corpos celulares.
- b) Cerebelos.
- c) Sinapses.
- d) Axônios.
- e) Dendritos.

**3.** Substâncias psicotrópicas, ou agentes psicotrópicos, atuam no sistema nervoso central e são definidos como agentes que afetam o humor e o comportamento. De forma sucinta, podemos definir drogas psicotrópicas como aquelas que atuam no nosso cérebro e o alteram.

Substâncias psicotrópicas são aquelas que têm afinidade pelo sistema nervoso central. Elas podem ser divididas em três grandes grupos, que são:

- a) Estimuladores, depressores e perturbadores do sistema nervoso central.
- b) Apenas estimuladores do sistema nervoso central.
- c) Agonistas, antagonistas e estimuladores do sistema nervoso central.

- d) Perturbadores, anticonvulsivantes e depressores do sistema nervoso central.
- e) Apenas depressores do sistema nervoso central.

## Seção 1.2

### Farmacodinâmica e farmacocinética dos psicofármacos

#### Diálogo aberto

Dona Maria tem 72 anos e, como a maioria dos idosos, faz uso de diversos medicamentos. Um deles, da classe dos anticonvulsivantes, é o Gardenal, de uso contínuo há mais de dois anos. Ela toma essa medicação devido a uma queda sofrida, na qual bateu a cabeça, tendo como consequência do trauma diversas crises de convulsão. Durante esse período de dois anos ela teve as crises convulsivas controladas. Certa noite, como de costume, Dona Maria foi até seu quarto pegar sua medicação; porém, já com a visão comprometida, pegou outro medicamento, usado para tratamento de uma micose na unha. Esse erro se repetiu por alguns dias, e assim, sem a medicação para controle das crises, nesta manhã, infelizmente, Dona Maria deu entrada em um pronto-socorro, com um quadro de diversas convulsões seguidas. Lá, ela recebeu a medicação de emergência e as orientações sobre seu tratamento.

Tendo como base que a absorção de fármacos está diretamente relacionada com a via de administração, qual seria, então, a via mais indicada para cessar essas crises convulsivas de Dona Maria?

Essa questão e outras que dizem respeito à ação dos psicofármacos no sistema nervoso central serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item “não pode faltar” servirá como base para você solucionar a questão abordada na situação-problema.

#### Não pode faltar

##### Farmacodinâmica

A farmacodinâmica é como uma determinada substância farmacológica atua em nosso corpo. Assim, quando o fármaco é administrado, ele atua em locais específicos do organismo, e o local primário onde esses fármacos vão atuar são o que chamamos de alvo primário de fármacos ou receptores. Estamos nos referindo a enzimas, moléculas transportadoras e, canais de íons receptores. A seguir teremos alguns exemplos.

- Enzimas são proteínas essenciais para o bom funcionamento do nosso organismo. Elas possuem a função de catalisador, isso é, elas aumentam a velocidade das reações químicas que ocorrem no nosso corpo. Vale destacar que elas apenas aumentam a velocidade, mas não alteram essas reações. Fármacos da classe terapêutica dos antidepressivos como Selegilina e Fenelzina atuam sobre a enzima monoamino-oxidase, também conhecida como MAO, resultando em melhora da depressão.
- Moléculas transportadoras, também conhecidas como proteínas transportadoras, realizam o transporte de substância de um local para o outro. Em sua maioria, as substâncias transportadas têm uma origem hidrofílica e as membranas que devem atravessar têm uma origem lipofílica. Assim, o transporte não seria possível sem essas moléculas transportadoras devido a essa diferença de polaridade. Antidepressivos como amitriptilina intensificam sua ação por bloquearem a recaptção de noradrenalina por essas moléculas.
- Canais de íons são proteínas que se localizam ou estão inseridas nas membranas celulares. Por esses canais passam íons do meio intracelular para o meio extracelular e o contrário também acontece, ou seja, do meio extracelular para o meio intracelular. Benzodiazepínicos atuam sobre os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), especificamente nos canais do íon cloreto, promovendo a abertura desses canais.
- Receptores se referem ao local onde o fármaco interage e produz o efeito terapêutico. Opiáceos como a morfina se ligam no seu receptor  $\mu$  e desencadeiam seu efeito de analgesia.

Uma substância que se liga a um receptor e produz um efeito de "ativação" é denominada substância agonista do receptor. Essa ativação se refere à capacidade da molécula do fármaco desencadear uma resposta onde se ligou. Já uma substância que se liga ao receptor sem causar ativação, impedindo conseqüentemente a ligação do agonista, é denominada antagonista do receptor.



### Pesquise mais

O artigo de Costa (2007) aborda a falta de causalidade entre os efeitos bioquímicos dos psicofármacos e as respostas psicopatológicas dos pacientes, levando a uma psiquiatria farmacológica fundamentalmente empírica. Para saber mais, leia o artigo na íntegra: COSTA, M. K. D. da. O raciocínio psicofarmacológico na prática psiquiátrica. Rev. Latinoam. Psicopat. Fund., X, 3, 504-516, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlpf/v10n3/1415-4714-rlpf-10-3-0504.pdf>>. Acesso em 23 de jan. de 2019.

Ressaltamos que no mesmo receptor que se liga uma substância A para produzir um efeito (agonista) pode se ligar uma outra substância B para reverter o efeito da substância A. Como exemplo, temos a morfina: ela se liga ao seu receptor  $\mu$  e promove seu efeito de analgesia. Porém, para esse mesmo receptor existe um antagonista que vai impedir o efeito da morfina, é o caso da substância conhecida como Naloxona.

### Eficácia x afinidade x potência

Esses três termos técnicos diferenciam os tipos de fármacos utilizados na terapêutica: eficácia é a capacidade de uma droga que, uma vez ligada ao receptor, desencadeia uma resposta; afinidade é a tendência de o fármaco se ligar ao seu receptor e, por fim, potência pode ser definida como a capacidade de uma droga produzir efeitos em baixas concentrações.

### Farmacocinética

Corresponde ao que o corpo faz com a substância que é ingerida. A farmacocinética é dividida em absorção, distribuição, metabolização e excreção de drogas. Esses fatores farmacocinéticos dependem do seu transporte através das membranas plasmática. das células até chegar ao seu referido local de ação.

Os mecanismos básicos de transporte da membrana são:

- Difusão passiva: difusão simples de um soluto através da membrana plasmática;
- Difusão facilitada: difusão facilitada por um transportador de membrana.

A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas, presentes em solução sob as formas ionizadas e não ionizadas. Em geral, as moléculas não ionizadas são mais lipossolúveis, e por isso podem difundir-se facilmente pela membrana celular. Por outro lado, as moléculas ionizadas geralmente não conseguem penetrar na membrana lipídica por apresentar pouca lipossolubilidade. É por isso que a droga ácida é mais bem absorvida em meio ácido, já que fica na forma não ionizada, o que facilita a difusão entre a membrana, enquanto droga básica é mais bem absorvida em meio básico, porque fica na forma não ionizada.



### Assimile

Drogas ácidas são mais bem absorvidas em um meio (pH) ácido, porque ficam na forma não ionizada.

Drogas básicas são mais bem absorvidas em um meio (pH) básico, porque ficam na forma não ionizada.

## Absorção

É a transferência do fármaco do seu local de administração para o local de ação.

Os fatores que influenciam a absorção de fármacos são:

- Fatores referentes à droga:
  - Lipossolubilidade: quanto maior a lipossolubilidade, maior a absorção, e o contrário também é verdadeiro – quanto menor a lipossolubilidade, menor a absorção.
  - Forma farmacêutica: fármacos líquidos são mais rapidamente absorvidos do que fármacos sólidos.
- Fatores referentes ao local:
  - Fluxo sanguíneo, visto que áreas irrigadas com maior fluxo sanguíneo favorecem a absorção.
  - O pH determina ou não a ionização de drogas, e já estudamos que drogas não ionizadas penetram facilmente na membrana celular.
  - Barreiras biológicas dificultam a passagem do fármaco.



### Exemplificando

São barreiras biológicas a placenta e a barreira hematoencefálica. A primeira é responsável pela proteção do feto e a segunda protege o cérebro de substâncias ou agentes que lhe possam causar dano.

## Principais vias de administração

Via oral (VO): mais comumente utilizada, é mais segura, conveniente e econômica. A VO apresenta como desvantagem: absorção limitada, vômitos (irritação da mucosa), destruição de alguns fármacos pelas enzimas digestivas ou pH gástrico, necessidade da colaboração do paciente. Pode ocorrer também o efeito de primeira passagem, no qual parte do fármaco passa pelo sistema porta hepático e vai diretamente para a biotransformação, sem realizar seu efeito terapêutico.

Via sublingual (SL): superfície de absorção pequena, rápida ação, sem efeito de primeira passagem. Como desvantagem, temos: é uma via incômoda, o gosto do medicamento pode ser desagradável e o uso dessa via requer a cooperação do paciente.

Via retal (VR): via utilizada quando a ingestão oral estiver comprometida, o paciente está inconsciente ou quando apresenta vômito. Assim, a amplitude de efeito de primeira passagem é menor que pela via oral, entretanto, a absorção é irregular e incompleta, mas a cooperação do paciente não é necessária.

Via intravenosa (IV): efeito rápido e completo do fármaco, porém por essa via não é possível reverter os efeitos do que foi administrado, porque não existe a absorção do fármaco, o qual passa direto para a corrente sanguínea.

Via subcutânea (SC): apenas utilizada para fármacos que não causam irritação dos tecidos, caso contrário pode ocorrer necrose. Não necessita de cooperação do paciente.

Via intramuscular (IM): via ideal para substâncias oleosas, que depende diretamente da taxa de fluxo sanguíneo local. Em relação à rapidez de efeito terapêutico, temos as três vias injetáveis na seguinte classificação: IV, IM e SC.

Via tópica: alguns fármacos são aplicados nas mucosas da conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, colo, uretra e bexiga, pois por causa de o efeito ser local, as drogas são absorvidas com maior rapidez.

Via pulmonar: contanto que não causem irritação, fármacos gasosos e voláteis podem ser inalados e absorvidos pelo epitélio pulmonar e pelas mucosas do trato respiratório. O acesso a essa via é rápido, tendo em vista o tamanho da área pulmonar. Sua grande vantagem é a absorção quase que instantânea do fármaco pela corrente sanguínea e a ausência do efeito de primeira passagem. Como desvantagem, pode-se citar: é uma via incômoda, requer cooperação do paciente e é apenas útil para drogas voláteis e gasosas, e não se tem controle da dose.



## Vocabulário

**Biodisponibilidade**: o termo é usado para descrever a porcentagem na qual uma dose do fármaco chega até o seu local de ação, ou a um determinado líquido biológico, a partir do qual o fármaco chegou ao seu local de ação.

**Meia-vida**: tempo necessário para reduzir a quantidade da droga no corpo à metade, durante o processo de eliminação. Esse parâmetro é importante porque determina a frequência de uso da medicação.

## Distribuição

Depois da absorção ou administração sistêmica na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se para todo o corpo, chegando primeiramente aos órgãos mais irrigados (maior fluxo sanguíneo) como fígado, rins e cérebro, e depois aos órgãos menos

irrigados, como músculos, vísceras, pele e tecido adiposo.

Para ser transportado, o fármaco precisa se ligar às proteínas plasmáticas, sendo a albumina a primeira escolha para os fármacos ácidos, enquanto a glicoproteína ácida  $\alpha_1$ , por exemplo, é uma escolha para fármacos básicos. Essa ligação do fármaco às proteínas é reversível e pode ser afetada por fatores relacionados com doenças, como hipoalbuminemia secundária e doença hepática grave.

Durante a distribuição, alguns fármacos tendem a acumular-se em locais específicos, e a este processo damos o nome de reservatório de fármacos; isso prolonga a ação do fármaco, que pode acarretar efeitos tóxicos, porém é um processo reversível. Exemplo de formação de reservatório é a tetraciclina, um antibiótico que se acumula nos ossos.

### Metabolização

É considerado um conjunto de alterações químicas que a droga sofre no organismo, geralmente promovidas por enzimas, tendo a finalidade de facilitar a excreção do fármaco. Resumidamente, ocorre a incorporação de moléculas hidrofílicas que diminuem a lipossolubilidade do fármaco, preparando-o para ser eliminado do organismo. Essas enzimas responsáveis pela metabolização de substâncias estão presentes em muitos tecidos do corpo, porém em níveis mais altos no fígado e no intestino delgado. Exemplos de enzimas são as do sistema Citocromo P450.

Em alguns casos, ao invés de tornar a droga inativa e facilitar sua excreção, o metabolismo promove a bioativação do fármaco, e isso quer dizer que seus metabolitos se tornam um composto ativo, que nesse caso são conhecidos como pró-fármacos. Exemplos de pró-fármacos: Ciclofosfamida e Azatioprina.

Os fatores que afetam o metabolismo de fármacos são:

- o Idade: tanto neonatos quanto idosos têm uma diminuição da funcionalidade dessas enzimas.
- o Fatores genéticos: pessoas com deficiência de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos. Exemplo: asiáticos têm uma menor quantidade da enzima responsável pelo metabolismo do álcool, fato esse que justifica a maior tendência que eles têm de sentir os efeitos tóxicos do álcool.
- o Patologias: doenças que acometem o fígado e intestino delgado, que são os principais órgãos que realizam a metabolização, podem comprometer essa etapa da farmacocinética.
- o Indução ou inibição enzimática: a indução enzimática aumenta a biotransformação (lipossolubilidade para hidrossolubilidade) do fármaco. Exemplos: fenobarbital, rifampicina, fenitoina, carbamazepina e etanol (uso

crônico). A inibição enzimática diminui a biotransformação dos fármacos. Exemplos de fármacos: cloranfenicol, dissulfiram e etanol (uso agudo).

## Excreção

Ocorre quando os fármacos são eliminados pelo processo de excreção sem qualquer alteração ou são convertidos em metabolitos. As vias excretórias são: renal (urina), biliar, fecal, suor, leite, lacrimal e salivar.

Fatores que influenciam a excreção renal:

- o Patologia renal: qualquer doença que afete o rim e que pode comprometer essa etapa da farmacocinética.
- o pH da urina: na urina ácida, a droga ácida fica na forma não ionizada, sendo facilmente reabsorvida; já a droga básica fica ionizada, sendo facilmente excretada.



### Assimile

Drogas ácidas são mais bem excretadas em um meio (pH) básico, porque ficam na forma ionizada.

Drogas básicas são mais bem excretada em um meio (pH) ácido, porque ficam na forma ionizada.



### Reflita

Note que há um parâmetro para a absorção: para ser absorvida, a droga deve estar num meio igual à sua característica natural, como uma droga ácida em um meio ácido. Já para o parâmetro de excreção, esse meio deve ser contrário à característica natural, ou seja, droga ácida em meio básico.

## Interação entre drogas

É a ação combinada de uma ou mais drogas, administradas sucessiva ou simultaneamente, podendo induzir a efeitos benéficos ou maléficis. Essas interações podem ser do tipo sinérgica ou antagônica.

### Tipos de sinergismo

Adição: os efeitos de duas drogas são iguais aos efeitos de cada uma delas

isoladamente (efeito  $AB = A + B$ ).

Potencialização: cocaína inibe a captação de noradrenalina e epinefrina, aumentando a contração muscular (efeito  $AB > A + B$ ).

### Tipos de antagonismo

Antagonismo químico: droga A e droga B interagem em solução (antes da administração) e ocorre inativação, precipitação ou diminuição do efeito de uma delas. Exemplo: quelantes se ligam aos metais pesados e diminuem sua toxicidade.

Antagonismo fisiológico ou funcional: efeito da droga A é oposto ao da droga B, de modo que uma droga anula o efeito da outra. Exemplo: curare que atua como relaxante muscular, diminuindo o efeito da estrocnina, que tem ação convulsivante.

Antagonismo farmacológico competitivo: droga A e droga B se ligam ao mesmo receptor e competem por ele quando administradas sucessiva ou simultaneamente.

Antagonismo competitivo reversível: uma droga antagonista se liga ao receptor e impede a ligação da droga agonista. No entanto, quando se aumenta a concentração do agonista, ele desloca o antagonista do receptor e se liga ao receptor. Em outras palavras, a substância com maior concentração no receptor é quem se liga e desenvolve seu efeito.

Antagonismo competitivo irreversível: a droga antagonista se liga irreversivelmente ao receptor, levando ao aumento da concentração do agonista, sem deslocar o antagonista do receptor.

Antagonismo farmacocinético: droga A interfere na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção da droga B.

Exemplo de absorção: antiácidos como sal de frutas aumentam o pH estomacal e diminuem a absorção de drogas ácidas como ácido acetilsalicílico (AAS).

Exemplo de distribuição: a fenilbutazona, um anti-inflamatório, diminui a ligação da warfarina, um anticoagulante, às proteínas plasmáticas, aumentando sua distribuição e, em consequência, seus efeitos (hemorragias).

Exemplo de metabolismo: Dissulfiram diminui o metabolismo da warfarina, reduzindo a coagulação sanguínea e favorecendo a hemorragia.

Exemplo de excreção: bicarbonato de sódio aumenta a excreção urinária de fármacos ácidos como ácido acetilsalicílico (AAS).

## Sem medo de errar

Dona Maria está no pronto-socorro e, junto de seu filho Leandro, a escuta atentamente as instruções que o Dr. Ricardo dá enquanto a enfermeira prepara a medicação para ser administrada.

Estudamos as diferentes vias de administração, todas elas com suas características e peculiaridades. Dona Maria está consciente no momento, porém suas crises estão sem controle, afinal ela está sem tomar sua medicação faz alguns dias.

Sabendo que a absorção de fármacos está diretamente relacionada com a via de administração, qual via seria mais indicada para cessar essas crises convulsivas de Dona Maria?

A via intravenosa (IV) é a via de escolha para administração emergencial, pois a biodisponibilidade dela é total, ou seja, toda medicação administrada chega ao seu local de ação para desencadear seu efeito terapêutico. O resultado após a administração também ocorre quase que de imediato, por isso em casos em que se pretende ter rapidamente um resultado, essa via também é a escolhida. Por esses motivos é que a via intravenosa foi a via escolhida para tratar Dona Maria.



### Atenção

Dona Maria poderia ter uma nova crise convulsiva a qualquer momento, pois estava sem a medicação adequada há alguns dias. Por isso, a via de escolha para administrar o medicamento, amplamente utilizada na prática clínica em casos emergenciais, foi a via intravenosa.

## Avançando na prática

### Queda da pressão arterial durante administração da medicação

#### Descrição da situação problema

A enfermeira Katia, após preparar a medicação da Dona Maria, a levou até uma sala para receber o Gardenal por via intravenosa.

Durante o recebimento da medicação, Dona Maria chama seu filho Leandro e relata que está sentindo fraqueza, suor frio e falta de ar. O filho de Dona Maria, imediatamente, decide chamar o Dr. Ricardo, o médico que atendeu sua mãe na admissão do pronto atendimento da unidade de saúde.

Dr. Ricardo constata todas as afirmações feitas por Leandro e decide aferir a

pressão arterial de Dona Maria, que se encontra em 90 x 60 mmHg, ou seja, uma pressão arterial baixa. A medicação por via intravenosa provocou queda da pressão de Dona Maria, mas por que isso aconteceu? O médico chama a enfermeira responsável pelo preparo da medicação, Katia, e ela explica como a preparou e o tempo em que a medicação seria administrada. Dr. Ricardo, muito experiente, logo detecta a falha que ocasionou a queda da pressão de sua paciente.

### Resolução da situação problema

Para o Gardenal, a administração deve ser lenta ( $\leq 60$  mg/min), caso contrário, quando muito rápida, pode causar vasodilatação – a qual foi responsável pela queda da pressão arterial e pela depressão respiratória que provocou em Dona Maria a falta de ar. Depois de detectado o problema, a enfermeira Katia ajustou a velocidade de administração do fármaco, e o médico aconselhou sua equipe a monitorar a pressão arterial, a respiração e a função cardíaca da paciente. Durante a administração da medicação, Dr. Ricardo orientou os técnicos a manter disponíveis os equipamentos para ressuscitação e ventilação artificial, caso necessário.



### Pesquise mais

Para saber mais sobre os efeitos do Gardenal em idosos, consulte a bula desse medicamento.

FENOCRIS: fenobarbital sódico. Itapira: Cristália, 2014. Bula de remédio. Disponível em: <<https://bit.ly/2FHEuxm>>. Acesso em: 20 nov. 2016.



### Faça você mesmo

Monte uma tabela com as vias de administração aprendidas por você, incluindo a medicação mais indicada para cada uma ou um exemplo de medicação que pode ser administrada por cada via.

### Faça valer a pena

**1.** A farmacologia, no seu sentido mais amplo, é a ciência que estuda as drogas (do grego *pharmakos*, droga; *elogos*, estudo). Como na Antiguidade as doenças eram usualmente consideradas como possessões demoníacas ou resultantes da cólera dos deuses, o uso de produtos naturais era usualmente acompanhado de rituais religiosos. Com o passar do tempo surgiram as primeiras drogas com aplicações terapêuticas, até que evoluíssem para a farmacologia moderna.

Dois parâmetros essenciais na farmacologia são a farmacocinética e a farmacodinâmica. A farmacocinética é dividida em:

- a) Absorção, distribuição, metabolismo e excreção.
- b) Absorção, receptores, enzimas e canais iônicos.
- c) Proteínas transportadoras, distribuição e eliminação.
- d) Receptores, enzimas, canais iônicos e proteínas transportadoras.
- e) Metabolismo, excreção e enzimas.

**2.** Tempo necessário para reduzir a quantidade da droga no corpo à metade durante o processo de eliminação. Esse parâmetro é importante porque determina a frequência de uso da medicação, além de ser fundamental para distinção da eliminação de cada substância.

Essa definição corresponde a qual parâmetro utilizado na farmacologia?

- a) Agonista.
- b) Biodisponibilidade.
- c) Tempo de meia-vida.
- d) Farmacocinética.
- e) Farmacodinâmica.

**3.** Vários fatores podem interferir na eficácia de um fármaco. Entre eles, um dos mais importantes é a via de administração, que está diretamente relacionada com a taxa de absorção do fármaco. Existem várias opções de vias de administração pelas quais um agente terapêutico pode ser administrado e, por esta razão, o conhecimento das vantagens e desvantagens das diferentes vias de administração é fundamental para se obter a melhor biodisponibilidade possível para um determinado fármaco.

\_\_\_\_\_ tem superfície de absorção pequena, rápida ação, sem efeito de primeira passagem. Como desvantagem, temos: é uma via incômoda, o gosto do medicamento pode ser desagradável e o uso dessa via requer a cooperação do paciente.

Preencha a lacuna corretamente, considerando as seguintes opções de vias de administração:

- a) Via oral.
- b) Via retal.
- c) Via pulmonar.
- d) Via sublingual.
- e) Via intramuscular.



## Seção 1.3

### Bases farmacológicas dos psicofármacos e a neurotransmissão de ordem central dos psicofármacos

#### Diálogo aberto

Dona Maria tem 72 anos e, como a maioria dos idosos, faz uso de diversos medicamentos. Um deles, da classe dos anticonvulsivantes, é o Gardenal, de uso contínuo há mais de dois anos devido a uma queda sofrida, na qual bateu a cabeça, tendo como consequência do trauma diversas crises de convulsão. Durante esse período de dois anos. Ela toma essa medicação, ela tem uas crises convulsivas controladas. Certa noite, como de costume, Dona Maria foi até seu quarto pegar sua medicação; porém, já com a visão comprometida, pegou outro medicamento, usado era para tratamento de uma micose na unha. Esse erro se repetiu por alguns dias, e assim, sem a medicação para controle das crises convulsivas, nesta manhã Dona Maria deu entrada em um pronto-socorro, com um quadro de diversas convulsões seguidas. Lá, ela recebeu a medicação de emergência e as orientações sobre seu tratamento.

A medicação de urgência nesse caso pode ser tanto da classe dos benzodiazepínicos (como o clonazepam) quanto da classe dos barbitúricos (como o fenobarbital). Infelizmente, erros de medicação podem ocorrer e em alguns casos ser fatais para o paciente. Erros podem acontecer tanto no ambiente hospitalar como fora dele, e ainda podem ser por troca da medicação ou até mesmo por dose errada da medicação correta. Em caso de uma dose estar elevada, ter um medicamento que possa reverter esses efeitos traz uma certa segurança terapêutica ao paciente.

Frente ao exposto, qual das duas classes terapêuticas – benzodiazepínicos ou barbitúricos – nos possibilita essa reversão em um caso de excesso de dose administrada?

## Não pode faltar

### Principais neurotransmissores – dopamina

A dopamina é sintetizada através da ativação da enzima tirosina hidroxilase, que converte o aminoácido tirosina em L-DOPA, que por sua vez sofre descarboxilação e é biotransformada em dopamina, a qual é armazenada em vesículas.

Por meio de um impulso nervoso (potenciais de ação), a entrada de cálcio é mediada por canais de cálcio dependentes de voltagem no botão terminal, fazendo com que as vesículas com o neurotransmissor dopamina respondam a um aumento do íon cálcio citoplasmático. O aumento do íon cálcio libera esse neurotransmissor na fenda sináptica, possibilitando a interação do neurotransmissor dopamina com seus receptores dopaminérgicos na célula pós-sináptica. Esse mecanismo constitui o principal mecanismo de liberação dos neurotransmissores no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central, bem como nas células endócrinas e nos mastócitos (células liberadoras de histamina).

Além disso, a dopamina liberada pode agir em autorreceptores que estão localizados nos neurônios pré-sinápticos fazendo feedback negativo, ou seja, inibindo a liberação da própria dopamina; essa inibição depende da quantidade do neurotransmissor na fenda sináptica.

A dopamina pode, ainda, ser recaptada pelos chamados transportadores de dopamina, que são conhecidos como DAT, e ser novamente envesiculada (colocar dopamina dentro das vesículas), ou sofrer a metabolização pela enzima monoamino oxidase (MAO), resultando no ácido dihidroxifenilacético (DOPAC). Essa metabolização da dopamina na fenda sináptica também pode ser feita pela enzima catecol-Ometiltransferase (COMT), tendo como produto final de metabolização o ácido homovanílico (HVA). Vale salientar que os metabólitos da dopamina são facilmente excretados na urina.

Sua distribuição é restrita a algumas regiões do sistema nervoso central, sendo encontrada em quantidades mais abundantes, principalmente, no corpo estriado, uma parte do sistema motor extrapiramidal relacionada com a coordenação do movimento. Ainda pode aparecer em altas concentrações em determinadas partes do sistema límbico e do hipotálamo.

A dopamina está intimamente envolvida em alguns transtornos do sistema nervoso central, como esquizofrenia, doença de Parkinson, distúrbio do déficit de atenção e dependência química, além de alguns distúrbios endócrinos.

### Receptores dopaminérgicos

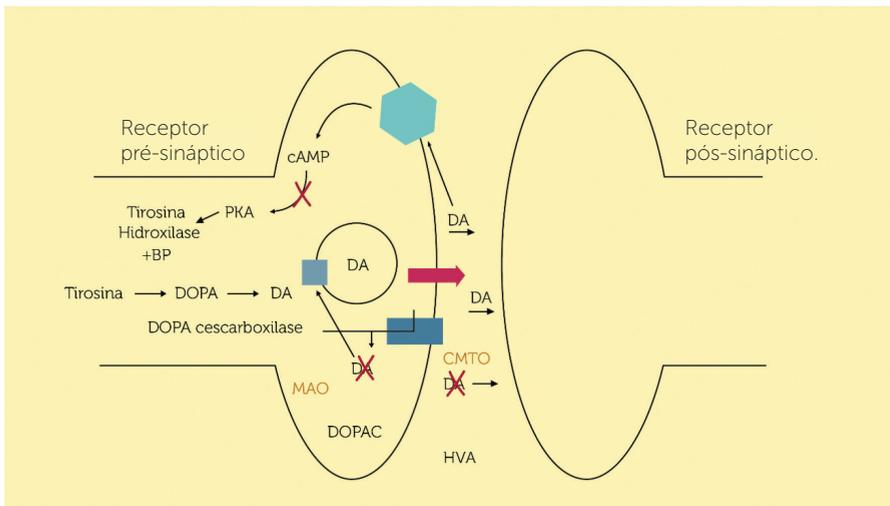
Após ser liberada na fenda sináptica, a dopamina pode se ligar ao seu receptor.

Existem pelo menos 5 subtipos de receptores dopaminérgicos, os quais se dividem em duas classes:

Receptor dopaminérgicos do tipo D1 e D5, considerados receptores excitatórios. Sua localização é predominantemente nos terminais pós-sinápticos.

Receptores dopaminérgicos do tipo D2, D3 e D4, classificados como receptores inibitórios. Estão localizados na pré e pós-sinapse.

Figura 1.2 | Esquema resumido da síntese, envesiculação, liberação, recaptção e metabolização da dopamina



Fonte: adaptada de Frussa-Filho (2012).

A seguir, listamos alguns exemplos de fármacos que atuam sobre a transmissão dopaminérgica.

Mecanismo	Fármaco	Uso terapêutico
Agonista de receptor	Bromocriptina	Parkinson, Acromegalia
Antagonista	Clorpromazina	Esquizofrenia
	Haloperidol	Esquizofrenia
	Sulpirida	Esquizofrenia
	Clozapina	Esquizofrenia



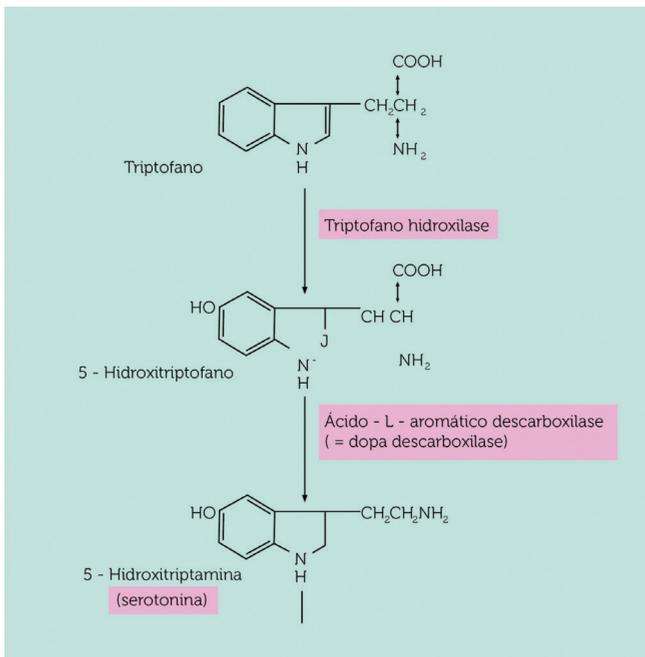
## Pesquise mais

Nesta revisão da literatura temos uma bela explicação sobre agonistas dopaminérgicos. MATTOS, J. P.; MATTOS, V. M. de B. C. Novos agonistas dopaminérgicos. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 57, n. 2A, p. 329-332, jun. 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v57n2A/1492.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

## Serotonina

A síntese de serotonina (5-HT) começa pelo aminoácido triptofano, encontrado em nossa dieta. Essa conversão acontece em duas etapas, sendo que, na primeira, uma enzima triptofano hidroxilase converte triptofano em 5-hidroxi-triptofano, e depois, na segunda etapa, a descarboxilase de aminoácidos aromáticos o converte em serotonina. Depois da síntese, a serotonina é captada por vesículas sinápticas, por meio de um transportador de monoaminas, sendo assim armazenadas até que ocorra um estímulo capaz de liberá-las para serem utilizadas durante a neurotransmissão. Assim como a dopamina, a serotonina também é metabolizada pela enzima monoamino oxidase, que produz seu metabolito ácido 5-hidroxiindolacético, que é excretado pela urina.

Figura 1.3 | Esquema de síntese da Serotonina (5HT)



Fonte: adaptada de Rang et al. (2003).

## Receptores serotoninérgicos

Existem inúmeros subtipos de receptores para serotonina. Os dois principais receptores pré-sinápticos são o 5HT1A e 5HT1B, que são classificados como autorreceptores, ou seja, são receptores inibitórios que acabam por controlar a liberação de serotonina. Os receptores serotoninérgicos pós-sinápticos são o 5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT4, 5HT5, 5HT6 e 5HT7.

A serotonina tem papel crucial em processos de alucinações e alterações comportamentais, sono, vigília, desordens do humor, comportamento alimentar, controle da transmissão sensorial, regulação da temperatura corporal, pressão arterial, ansiedade, transtornos obsessivos compulsivos, latência do sono e função sexual.



### Refleta

A latência de sono (tempo que a pessoa leva para dormir) pode ser diminuída com o uso de triptofano. O leite é um alimento rico em triptofano, o que sugere que um copo de leite antes de dormir pode facilitar o sono.

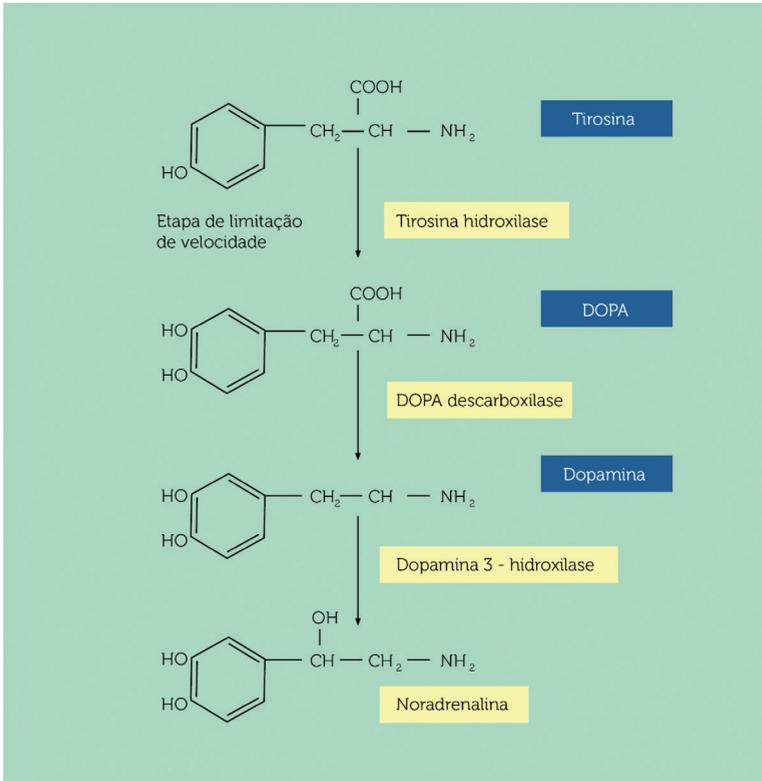
Veja a seguir alguns exemplos de fármacos que atuam sobre a transmissão serotoninérgica.

Mecanismo	Fármaco	Uso terapêutico
Inibidores seletivos da re-captção de serotonina	Fluoxetina	Antidepressivo
Agonista de receptor 5HT1	Sumatriptan	Enxaqueca
Agonista de receptor 5HT1	Buspirona	Ansiedade
Antagonista de receptor 5HT3	Ondasetrona	Antiemético

## Noradrenalina

O início da síntese de noradrenalina é idêntico à síntese da dopamina, sendo que a noradrenalina é sintetizada através da ativação de uma enzima conhecida como tirosina hidroxilase, que converte o aminoácido tirosina em L-DOPA. Quando L-DOPA sofre descarboxilação e é biotransformada em dopamina, sofre a ação da enzima  $\beta$  hidroxilase, convertendo a dopamina em noradrenalina. No que concerne à metabolização, ela segue os mesmos padrões da dopamina e serotonina, sendo metabolizada pelas enzimas monoamino oxidase e catecol-Ometiltransferase.

Figura 1.4 | Esquema de síntese da noradrenalina



Fonte: adaptada de Rang et al. (2003).

## Receptores noradrenergicos

Receptores conhecidos como  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  pertencem a uma grande família de receptores que são encontrados em diversos tecidos ao longo do nosso organismo. Por exemplo, podemos encontrá-los nos vasos sanguíneos, brônquios, útero, coração, fígado, plaquetas e nas terminações nervosas.

A importância do neurotransmissor noradrenalina se deve ao controle do estado de vigília e do estado de alerta, à regulação da pressão arterial e ao controle do humor. Sua diminuição está diretamente relacionada com a depressão.

Mecanismo	Fármaco	Uso terapêutico
Agonista $\alpha_1$	Oximetazolina	Congestão nasal
Agonista $\beta_1$	Dobutamina	Manutenção do débito cardíaco
Agonista $\beta_2$	Salbutamol	Bronquite, asma
Antagonistas $\alpha_1$	Prazosina	Anti-hipertensivo
Antagonista $\beta_1$ e $\beta_2$	Propranolol	Anti-hipertensivo, angina, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva



### Assimile

A dopamina é um neurotransmissor, bem como o precursor da noradrenalina.

## Acetilcolina

A acetilcolina é formada nos neurônios colinérgicos a partir de dois precursores: colina e acetilcoenzima A (AcCoA). Esses dois substratos interagem com a enzima de síntese colina acetiltransferase produzindo o neurotransmissor acetilcolina. As ações da acetilcolina são interrompidas pela ação da enzima acetilcolinesterase, convertendo o neurotransmissor em colina.

### Receptores colinérgicos

A acetilcolina possui dois tipos de receptores: muscarínicos e nicotínicos. Os receptores muscarínicos no cérebro pertencem predominantemente à classe M1, e as ações centrais dos antagonistas muscarínicos e dos anticolinesterásicos dependem do bloqueio e da estimulação desses receptores.

Os receptores muscarínicos atuam ao nível pré-sináptico (antes da fenda sináptica), inibindo a liberação de acetilcolina dos neurônios colinérgicos, enquanto os antagonistas muscarínicos atuam ao bloquear essa inibição, e, através desse bloqueio, aumentam acentuadamente a liberação de acetilcolina.

Já os receptores nicotínicos de acetilcolina exibem, em sua maioria, localização pré-sináptica, mas também podem ser encontrados pós-sinápticamente. A acetilcolina exerce seus efeitos centrais por meio de uma ação agonista sobre os receptores nicotínicos. No entanto, muitos fármacos que bloqueiam os receptores nicotínicos não atravessam a barreira hematoencefálica, e até mesmo os que atravessariam a barreira não produzem efeitos colaterais significativos no sistema nervoso central.

As vias colinérgicas presentes no sistema nervoso central têm tido papel importante no tratamento dos sintomas da demência e doença de Parkinson. Esse neurotransmissor se mostra envolvido em diferentes comportamentos (como aprendizado e memória, e controle do movimento) e na doença de Alzheimer, em que 90% dos casos apresentam a perda de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal e na região do hipocampo.



### Exemplificando

A substância conhecida como rivastigmina é um fármaco que inibe a enzima colinesterase; essa enzima tem como função inativar a acetilcolina. Já na doença de Alzheimer já ocorre a perda desse neurotransmissor. Assim, evitar que ele seja inativado é fundamental no tratamento da doença.

A seguir listamos alguns exemplos de fármacos que têm ação sobre receptores colinérgicos.

Mecanismo	Fármaco	Uso terapêutico
Antagonista muscarínico	Hioscina	Cólicas gastrointestinais
Antagonista muscarínico	Pancurônio	Adjuvante anestésico
Antagonista muscarínico	Atropina	Midríase, pré-anestésico
Agonista nicotínico	Suxametônio	Anestesia geral

## GABA

GABA é a sigla utilizada para descrever o neurotransmissor conhecido quimicamente como Ácido gama-aminobutírico, que é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, sendo sintetizado a partir do aminoácido glutamato por meio de ações da enzima ácido glutâmico descarboxilase.

### Receptores gabaérgicos

Existem basicamente dois tipos de receptores gabaérgicos: GABA A e GABA B. Os receptores de GABA B apresentam localização pré e pós-sináptica (antes e após a fenda sináptica), enquanto o GABA A tem sua localização pós-sináptica.

Nos receptores gabaérgicos atuam duas importantes classes de fármacos, conhecidas como benzodiazepínicos e barbitúricos.

Em 1959, foi desenvolvido o primeiro benzodiazepínico: o clordiazepóxido; já em 1963 surgiu o Diazepam. Muito embora tenha sido desenvolvido para tratamento da ansiedade e como indutor do sono, a eficácia do Diazepam também foi comprovada

como relaxante muscular e anticonvulsivante. Pela grande gama de atuação que essas drogas têm, elas estão entre as mais prescritas no mundo.

Seu mecanismo de ação consiste basicamente em potencializar a ação do GABA, quando ele se liga ao receptor e promove um aumento da afinidade do GABA ao seu receptor GABA A, levando a um influxo do íon cloreto (entrada de íons cloreto dentro da célula); esse fármaco aumenta também o número de vezes que o canal de cloreto se abre. Esse influxo do íon cloreto é responsável pela inibição da célula, que se torna inativa e incapaz de gerar um novo potencial de ação, sendo por isso possível dizer que essa classe de fármacos (cerca de 1 hora de tempo de meia-vida).

O Flumazenil é um antagonista dos benzodiazepínicos, sendo capaz de reverter os efeitos desses fármacos. O Flumazenil está disponível apenas para administração intravenosa, tendo como característica um início rápido de ação, porém com uma duração curta de efeitos cerca de 1 hora de tempo de meia vida.

Os barbitúricos já lideraram a terapia de sedação e o tratamento para acalmar os pacientes, mas na atualidade foram em grande parte substituídos pelos benzodiazepínicos. Essa substituição ocorreu devido ao fato de os primeiros causarem tolerância, dependência e induzirem a liberação de enzimas metabolizadoras de fármacos, provocando graves sintomas de abstinência. Porém, indubitavelmente, o aspecto mais grave dos barbitúricos é a capacidade que o fármaco tem de causar coma em doses tóxicas, por meio de depressão respiratória e cardiovascular. Na prática clínica, alguns barbitúricos ainda são utilizados, como é o caso do tiopental, cuja duração de ação ultracurta, seu uso é para indução anestésica. Os barbitúricos atuam igualmente aos benzodiazepínicos, porém em concentrações elevadas podem promover, mesmo sem o GABA, a abertura do canal de cloreto, o que não acontece com os benzodiazepínicos. Nesse caso, o GABA funciona como o que chamamos de freio endógeno. Os barbitúricos ainda são capazes de prolongar o tempo de abertura dos canais de cloreto e promover uma maior amplitude da sua abertura.



### Assimile

**Benzodiazepínicos:** aumentam o número de aberturas do canal de cloreto.

**Barbitúricos:** aumentam o tempo de abertura dos canais de cloreto e não dependem do GABA para abrir o canal de cloreto do receptor GABA A.

Os benzodiazepínicos podem ser classificados quanto ao seu tempo de meia-vida e à duração da sua ação.

Benzodiazepínico	Tempo de meia-vida	Duração da ação	Uso terapêutico
Midazolam	2-4	Ultra curta	Hipnótico
Lorazepam	8-12	Ultra curta	Hipnótico
Alprazolam	6-12	Média	Ansiolítico
Nitrazepam	16-40	Média	Hipnótico e ansiolítico
Diazepam	20-40	Longa	Ansiolítico e anticonvulsivante
Clonazepam	50	Longa	Ansiolítico e anticonvulsivante

## Glutamato

O glutamato é sintetizado nas células gliais a partir da glutamina. Em seguida, é transportado para as terminações nervosas e convertido em glutamato pela glutaminase. Enquanto o GABA é o principal receptor inibitório do sistema nervoso central, o glutamato é o principal receptor excitatório.

O glutamato atua no sistema nervoso central e provém principalmente da glicose, através do ciclo do ácido tricarbólico (ciclo de Krebs) ou da glutamina. Assim como outros transmissores, o glutamato é armazenado em vesículas sinápticas e liberado por exocitose. Existem proteínas transportadoras específicas responsáveis pela sua captação por neurônios e outras células, e ainda pelo seu acúmulo em vesículas sinápticas.

## Receptores glutamatérgicos

Existem basicamente quatro subtipos de receptores glutamatérgicos: NMDA, AMPA, cainato e metabotrópico. Em anos recentes, pesquisas têm demonstrado a importante função do glutamato no tratamento da esquizofrenia, além de saber que esse neurotransmissor já está bastante estabelecido no que concerne à função do glutamato na vigília, no controle motor e na hiperalgesia.

## Sem medo de errar

No início da nossa aula, exemplificamos por meio da situação-problema o dilema de Dona Maria, uma senhora idosa que faz uso contínuo do medicamento Gardenal para evitar crises convulsivas. Desta forma, questionamos qual de duas determinadas classes terapêuticas (benzodiazepínicos ou barbitúricos) seria mais segura no que concerne à reversão de uma administração errônea, como excesso de dose de um medicamento.

Para resolução da situação-problema leve em consideração os pontos relacionados a seguir:

- Benzodiazepínicos aumentam o número de vezes da abertura do canal de cloreto. Essa classe terapêutica só exerce seu mecanismo de ação na presença do neurotransmissor endógeno, o GABA.
- Os benzodiazepínicos possuem um antagonista do receptor de GABA A, o flumazenil.
- Barbitúricos aumentam o tempo de abertura dos canais de cloreto e também a amplitude dessa abertura, e podem desenvolver seu mecanismo mesmo sem a presença do GABA.

Frente ao exposto, qual das duas classes farmacológicas apresenta maior segurança terapêutica para o paciente? Não há dúvidas de que os benzodiazepínicos são mais seguros, e por esse motivo, desde sua descoberta, eles vêm substituindo os barbitúricos em diversas situações clínicas, fornecendo efeito terapêutico e melhorando o estado geral do paciente.

## Avançando na prática

### Álcool x benzodiazepínicos

#### Descrição da situação-problema

Cintia, uma jovem de 24 anos, na noite passada saiu para se divertir com alguns amigos. Antes de sair de casa ela fez uso habitual de sua medicação para controle da ansiedade (Diazepam), medicamento da classe dos benzodiazepínicos.

Durante a festa, exagerou na bebida alcoólica e foi encontrada pelos seus amigos desmaiada no banheiro. A equipe de resgate constatou estado de embriaguez, falta de coordenação motora e o mais agravante: insuficiência respiratória grave. O que ocorreu com Cintia?

#### Resolução da situação-problema

Para compreender essa interação do álcool com os benzodiazepínicos, compreenda que a interação medicamentosa é um tipo especial de resposta farmacológica, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concomitante com alimentos.

As respostas decorrentes de uma interação podem ser benéficas, ou seja, uma droga pode interferir no efeito da outra de forma a favorecer o tratamento, porém podem também causar respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico,

ou ainda apresentar pequeno significado clínico. Na situação acima descrita, o álcool teve uma interação com o benzodiazepínico utilizado por Cintia antes de sair de casa.

O álcool possui o mesmo mecanismo de ação dos benzodiazepínicos, ou seja, o álcool modula indiretamente a passagem do íon cloreto pelos receptores GABA, provocando hiperpolarização da célula nervosa e dificultando a comunicação neuronal, e isso acarreta diminuição das atividades do sistema nervoso central.

Quando temos duas substâncias com esse mesmo mecanismo de ação, o efeito ação o efeito pode ser avassalador, por causa da diminuição drástica desse sistema, que pode resultar em coma e morte.

Para resolução dessa interação, as medidas devem ser tomadas o quanto antes, pois cada segundo é crucial. O antídoto para intoxicação por benzodiazepínicos é o flumazenil, que é capaz de reverter a sedação provocada pela substância. Vale aqui ressaltar que o Flumazenil não altera os efeitos do álcool. Ele é utilizado quando o benzodiazepínico já foi em sua totalidade absorvido, embora ele irá desempenhar seu mecanismo de ação se a abordagem terapêutica ocorrer de forma rápida ao ponto de a substância ainda não ter sido absorvida. Assim, o protocolo utilizado é a administração de carvão ativado, o qual tem a capacidade de inibir a absorção da substância; esse medicamento é amplamente utilizado em casos de envenenamento ou tentativas de suicídios.

### Faça valer a pena

**1.** O sono é fundamental para o bom funcionamento do nosso organismo e pode ser definido como um estado transitório e reversível, que se alterna com a vigília. É um processo ativo envolvendo muitos mecanismos fisiológicos e comportamentais em vários sistemas e regiões do sistema nervoso central. Pode ser dividido em: o sono mais lento, ou sono não REM, e o sono com atividade cerebral mais rápida, ou sono REM.

O triptofano é um aminoácido precursor de \_\_\_\_\_, neurotransmissor intimamente relacionado com o sono.

Preencha a lacuna com o aminoácido que tem sua origem no triptofano.

- a) GABA.
- b) Noradrenalina.
- c) Dopamina.
- d) Serotonina.
- e) Glutamato.

**2.** Neurotransmissores derivados em sua maioria de proteínas ficam armazenados em vesículas em um neurônio pré-sináptico; após sua liberação na fenda sináptica podem se ligar a receptores localizados na membrana sináptica de um neurônio pós-sináptico.

São exemplos de neurotransmissores excitatório e inibitório, respectivamente:

- a) GABA e glutamato.
- b) Serotonina e dopamina.
- c) Noradrenalina e GABA.
- d) Acetilcolina e noradrenalina.
- e) Glutamato e dopamina.

**3.** A noradrenalina é sintetizada por meio da ativação da enzima tirosina hidroxilase, que converte o aminoácido tirosina em L-DOPA, que por sua vez sofre descarboxilação e é biotransformada em dopamina, que pela ação da enzima  $\beta$  hidroxilase converte a dopamina em noradrenalina.

A noradrenalina é um neurotransmissor que está envolvido em diferentes doenças. Assinale somente a alternativa que contenha uma doença relacionada a esse neurotransmissor.

- a) Alzheimer.
- b) Parkinson.
- c) Apneia.
- d) Esquizofrenia.
- e) Depressão.

# Referências

FENOCRIS: fenobarbital sódico. Itapira: Cristália, 2014. Bula de remédio. Disponível em: <[http://2cristalia.com.br/2015/arquivos\\_medicamentos/215/215\\_Fenocris\\_Inj\\_Bula\\_Paciente.pdf](http://2cristalia.com.br/2015/arquivos_medicamentos/215/215_Fenocris_Inj_Bula_Paciente.pdf)>. Acesso em: 20 nov. 2016.

MISTURA de calmantes e álcool: possível causa da morte de Whitney Houston. 12 fev. 2012. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/mundo/mistura-de-calmantese-alcool-possivel-cao-da-morte-de-whitney-houston/>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

BRASIL. Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria\\_344\\_98.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/Portaria_344_98.pdf)>. Acesso em: 20 nov. 2016.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

CEBRID. Site. Disponível em: <<http://www.cebrid.epm.br/index.php>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

COELHO, F. M. S. et al. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 63, n. 5, p. 169-200, maio 2006.

FREITAS, A. L.; MINATOGAWA-CHANG, T. M. Benefícios e vantagens dos benzodiazepínicos com vida longa. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, n. 11, p. 4-6, set. 2001.

GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia: mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 64-73, mar. 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-44461999000100012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000100012&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 nov. 2016.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MATTOS, J. P.; MATTOS, V. M. de B. C. Novos agonistas dopaminérgicos. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 57, n. 2A, p. 329-332, jun. 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X1999000200029&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1999000200029&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 20 nov. 2016.

MORITZ, R. D. **Fundamentos do mecanismo de ação de drogas**. ANVISA. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/artigos/fundamentos\\_drogas.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/artigos/fundamentos_drogas.htm)>. Acesso em: 20 nov. 2016.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003. 531 p.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.



# Interações entre bioquímica, farmacologia e psicofarmacologia

### Convite ao estudo

Na unidade anterior, nós entendemos como funciona o sistema nervoso central no que concerne à neurotransmissão, às sinapses e aos principais neurotransmissores. Estudamos também diferentes vias de administração para fármacos.

Nesta unidade de ensino, denominada de *Interações entre bioquímica, farmacologia e psicofarmacologia*, vamos estudar a ansiedade e entender um pouco melhor essa doença que afeta cada vez mais a população mundial, bem como sua classificação em diferentes tipos de transtornos de ansiedade e os principais representantes farmacológicos dessa classe terapêutica denominada ansiolítico. Ainda nesta unidade, nós veremos os transtornos de humor, a mania, o transtorno bipolar, a depressão e como diagnosticar essa patologia e seu tratamento medicamentoso.

Ao final desta unidade, você será capaz de agregar a ação dos psicofármacos ao seu conhecimento, assim como seu mecanismo de ação, indicação terapêutica, principais reações adversas, interações medicamentosas com outros fármacos e até mesmo alimentos.

Seguindo nesta unidade, veremos os neurotransmissores e os fármacos mais utilizados para tratar os distúrbios do sono; por fim, conheceremos a neuroanatomia da doença de Alzheimer e Parkinson com seus respectivos tratamentos.

Para facilitar sua compreensão durante esta unidade de ensino, nós vamos usar como exemplo a situação-problema vivida por Roberto, um executivo de 60 anos, da área de economia, que reside na cidade de São Paulo. Atualmente

é divorciado e pai de três filhos. Por causa da separação recente e de uma crise em sua profissão, Roberto decidiu procurar um médico, que com base em seus sintomas, receitou a ele um antidepressivo, a selegilina. Roberto também tem pressão alta, porém controlada com o uso de anti-hipertensivo.

Vamos compreender, ao longo deste livro didático, todas as implicações referentes a esse quadro clínico. Em cada seção desta unidade, você vai acompanhar o caso de Roberto, contando com o auxílio de materiais pedagógicos que lhe são oferecidos, como: o livro didático, a Webaula e as leituras complementares que serão sugeridas. Assim, você entenderá o que acontece com este empresário e como ajudá-lo a ter mais qualidade de vida.

## Seção 2.1

### Medicamentos depressores do sistema nervoso central usados em doenças psíquicas e medicamentos depressores do sistema nervoso central usados na ansiedade e transtornos do humor

#### Diálogo aberto

Roberto é um executivo de 60 anos, da área de economia, que reside na cidade de São Paulo. Atualmente é divorciado e pai de três filhos. Por causa da separação recente e de uma crise em sua profissão, Roberto decidiu procurar um médico, que com base em seus sintomas receitou a ele um antidepressivo inibidor da monoaminoxidase (IMAO), a selegilina. Roberto também tem pressão alta desde muito jovem, porém controlada com o uso de anti-hipertensivo.

Para descontrair e tentar esquecer a crise em que vive, Roberto aceitou o convite para ir à festa de final de ano na empresa em que ele trabalha. Durante a festa, Roberto ingeriu queijo e vinho, e antes da festa acabar, sentiu-se mal. Ao verificar a pressão detectou elevação da pressão arterial. Qual é a interação entre queijo, vinho, pressão alta e o medicamento selegilina, de que Roberto faz uso?

Essa e outras questões, no que diz respeito à ação dos psicofármacos no sistema nervoso central, serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item *Não pode faltar* servirá como base para você solucionar a situação-problema.

## Não pode faltar

A Associação Americana de Psiquiatria conceitua a ansiedade como tensão, apreensão e desconforto que se origina pelo perigo interno ou externo iminente, podendo ser uma resposta ao estresse ou ao estímulo ambiental.

Medo e ansiedade são respostas normais do organismo frente a situações de ameaça, sendo considerados elementos importantes da reação de "luta ou fuga", fundamental para a sobrevivência do indivíduo. Frequentemente, a ansiedade é acompanhada por alterações fisiológicas e comportamentais similares àquelas causadas pelo medo.

A ansiedade pode manifestar-se súbita ou gradualmente, ao longo de minutos, horas ou dias. A duração da ansiedade pode ser variável, desde alguns segundos até vários anos. Sua intensidade pode variar desde uma angústia praticamente imperceptível até um pânico estabelecido, de acordo com o estímulo e com a resposta do indivíduo.

O diagnóstico de um distúrbio da ansiedade baseia-se fundamentalmente nos seus sintomas.

### Classificação dos transtornos de ansiedade

Atualmente, a classificação mais utilizada é a do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, como segue:

O **ataque de pânico** é representado por um período distinto no qual há o início súbito de intensa apreensão, temor ou terror, frequentemente associados com sentimentos de catástrofe iminente.

A agorafobia é a ansiedade ou esquiva aos locais ou situações das quais poderia ser difícil escapar ou nas quais o auxílio poderia não estar disponível, caso um ataque de pânico ou sintomas tipo pânico se desenvolvam (ex.: locais abertos de muita "exposição").

**Transtorno de pânico sem agorafobia** é caracterizado por ataques de pânico inesperados e recorrentes acerca dos quais o indivíduo se sente persistentemente preocupado.

**Transtorno de pânico com agorafobia** caracteriza-se por ataques de pânico recorrentes e inesperados e agorafobia.

**Agorafobia sem história de transtorno de pânico** caracteriza-se pela presença de agorafobia e sintomas tipo pânico sem uma história de ataques de pânico inesperados.

**Fobia específica** caracteriza-se por ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a um objeto ou situação específica e temida, frequentemente levando ao comportamento de esquiva (ex.: fobia de cobras).

**Fobia social** caracteriza-se por ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a certos tipos de situações sociais ou de desempenho, frequentemente levando ao comportamento de esquiva.

**Transtorno obsessivo-compulsivo** caracteriza-se por obsessões e/ou compulsões (que servem para neutralizar a ansiedade), fazendo o paciente fugir de certas situações.

**Transtorno de estresse pós-traumático** caracteriza-se pela revivência de um evento extremamente traumático, acompanhada por sintomas de excitação aumentada e esquiva de estímulos associados com o trauma.

**Transtorno de estresse agudo** caracteriza-se por sintomas similares àqueles do transtorno de estresse pós-traumático, que ocorre logo após um evento extremamente traumático.

**Transtorno de ansiedade generalizada** caracteriza-se por pelo menos seis meses de ansiedade e preocupação excessivas e persistentes.

**Transtorno de ansiedade** caracteriza-se por sintomas proeminentes de ansiedade.

**Transtorno de ansiedade induzida por substância** caracteriza-se por sintomas proeminentes de ansiedade, considerados como a consequência fisiológica direta de uma droga de abuso, um medicamento ou exposição a uma toxina.

### **Bases neuroquímicas dos transtornos de ansiedade**

O GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro e exerce importante papel regulador na redução da atividade de muitos neurônios mediando cerca de 30 a 40% das sinapses centrais em mamíferos. É um dos neurotransmissores-chave envolvidos na ansiedade, visto que a neurotransmissão excitatória é um importante marcador fisiológico da ansiedade. Essa neurotransmissão excitatória é devida a outros neurotransmissores envolvidos, como a noradrenalia e a serotonina.

### **Fármacos para o tratamento da ansiedade**

Os fármacos utilizados para aliviar a ansiedade são chamados de ansiolíticos e estão listados a seguir:

#### **Barbitúricos**

Os barbitúricos aumentam a afinidade do receptor GABA-A pelo GABA; porém, eles aumentam a duração da abertura dos canais de cloreto ativados pelo GABA, em vez de aumentar o número de aberturas, como fazem os benzodiazepínicos. Além disso, os barbitúricos também abrem diretamente o canal de Cl<sup>-</sup> do receptor GABAérgico sem a presença do neurotransmissor (de acordo com a dose). Assim, podem agir como moduladores ou podem ainda atuar "sozinhos", sem a presença do neurotransmissor

GABA endógeno. Por esta razão, seu uso inadequado é mais perigoso. Essa ação adicional é capaz de explicar o motivo pelo qual os barbitúricos podem ser letais ao causarem falência respiratória e cardiovascular, enquanto os benzodiazepínicos não causam risco de morte quando administrados em doses equivalentes.

Efeitos colaterais: apesar de rapidamente induzirem o sono, os barbitúricos alteram a arquitetura do sono, causando turvação mental, perda de julgamento e diminuição dos reflexos. No dia seguinte, após a administração de uma dose hipnótica de barbitúrico, é comum ocorrer a chamada "ressaca barbitúrica", caracterizada por sonolência, tontura, náuseas e vômitos.

Altas doses também levam à intoxicação, que provoca andar cambaleante, fala arrastada e pensamento prejudicado. Coma e morte devido à depressão respiratória ocorrem com a ingestão de 10 a 20 vezes a dose terapêutica normal.

O uso repetido de barbitúricos produz indução de enzimas microsossomais hepáticas (P450), que alteram o seu metabolismo e de outros fármacos como anticoagulantes orais, glicosídeos cardioativos e antibióticos.

### **Benzodiazepínicos**

Quando se ligam ao seu receptor no complexo GABA-A, os benzodiazepínicos potencializam os efeitos do GABA, aumentando o número de vezes que o canal abre. Na ausência de GABA, no entanto, não têm efeito na abertura do canal de Cloreto.

Efeitos colaterais: principais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos consistem em sonolência, confusão, amnésia e comprometimento da coordenação, que afeta consideravelmente as habilidades manuais, como o desempenho de um motorista. Ocorre tolerância com todos os benzodiazepínicos, bem como dependência, porém menos pronunciada que a promovida pelos barbitúricos. Exemplos: diazepam, flunitrazepam, nitrazepam e alprazolam.

### **Agonistas parciais dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>**

A importância da 5-HT (serotonina) reflete-se no uso clínico da buspirona, um agonista parcial nos receptores 5-HT<sub>1A</sub> utilizado no tratamento da ansiedade fraca ou moderada. O mecanismo de ação da buspirona e seus derivados é complexo e ainda não está totalmente esclarecido. É possível que esses compostos atuem sobre receptores pré-sinápticos inibitórios, reduzindo assim a liberação de 5-HT e de outros mediadores. É importante salientar que são necessários dias ou semanas para que a buspirona produza seu efeito no homem, o que indica que o efeito clínico está relacionado a uma remodelação neuronal.

Efeitos colaterais: a buspirona não causa perda de coordenação motora, não foi relatado potencial de abuso e ela não leva à dependência física. Seus principais efeitos colaterais consistem em náusea, vertigens, cefaleia e inquietação, que geralmente parecem ser menos incômodos do que os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos. Exemplo: buspirona.

### **Antagonista $\beta$ adrenérgico**

Os betabloqueadores podem atenuar os efeitos autonômicos associados às fobias específicas, porém seu uso deve ser bem analisado devido às complicações inerentes aos seus efeitos colaterais. Os sintomas físicos manifestados na ansiedade são: alteração no ritmo cardíaco, sudorese, falta de ar, tremores, tensão muscular, dor de barriga, hábito de roer unhas, dificuldade de pegar no sono, entre outros. Exemplos: propranolol e metropolol.

### **Agonista $\alpha_2$**

Os receptores conhecidos como  $\alpha_2$  (alpha 2) localizados pré-sinápticamente funcionam como um "freio" da liberação de noradrenalina, controlando sua liberação através de sua ligação ao receptor. Exemplo: clonidina.

### **Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS)**

Os inibidores da recaptação de serotonina promovem esse efeito devido ao bloqueio no Transportador de Serotonina (SERT), promovendo aumento de serotonina. Assim como o agonista parcial dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, essa classe terapêutica também demora por volta de duas semanas para manifestação da eficácia terapêutica. Exemplos: fluoxetina e paroxetina.

### **Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)**

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina apresentam suas propriedades de inibição através de seus respectivos transportadores NET e SERT. Exemplo: venlafaxina e desvenlafaxina.



### **Refleta**

Vimos que a ansiedade é uma doença que se instala quando ocorre a ativação excessiva de determinadas áreas do sistema nervoso central. Assim, seu tratamento só pode ser o inverso, ou seja, promover diminuição da ativação do sistema nervoso central. Todos os fármacos vão possuir o objetivo de diminuir a ativação de um determinado local ou até mesmo do sistema nervoso central como um todo.

## Depressão

O termo depressão é usado comumente para descrever uma reação humana normal diante de uma perda importante, ou ainda, pode representar um sentimento de tristeza. Na psiquiatria, a depressão consiste em um transtorno do humor e representa uma síndrome com sinais e sintomas bem definidos.

Os transtornos do humor caracterizam-se por uma alteração fixa do humor que influencia profundamente o pensamento e o comportamento. Além da depressão, inclui-se nos transtornos de humor ou transtornos afetivos a mania. A depressão e a mania são vistas frequentemente como extremos opostos. Já o transtorno bipolar é verificado quando os pacientes, em momentos diferentes, vivenciam o polo para cima (maníaco) e o polo para baixo (depressivo).

Os principais sintomas da depressão são elencados de acordo com *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, da American Psychiatric Association* (DSM-IV), que postula como em estado de depressão o indivíduo que apresentar obrigatoriamente o humor deprimido e/ou apatia/perda de interesse, além de quatro dos sete outros sintomas representados na figura a seguir.

Figura 2.1 | Dimensões dos sintomas do episódio depressivo maior de acordo com o DSM-IV



Fonte: Katzung (2006).



### Exemplificando

Para ser diagnosticado com depressão o indivíduo deve apresentar um sintoma obrigatório, como humor deprimido, e ao menos quatro outros sintomas, como fadiga, culpa, distúrbio do sono e ideação suicida.

## Neurotransmissores envolvidos nos transtornos de humor

Diversas teorias foram desenvolvidas com o intuito de esclarecer a fisiopatologia da depressão. A mais aceita no meio científico postula que a diminuição dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina está diretamente relacionada com o desenvolvimento da doença.

## Tratamento dos transtornos de humor

**Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)** promovem inibição dos transportadores de serotonina (SERT), aumentando consequentemente os níveis desse neurotransmissor.

Efeitos colaterais: os principais efeitos colaterais decorrentes dessa classe de medicamentos são agitação e acatisia (um tipo de desassossego motor), além de disfunções sexuais, especialmente anorgasmia nas mulheres e ejaculação retardada nos homens. Exemplos: fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram.

**Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)** combinam a inibição do SERT com a inibição do transportador de noradrenalina (NET). Exemplos: desvenlafaxina, venlafaxina e duloxetina.

**Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (IRND)** combinam inibição de NET com a inibição do transportador de dopamina (DAT). Exemplos: bupropiona e radafaxina.

**Inibidores da Recaptação de Noradrenalina (IRN)** promovem inibição de NET. **Exemplo: reboxetina.**

**Antagonistas/Inibidores da Recaptação de Serotonina (AIRS)** bloqueiam os receptores 5HT<sub>2A</sub>, assim como a recaptação de serotonina. Exemplos: trazodona e nefazodona.

**Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)** inibem irreversivelmente a MAO, destruindo sua função para sempre. A atividade da enzima só retorna após a síntese de novas enzimas, que demora aproximadamente duas semanas.

Efeitos adversos: os IMAO podem provocar como efeitos adversos: hipotensão postural, estimulação do sistema nervoso central (como tremor, excitação, insônia e convulsão), ganho de peso, ação anticolinérgica e rara hepatotoxicidade. Exemplos: selegilina, fenelzina e isocarboxazida.

## Interação medicamentosa (medicamento *versus* alimento)

A tiramina proveniente da dieta eleva a pressão arterial (porque esse aminoácido libera noradrenalina que se liga em receptores  $\alpha_1$  promovendo vasoconstrição). A tiramina pode ser encontrada em alimentos como queijos, vinhos, iogurtes e

chocolates. A associação entre tiramina e inibição de MAO promove aumento de noradrenalina. Essa associação de efeitos pode ser potencialmente perigosa.

**Antidepressivos Tricíclicos (ADT)** bloqueiam a recaptação de noradrenalina e serotonina.

Efeitos colaterais: sedação, hipotensão postural, boca seca, visão turva, constipação, ocasionalmente mania e convulsões. Exemplos: clomipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, amoxapina, doxepina, desipramina e trimipramina.

### Transtorno bipolar

É uma alteração de humor com respostas em pontos altos e baixos, oscilando entre episódios de humor excessivo (mania) e hipomaniacos.

Mania nada mais é que um humor excessivamente feliz, exaltado ou irritado, e o paciente apresenta pelo menos três dos seguintes sintomas: confiança excessiva ou sentimento de grandiosidade, pouca necessidade de dormir, agitação e fuga de ideias. Todos esses sintomas alteram o cotidiano das pessoas. Em alguns casos podem ocorrer delírios e alucinações mentais. Já na hipomania os sintomas se assemelham à mania, porém são mais leves, sem delírios e alucinações.

O tratamento do transtorno bipolar é feito com os estabilizadores do humor e até mesmo por antipsicóticos atípicos. O principal estabilizador do humor utilizado na clínica é o lítio (administrado oralmente como carbonato de lítio), porém outros fármacos auxiliam nesse tratamento. Fármacos como ácido valproico, carbamazepina e lamotrigina diminuem os episódios agudos e mantêm o humor estável.

Os antipsicóticos atípicos como risperidina e quetiapina auxiliam na redução da mania. Vale ressaltar que essa não é a indicação clínica principal dessa classe de fármacos, mas vem se mostrando eficaz no tratamento do transtorno bipolar.

Nessa patologia específica da mania é de extrema importância a atividade do profissional psicólogo, porque os tratamentos psicológicos demonstram benefícios. Esses tratamentos incluem: psicoeducação, terapia cognitivo-comportamental, terapia focada na família, terapia interpessoal de ritmo social e programas de cuidados reforçados.



#### Pesquise mais

Este texto traz uma revisão do transtorno bipolar, bem como terapias psicológicas empregadas nessa patologia.

BERK, L. **Guia para cuidadores de pessoas com transtorno bipolar**. São Paulo: Segmento Farma, 2011.

Disponível em: <<http://ipqhc.org.br/files/11779GuiaBipolar1808.pdf>>. Acesso em: 6 set. 2016.

## Sem medo de errar

No início da nossa aula, conhecemos a situação-problema vivenciada por Roberto, que por causa de uma crise na sua carreira profissional e um divórcio recente, foi diagnosticado com depressão.

Roberto, é hipertenso desde a juventude. Ele faz uso de captopril e, agora, do antidepressivo selegilina, um inibidor da MAO. Durante uma festa da empresa, Roberto ele ingeriu queijo e vinho, e antes da festa acabar sentiu-se mal. Ao verificar a pressão detectou elevação da pressão arterial. Qual é a interação entre queijo, vinho, pressão alta e o medicamento selegilina, de que Roberto faz uso?

Para a resolução dessa questão vamos avaliar cada um dos itens isoladamente e após a análise verificar o que esses fatores têm em comum. Vamos, então, iniciar pela alimentação. Roberto comeu queijo, alimento rico em tiramina, que é degradada pela monoaminoxidase. Quando a atividade dessa enzima se encontra bloqueada, aumenta-se os níveis da tiramina. A tiramina em grandes concentrações causa elevação da pressão arterial e cefaleia pulsante.

Assim como o queijo, o vinho também é um alimento com grandes concentrações de tiramina e provoca os mesmos efeitos do queijo, ou seja, aumento da pressão arterial. Roberto faz uso de selegilina, um antidepressivo que inibe a enzima monoaminoxidase, aumentando assim os níveis de serotonina e noradrenalina. Esse aumento é desejado no quadro da depressão, porém para Roberto, que já é hipertenso, essa associação foi determinante para a elevação da sua pressão arterial.

Roberto comeu dois alimentos que são capazes de produzir aumento da pressão e ainda usou uma medicação que de forma indireta também aumentou a pressão arterial, ou seja, nesse caso ocorreu o que chamamos de interação medicamentosa, de um medicamento com um alimento.



### Assimile

Alimentos ricos em tiramina + IMAO = Aumento da pressão

## Avançando na prática

### Efeito rebote da fluoxetina

#### Descrição da situação-problema

Letícia faz uso de fluoxetina desde o ano passado, quando perdeu seu pai em um acidente de carro. Ela passou por momentos difíceis e um médico amigo da família receitou esse inibidor da recaptção de serotonina para auxiliar no seu quadro de depressão.

Ela fez uso da medicação por alguns meses, e associado ao fato de se recuperar do trauma vivido, resolveu por conta própria parar de fazer uso da medicação. Após alguns dias começou a sentir fadiga, chorar sem causa aparente, apresentar ansiedade, distúrbios do humor e irritabilidade. O que está acontecendo com Letícia?

#### Resolução da situação-problema

Como resolveu suspender por conta própria a medicação, Letícia não recebeu recomendação de como fazer isso, ou seja, ela apenas parou de tomar seus comprimidos. A fluoxetina causa síndrome de abstinência, e sem o uso diário o corpo começa a sentir falta da medicação. Isso é exposto na forma desses sintomas físicos e orgânicos que chamamos de efeito rebote, ou seja, a falta da medicação agrava ainda mais os sintomas iniciais da doença.

Mas isso quer dizer que quando o paciente começa a fazer uso da fluoxetina ele deva usá-la de forma contínua para sempre? Não, a menos que o médico julgue necessário. O uso dessa medicação, principalmente quando ele decide suspendê-lo, deve ser feito de forma gradual, diminuindo a dose aos poucos até que o corpo do paciente acostume sem a substância.

Na prática médica, a essa dose gradual damos o nome de desmame do medicamento, que consiste em doses menores até que não seja mais necessária a administração diária, evitando-se assim o efeito rebote. Vale ressaltar que esse efeito e o desmame acontecem com inúmeros outros fármacos e não apenas com a fluoxetina.

## Faça valer a pena

- 1.** Medo e ansiedade são respostas normais do organismo frente a situações de ameaça, sendo considerados elementos importantes da reação de "luta ou fuga", fundamental para a sobrevivência do indivíduo. Frequentemente, a ansiedade é acompanhada por alterações fisiológicas e comportamentais similares àquelas causadas pelo medo.

Atualmente a classificação da ansiedade mais utilizada é a do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Com base nela, qual é a definição que se refere a AGAROFOBIA?

- a) Caracteriza-se por sintomas proeminentes de ansiedade, considerados como a consequência fisiológica direta de uma droga de abuso, um medicamento ou exposição a uma toxina.
- b) Caracteriza-se pela revivência de um evento extremamente traumático, acompanhada por sintomas de excitação aumentada e esquiva de estímulos associados com o trauma.
- c) Caracteriza-se por ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a um objeto ou situação específica e temida, frequentemente levando ao comportamento de esquiva.
- d) É a ansiedade ou esquiva aos locais ou situações das quais poderia ser difícil escapar ou nas quais o auxílio poderia não estar disponível, caso um ataque de pânico ou sintomas tipo pânico se desenvolvam.
- e) É representado por um período distinto no qual há o início súbito de intensa apreensão, temor ou terror, frequentemente associados com sentimentos de catástrofe iminente.

**2.** Medo e ansiedade são respostas normais do organismo frente a situações de ameaça, sendo considerados elementos importantes da reação de "luta ou fuga", fundamental para a sobrevivência do indivíduo. Frequentemente, a ansiedade é acompanhada por alterações fisiológicas e comportamentais similares àquelas causadas pelo medo.

Assinale apenas os sintomas físicos, manifestados em paciente que apresentam distúrbios da ansiedade.

- a) Sudorese.
- b) Visão turva.
- c) Enxaqueca.
- d) Fala arrastada.
- e) Humor deprimido.

**3.** O termo depressão é usado comumente para descrever uma reação humana normal diante de uma perda importante, ou ainda, pode representar um sentimento de tristeza. Na psiquiatria, a depressão consiste em um transtorno do humor e representa uma síndrome com sinais e sintomas bem definidos.

Os principais sintomas da depressão são elencados de acordo com **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, da American Psychiatric Association (DSM-IV), que postula que o paciente deverá apresentar obrigatoriamente alguns sintomas. Assinale qual dos sintomas está relacionado a esse diagnóstico.

- a) Humor deprimido.
- b) Ansiedade.
- c) Tontura.
- d) Dores de cabeça.
- e) Visão turva.

## Seção 2.2

### Farmacologia e o mecanismo do sono, os neurotransmissores e o sono

#### Diálogo aberto

Roberto é um executivo de 60 anos, da área de economia, que reside na cidade de São Paulo. Atualmente é divorciado e pai de três filhos. Por causa da separação recente e de uma crise em sua profissão, ele tem sentido dificuldade para pegar no sono à noite. Passa horas rolando na cama e não consegue desligar seus pensamentos sobre investimentos financeiros, cotação do dólar e alternativas para tentar escapar da crise financeira. Roberto decidiu procurar um médico para que pudesse obter a receita de um medicamento para dormir. Assim, ele começou a fazer uso de zolpidem, um fármaco hipnótico utilizado como indutor do sono.

Logo nos primeiros dias de tratamento com zolpidem, Roberto sentiu melhora na diminuição da latência e aumento da qualidade do sono. Um dia ele saiu para trabalhar pela manhã, e durante o trajeto até seu trabalho outro carro o fechou. Roberto não conseguiu fazer uma manobra em tempo hábil e bateu seu veículo. O que aconteceu com Roberto foi apenas um acidente ou pode ter relação com a medicação de que ele agora faz uso, o Zolpidem?

Essa e outras questões, no que diz respeito à ação dos psicofármacos no sistema nervoso central, serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item *Não pode faltar* servirá como base para você solucionar a situação-problema.

#### Não pode faltar

##### Sono

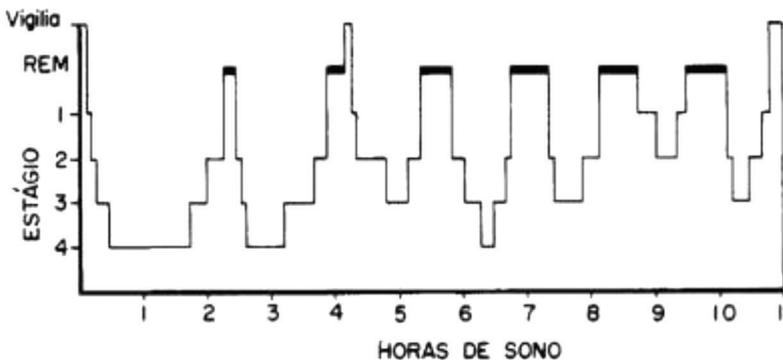
Sono é um estado comportamental complexo, cíclico e recorrente. É durante o sono que ocorre redução do nível de consciência, embora o indivíduo possa despertar por vários estímulos. Mesmo durante o sono existe atividade cerebral, que pode ser verificada por meio do exame de eletroencefalograma.

O sono é importante para diversas funções cerebrais, como aprendizado, memória, e regulação de hormônios. Devido a isso é fundamental que se tenha um sono que possua qualidade e quantidade para manter um estado de vigília durante o dia. O sono possui classificações, sendo que uma delas pode ser nomeada como sono de ondas lentas NREM (sono sem movimentos oculares), com duração de 75 a 80% de todo o período de sono. Esse é o sono restaurador e mais profundo. Geralmente é o sono das primeiras horas. O período em que se dorme é subdividido em estágios 1, 2, 3 e 4.

No período do sono, o NREM causa diminuição do tônus vascular periférico e de funções fisiológicas, como: pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura corporal.

Outra classificação é o sono REM (sono com movimentos rápidos dos olhos), também conhecido como sono paradoxal, ocupando de 20 a 25% do total do tempo de sono. Sua duração costuma variar de 5 a 30 minutos, recorrendo a cada 90 a 110 minutos, durante um período considerado ótimo de sono (em 7 a 8 horas são observados de 4 a 6 ciclos de sono REM em um indivíduo adulto). Durante essa fase ocorrem os sonhos e movimentos corporais, e há maior dificuldade de despertar por estímulos sensoriais. Nesse período, o tônus muscular está mais reduzido, o que caracteriza inibição das áreas de controle da medula espinhal, havendo um padrão de irregularidade da frequência cardíaca e respiratória, oscilações da pressão arterial e movimentos musculares irregulares que podem ocorrer apesar da inibição medular. Ainda há o movimento rápido dos olhos e uma marcante ativação eletromagnética do encéfalo identificada pelo eletroencefalograma, que mostra traçado de ondas cerebrais semelhante ao que ocorre no estado de vigília, e por isso recebe o nome de sono paradoxal.

Figura 2.2 | Arquitetura do sono



Fonte: Reimão et al. (1980, p. 223).

## Classificação

O DSM IV lista subtipos de transtornos do ritmo circadiano do sono, elencados a seguir.

### Primários ou persistentes:

Síndrome do atraso da fase do sono: transtorno que se caracteriza pelo ato de dormir e acordar tardiamente; o atraso é de cerca de duas horas além dos horários convencionais. Pessoas com essa síndrome têm dificuldade em acordar cedo, o que acarreta transtornos também em sua vida social. Nesse caso, o tratamento consiste em medidas como adicionar luz intensa no horário adequado de despertar, e na parte farmacológica, administrações de melatonina de 0,3 a 3 mg ao entardecer.

Síndrome do avanço da fase do sono: é caracterizada pelo ato de dormir e despertar precocemente. Pode ocorrer adiantamento de várias horas em relação a horários convencionais, sendo que os pacientes sentem sono no fim da tarde, despertando espontaneamente logo pela manhã. O tratamento mais simples é atrasar o horário de sono, de uma a três horas a cada dois dias, até alcançar o horário esperado.

Tipo padrão irregular: os pacientes que possuem esse transtorno com padrão irregular de sono apresentam insônia ou sonolência de grande intensidade de acordo com o horário do dia. Os cochilos ao longo do dia são comuns, e esse padrão aparece em patologias neurológicas. O tratamento consiste em um rigoroso cronograma com horários para dormir e despertar, sendo necessário preencher o horário de vigília com atividades e exercícios físicos. A incidência de luz (por uma ou duas horas) no horário de levantar ajuda a disciplinar. Melatonina também pode ser importante no tratamento, na dose de 3 mg ao entardecer.

Tipo ciclo sono-vigília diferente de 24 horas: ocorre uma maior duração do ciclo, em média de 25 horas. As reclamações podem variar de insônia a sonolência excessiva, que estão em uma sincronização anormal entre o ciclo claro/escuro das 24 horas e o ciclo-sono-vigília. A causa desse transtorno é a falta de luz, por isso pacientes mais propensos a desenvolver esse transtorno são os cegos, embora pessoas não cegas induzidas ao isolamento também podem manifestá-la. Nesse caso, algumas comorbidades, como depressão e transtornos de humor, podem estar associadas. O tratamento é feito com melatonina, na dose de 0,5 mg ao entardecer.

### Secundários ou transitórios

Transtorno do sono relacionado com a mudança de fusos horários (Jet Lag): como o próprio nome sugere, essa síndrome ocorre em pacientes que realizam diferentes viagens aéreas internacionais. Sua duração é transitória, podendo variar de 2 a 14 dias. Geralmente o quadro clínico apresenta sonolência excessiva durante o dia, além de atraso do início do sono, ou seja, insônia noturna e despertares frequentes. Essa alteração acarreta distúrbios gastrintestinais, dificuldade de evocação da memória,

concentração e coordenação prejudicadas, fraqueza, tonturas, cefaleias, fadiga e mal-estar. Nesse caso, o tratamento é evitar cochilos durante as viagens e se faz necessário também o uso de medicamentos como zolpidem em doses de 5 a 10 mg, benzodiazepínicos como lorazepam na dose de 1 mg, midazolam de 7,5 a 15 mg ou alprazolam 0,5 a 6 mg. A melatonina também pode ser empregada em dose de 3 mg via oral.

Transtorno do sono do trabalhador em turnos: esse tipo é específico para trabalhadores que mudam seu horário de trabalho de forma rápida e repentinamente. O trabalhador não se adapta a um horário e já muda novamente. Isso acarreta um risco de acidente fatal durante o trabalho, principalmente se trabalhar máquinas. Esse padrão de vida também está associado à maior chance de câncer de mama e próstata e problemas cardíacos, hipertensão, problemas gastrintestinais e reprodutivos. O tratamento consiste em uso de modafinil durante o turno noturno (horário de trabalho), sendo esse medicamento responsável por diminuir a sonolência excessiva. Além disso, recomenda-se a administração de 3 mg de melatonina.

Tipo inespecífico: todo e qualquer transtorno que não se enquadre nos citados anteriormente são classificados como tipos inespecíficos.

### Melatonina

Descoberta em 1958, a melatonina ou N-acetil-5-metoxitriptamina é um hormônio sintetizado na glândula pineal. Sua síntese ocorre conforme ilustrado a seguir.



A secreção da melatonina ocorre exclusivamente à noite, cerca de duas horas antes do horário que se costuma dormir. Seu pico de nível plasmático ocorre no decorrer da madrugada, entre 3 e 4 horas; isso pode variar de acordo com o ritmo de cada indivíduo, ou seja, é diferenciado em pessoas que trabalham à noite e dormem durante o dia.

No que concerne a sua farmacocinética, após a melatonina ser secretada distribui-se por diferentes tecidos corporais, sofrendo metabolização predominantemente no fígado. Seu principal produto do metabolismo é a 6-sulfatoximelatonina, que é excretada na urina. A luz também é um fator de controle da regulação da melatonina, e isso ocorre porque a luz tem um controle inibitório sobre a glândula pineal, glândula em que ocorre a síntese do hormônio melatonina.

A melatonina tem diversas ações sobre o nosso corpo, com destaque para as ações imunomodulatória, anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante e regulatória de ritmos biológicos. De todas essas ações a mais estudada é a regulação de ritmos biológicos, e esses estudos constataram que a produção de melatonina é maior durante o inverno em que temos noites mais longas que no verão.

Hoje a melatonina é considerada o hormônio da escuridão; é ela que fornece ao nosso organismo a informação de que é noite. Quando ela é secretada ocorre aumento da sonolência e diminuição da temperatura corporal, e o contrário também é verdadeiro, ou seja, a luz inibe a melatonina e ocorre diminuição da sonolência e aumento da temperatura corporal. Esses dados suportam a hipótese de que a melatonina está envolvida na regulação do ciclo sono-vigília.

### Melatonina e o sono

A melatonina é capaz de induzir o sono durante o dia após administração insônia. O hormônio também melhora a qualidade do sono em paciente com insônia. O mecanismo pelo qual a melatonina induz o sono é por meio da diminuição da temperatura corporal, provavelmente devido à produção de vasodilatação em vasos sanguíneos e consequente atividade nos centros do sono que se localizam no hipotálamo.

A comprovação do envolvimento da melatonina com o sono se constatou após a aprovação de fármacos agonistas de receptores MT1 e MT2 de melatonina (fármaco Ramelteon) para tratamento de pacientes com insônia. A melatonina já vem sendo empregada na clínica, isso porque em crianças portadoras de distúrbios neurológicos que causam insônia grave, ocorre melhora no padrão e na qualidade do sono. Já seu uso em idosos apenas tem sido eficaz na diminuição da latência do sono.

### Hipnóticos

Uma droga hipnótica deve produzir sonolência, bem como estimular o início e a manutenção de um estado de sono. O neurotransmissor envolvido em transtornos do sono é o GABA.

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. O receptor GABA-A contém uma região específica de ligação para os benzodiazepínicos e para outras moléculas como os barbitúricos e álcool. A ligação do GABA e de seus agonistas ao receptor GABA-A produz uma modificação estrutural com abertura dos canais de cloro, aumentando o influxo celular deste íon e gerando uma inibição e hiperpolarização de membrana celular.

Existem dois tipos de sub-receptores que fazem parte do complexo GABA-A, o sub-receptor ômega tipo 1 e ômega tipo 2. O tipo ômega 1 está relacionado com efeitos hipnóticos e cognitivos, e o sub-receptor ômega tipo 2, relacionado com cognição, psicomotricidade, efeitos ansiolíticos, limiar convulsivo, depressão respiratória, relaxamento muscular e potencialização dos efeitos do etanol. Drogas como os benzodiazepínicos e barbitúricos ligam-se inespecificamente nas subunidades ômega 1 e 2 do receptor GABA-A.

Todos os fármacos hipnóticos apresentam semelhança na indução do sono, o que os diferencia é a mudança na arquitetura do sono.



### Assimile

Uma droga hipnótica deve produzir sonolência, bem como estimular o início e a manutenção de um estado de sono.

- Zolpidem

É um agonista seletivo do receptor ômega 1, de início de ação e meia-vida curtos (2,5h), produzindo poucas alterações na arquitetura do sono. Recomenda-se o uso dessa medicação durante 7 a 10 dias, sendo que os efeitos permanecem mesmo após a interrupção de 7 dias de tratamento. Mulheres têm diminuição no metabolismo quando comparadas aos homens, o que sugere ajuste de dose.

Os efeitos indesejáveis incluem: sonolência, fadiga, irritabilidade, cefaleia e amnésia no dia seguinte. Esses efeitos estão diretamente relacionados à dose utilizada e à susceptibilidade de cada paciente. Os efeitos são acentuados quando associados a outros depressores do sistema nervoso central. O zolpidem está disponível nas vias de administração oral e sublingual.

As interações medicamentosas são observadas com o uso de indutores e inibidores do sistema citocromo P450, sendo as principais enzimas desse sistema a CYP3A4 e a CYP1A2.



### Exemplificando

O efeito hemitartarato de zolpidem é menor quando o medicamento é administrado com rifampicina (um indutor de CYP3A4). Já a administração de zolpidem com cetoconazol (200 mg, duas vezes ao dia) promove uma potente inibição da enzima CYP3A4, o que prolonga a meia-vida de eliminação do zolpidem.

- Zopiclona

A zopiclona é um agonista não seletivo do receptor ômega 1 e ômega 2. Possui tempo de meia-vida de 5,3h, sendo o único disponível para tratamento de longa duração 12 meses. Produz redução do número de despertar durante a noite, aumentando de forma geral o tempo total de sono. Seus efeitos indesejáveis incluem: sabor desagradável na boca, boca seca, sedação, tonturas, náuseas e cefaleia.

- Zaleplon

O “zaleplon” é um agonista ômega 1, de início de ação e meia-vida curtos (1h).

Esse fármaco não altera a arquitetura do sono. Atua ainda diminuindo a latência do sono. Assim como no caso do “zolpidem” podem ocorrer efeitos amnésicos e comprometimento no desempenho psicomotor, embora seja menos comum que no uso do zolpidem ou dos benzodiazepínicos. O risco de tolerância e abstinência é baixo, porém o uso de altas doses (valores duas vezes maiores que o habitual) produz insônia de rebote. A interação com álcool e outros depressores do sistema nervoso central ocorre também com o uso do “zaleplon”.

- Benzodiazepínicos

Esses fármacos são amplamente utilizados na clínica médica, tendo aplicação na indução do sono. Os benzodiazepínicos diminuem a latência na indução do sono, aumentando a duração do estado 2 do sono NREM, diminuindo a duração do sono REM e diminuindo a fase 4 do sono de ondas lentas NREM. Exemplos de fármacos: nitrazepam, midazolam, alprazolam, cloxazolam, bromazepam e diazepam.



### Pesquise mais

Esse artigo traz uma revisão completa sobre os fármacos hipnóticos utilizados hoje na clínica médica. AZEVEDO, A. P. de; ALÓE, F.; HASAN, R. Hipnóticos. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 198-208, out./dez. 2004. Disponível em: <<https://goo.gl/8yp73f>>. Acesso em: 12 set. 2016.

### Melatonina versus hipnóticos

Os fármacos hipnóticos são amplamente conhecidos como drogas que produzem sonolência e facilitam a manutenção do sono, porém esses fármacos não são capazes de imitar o sono natural, pois aumentam a quantidade de sono NREM ondas lentas.

Além disso, o aumento da dose dos hipnóticos produz coma e morte, enquanto a melatonina, mesmo em doses altas, é incapaz de promover perda da consciência, sem contar que, mesmo após a administração da melatonina, se o indivíduo fizer um esforço para ficar acordado, o efeito do fármaco será suprimido, enquanto o mesmo não pode ocorrer com os fármacos hipnóticos, que superam qualquer tentativa de ficar acordado.

Outra diferença marcante entre esses dois indutores do sono é que a melatonina não altera a arquitetura do sono, independentemente da dosagem utilizada.



### Refleta

Hipnóticos e a melatonina são alternativas para o tratamento de alguns distúrbios do sono. O médico é o profissional que vai determinar qual é o melhor tratamento para cada paciente.

### Sem medo de errar

Roberto, já com problemas suficientes para deixá-lo estressado, estava sofrendo com insônia. Ele tinha muita dificuldade em pegar no sono e manter sua qualidade durante toda a noite. Seu médico prescreveu o uso de 10mg de zolpidem todos os dias, 30 minutos antes do horário que desejasse dormir.

Roberto fez uso de zolpidem por duas semanas, e um dia saiu para trabalhar pela manhã. Durante o trajeto até seu trabalho outro carro o fechou. Roberto não conseguiu fazer uma manobra em tempo hábil e bateu seu veículo. O que aconteceu com Roberto foi apenas um acidente ou pode ter relação com a medicação de que ele agora faz uso: o zolpidem?

O uso de indutores do sono como o zolpidem pode causar diminuição de reflexos, e essa foi a possível causa de Roberto bater seu veículo. A bula da medicação orienta o paciente nesse sentido. Outra possível causa relacionada é a coordenação motora, que também apresenta alteração significativa durante o tratamento com zolpidem. Em geral se recomenda durante o uso do medicamento não realizar condução de veículos ou máquinas.

Nesse caso, Roberto retornou ao médico, que avaliando sua condição clínica reduziu a dose do zolpidem para 5mg, que se mostrou efetiva na indução do sono. O médico também orientou Roberto a não fazer uso do zolpidem mais que uma vez por noite e principalmente não utilizar a medicação próximo ao horário de despertar, a fim de evitar incidentes como o acidente de automóvel, dentre outros que a medicação é capaz de desencadear.

### Avançando na prática

#### Boa noite Cinderela

##### Descrição da situação-problema

Luana, uma jovem de 23 anos, adora sair para beber. Uma noite estava em um bar quando conhece Vinicius. Entre uma bebida e outra, saiu para ir ao banheiro, e ao voltar não percebeu alteração em sua bebida. Porém, após alguns goles começou a se

sentir sonolenta e incapaz de controlar o próprio corpo. O que está acontecendo com Luana? Esses efeitos são da bebida que ela ingeriu ou do excesso dela?

### Resolução da situação-problema

Enquanto Luana foi ao banheiro, Vinicius colocou em seu copo comprimidos de flunitrazepam, um benzodiazepínico utilizado em associação ao álcool para produzir o famoso boa noite Cinderela. Luana acordou um dia após o ocorrido sem se lembrar de nada que tinha acontecido - isso é o que chamamos de amnésia anterógrada. Esse efeito é comum após a vítima sofrer um golpe desse tipo. Amanheceu em um lugar estranho, abandonado. Caminhando, Luana foi até a avenida e pediu carona para voltar para casa, e nesse momento se deu conta de que em sua bolsa não havia documentos, dinheiro e celular. Ao se recuperar entendeu que foi vítima de um golpe e teve todos seus pertences roubados.

A associação de depressores do sistema nervoso central (como os benzodiazepínicos) com o álcool é potencialmente perigosa, pois dependendo da dose utilizada pode induzir ao coma e à morte.

### Faça valer a pena

**1.** Sono é um estado comportamental complexo, cíclico e recorrente. Durante o sono ocorre redução do nível de consciência, embora o indivíduo possa despertar por vários estímulos. Diversos medicamentos, hoje no mercado, tentam melhorar a qualidade do sono dos pacientes que possuem insônia.

Assinale qual dos neurotransmissores está ligado intimamente com o tratamento dos hipnóticos.

- a) Noradrenalina.
- b) GABA.
- c) Serotonina.
- d) Dopamina.
- e) Acetilcolina

**2.** A zopiclona é um hipnótico considerado agonista não seletivo do receptor ômega 1 e ômega 2, possui tempo de meia vida de 5,3h, é o único disponível para tratamento de longa duração (12 meses). Produz redução do número de despertar durante a noite, aumentando de forma geral o tempo total de sono.

Efeitos colaterais são eventos esperados e relatados em bula, apesar de trazerem desconforto ao paciente. Qual dos efeitos está relacionado à zopiclona?

- a) Flebite.
- b) Incontinência urinária.
- c) Alucinações.
- d) Delírios.
- e) Sabor desagradável na boca.

**3.** Hoje a melatonina é considerada o hormônio da escuridão. É ela que fornece ao nosso organismo a informação de que é noite, sendo que quando ela é secretada ocorre aumento da sonolência e diminuição da temperatura corporal, e o contrário também é verdadeiro, ou seja, a luz inibe a melatonina e ocorre diminuição da sonolência e aumento da temperatura corporal.

Em qual dos órgãos listados ocorre a metabolização da melatonina?

- a) Esôfago.
- b) Pulmão.
- c) Coração.
- d) Rim.
- e) Fígado.

## Seção 2.3

### Neuroanatomia e farmacologia da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson

#### Diálogo aberto

O Sr. Francisco tem 84 anos de idade. É pai de 6 filhos, avô de 13 netos e bisavô de 2 bisnetos. Nos últimos anos osteoporose, e há sofrido com diversas doenças, tais como: hipertensão, diabetes, glaucoma e osteoporose, e há seis anos vem se tratando também contra a doença de Parkinson.

Essa doença trouxe uma mudança significativa na vida sozinho, Sr. Francisco e de seus familiares, porque ele sempre fez todas as suas atividades sozinho, sem necessitar do auxílio dos filhos e netos, sempre caminhou pela vizinhança e cuidou do jardim da casa, mas depois do diagnóstico, a realidade é outra, e a doença vem se agravando nos últimos tempos.

Ele já não pode realizar sozinho tarefas simples como caminhar, comer e tomar banho. A doença vem progredindo rapidamente mesmo o Sr. Francisco recebendo a medicação prescrita na dose correta todos os dias. A família contratou um cuidador (enfermeiro) para auxiliar nos cuidados e medicação. O cuidador observou que nos últimos dias o Sr. Francisco vem apresentando movimentos involuntários. Os filhos marcaram uma consulta com o geriatra para saber o motivo desses movimentos.

O que será esse novo sintoma apresentado pelo Sr. Francisco? Será outra doença? Efeito de alguma medicação da qual ele já faça uso? Ou será apenas um ataque nervoso sem implicações?

Essas e outras questões que dizem respeito à ação dos psicofármacos no sistema nervoso central serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item *Não pode faltar* servirá como base para você solucionar a situação-problema.

## Não pode faltar

### Doença de Parkinson

A doença de Parkinson, foi descrita por James Parkinson em 1817, é um distúrbio degenerativo do movimento. Isso significa que o paciente vai perdendo progressivamente a capacidade de controlar seus próprios movimentos.

Os principais sintomas da doença são:

- Rigidez muscular.
- Tremor em repouso, principalmente dos membros superiores (mãos).
- Hipocinesia, que é compreendida como uma supressão dos movimentos.
- Acinesia (pobreza de movimentos).
- Bradicinesia (lentidão de movimentos).
- Desequilíbrio postural que resulta em queda.

A fala também fica comprometida em portadores da doença de Parkinson, causando a diminuição da intensidade da voz e alterações no ritmo da fala. Além disso, pode ocorrer sialorreia (saliva que escorre para fora da boca), seborreia, constipação, retenção urinária, micrografia (caracteriza-se por ser uma caligrafia com letras pequenas, havendo uma redução progressiva do tamanho à medida que a escrita progride) e distúrbios do sono.

### Classificação da doença de Parkinson

#### Parkinsonismo primário ou idiopático

Corresponde a 75% dos casos da doença; é a doença de Parkinson propriamente dita. O parkinsonismo primário pode ser dividido entre o juvenil (acomete pacientes antes dos 21 anos de idade) e o parkinsonismo de início precoce (acomete pacientes entre 21 e 40 anos de idade).

#### Parkinsonismo secundário

Ocorre devido ao uso de substâncias que bloqueiam os receptores dopaminérgicos. Exemplos: fármacos neurolépticos, tais como fenotiazínicos, butirofenonas, tioxantenos, reserpina, tetrabenazina e fármacos antivertiginosos (bloqueadores de canais de cálcio), como a flunarizina e a cinarizina.

O Parkinson induzido por fármacos pode persistir por semanas ou meses após a retirada do agente causador.

Outras possíveis causas do Parkinson secundário são:

- Intoxicações exógenas: por manganês, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, metil-feniltetrahidroperidina (MPTP), metanol, organofosforados e herbicidas (paraquat, glifosato).
- Infecções: como encefalites virais, neurocisticercose e síndrome da imunodeficiência adquirida.
- Doença vascular cerebral.
- Traumatismo cranioencefálico.
- Hidrocefalia.
- Distúrbios metabólicos: hipoparatiroidismo.

### **Parkinsonismo plus ou atípico**

Degeneração de múltiplos sistemas com sintomas como paralisia supranuclear progressiva, rigidez extrapiramidal, bradicinesia, dificuldade na marcha, paralisia bulbar e oftalmoplegia, além de demência de corpos de Lewy, caracterizada por alucinações visuais, declínio intelectual, flutuações no nível de atenção e parkinsonismo.

### **Parkinsonismo heredodegenerativo**

Condição incomum, decorrente de várias doenças como doença dos corpos de Lewy autossômica dominante, doença de Huntington, doença de Wilson, doença de Halleorden-Spatz e doença de Machado-Joseph, entre outras.

### **Fisiopatologia da doença de Parkinson**

Em 1960, Hornykiewicz demonstrou em cérebros *post mortem* de pacientes com doença de Parkinson que o neurotransmissor dopamina estava em níveis abaixo do esperado (geralmente 10%) em regiões como corpo do estriado e substância nigra.

As causas para a diminuição de tais neurônios dopaminérgicos se devem à morte desses neurônios. Porém, o motivo dessa morte ainda não foi bem elucidado, acredita-se ser de origem genética e também decorrente de fatores ambientais. No que concerne à genética, pacientes que possuem parentes de primeiro grau que tiveram doença de Parkinson, têm de duas a três vezes mais chances de desenvolver a mesma doença.

A morte de neurônios que acontece na doença de Parkinson é comum durante o envelhecimento. Entretanto, a maioria das pessoas não perde 60-80% dos neurônios, condição necessária para o aparecimento dos sinais da referida doença. O início dessa patologia ocorre próximo aos 60 anos de idade, não havendo diferenciação entre

sexos ou raças. Existem casos de desenvolvimento da doença antes dos 40 anos de idade. Nessas situações ela é denominada de parkinson de início precoce.

Por se tratar de uma doença degenerativa progressiva, na ausência de tratamento, em um período de 5 a 10 anos, o paciente passa a apresentar um estado de rigidez e acinesia debilitantes e deixa de ser capaz de cuidar de si próprio.



### Pesquise mais

Nessa revisão da literatura você pode entender melhor a relação entre o Parkinson e o envelhecimento. SOUZA, C. F. M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 718-723, 2011. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%2004/570%20revisao.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

### Tratamento da doença de Parkinson

Atualmente, nenhum dos fármacos utilizados para tratar a doença afeta a progressão da enfermidade, servindo apenas para minimizar os sintomas da doença neurodegenerativa.

O tratamento consiste em uma ação multiprofissional, incluindo nutricionistas, médicos, fisioterapeutas e psicólogos.

### Tratamento psicológico

Receber o diagnóstico da doença de Parkinson traz um trauma ao paciente e a seus familiares, e, na maioria das vezes, o diagnóstico vem associado à depressão, devido aos aspectos físicos e à rotina de um tratamento contínuo. As estatísticas demonstram que cerca de metade dos portadores da doença entram em depressão, sem contar com o fato de que pessoas que sofrem de depressão também possuem três vezes mais chances de desenvolver a doença de Parkinson, o que resulta não apenas em um sintoma da doença, mas também em uma causa.

### Tratamento farmacológico

#### Levodopa

A levodopa (L-DOPA, L-3,4-diidroxifenilalanina) é o precursor metabólico da dopamina e é o fármaco mais eficaz para o tratamento da doença. Quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida, sofrendo inativação pela enzima MAO (monoaminaoxidase). A meia-vida plasmática é curta (1-3 h) e as concentrações plasmáticas atingem níveis máximos entre 0,5 e 2h depois da administração. No cérebro, ela é convertida em dopamina por descarboxilação.

Na prática clínica, a levodopa quase sempre é administrada combinada com um inibidor periférico da dopa descarboxilase - a carbidopa ou benserazida -, isso porque se a levodopa fosse administrada isoladamente, grande parte da sua concentração seria descarboxilada pelas enzimas presentes na mucosa intestinal e em outros tecidos periféricos, ou seja, grande parte seria metabolizada sem sequer fazer efeito terapêutico, e apenas pequenas quantidades chegariam de forma inalterada ao local desejado. Além disso, a metabolização da levodopa em dopamina nos tecidos periféricos é responsável por efeitos colaterais, como náuseas.

Assim, a administração de um inibidor periférico da dopa descarboxilase aumenta significativamente a fração de levodopa administrada que não é metabolizada disponível para atravessar a barreira hematoencefálica, além de reduzir a incidência de efeitos colaterais gastrointestinais.

Outra associação amplamente utilizada na clínica médica é com inibidores da COMT (catecol-O-metil transferase), como a entacapona. Essa associação acontece principalmente ao passar do tratamento, em que as concentrações de levodopa tendem a diminuir e a efetividade da droga declina consideravelmente. Esse fato está associado ao aumento da degeneração gradual da doença que ocorre contínua e irreversivelmente. Essa estratégia tende a contrabalançar as flutuações na concentração plasmática de levodopa.

Durante o tratamento com levodopa destacamos dois efeitos colaterais: a discinesia e o efeito "liga-desliga", relatados a seguir. A discinesia caracteriza-se por movimentos involuntários dos músculos faciais e membros, acometendo a maioria dos pacientes.

Efeito "liga-desliga" é caracterizado por flutuações súbitas no estado clínico do paciente, no qual a hipocinesia e a rigidez podem subitamente piorar por um período de alguns minutos a algumas horas e, em seguida, melhorar novamente.

### **Agonistas do receptor de dopamina**

Entre os representantes dessa classe terapêutica destacamos a bromocriptina, um potente agonista dos receptores D2, que como efeito colateral produz náuseas e vômitos e fibrose peritoneal.

Outros agonistas são lisurida, pergolida, ropinirol, cabergolina e pramipexol. Têm ação mais prolongada que a dopamina, possibilitando uma menor frequência na sua administração (1 ou 2 vezes por dia), com menos tendência para causar discinesia e efeitos "liga-desliga". Entretanto, os efeitos adversos desses fármacos incluem confusão e delírios, além de distúrbios do sono.

### **Fármacos que liberam dopamina**

O principal representante dessa classe de fármacos é a amantadina, um antiviral usado para a profilaxia e o tratamento da influenza A. O mecanismo pelo qual esse

fármaco atua na doença de Parkinson ainda é obscuro, porém parece facilitar a liberação de dopamina, sendo sua indicação ainda considerada discreta por apenas ser útil no início da doença e em casos menos avançados. Seus efeitos colaterais incluem tontura, letargia, distúrbios do sono e, ocasionalmente, náuseas e vômitos.



### Assimile

Na doença de Parkinson ocorre diminuição dos níveis de dopamina em regiões específicas do sistema nervoso central. Seu tratamento consiste em aumentar os níveis desse neurotransmissor.

## Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma demência que acomete pessoas idosas, em que há uma neurodegeneração que provoca uma perda progressiva da memória, sendo que no estágio inicial ocorre apenas perda da memória recente. Já com a progressão da doença, compromete-se também a memória de longo prazo, além das funções cognitivas.

Além desses sintomas clássicos de perda de memória, também ocorrem distúrbios comportamentais, como agressividade, irritabilidade, hiperatividade e depressão, e em casos avançados podem aparecer sintomas psicóticos, como alucinações, apatia, lentificação da marcha e do discurso, dificuldade de concentração, perda de peso e insônia.

O Alzheimer, assim como a doença de Parkinson, não tem cura, e sua causa é desconhecida, o que é evidenciado em exames clínicos, sendo claramente verificada a morte de neurônios em áreas do sistema nervoso central.

### Fisiopatologia da doença de Alzheimer

Exames clínicos demonstram que durante a doença de Alzheimer ocorrem alterações biológicas nas proteínas Tau e Beta-amiloide, que por sua vez estão envolvidas na condução e troca de nutrientes dentro das células nervosas. Durante a doença muda-se a estrutura conformacional dessas proteínas, formando-se um emaranhado neurofibrilar, sendo esse o mecanismo de falência neuronal. Essa falência neuronal ocorre em regiões como hipocampo e no prosencéfalo basal. Todos esses fatores acarretam um encolhimento cerebral, sendo que a destruição neuronal acontece em diferentes neurônios, porém de forma acentuada em neurônios colinérgicos.

Ainda, fatores genéticos estão envolvidos no desenvolvimento da doença, assim como traumas na região na cabeça.



### Exemplificando

Trauma cerebral é uma das possíveis causas de etiologia da doença de Alzheimer. Como exemplo, podemos acompanhar o drama vivido por Maguila, um ex-boxeador brasileiro que durante anos teve esse esporte como profissão e hoje luta contra a doença.

### Tratamento da doença de Alzheimer

Não existe cura para a doença de Alzheimer, sendo que o tratamento farmacológico visa à melhora dos sintomas e evitar a progressão da doença, melhorando assim a qualidade de vida do paciente. Assim como na doença de Parkinson, o tratamento é composto por uma equipe multidisciplinar formada por médicos, fisioterapeutas e psicólogos, sendo que o atendimento psicológico é essencial principalmente aos familiares.

#### Inibidores da enzima colinesterase

Acetilcolina é o neurotransmissor chave envolvido na doença de Alzheimer, por sua vez sofre metabolização pelas enzimas acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE). Assim, basicamente o tratamento farmacológico consiste apenas no uso de inibidores da colinesterase (enzimas responsáveis pela metabolização da acetilcolina).

A tacrina foi o protótipo dessa classe terapêutica, muito embora ainda esteja longe de ser o tratamento ideal. O paciente deve fazer administrações diárias, de quatro doses ao dia, e seus efeitos colaterais incluem náuseas, cólicas abdominais e até hepatotoxicidade. Outros fármacos surgiram, como donepezil, rivastigmina e galantamina, e têm um tempo de meia-vida maior que garante menos administrações diárias e menor hepatotoxicidade. Os efeitos colaterais desses inibidores da colinesterase de segunda geração incluem efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e dores abdominais. Também são observados efeitos cardiovasculares, tais como oscilações da pressão arterial e arritmias. Outros efeitos podem ocorrer, como tonturas, cefaleia, agitação, insônia e câimbras.

A rivastigmina tem ação sobre AChE e BChE, o que traz a ela benefícios adicionais por atuar sobre as duas enzimas responsáveis pela metabolização da acetilcolina, sem contar que não apresenta risco de hepatotoxicidade. Esse fármaco já está disponível em forma de adesivo, o que permite ao cuidador apenas uma aplicação tópica, e a medicação é liberada controladamente sem ser necessária a cooperação do paciente.

A donepezila é um inibidor da AChE de droga de longa duração. A administração diária de 5 a 10mg é suficiente para a melhora da doença. Ocorrem interações medicamentosas significativas quando administrado concomitantemente com outros fármacos metabolizados por via citocromo P450.

A galantamina é um inibidor da AChE, sendo que a dose inicial é de 4mg até duas vezes ao dia e a dose de manutenção é de 8-12 mg duas vezes ao dia. Esse inibidor também sofre metabolização pelo sistema citocromo P450. Neste caso, também já se desenvolveu uma forma farmacêutica de liberação prolongada da galantamina, com uma dosagem flexível uma única vez ao dia.

### Outros fármacos utilizados na doença de Alzheimer

A memantina tem seu uso baseado na ação sobre o glutamato, que está diretamente associado à memória.

Os receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) estão envolvidos na transmissão de sinais nervosos em áreas do cérebro relacionadas à aprendizagem e memória. O cloridrato de memantina atua nesses receptores como antagonista, melhorando assim a transmissão dos sinais nervosos e a memória.



#### Refleta

A doença de Parkinson e a de Alzheimer são doenças neurodegenerativas que acometem principalmente os idosos. Uma abordagem psicológica deve ser feita a esses pacientes, afinal o envelhecimento já acarreta por si só experiências traumáticas com o declínio de funções.

### Sem medo de errar

O Sr. Francisco foi encaminhado ao geriatra para saber por que estava apresentando movimentos involuntários; seus familiares estavam apreensivos pensando ser outra doença decorrente da saúde debilitada.

Na consulta, o médico observou os sintomas relatados, e de fato eles estavam acontecendo repetidamente e de forma ininterrupta. Dr. Alexandre explicou o que estava acontecendo. Disse que o Sr. Francisco estava apresentando quadros de discinesia tardia induzida por levodopa (a medicação que o Sr. Francisco usa para tratamento do Parkinson).

Discinesia tardia consiste em movimentos hipercinéticos, sem propósito, repetitivos e involuntários. Esses distúrbios ocorrem, mais frequentemente, na região orofacial, e incluem movimentos de mastigação, protrusão de língua, estalido de lábios, movimentos de franzir a face e piscar de olhos. Os distúrbios hipercinéticos podem também atingir o pescoço, os membros e/ou o tronco. Também podem se desenvolver sintomas axiais de movimentos pélvicos para frente e para trás, ou movimentos rotatórios descontínuos dos quadris. Às vezes, os músculos da respiração também podem ser atingidos, causando risco à vida.

É um distúrbio do movimento comum em pacientes que fazem uso prolongado de drogas agonistas de dopamina, como é o caso da levodopa, que atua como precursor da síntese de dopamina. Essa síndrome acomete os pacientes geralmente após 2 ou 6 anos de tratamento com levodopa, dependendo do estágio em que estava a doença no início do tratamento.

Infelizmente é uma condição comum a esses pacientes, que agora, além do Parkinson, devem conviver com esses distúrbios; para sua reversão basta diminuir a dose da levodopa, mas isso implica agravamento da doença de Parkinson, ou seja, ajustar a dose pode agravar a doença, mas permanecer com a dose traz esses efeitos motores exacerbados.

## Avançando na prática

### Tempo de uso do adesivo de rivastigina

#### Descrição da situação-problema

Dona Geralda, uma cativante senhora, é portadora da doença de Alzheimer, e a filha Mariana é quem cuida de sua saúde.

A doença já passou por vários estágios. No início foi prescrito Donepezila, de que ela fez uso durante anos na dosagem de 10mg diários. Porém, com o agravamento de diversas doenças, cardíacas e respiratórias, chegou ao ponto de Dona Geralda fazer uso diário de 12 comprimidos.

Todos esses fatores estavam acarretando dores de estômago e risco aumentado de interações medicamentosas. Foi quando o médico sugeriu a Mariana o uso de rivastigmina, outra medicação também para o tratamento da doença de Alzheimer, porém administrada por via tópica, o que iria diminuir o uso de medicamentos via oral.

Dona Geralda começou a fazer uso da medicação via tópica, porém Mariana não compreendeu ao certo como utilizar esse adesivo. Ela se lembrou de que, alguns anos atrás, ela mesma fez uso de adesivo de anticoncepcional, e decidiu usar em sua mãe da mesma forma, ou seja, 1 adesivo a cada 7 dias. Após algumas semanas, Mariana notou que o Alzheimer de Dona Geralda estava piorando progressivamente.

Será que essa piora no quadro clínico tem a ver com a troca da medicação e a via de administração?

### Resolução da situação-problema

Primeiramente, a troca da medicação pode sim acarretar melhora ou piora da doença, mas, nesse caso, o médico sugeriu uma dose equivalente da medicação anterior, ou seja, a troca da medicação não seria capaz de desenvolver uma piora acentuada no quadro de Dona Geralda.

O que realmente ocasionou a piora no quadro clínico foi o fato de que os adesivos de rivastigmina devem ser trocados diariamente, e não semanalmente, como é o caso dos anticoncepcionais. Ele deve ser colado na pele em regiões como parte superior do braço direito ou esquerdo, lado direito ou esquerdo do peito, costas do lado superior direito ou esquerdo e costas voltando-se para o lado inferior direito ou esquerdo, e precisa ser trocado a cada 24 horas.

### Faça valer a pena

**1.** A doença de Parkinson foi descrita pela primeira vez por James Parkinson, em 1817, como um distúrbio degenerativo do movimento; isso significa que o paciente vai perdendo progressivamente a capacidade de controlar seus próprios movimentos.

Assinale a alternativa que contenha alguns dos sintomas da doença de Parkinson.

- a) Somente rigidez muscular.
- b) Somente depressão.
- c) Somente perda de memória.
- d) Somente bradicinesia.
- e) Bradicinesia e rigidez muscular.

**2.** Doença de Alzheimer é uma demência que acomete pessoas idosas, em que ocorre uma neurodegeneração que provoca perda progressiva da memória. No estágio inicial ocorre apenas perda da memória recente, e com a progressão da doença ela compromete também a memória de longo prazo, além de funções cognitivas.

Assinale somente a alternativa que contenha um fármaco utilizado no tratamento do Alzheimer.

- a) Levodopa.
- b) Carbidoa.
- c) Rivastigmina.

- d) Entacapona.
- e) Furosemida.

**3.** A acetilcolina, o neurotransmissor chave envolvido na doença de Alzheimer, sofre metabolização pelas enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). Basicamente, o tratamento farmacológico da doença de Alzheimer consiste apenas no uso de inibidores da colinesterase.

Qual dos fármacos disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer atua tanto na enzima acetilcolinesterase quanto na butirilcolinesterase?

- a) Donepezila.
- b) Amantadina.
- c) Galantamina.
- d) Rivastigmina.
- e) Levodopa.



# Referências

AZEVEDO, A. P.; ALOE, F.; HASAN, R. Hipnóticos. **Revista Neurociências**, v. 12, n. 4, out./dez. 2004.

BARBOSA, E. R.; SALLEM, F. A. S. Doença de Parkinson: diagnóstico. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 158-165, jul./set. 2005.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

EXELON PATCH: adesivos. Responsável técnico: Flavia Regina Pegorer. São Paulo: Novartis Biociências, 2016. Bula de remédio. Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/2963.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2016.

CLORIDRATO DE MEMANTINA: comprimidos. Responsável técnico: Alexandre Tachibana Pinheiro. São Paulo: Apsen Farmacêutica, 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3451262014&pIdAnexo=2040359](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3451262014&pIdAnexo=2040359)>. Acesso em: 19 nov. 2016.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LIMA, D. A. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, ano 7, p. 78-87, jan./jun. 2008.

NETO, J. A. S.; CASTRO, B. F. Melatonina, ritmos biológicos e sono: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira Neurologia**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 5-11, jan./mar. 2008.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

REIMÃO, R.; LEFÈVRE A. B. Distúrbios do sono na infância. **Revista Pediatria**, São Paulo, v. 2, p. 222-229, 1980.

ROCHA, M. S. G. et al. Discinesias induzidas por levodopa em 176 pacientes com doença de Parkinson. **Arquivos Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 737-742, 1995.

SANTOS, L. C. et al. Transtornos do ciclo sono-vigília/circadiano: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 7, n. 2, p. 38-43, jun./ago. 2014.

SOUZA, C. F. M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 718-723, 2011. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2011/RN1904/revisao%2019%2004/570%20revisao.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

STAHL, S. M. Ampliadores Cognitivos. In: \_\_\_\_\_. **Psicofarmacologia**: base neurocientífica e aplicações práticas. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

STEIDL, E. M. dos S.; ZIEGLER, J. R.; FERREIRA, F. V. Doença de Parkinson: revisão bibliografia. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 115-129, 2007.

HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM: comprimidos. Responsável técnico: Andreia Cavalcante Silva. Anápolis: Laboratório Teuto Brasileiro, 2016.

# Interações entre farmacologia do sistema nervoso central e a psicofarmacologia

### Convite ao estudo

Nas unidades anteriores, estudamos a ação de diferentes neurotransmissores, como ocorre de maneira geral a neurotransmissão no sistema nervoso central, quais são as principais vias de administração, as bases neuronais para doenças como depressão, ansiedade, Parkinson e Alzheimer, assim como seus respectivos tratamentos, e os principais indutores do sono.

Nesta unidade de ensino denominada Interações entre farmacologia do sistema nervoso central e a psicofarmacologia, vamos conhecer e entender os analgésicos de ação central, ou seja, analgésicos que atuam no sistema nervoso central, a sua relação com a dependência química e física, assim como as principais interações medicamentosas. Estudaremos também como reverter os sintomas de intoxicação causados por essas substâncias.

Em seguida, vamos aprender sobre a epilepsia e as bases neuronais envolvidas nessa patologia, além dos principais fármacos usados na atualidade para tratamento dessa doença incapacitante.

Seguindo pela unidade, vamos compreender a fisiologia da esquizofrenia, os neurotransmissores envolvidos e os antipsicóticos, ou seja, os fármacos usados para tratar a esquizofrenia.

Ao final desta unidade, você vai aumentar o seu conhecimento a respeito do número de fármacos que conhece e seus respectivos mecanismos de ação, indicação terapêutica, principais reações adversas e interações medicamentosas, tanto com outros medicamentos, como com alimentos.

Para facilitar sua compreensão durante esta unidade ensino, vamos usar como exemplo a situação-problema vivida por Alexandre, um professor universitário de 46 anos, que reside na cidade de São Paulo, e que recentemente recebeu o diagnóstico de câncer de estômago. A notícia sobre a doença mudou sua rotina e Alexandre começou a fazer uso de diversos medicamentos; na última consulta, o médico de Alexandre suspendeu o uso da codeína e passou a receitar morfina devido a dores intensas. Mas Alexandre acidentalmente utilizou os dois opioides de uma só vez e sentiu gravemente os sintomas da intoxicação por esses medicamentos. Você acredita que será possível reverter os sinais e sintomas dessa intoxicação? Vamos compreender ao longo desta unidade as implicações referentes a esse quadro clínico. Em cada seção desta unidade você vai acompanhar o caso de Alexandre, e com o auxílio de materiais pedagógicos que lhe são oferecidos, você entenderá o que acontece com esse professor e como ajudá-lo nessa situação.

## Seção 3.1

### Drogas analgésicas de ação central

#### Diálogo aberto

Alexandre, um professor universitário de 46 anos, descobriu há um ano que está com câncer de estômago, e isso trouxe grande temor a ele e a todos ao seu redor. Alexandre vem se tratando com quimioterapia e antineoplásicos, porém todo esse tratamento não tem sido muito eficaz, e o câncer vem progredindo. Na última semana, ele recebeu a notícia de que o câncer estava em fase de metástase para o esôfago e sofreu internações constantes. Como protocolo de medicação, vem fazendo uso de analgésico opioide para aliviar as dores intensas.

Antes do agravamento da doença, Alexandre fazia uso apenas de codeína para tratamento da dor; contudo, após o agravamento, o seu médico prescreveu morfina, o mais potente dos opioides, utilizado em casos de dores severas.

Alexandre faz uso de inúmeros medicamentos para combater a doença, e nessa quarta-feira fez uso habitual da morfina e da codeína em conjunto, porém a codeína já estava suspensa pelo médico, que achou melhor substituí-la pela morfina. Alexandre não atentou a esse fato e fez uso dos dois analgésicos opioides, e como resultado teve uma associação dos efeitos da dupla medicação e sintomas de intoxicação, apresentando dificuldade de respiração e diminuição dos batimentos cardíacos. A esposa de Alexandre o levou urgentemente ao hospital, onde todo suporte necessário em caso de intoxicação foi realizado, mas será possível reverter esse quadro de intoxicação por opioides?

Essa e outras questões, no que diz respeito à ação dos analgésicos no sistema nervoso central, serão abordadas no decorrer da unidade, e todo o conteúdo que está no item *Não pode faltar* servirá como base para você solucionar a situação-problema.

## Não pode faltar

### Dor

Dor é considerada uma sensação que incomoda, pois é uma resposta decorrente de um evento desfavorável. Ao mesmo tempo, a dor é um mecanismo protetor, pois alerta o indivíduo para uma lesão iminente ou real dos tecidos. Esse fato induz o organismo a dar respostas e reflexos que visam manter o dano tecidual controlado ou até mesmo evitá-lo.

A dor pode ser classificada em:

- 1- Dor rápida: sentida dentro de 0,1 segundo após o estímulo doloroso.
- 2- Dor lenta: sentida após 1 segundo ou mais.

### Tipos de dor

**Dor neuropática:** a dor neuropática é aquela causada ou iniciada por uma lesão primária ou por disfunção do sistema nervoso central, ou ainda por parte do sistema nervoso periférico. A dor do membro fantasma, quando acontece a amputação de um braço ou uma perna, é um exemplo desse tipo de dor.

**Dor aguda:** a dor aguda é a dor que traz uma resposta orgânica protetora para o nosso corpo. Quando essa dor se mantém por algum tempo ou ocorre de forma repetida, ela deixa de apresentar vantagens de autodefesa, e passa a trazer dano e sofrimento; dessa forma, ela é classificada como uma **dor crônica**.

**Dor nociceptiva:** a dor nociceptiva é a dor que ocorre pela estimulação dos nociceptores (receptores da dor que possuem terminações sensoriais em tecidos periféricos). Nesse processo, ocorre ativação contínua das vias centrais relacionadas: via ascendente e descendente da dor. Diversos fatores podem estimular esses receptores, tais como estímulos químicos, mecânicos (sensíveis aos estímulos mecânicos intensos) e térmicos (acima de 45°C). Quando os nociceptores são ativados, ocorre a liberação de diversos mediadores químicos, como a bradicinina, histamina e serotonina; os fármacos opióides, acetilcolina e outros.

As fibras que conduzem esses estímulos dolorosos até a medula espinhal (corno dorsal da medula) são as fibras C que são não mielinizadas (ou seja, sem bainha de mielina), que por sua vez transmitem os estímulos em baixa velocidade de condução (< 1 m/s). As outras fibras são as mielinizadas finas (A $\delta$ ), que conduzem o impulso de dor muito rapidamente. Dentre os receptores opióides temos os receptores  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) e  $\delta$  ( $\delta$ ). Eles diferem entre si por diferentes afinidades aos ligantes opióides endógenos e também às drogas opióides exógenas, conforme listamos a seguir.

- Encefalina é seletiva para receptores tipo  $\delta$  (delta);
- Dinorfina apresenta seletividade para receptores  $\kappa$  (kappa);
- Endorfina tem alta afinidade para receptores  $\mu$  (mi).

**Dor psicogênica:** a dor psicogênica está relacionada a fatores psicológicos, como é o caso que ocorre na depressão e na ansiedade generalizada.



### Pesquise mais

No artigo indicado, encontramos uma revisão sobre dor. Leia e pesquise mais sobre as definições de dor para entender a respeito das variedades de sinais que podem acontecer quando seu organismo reage a um estímulo doloroso.

Disponível em: <<http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/830>>. Acesso em: 19 dez. 2016.

### Analgésicos opióides

A seguir, listamos algumas das indicações clínicas dos analgésicos:

- Dor no pré e pós-operatório;
- Condições dolorosas como cefaleia, dismenorreia;
- Trabalho de parto;
- Traumas em geral;
- Queimaduras;
- Doença terminal, especialmente nos cânceres metastáticos;
- Dor neuropática.

Em doses acima do recomendado, o uso de opióides pode desenvolver efeitos toxicológicos como: depressão respiratória, depressão do reflexo da tosse por ação direta, efeitos nauseantes e eméticos, bradicardia e hipotensão devido à vasodilatação, constipação devido à diminuição da motilidade intestinal.

### Agonistas opióides

São fármacos que atuam como agonistas de receptores opioides, como: morfina, hidromorfina, oximorfina, metadona, codeína, fentanila, hidrocodona e até mesmo a heroína.

## Opioides e opiáceos

A morfina é um princípio ativo amplamente utilizado na clínica médica. Ela é extraída da *Papaver somniferum*, uma planta conhecida popularmente como papoula-do-orientes. Do suco extraído da planta obtêm-se várias substâncias, porém as mais conhecidas são: a morfina e a codeína. Essas substâncias apresentam a principal característica de ser depressoras do sistema nervoso central, ou seja, fazer com que o cérebro funcione mais devagar.

A heroína também pode ser obtida a partir de uma modificação química na molécula da morfina, o que faz da heroína uma droga semissintética; todas as substâncias derivadas do ópio são denominadas de opiáceos.

O termo opioide é referente às substâncias produzidas em laboratório, que, no entanto, imitam a ação dos opiáceos – como exemplo de opioides temos a metadona. Os fármacos derivados do ópio produzem síndrome de abstinência se retirados de forma abrupta, e os principais sintomas são: náuseas, vômitos, diarreia, câimbras musculares, cólicas intestinais, lacrimejamento, corrimento nasal, dentre outros, os quais podem perdurar por até 12 dias.

Outro fator importante no uso dessas substâncias é a tolerância, ou seja, o indivíduo usuário tende a usar doses cada vez maiores para que possa sentir seus efeitos. Esses fatores de tolerância e dependência química fazem com que os médicos relutem a prescrever tais medicações. Atualmente, sua indicação é apenas para pacientes em estados terminais de câncer, em que as dores são consideradas horríveis e não se controlam com outros analgésicos.

Todos esses opioides também de forma indireta induzem ao sono, e essa depressão generalizada do sistema nervoso central é responsável por causar depressão respiratória e todas as complicações decorrentes do uso dessas substâncias.

### Codeína

A codeína, além da ação já conhecida sobre o sistema nervoso central e a indução da analgesia, também atua na diminuição da tosse, ou seja, atua como antitussígeno.

Após sua absorção, a codeína sofre metabolização no fígado e possui meia-vida plasmática de 2 a 4 horas. A excreção ocorre predominantemente na urina, uma parte da codeína administrada é convertida em morfina pela ação da enzima do citocromo P450.

### Reações adversas

Sensação de enjoo, sedação, náuseas, vômitos, sonolência, embotamento, letargia, ansiedade, disforia e, nos casos de aumento de dose, a ocorrência de constipação, são efeitos comuns e bastante desconfortantes. Indubitavelmente, a depressão respiratória

e cardiovascular é o mais importante desses efeitos, por suas complicações que podem levar à morte.

Nos casos de superdosagem, para se evitar a depressão cardiovascular e respiratória se faz necessário o uso de um antagonista de receptores opioides, como a Naloxona.

### Interação medicamentosa

O uso com outros analgésicos narcóticos ou com antipsicóticos, ansiolíticos ou qualquer outro depressor do sistema nervoso central (inclusive o álcool) pode potencializar a depressão do sistema nervoso central.

### **Outros analgésicos de ação central**

Tramadol é considerado um fármaco análogo da codeína, tendo ação fraca sobre o agonista opioide, sendo também um metabólito do antidepressivos da Trazodona. Ultimamente o Tramadol é utilizado para dor leve e moderada em pós-operatório. Tem grande absorção por via oral, atravessando a barreira hematoencefálica e placentária; pequenas quantidades desse fármaco já foram encontradas até no leite materno. O tempo de meia-vida do Tramadol é de aproximadamente 6 horas.

Antidepressivos tricíclicos como a imipramina e a amitriptilina também são utilizados nos quadros da dor neuropática. Isso se deve ao fato da noradrenalina também estar relacionada com os mecanismos da dor.

Antiepiléticos como a carbamazepina e gabapentina são algumas vezes eficazes na dor neuropática.

Fentanil e Sulfentanil têm ação semelhante à morfina, mas com duração menor; sua indicação clínica acontece em processos de anestesia e a administração é feita por via intratecal.

Diamorfina (heroína) é derivada da morfina. Embora os efeitos de ambas sejam indistinguíveis, a diamorfina a morfina, contudo apresenta maior lipossolubilidade, o que faz com que atravesse a barreira hematoencefálica mais rapidamente que a morfina, possibilitando uma menor administração de doses via oral. Seu tempo de meia-vida é de apenas duas horas – bem menor que da morfina. Seu uso clínico é restrito a alguns países, como Reino Unido, sendo que, na maioria dos países, seu uso foi banido, por causa do pouco tempo de eficácia da substância; prefere-se, então, o uso da morfina.

Metadona é semelhante à morfina, porém com tempo de duração de ação maior – cerca de 24 horas. Ela é amplamente usada como o fármaco de escolha para tratar a dependência à morfina e heroína.

Oxicodona é um opioide similar à heroína, e em dose usual aumenta os níveis do neurotransmissor dopamina, que está relacionado ao quadro de dependência

química por trazer ao usuário sensações de prazer e bem-estar – fazendo com que essa droga seja amplamente procurada e utilizada. O Oxycontin é um fármaco que tem a oxiconona como princípio ativo e é o mais utilizado por dependentes dessa substância por se tratar de uma forma farmacêutica de liberação prolongada. Esses fármacos, quando retirados abruptamente, podem provocar síndrome de abstinência, que nesse caso é caracterizada por agitação, sonolência, sudorese, arrepios, mialgias, midríase, ansiedade, irritabilidade, dores nas articulações, insônia e vômitos, anorexia e aumento da frequência respiratória e cardíaca.

Quando da superdosagem, podem ocorrer depressão respiratória, coma, fraqueza muscular, pele fria e úmida, bradicardia, hipotensão arterial e morte.



### Exemplificando

Dr. House é uma série americana que relata o dia a dia de um médico super competente, contudo, viciado em oxiconona (Vicodin ou Oxycontin), um potente analgésico de ação central usado pelo médico para controlar as dores em sua perna.

### Antagonista de opiáceos

O protótipo da classe farmacológica foi a Nalorfina, com estrutura química semelhante à morfina. O grande problema encontrado é que em doses baixas a Nalorfina funciona como antagonista de receptores opioides; contudo, em doses maiores, ela funciona como droga analgésica e imita o efeito da morfina, o que garantiu a ela pouco uso clínico.

A Naloxona foi desenvolvida logo depois da Nalorfina e teve grande aceitação até os dias de hoje, sendo um fármaco capaz de reverter os efeitos da morfina. Seu principal uso é no tratamento da depressão respiratória causada por doses excessivas de morfina. Sua via de administração de escolha é a intravenosa; ela sofre metabolização no fígado e tem de 2 a 4 horas de meia-vida.

A Naltrexona é outro antagonista de receptores opioides, e leva vantagem sobre a Naloxona por ter duração de ação maior e uma meia-vida de aproximadamente 10 horas.



### Assimile

Para reversão dos sintomas da superdosagem de agonistas opioides, como oxicodona, morfina e codeína, os fármacos de escolha são a Naloxona e Naltrexona.

### Sem medo de errar

Vimos no início da nossa aula que Alexandre, um professor universitário, vem enfrentando o câncer de estômago, diagnosticado recentemente. Não tem sido fácil, mas Alexandre está lutando para viver, e parte dessa luta consiste em realizar o tratamento correto, tomando toda medicação prescrita em horários definidos, cujo intuito é a cura dessa doença.

Anteriormente, Alexandre fazia uso de um analgésico opioide, a codeína, e tinha suas dores controladas, mas após a notícia de que teve metástase para o esôfago e principalmente após diversas internações que debilitaram ainda mais a sua saúde, seu médico decidiu por substituir a codeína pela morfina, visando uma melhora no controle da dor.

Porém, Alexandre se confundiu e tomou as duas medicações (codeína e morfina), e o resultado foi uma intoxicação por opioide. Será possível reverter os sintomas cardíacos e respiratórios evidenciados em Alexandre?

Alexandre chegou ao hospital apresentando depressão respiratória e cardíaca de leve a moderada, mas como sua condição de saúde exige cautela, toda complicação por mais simples que seja só agrava seu quadro. Os médicos correram para reverter o quadro clínico e medidas foram tomadas para isso, sendo que uma delas foi a administração de Naloxona.

Naloxona é um antagonista de receptores opioides, sendo capaz de impedir a ação dos opioides já administrados – no caso, a codeína e a morfina. A Naloxona vai competir com a morfina e a codeína para se ligar no mesmo receptor opioide; essa medida é essencial e imprescindível para reverter a depressão respiratória e cardíaca. Comercialmente, a Naloxona existe em forma farmacêutica de ampola de 1ml em concentrações de 0,4mg/1ml. A via de administração mais eficaz em termos de velocidade de reversão dos sintomas é a intravenosa.

## Avançando na prática

### Dor do membro fantasma

#### Descrição da situação-problema

Bianca sofreu um acidente de trânsito em uma famosa rodovia de São Paulo. Infelizmente, ela foi a única sobrevivente do acidente de automóvel, no qual havia mais três pessoas envolvidas. Para que Bianca pudesse sobreviver, os médicos tiveram que amputar sua perna direita, porém Bianca vem sofrendo com a dor do membro fantasma.

#### Resolução da situação-problema

Essa é uma situação comum em pacientes recém-amputados, os quais relatam que sentem dores, pontadas e formigamento no membro amputado. O caso é mais comum em membros superiores como braços e mãos, assim como em membros inferiores como pernas e pés.

Dor fantasma é uma dor neuropática e crônica. Porém, cada paciente deve ser tratado individualmente, pois apresenta percepções distintas. Essa sensação de que o membro amputado ainda está ali ocorre devido às mensagens que nosso cérebro continua enviando ao membro já inexistente. Essa adaptação neural demora um pouco para ocorrer e durante esse período o paciente sofre com essa angústia.

Existe algum tratamento farmacológico para auxiliar Bianca nesse momento difícil ou ela deve esperar que seu cérebro compreenda que sua perna direita não existe mais? Sim, hoje na terapêutica existem fármacos que podem auxiliar no tratamento da dor no membro fantasma, isso inclui opioides como a morfina e a quetamina que se mostram eficazes nessa patologia. Não há dúvidas de que nesse caso não seria apenas útil um tratamento farmacológico, mas sessões de fisioterapia são essenciais para o tratamento, e um acompanhamento psicológico também é fundamental para a orientação das sensações, consciência das limitações e readequação do estilo de vida.



#### Refleta

Analgésicos opioides tratam todos os tipos de dor? Eles servem para aliviar a dor em todos os momentos? Os opioides são mais eficientes no tratamento da dor nociceptiva do que na dor neuropática? Pense sobre isso.

### Faça valer a pena

**1.** Para reversão dos efeitos dos agonistas opioides como a codeína, heroína e morfina, temos os fármacos que são antagonistas de receptores opioides, ou seja, aqueles que se ligam ao receptor e não desencadeiam efeito farmacológico, impedindo a ação dos agonistas.

A Naltrexona é um antagonista de receptores opioides e apresenta vantagem em relação à Naloxona. Assinale qual seria essa vantagem.

- a) Menor absorção.
- b) Tempo de ação e meia-vida.
- c) Biotransformação.
- d) Farmacocinética.
- e) Farmacodinâmica.

**2.** Diamorfina (heroína) é derivada da morfina. Embora os efeitos de ambas sejam indistinguíveis, a diamorfina apresenta uma maior lipossolubilidade que faz com que ela atravesse a barreira hematoencefálica mais rapidamente que a morfina e possibilita uma menor administração de doses via oral. Seu tempo de meia-vida é bem menor que da morfina: apenas 2 horas. Seu uso clínico é restrito a alguns países, como Reino Unido, e na maior parte do mundo seu uso foi banido.

Qual dos agonistas de receptor opioide a seguir é utilizado no tratamento da dependência química por heroína?

- a) Metadona.
- b) Tramadol.
- c) Naloxona.
- d) Naltrexona.
- e) Diamorfina.

**3.** O Tramadol é utilizado para dor leve e moderada em pós-operatório. Tem grande absorção por via oral e atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária; pequenas quantidades desse fármaco já foram encontradas até no leite materno. O tempo de meia-vida do Tramadol é de aproximadamente 6 horas.

O Tramadol, um analgésico opioide, é também análogo a qual dos fármacos listados a seguir?

- a) Naltrexona.
- b) Anfetamina.
- c) Codeína.
- d) Morfina.
- e) Heroína.

## Seção 3.2

### Fisiologia da epilepsia e drogas anticonvulsivantes

#### Diálogo aberto

Alexandre, um professor universitário, tem uma filha chamada Letícia. Ela mora com a mãe, e como não tem muito tempo para ficar com o pai, nas férias de julho, Letícia foi para o Rio de Janeiro ficar com ele.

Letícia, em uma tarde, fez uso acidental de comprimidos de fenobarbital que estavam na casa de seu pai. A medicação havia sido esquecida pela tia de Alexandre que trata de convulsões, e sem saber do que se tratava, Letícia pegou o frasco de remédios e ingeriu os comprimidos que restavam. Após a ingestão acidental e percepção dos riscos, o pai ligou para o Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX), relatando o ocorrido. O atendente orientou o pai a levar Letícia imediatamente ao pronto-socorro. Chegando à unidade de atendimento, três horas após a ingestão acidental, Letícia estava sonolenta, com pouca resposta aos comandos, dificuldade de fala e perda de reflexos.

Como se sabe, o fenobarbital é um medicamento anticonvulsivante usado em doses maiores para induzir convulsões. Os médicos examinaram Letícia e fizeram vários exames de urgência, como: aferição da pressão, medida de frequência cardíaca, nível de oxigenação e frequência de respiração. Sabendo que o fenobarbital é uma droga ácida e eliminar o fármaco é uma medida de controle dos seus efeitos prejudiciais ao organismo de Letícia, qual medida pode ser tomada visando a eliminação da maior quantidade possível do fenobarbital?

Essas e outras situações comuns apresentadas durante o uso de anticonvulsivantes servirão como base para você entender o conteúdo abordado durante a aula, na webaula e nas leituras sugeridas, e também para solucionar a situação-problema enfrentada pela filha de Alexandre.

Preparado? Então vamos começar. Bons estudos!

## Não pode faltar

A epilepsia é o segundo distúrbio neurológico mais comum no mundo, perdendo apenas para o acidente vascular cerebral. Essa doença é recorrente e, na maioria das vezes, controlada com o uso de fármacos; no entanto, em alguns casos, a epilepsia pode não ter controle.

O paciente que sofre de epilepsia tem crises convulsivas repetidamente, as quais ocorrem devido a uma ativação anormal de estruturas do sistema nervoso central. Sendo assim, dependendo do grupo de neurônios que são ativados, a crise epiléptica pode envolver sintomas motores, sensoriais, autônomos e/ou psíquicos.

A origem dessas crises não está bem definida, mas alguns fatores podem desencadeá-las, como:

- febre alta;
- infecções no cérebro: malária, meningite, sífilis, tétano, toxoplasmose;
- distúrbios metabólicos: níveis altos de açúcar ou sódio no sangue; níveis baixos de açúcar, cálcio, magnésio ou sódio no sangue; insuficiência renal ou hepática;
- exposição a drogas ou substâncias tóxicas: álcool em grandes quantidades, amfetamina, cloroquina, overdose de cocaína, chumbo e estricnina;
- oxigenação insuficiente do cérebro: intoxicação por monóxido de carbono, fluxo sanguíneo inadequado, sufocação e afogamento parcial, acidente vascular cerebral, tumor cerebral, hemorragia intracraniana e traumatismo cranioencefálico;
- abstinência após a utilização excessiva de álcool, medicamentos para dormir e tranquilizantes;
- reações adversas a medicamentos: clorpromazina, fenitoina e teofilina;
- outras causas: eclampsia e lúpus eritematoso.

### Fisiologia da epilepsia

A epilepsia está associada à descarga de alta frequência de um grupo de neurônios cerebrais, que pode ser iniciada em uma área e se espalhar a outras áreas no cérebro. Seus sintomas dependem da região atingida, como o envolvimento do córtex motor, causando convulsões, ou do hipotálamo, levando à perda da consciência. No que concerne aos neurotransmissores envolvidos, observa-se um aumento de neurônios excitatórios como glutamato e diminuição de neurotransmissores como GABA.

## Tipos da epilepsia

### **Ataques parciais**

Os ataques parciais ocorrem em uma determinada área e permanecem localizados; os sintomas variam de acordo com a região afetada e os principais sintomas são: contração muscular, experiências sensoriais anormais.

Nos ataques parciais complexos pode ocorrer perda da consciência. É conhecido que um foco epilético no córtex motor resulta em ataques, algumas vezes chamados de “epilepsia jacksoniana”, consistindo em espasmos repetitivos que podem ocorrer por aproximadamente dois minutos. Esse tipo de ataque parcial complexo está entre os mais comuns observados.

### **Ataques generalizados**

Os ataques generalizados envolvem todo o cérebro e, geralmente, ocorre perda da consciência. Temos, assim, duas importantes categorias:

- Tônico clônico (grande mal): nessa crise, ocorre contração muscular forte, a respiração cessa, pode ocorrer defecação, micção e salivação. Sua duração é de aproximadamente 4 minutos.

- Ataque de ausência (pequeno mal): geralmente ocorre em crianças, são menos intensos, mas podem acontecer várias vezes em um mesmo dia. Nesse caso pode não ocorrer distúrbio motor.

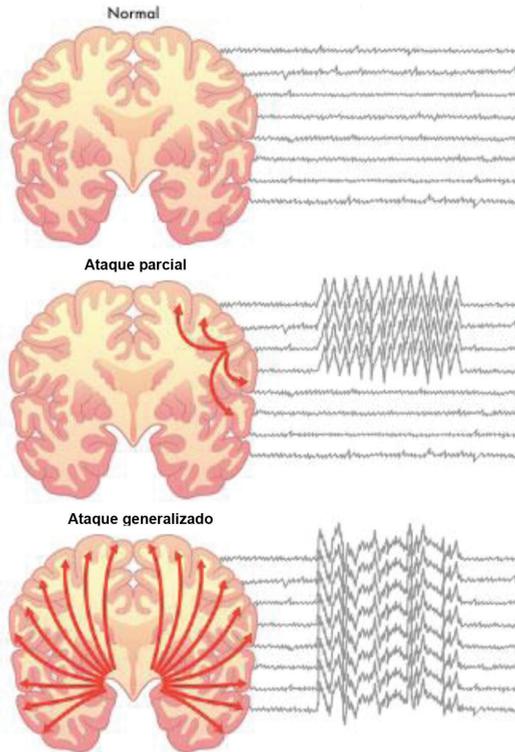


### **Refleta**

A descarga epilética repetida pode causar morte neuronal (excitotoxicidade). Por isso, a intervenção do fármaco certo no momento correto é fundamental para a manutenção da vida!

A seguir, temos a imagem de um eletroencefalográfico (EEG) na epilepsia e em uma situação normal, ou seja, sem a crise de epilepsia.

Figura 4.1 | Imagem do eletroencefalográfico (EEG) em diferentes situações com ataques de epilepsia



Fonte: <<http://www.desimd.com/health-education/nervous-system-disorders/epilepsy-a-neurological-disorder>>. Acesso em: 23 fev. 2017.

### Mecanismo de ação dos fármacos antiepilépticos

São três os principais mecanismos que parecem ser importantes na ação dos fármacos antiepilépticos:

- **Potencialização da ação do GABA**

Como durante a crise de epilepsia ocorre ativação de diferentes neurotransmissores, o GABA, sendo o neurotransmissor inibitório, faz com que essa ativação diminua e haja um controle das crises.

Fenobarbital, um benzodiazepínico utilizado como antiepiléptico desde 1912, tem como mecanismo de ação a potencialização da ação do GABA, facilitando assim a abertura dos canais de cloreto, que produzem inibição da célula.

A medicação primidona foi durante muito tempo utilizada no tratamento das crises convulsivas por ser metabolizada a fenobarbital. Sua indicação e seus efeitos são

semelhantes à fenitoína, sendo essa substância a preferida, por não causar sedação. É bem absorvido e cerca de 50% do fármaco no sangue está ligado à albumina; sua eliminação ocorre lentamente.

O fenobarbital é um importante indutor enzimático. Sendo assim, diminui a concentração plasmática de outros fármacos, tais como: contraceptivos orais, warfarina, antidepressivos, entre outros. Seu principal efeito colateral consiste em sedação, porém outros também são observados, como anemia megaloblástica (semelhante à causada pela fenitoína), reações brandas de hipersensibilidade e osteomalacia (enfraquecimento dos ossos).



### Exemplificando

O fenobarbital induz o metabolismo de fármacos como a warfarina. Isso quer dizer que o uso concomitante de ambos os fármacos pode diminuir o efeito anticoagulante da warfarina, aumentando o risco de trombose.

O fármaco vigabatrina inibe a enzima GABA transaminase, que é a responsável pela inativação do GABA. Dessa forma, a vigabatrina também potencializa a ação do GABA como neurotransmissor inibitório. Embora o tempo de meia-vida desse fármaco seja curto, seu efeito é de longa duração, porque o bloqueio da enzima é irreversível. Os efeitos colaterais consistem em depressão e distúrbios psicóticos.

- **Inibição da função do canal de sódio**

Os canais de sódio são essenciais para propagar um potencial de ação, ou seja, fazer com que células vizinhas também recebam o estímulo e se excitam, propagando assim a epilepsia. Ao bloquear esses canais, bloqueamos também a excitação das células que estão disparando.

Fenitoína é bem absorvida quando administrada por via oral; se distribui ligada à albumina e seu metabolismo ocorre pelo sistema hepático. Uma importante informação é que a fenitoína causa indução enzimática, isso quer dizer que aumenta a taxa de metabolismo de outros fármacos como os anticoagulantes orais.

Os efeitos colaterais incluem vertigem e cefaleia; em concentrações maiores, pode causar hiperplasia gengival e hirsutismo (aumento na quantidade de pelos), que é resultante da secreção androgênica aumentada. Outro fator importante é a anemia megaloblástica associada com distúrbios do folato, fazendo-se necessária a administração de ácido fólico. Em mães que utilizam a fenitoína durante a gestação foi observada má formação fetal e, em especial, a ocorrência de fenda palatina.

Carbamazepina é bem absorvida via oral, tem meia-vida plasmática de 30 horas e seus efeitos colaterais incluem sonolência, tontura, retenção hídrica, efeitos gastrointestinais e cardiovasculares. Ainda, a carbamazepina é um indutor enzimático, acelerando o metabolismo de outros fármacos como a própria fenitoína, contraceptivos orais, warfarina, entre outros.

Oxcarbamazepina é um pró-fármaco, isso quer dizer que após o metabolismo é que se tem uma substância ativa capaz de desenvolver o efeito terapêutico. O metabólito ativo da oxcarbamazepina lembra muito a carbamazepina e suas ações também são semelhantes.

Valproato inibe diferentes tipos de convulsão, sendo mais útil em epilepsia infantil. O Valproato é bem absorvido oralmente e é excretado como glicorunídeo na urina, sendo a meia-vida plasmática de aproximadamente 15 horas. Dentre os efeitos colaterais, temos o encrespamento do cabelo, porém o efeito mais significativo é a hepatotoxicidade. O valproato é teratogênico e, por isso, não pode ser usado por mulheres grávidas.



### Pesquise mais

Esse artigo traz implicações sobre o uso de anticonvulsivantes e a gestação. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v24n8/a04v24n8>>. Acesso em: 21 dez. 2016.

Lamotrigina é quimicamente parecida com a fenitoína e a carbamazepina; seus efeitos colaterais incluem náuseas, tontura e ataxia (perda de controle muscular). Seu mecanismo de ação é incerto, parece atuar sobre canais de sódio com diminuição da liberação de glutamato.

- **Inibição da função do canal de cálcio**

Essa inibição é fundamental no controle dos ataques de ausência.

Etosuximida: sua absorção, metabolização e excreção são semelhantes ao fenobarbital, com meia-vida plasmática de aproximadamente 50 horas. Seus principais efeitos colaterais são náusea e anorexia, algumas vezes letargia. Muito raramente pode causar reações severas de hipersensibilidade.

A seguir, listamos os fármacos anticonvulsivantes e sua indicação em diferentes tipos de crises.

Quadro 3.1 | Anticonvulsivantes e seu uso clínico

Fármaco	Mecanismo de ação	Indicação clínica
Fenitoína	Bloqueio do canal de sódio	Todos os tipos, exceto crises de ausência
Carbamazepina	Bloqueio do canal de sódio	Todos os tipos, exceto crises de ausência
Valproato	Inibição da GABA transaminase	Todos os tipos, incluindo crises de ausência
Fenobarbital	Bloqueio do canal de sódio	Todos os tipos, exceto crises de ausência
Lamotrigina	Inibição da liberação de glutamato	Todos os tipos
Vigabatrina	Inibição da GABA transaminase	Todos os tipos
Etosuximida	Bloqueio dos canais de cálcio	Ataques de ausência

Fonte: elaborado pela autora.



### Assimile

Fármacos anticonvulsivantes atuam de diferentes modos, tais como: inibição de canais de cálcio e sódio, inibição de GABA transaminase e diminuição dos efeitos do glutamato.

### Sem medo de errar

Leticia, em uma tarde, fez uso acidental de comprimidos de fenobarbital que estavam na casa de seu pai. Ele ligou ao Centro de Assistência pela autora. (CEATOX), relatando o ocorrido. O atendente orientou o pai a levar Leticia imediatamente ao pronto-socorro. Chegando na unidade de saúde, aproximadamente três horas depois da ingestão acidental, Leticia estava sonolenta, com pouca resposta aos comandos, dificuldade de fala e perda de reflexos.

Os médicos fizeram vários exames de urgência, como: pressão, frequência cardíaca, níveis de oxigenação e frequência de respiração. Sabendo que o fenobarbital é uma droga ácida, e sabendo que eliminar o fármaco é uma medida de controle de seus efeitos prejudiciais ao organismo de Leticia, qual medida pode ser tomada visando à eliminação da maior quantidade possível do fenobarbital?

Lembre-se de que drogas ácidas são mais bem absorvidas em meio ácido, mas sua excreção é o inverso, ou seja, drogas ácidas são mais bem excretadas em meio básico. Tendo como princípio essa afirmativa na farmacologia, uma medida adotada em pronto-socorro para facilitar a excreção de um fármaco administrado acidentalmente é a alcalinização da urina.

Essa foi uma das medidas adotadas pelos médicos que atenderam Letícia: eles resolveram manter o pH urinário acima de 7,5 (básico). Esse fato é possível por meio da administração de bicarbonato de sódio associado ao soro glicosado, e essa solução é capaz de facilitar a eliminação de fármacos como fenobarbital. Outras medidas adotadas em casos como esse podem ser a lavagem gástrica, se ainda houver fármaco para ser absorvido, assim como o uso de carvão ativado.

## Avançando na prática

### Aumento gengival

#### Descrição da situação-problema

Gustavo é um jovem de 16 anos absorvido, que desde muito pequeno faz uso de fenitoína para controle de suas crises convulsivas. Gustavo já fez uso de outros anticonvulsivantes, mas ultimamente a fenitoína vem sendo utilizada e bem aceita por ele. Nas últimas semanas, Gustavo vem observando um crescimento anormal de sua gengiva e sangramento com facilidade. Esse desconforto observado por Gustavo tem a ver com seu tratamento com a fenitoína? Quais medidas podem ser adotadas para minimizar esse desconforto?

#### Resolução da situação-problema

Diferentes medicamentos, tais como corticosteroides, anti-inflamatórios, antibióticos, imunossuppressores cardiovasculares e anticonvulsivantes como a fenitoína são capazes de causar efeitos colaterais como o crescimento da gengiva. Esse efeito é mais comum nos três primeiros meses de uso do fármaco.

Ilustramos a seguir o crescimento gengival observado em um paciente após o uso de fenitoína.

Figura 3.2 | Aspecto clínico do aumento gengival observado em um paciente após o uso contínuo da fenitoína



Fonte: <<http://www.revistacirurgiabmf.com/2009/v9n1/08.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2017.

A mãe de Gustavo, sensibilizada com o desconforto do filho, o levou ao médico e pediu que sua medicação fosse substituída, com o objetivo de evitar esse efeito colateral do medicamento em seu filho. O médico analisou os exames de Gustavo e alterou sua medicação.

### Faça valer a pena

**1.** Na prática clínica, a administração do bicarbonato de sódio associado ao soro glicosado é capaz de manter o pH urinário acima de 7,5, ou seja, básico. O contrário também pode ser feito, ou seja, manter o pH da urina abaixo de 7,5. Todas essas medidas são importantes na clínica, pois podem favorecer ou não a eliminação de outros fármacos.

A alcalinização da urina promove o favorecimento e a eliminação de que tipo de fármacos?

- a) Fármacos neutros.
- b) Fármacos ácidos.
- c) Fármacos básicos.
- d) Fármacos agonistas.
- e) Fármacos antagonistas.

**2.** A fenitoína é um fármaco usado no tratamento de crises convulsivas. No que diz respeito a sua farmacocinética, ela é bem absorvida quando administrada via oral, se distribui ligada à albumina e seu metabolismo se dá pelo sistema hepático. É importante lembrar que a fenitoína causa indução enzimática.

Sabendo que a fenitoína causa indução enzimática, podemos dizer que quando administrada concomitantemente com outro fármaco ela é capaz de:

- a) Diminuir a eliminação do outro fármaco.
- b) Tanto pode aumentar como pode diminuir a eliminação do outro fármaco.
- c) Nada, pois não tem efeito sobre a eliminação de outro fármaco.
- d) Aumentar a eliminação do outro fármaco.
- e) Tornar lenta a eliminação do outro fármaco.

**3.** A epilepsia é um transtorno que acomete o sistema nervoso central e existem alguns fatores que podem desencadear uma crise epiléptica, como febre alta, infecções no cérebro, alterações no metabolismo, uso de drogas, oxigenação inadequada no cérebro, reação adversa a medicamentos e abstinência de drogas.

No que concerne à reação adversa a medicamentos, assinale qual dos fármacos a seguir possui esse efeito.

- a) Fenitoína.
- b) Paracetamol.
- c) Fluoxetina.
- d) Lamotrigina.
- e) Quetiapina.

## Seção 3.3

### Bases neurais da esquizofrenia e drogas neurolépticas

#### Diálogo aberto

Júlio é um jovem de 24 anos, filho de mãe e pai faxineiros, e tem mais 4 irmãos. Ele sempre teve aparentemente uma vida normal, estudava, trabalhava e praticava esportes.

Recentemente, seus pais têm notado em Júlio comportamentos estranhos, como desânimo pela vida: ele já não levanta mais da cama, não sai para jogar bola e nem se alimenta direito; tem faltado até mesmo com os cuidados pessoais (fazer a barba, cortar as unhas e inclusive tomar banho!). Nos últimos dias, Júlio tem apresentado dificuldade para dormir e relata pela manhã que não pegou no sono porque estava sendo nomeado presidente da república, que esteve em Brasília e recebeu a faixa de presidente do Brasil.

Júlio ficou bastante chateado porque não se lembra de ter visto qualquer familiar para prestigiá-lo e questionou sua mãe sobre o motivo pelo qual ela não estava presente no momento mais importante da vida dele. Por vezes, seu pai o pegou falando sozinho e gesticulando. Seus pais, preocupados com os comportamentos de Júlio, o levaram a uma consulta médica.

Júlio foi diagnosticado com esquizofrenia. Isso tudo aconteceu há 4 anos e, desde então, Júlio vem se tratando com Haloperidol. Seu tratamento é custeado pelo SUS (Sistema Único de Saúde). O medicamento vem trazendo efeitos extrapiramidais a Júlio, e sua família não observou qualquer melhora dos sintomas de menos valia e autocuidado. Júlio continua sem interesse pela vida e despreocupado com sua aparência. O que podemos sugerir para trazer mais qualidade de vida a Júlio?

Você vai entender essa e outras situações decorrentes do uso dos neurolépticos durante a nossa aula, por meio do item *Não pode faltar* e também associando a webaula às leituras sugeridas. Por intermédio desse conjunto de atividades, você será capaz de solucionar a situação-problema enfrentada por Júlio e sua família.

Preparado? Então vamos começar. Bons estudos!

## Não pode faltar

### Esquizofrenia

Uma das mais importantes doenças psiquiátricas é a esquizofrenia. Ela afeta jovens e adultos de forma incapacitante, geralmente tem início ainda na adolescência e segue no decorrer da vida com episódios agudos, podendo se tornar uma doença crônica. O portador dessa doença tem uma diminuição na sua expectativa de vida de cerca de 20 a 30 anos devido à alta taxa de suicídio e alterações cardiovasculares inerentes à doença.

Existe maior prevalência em homens do que em mulheres para o desenvolvimento da doença.

#### Etiologia da esquizofrenia

Sua causa definida ainda não é clara, porém sabe-se que envolve fatores ambientais e genéticos. No que concerne ao fator genético, existe uma correlação positiva em parentes de primeiro grau e atualmente cientistas estudam a presença de um cromossomo específico envolvido no desencadear da doença. Já os fatores ambientais envolvem infecções virais durante a gestação, especificamente no segundo trimestre, complicações obstétricas e até mesmo baixo peso no nascimento. Fatores psicológicos como estresse podem precipitar um episódio agudo, mas não é a causa fundamental da doença.

Estudos em cérebros de esquizofrênicos *post mortem* demonstram que ocorre atrofia do córtex cerebral e aumento dos ventrículos cerebrais.

#### Teoria dopaminérgica

Antes de entendermos a teoria, vamos relembrar informações sobre a dopamina e seus receptores: a dopamina é um neurotransmissor sintetizado a partir do aminoácido tirosina. Uma vez que a dopamina é liberada na fenda sináptica, ela pode ser degradada por enzimas (MAO e COMT), com a possibilidade de ser recaptada para o botão sináptico e atuar em receptores pré e pós-sinápticos. Os receptores dopaminérgicos incluem duas categorias: D1 e D5 compõem um grupo e os demais receptores, D2, D3 e D4, compõem o outro grupo. Os neurolépticos ou antipsicóticos possuem seus efeitos terapêuticos devidos às suas ações em receptores D2, sendo necessário um bloqueio de aproximadamente 80% dos receptores para resultar em eficácia terapêutica.

A teoria dopaminérgica envolvida na esquizofrenia foi desenvolvida pelo ganhador do prêmio Nobel em 2000, Arvid Carlsson. Ele evidenciou em experimentos em animais de laboratório que a administração de fármacos agonistas dopaminérgicos como a apomorfina e a bromocriptina desencadeia episódios esquizofrênicos

agudos, demonstrando que a dopamina tem papel crucial no desenvolvimento da doença. Outro fator que corrobora a participação da dopamina é que antagonistas dopaminérgicos são eficazes em controlar os sintomas da esquizofrenia. Essa não é a única hipótese postulada no desenvolvimento da doença, porém é a mais difundida e estudada.



### Pesquise mais

Esse artigo nos traz uma revisão sobre os fármacos neurolépticos, assim como a teoria dopaminérgica. Disponível em: <[http://revista.fmrp.usp.br/2007/vol40n1/rev\\_mecanismos\\_acao\\_antipsicoticos.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2007/vol40n1/rev_mecanismos_acao_antipsicoticos.pdf)>. Acesso em: 22 dez. 2016.

### Sintomas da esquizofrenia

Os sintomas da doença podem ser divididos em sintomas positivos, que refletem geralmente o excesso das funções normais, e sintomas negativos, os quais englobam disfunção afetiva, da socialização, da capacidade de sentir prazer em atividades anteriormente prazerosas e da motivação.

### Sintomas positivos

- Delírios, geralmente do tipo paranoide de perseguição e grandeza.

Exemplo de delírio de grandeza: trazido à presença do médico, J. S. Martins disse, logo no início do interrogatório clínico, que era Deus do mundo e, em consequência, vinha sofrendo perseguição permanente de todas as pessoas influenciadas por Jesus Cristo. Acredita-se completamente de acordo com Cristo, pois ambos querem o mundo. Como, entretanto, apenas existe um mundo, Cristo tenta por todos os meios transformá-lo em diabo. Com esse objetivo, procurou tonteá-lo com uma dor que lhe foi introduzida na barriga (sic). O examinado, para se defender, teve de apertar os braços em torno da cintura e assim permaneceu durante três dias seguidos, impossibilitado até mesmo de fazer as próprias refeições. O presidente Juscelino, que se encontrava presente, apostou na vitória de Cristo. O examinado veio ao Rio para cobrar-lhe a dívida. Teve de viajar a pé, de Carangola ao Rio, pois o Presidente havia dado ordens às empresas de ônibus para que não o conduzissem. Em Muriaé, ouviu a transmissão pelo rádio de que Jesus Cristo havia contratado um indivíduo para aniquilá-lo. Cristo não pode matá-lo, porque assim acabará o mundo.

- Alucinações, as quais podem ser auditivas, visuais, táteis olfativas e gustativas

Exemplo de alucinação associada a vozes: tenho nos ouvidos três homens que falam continuamente entre si e passam de um a outro ouvido. Procuo interferir

em suas conversações, porque o assunto muito me aborrece. Ouço discussões de minha família, minha mãe briga com meus irmãos, escuto falar pelo telefone sem fios. São vozes longínquas, como se saíssem da parede.

Exemplo de alucinação do tipo visual: passeava sozinha pelo jardim quando vi, de modo repentino, ao pé do caramanchão, dois diabos pequenos, horríveis, que saltavam sobre uma barrica de cal com agilidade espantosa, apesar de trazerem nas pernas grilhões pesados. A princípio olhavam para mim com seus olhos flamejantes e depois, como se estivessem apavorados, precipitaram-se para dentro da barrica, escapuliram logo nem sei por que abertura, correram e foram esconder-se na rouparia, que se achava no andar térreo, em frente ao jardim. Vendo-os tão assustados tive a curiosidade de certificar-me do que iam fazer ali e, passando o primeiro momento de indecisão, criei coragem e cheguei até a janela. Os pobres diabretes lá se encontravam correndo e saltando sobre as mesas, sem atinarem no modo de se furtarem às minhas vistas. Aproximavam-se de vez em quando e ficavam a espreitar pela vidraça bastante inquietos, e vendo-me sempre como observadora, no mesmo lugar, começaram a correr como dois alucinados.

#### Sintomas negativos:

- Alogia;
- Pobreza de autocuidado;
- Anedonia;
- Ausência de demonstrações afetivas e emocionais;

Exemplo de falta de sentimento: é muito comum nos pacientes portadores de esquizofrenia o relato de que não têm qualquer tipo de sentimento ou emoção. A seguir, temos um relato de paciente com esse sintoma: eu não sinto emoções. Acabaram-se as minhas emoções. Desejo sentir emoções. Ouvir música e sentir emoções. Passe um remédio que me faça sentir emoções.

### **Fármacos antipsicóticos**

Diversos sinônimos podem ser utilizados para se referir a esse grupo de drogas, tais como neurolépticos, antiesquizofrênicos, antipsicóticos ou tranquilizantes maiores.

#### Antipsicóticos típicos

Foram os primeiros fármacos desenvolvidos para o tratamento da esquizofrenia. Antes desses fármacos, os portadores de esquizofrenia eram colocados em clínicas psiquiátricas e tratados somente com eletroconvulsoterapia. O protótipo dessa classe terapêutica é a clorpromazina, descrita pela primeira vez por Laborit, um cirurgião francês que testou diversas substâncias na tentativa de acalmar seus pacientes antes

de procedimentos cirúrgicos e com isso observou que esse fármaco era também capaz de aliviar os sintomas da esquizofrenia. No início, o mecanismo pelo qual a clorpromazina era capaz de promover essa ação calmante era ainda obscuro, mas hoje se sabe que foi devido a sua capacidade de antagonizar receptores dopaminérgicos. Os fármacos representantes dessa classe são o haloperidol e a clorpromazina, ambos atuam na melhora dos sintomas positivos da doença.



### Refleta

Assim como alguns outros fármacos, a clorpromazina foi descoberta ao acaso, no intuito de buscar fármacos para acalmar pacientes antes de procedimentos cirúrgicos. Nesses momentos, foi observado seu efeito também antipsicótico.

Lembre-se: o acaso favorece as mentes preparadas!

### Antipsicóticos atípicos

São os mais recentes fármacos desenvolvidos para o tratamento da esquizofrenia. Surgiram na década de 1970 e são mais eficazes em diminuir os efeitos extrapiramidais do que as substâncias típicas. Esses novos fármacos incluem risperidona, clozapina, sulpirida, olanzapina, entre outros, e todos são capazes de melhorar tanto sintomas positivos como sintomas negativos da esquizofrenia. No que concerne à farmacocinética tanto dos fármacos típicos como dos atípicos, podem ser administrados por via oral ou intramuscular, de uma até duas vezes ao dia, e sua meia-vida plasmática varia de 15 a 30 horas.



### Assimile

Fármacos típicos atuam nos sintomas positivos. Fármacos atípicos atuam tanto em sintomas positivos como em sintomas negativos da esquizofrenia.

### Efeitos colaterais dos neurolépticos

#### Neuroendócrinos

A atuação dos antipsicóticos em outras vias dopaminérgicas não envolvidas na esquizofrenia gera efeitos colaterais como os efeitos neuroendócrinos. A dopamina inibe a liberação de prolactina; assim, o bloqueio de receptores D2 realizado pelos antipsicóticos leva a um aumento na secreção de prolactina, podendo gerar galactorreia (produção de leite) nos pacientes.

### Motores ou extrapiramidais

Os efeitos colaterais extrapiramidais são a associação de distonia aguda e discinesia tardia, que são resultantes do bloqueio dos receptores D2. As distonias agudas são movimentos involuntários, como espasmos musculares, protusão de língua, entre outros, e podem ser resolvidas ao se restringir o uso dos fármacos. Essa síndrome apresenta sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson.

A discinesia tardia se desenvolve após meses de uso do fármaco. Esse efeito traz uma condição incapacitante ao paciente e ocorre de forma irreversível. A discinesia é composta por movimentos involuntários de músculos da face e língua com maior frequência, mas também pode acometer tronco e membros.

O mecanismo pelo qual se desenvolve a discinesia tardia ainda não é tão evidente, mas há indícios de que ocorra devido a um aumento dos receptores de dopamina em regiões como o estriado, assim como a neurodegeneração exitotóxica que ocorre em decorrência do bloqueio de receptores dopaminérgicos. Seja qual for o mecanismo, o resultado é uma piora na qualidade de vida do paciente. Por meio dos fármacos atípicos como a clozapina, esses efeitos colaterais são reduzidos, promovendo uma melhora na qualidade de vida.

A razão pela qual esses efeitos colaterais são reduzidos com o uso de antipsicóticos atípicos vem sendo estudada ao longo do tempo. Um grupo de pesquisa renomado liderado por Kapur descreveu que a ausência ou presença de efeitos colaterais reside na diferença de velocidade com que os fármacos se dissociam dos receptores. De acordo com os pesquisadores, os fármacos que se ligam e se dissociam mais rapidamente do receptor apresentam um menor potencial de produzir esses efeitos colaterais.

Ou seja, fármacos típicos ficariam muito mais tempo bloqueando os receptores dopaminérgicos que os fármacos atípicos.

### **Eficácia clínica**

Os neurolépticos utilizados no tratamento da esquizofrenia são também utilizados como terapia adjunta no tratamento de outras doenças, como a depressão psicótica e a mania. Neurolépticos como a sulpirida demonstram também ação antidepressiva.

Além disso, boa parte dos neurolépticos tem ação antiemética, ou seja, diminui enjoo e náuseas. O haloperidol, um neuroléptico típico, também é usado no tratamento da coreia de Huntington.

O grande problema desses fármacos é que apresentam eficácia em 70% dos casos, mas os demais 30% são resistentes ao tratamento, gerando um grande problema terapêutico. Outro fator importante é que somente os neurolépticos atípicos atuam melhorando os sintomas positivos e negativos da doença, enquanto os típicos atuam somente nos sintomas positivos.

Quadro 3.1 | Neurolépticos e suas características

Típicos		
Clorpromazina	Aumento da prolactina, efeito extrapiramidal, icterícia	Eficaz em sintomas +
Haloperidol	Forte efeito extrapiramidal	Eficaz em sintomas +
Atípicos		
Clozapina	Agranulocitose, ganho de peso, salivação	Eficaz em sintomas +/-
Sulpirida	Aumento da prolactina, menor efeito extrapiramidal	Eficaz em sintomas +/-
Risperidona	Ganho de peso, efeito extrapiramidal em altas doses	Eficaz em sintomas +/-
Quetiapina	Taquicardia, agitação, boca seca e ganho de peso	Eficaz em sintomas +/-

Fonte: elaborado pela autora.



### Exemplificando

A clozapina causa agranulocitose, ou seja, diminui o número de células brancas. Esse efeito ocorre em cerca de 5% a 10% dos pacientes e é um efeito colateral que deve ser monitorado, sendo necessário em algumas vezes a substituição do fármaco.

### Sem medo de errar

Júlio foi diagnosticado ainda quando jovem com esquizofrenia. Receber o diagnóstico foi muito difícil pra sua família, que de baixa renda, dependeu do tratamento fornecido pelo SUS. Mensalmente sua mãe o levava ao CAP, um centro de apoio a doentes psiquiátricos, e fazia o tratamento conforme orientação médica.

Júlio já não era mais o mesmo, não se preocupava com sua aparência, sua saúde, não praticava esporte, nada mais fazia sentido para ele. A medicação haloperidol melhorou suas alucinações, visto que, antes do tratamento, ele sempre relatava que estava sendo nomeado como presidente da república do Brasil, e por diversas vezes falava sozinho, ouvia vozes, vias pessoas e falava com objetos. Isso foi diminuindo com o passar do tempo e uso do neuroléptico.

Mas por que a medicação apenas ajudou Júlio no que diz respeito a suas alucinações e delírios, e não no que diz respeito a sua aparência e autocuidado?

Como estudamos anteriormente, o haloperidol é um neuroléptico típico, que possui como mecanismo de ação o bloqueio de receptores dopaminérgicos do tipo D2. Porém, os neurolépticos típicos só atuam melhorando os sintomas positivos da esquizofrenia, ou seja, alucinações, delírios, entre outros, não apresentando eficácia contra os sintomas negativos, os quais Júlio também apresenta, como falta de cuidado com sua aparência, ficando dias sem fazer a barba, tomar banho e até mesmo se alimentar.

Para solucionar esses sintomas, Júlio teria que fazer uso de um neuroléptico atípico para tratar tanto os sintomas positivos da esquizofrenia como os sintomas negativos, e assim melhorar a sua qualidade de vida.

## Avançando na prática

### Aumento do hormônio prolactina

#### Descrição da situação-problema

Joana, que se trata com neuroléptico típico, sofre constantemente com uma lactação anormal, o que chamamos de galactorreia. Isso quer dizer que Joana, sempre que estimula os mamilos, tem secreção de leite, porém, ultimamente, mesmo sem a estimulação, tem sido frequente a liberação de leite. Na clínica, esse evento fisiológico recebe o nome de galactorreia.

#### Resolução da situação-problema

A galactorreia é a produção aumentada de leite mesmo em mulheres que não estão amamentando; em homens, pode ocorrer devido a um adenoma hipofisário secretor de prolactina ou até mesmo pelo uso de fármacos que induzem essa produção.

O haloperidol é um dos fármacos que produzem a liberação de prolactina. Esse é um dos efeitos colaterais marcantes desse fármaco, tendo em vista que o haloperidol é um neuroléptico típico e, sendo assim, só atua no tratamento dos sintomas positivos; ainda acarreta efeitos colaterais como a discinesia tardia, que já traz incômodos imensos aos pacientes. Todos esses efeitos acarretam uma péssima qualidade de vida sem ao menos ter todos os sintomas controlados. Isso faz com que seus portadores mereçam uma atenção especial por parte da equipe médica, enfermagem e psicólogos.

**Faça valer a pena**

**1.** Os neurolépticos ou antipsicóticos possuem seus efeitos terapêuticos devido às suas ações em receptores D2, sendo necessário um bloqueio de aproximadamente 80% dos receptores para resultar em eficácia terapêutica, ou seja, diminuição dos sintomas da doença.

Assinale a seguir um exemplo de fármaco neuroléptico típico e atípico, respectivamente.

- a) Olanzapina e Clozapina.
- b) Clorpromazina e Risperidona.
- c) Haloperidol e Clorpromazina.
- d) Quetiapina e Clozapina.
- e) Risperidona e Haloperidol.

**2.** Em alguns casos da esquizofrenia, faz-se necessário uma internação, que acontece quando o tratamento farmacológico já não é capaz de controlar as crises. Na maioria dos casos, outros medicamentos são associados aos antipsicóticos na tentativa de restabelecer qualidade de vida aos seus portadores.

Assinale a seguir um antipsicótico atípico.

- a) Fluoxetina.
- b) Memantina.
- c) Gardenal.
- d) Sulpirida.
- e) Haloperidol.

**3.** A esquizofrenia é uma doença neurológica que provoca em seus pacientes delírios, alucinações, mudanças comportamentais e alterações no pensamento. Ela acomete tanto homens como mulheres e não tem cura. Os medicamentos usados apenas servem para aliviar os sintomas da doença.

Assinale abaixo um fator hereditário que pode desencadear quadros de esquizofrenia.

- a) Hanseníase.
- b) Complicações obstétricas.

- c) Dengue.
- d) Zika vírus.
- e) Hepatite C.

# Referências

- BRUNTON, L. L. **As bases farmacológicas da terapêutica-Goodman & Gilman**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
- CIMÕES, E. S. G. R. et al. Diagnóstico e tratamento do aumento gengival induzido por drogas. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, Camaragibe, v. 9, n. 1, p. 59-66, jan./mar. 2009.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- LORENZATO, R. Z. et al. Epilepsia e gravidez: evolução e repercussões. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, n. 8, p. 521-526, 2002.
- MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 40, n. 1, p. 63-71, jan./mar. 2007.
- RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., MORRE, P. K. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.
- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.
- VITOR, A. O.; PONTE, E. L. Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica de Comunicação Informação Inovação em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 87-96, jan./jun., 2008.



# Interações entre farmacologia e psicofarmacologia – drogas de abuso e de ação central

### Convite ao estudo

Nas unidades anteriores, estudamos diferentes doenças que acometem o sistema nervoso central, como as crises convulsivas, cujo tratamento é feito com anticonvulsivantes, e a esquizofrenia, que acarreta danos à qualidade de vida de seus portadores e cuja farmacoterapia é à base dos neurolépticos. Ainda na unidade anterior, aprendemos sobre a dor que é controlada com ação dos analgésicos de ação central, os quais apresentam grande probabilidade de desenvolver dependência química.

Nesta unidade de ensino, denominada Interações entre farmacologia e psicofarmacologia – drogas de abuso de ação central, vamos entender sobre o álcool e a farmacologia empregada para tratar a dependência do alcoolismo. Depois, vamos estudar as bases neurais envolvidas na dependência química de drogas como maconha, cocaína, anfetamina, entre outras, associadas às principais interações medicamentosas, e ainda como reverter sintomas de intoxicação por essas substâncias.

Por último, vamos encerrar esta unidade de ensino falando sobre as drogas empregadas nos transtornos alimentares, seguindo para drogas que atuam sobre o comportamento sexual. Ao final desta unidade, você vai aumentar o número de fármacos que já conhece e seus respectivos mecanismos de ação, indicação terapêutica, principais reações adversas e interações medicamentosas tanto com outros medicamentos como com alimentos. Você também vai compreender o mecanismo de promoção da dependência química causada por drogas de abuso.

Para facilitar sua compreensão durante esta unidade de ensino, vamos usar

como exemplo a situação-problema vivida por Mário. Ele é um jovem de uma família estável e que iniciou sua dependência química com o uso do álcool – uma droga lícita em nosso país – e progrediu para o consumo de drogas ilícitas como crack e maconha.

Vamos compreender ao longo desta unidade todas as implicações referentes a esse quadro clínico. Em cada seção você vai acompanhar o caso de Mário, e com o auxílio de materiais pedagógicos que lhe são oferecidos, como o livro didático, a webaula e as leituras complementares sugeridas, você entenderá o que acontece com esse jovem e como deve ajudá-lo em todas as situações.

## Seção 4.1

### Avaliação dos efeitos do álcool e a farmacologia na dependência do álcool

#### Diálogo aberto

Mário é um jovem estudante e na sua família todos sempre tiveram livre contato com a bebida alcoólica; por isso, ele começou a beber ainda quando era menor de idade, aos finais de semana nos churrascos com a família e amigos.

No início, seus pais achavam o seu comportamento normal, mas com o passar dos anos, isso se tornou um problema na vida de Mário, pois a bebida já não estava presente em sua vida apenas aos finais de semana: Mário fazia uso do álcool duas a três vezes na semana e tudo se tornou motivo para a bebida – se o time de futebol ganhasse, ele bebia para comemorar, e se perdesse, bebia para esquecer.

Não demorou muito para que Mário se tornasse um dependente do álcool, pois todos os seus rendimentos eram investidos na compra de bebidas para saciar suas necessidades. Dessa forma, ele já não tinha mais vida social ou familiar.

Mário foi levado por várias vezes para as clínicas de recuperação na tentativa de se reabilitar e se livrar do álcool; enquanto estava na clínica, Mário conseguia ficar sem beber e se mantinha sóbrio por mais alguns meses, mas as recaídas eram inevitáveis.

Dona Elza, mãe de Mário, tentou por diversas vezes ajudar o filho, mas sem sucesso. Certo dia, uma amiga lhe forneceu um frasco com um pó e disse a dona Elza que o colocasse na comida de Mário, pois isso iria ajudá-lo a parar de beber. Ela colocou, então, o referido pó no prato de Mário, e ele o ingeriu sem saber. Alguns minutos depois, Mário começou a apresentar rubor facial, dor de cabeça intensa, dificuldade para respirar, náusea, vômitos, suor, sede, fraqueza, vertigem e visão turva.

Sua mãe agiu corretamente ao misturar a comida de Mário com um pó de origem desconhecida indicado pela sua amiga?

Essa e outras questões, no que diz respeito à ação do álcool no nosso organismo, serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item Não

*pode faltar* servirá como base para você solucionar a questão abordada na situação-problema.

## Não pode faltar

### Histórico

O etanol é uma droga utilizada desde a antiguidade, com relatos de uso de aproximadamente 6.000 anos atrás, no Egito e na Babilônia. Nessa época, acreditava-se que o álcool estivesse relacionado à qualidade de vida das pessoas, uma vez que era conhecido como o elixir da vida – fato que pode ser confirmado pela origem galênica do termo *whisky*, que significa “água da vida”.

Em nossa sociedade, o etanol é uma das drogas não terapêuticas mais comumente utilizadas. Apesar de causar dependência, seu uso é legal e ele se encontra amplamente disponível a qualquer cidadão. No Brasil, segundo levantamento domiciliar realizado pelo CEBRID em 2005, a prevalência da dependência de álcool é de 12,3%. A prevalência de dependentes é mais alta na região do Nordeste do Brasil, com porcentagens de aproximadamente 14%. Fato mais preocupante é a constatação de que, no Brasil, 5,2% dos adolescentes (12 a 17 anos de idade) são dependentes do álcool. No Norte e Nordeste, essa porcentagem está próxima dos 9%.

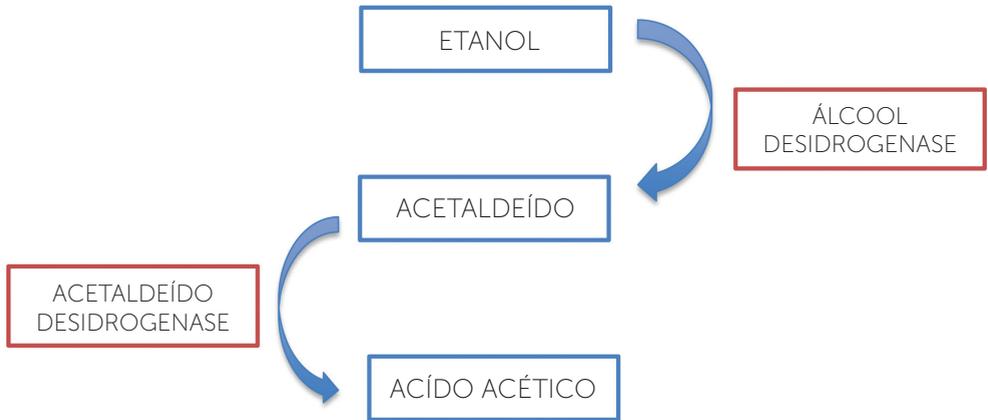
### Etanol

O etanol (ou álcool etílico) é uma molécula orgânica que atua no sistema nervoso central. No que se diz respeito à sua farmacocinética, após sua administração oral, o álcool é rapidamente absorvido pela corrente sanguínea através do estômago (20%) e intestino delgado (80%), sendo que sua concentração plasmática é atingida entre 30 e 90 minutos após a ingestão.

Vale ressaltar que a presença de alimento no intestino retarda a absorção do álcool ao diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico.

Sua biotransformação ocorre via fígado, sendo que a principal via de metabolização acontece na presença da enzima álcool desidrogenase (AD), a qual catalisa a conversão do etanol em acetaldeído ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ), produto tóxico responsável por alguns dos efeitos desagradáveis da droga, como rubor e náuseas, entre outros. O acetaldeído, por sua vez, é oxidado por ação da acetaldeído-desidrogenase, formando alguns metabólitos como o ácido acético.

Figura 4.1 | Transformação do Etanol no organismo humano



Fonte: elaborada pelo autor.

O álcool também pode ser biotransformado pelo sistema de oxidação microssômico (SOM) ou pela via da enzima catalase. Todas essas vias culminam na formação de acetaldeído e sua posterior metabolização em acetato ou acetilcoenzima-A.

A maior parte do álcool não metabolizado é excretada pelos rins e pulmões, e uma menor parte é excretada de forma inalterada pelo suor e pela urina.

O etanol pode afetar o metabolismo de outros fármacos, uma vez que é considerado um indutor enzimático, acelerando o metabolismo de fármacos como fenobarbital, warfarina e esteroides.

O álcool tem um fator genético importante associado ao seu uso: em boa parte dos asiáticos, uma variante genética que inativa a aldeído desidrogenase é observada. Sabe-se ainda que essa inibição proporciona aos usuários, após o uso de bebidas alcoólicas, uma sensação semelhante à do dissulfiram, um fármaco empregado no uso do tratamento do alcoolismo, que veremos logo a seguir.



### Assimile

A incidência de alcoolismo em indivíduos da raça asiática é extremamente baixa devido aos efeitos desagradáveis que o álcool promove nessas pessoas.

## Álcool e seus efeitos sobre diferentes sistemas

### Álcool e o sistema nervoso central

Os principais efeitos do etanol ocorrem no sistema nervoso central, onde suas ações são principalmente depressoras. São observados fala arrastada, falta de coordenação motora e efeitos sobre o humor, geralmente evidenciados com sintomas de melancolia. Alguns pacientes podem se tornar mais reservados com níveis mais elevados de álcool, e ter uma melhora acentuada no humor com picos de euforia e agressão, justificando os recorrentes riscos de aumento de violência. Tanto o desempenho intelectual como o motor se mostram prejudicados após o consumo da bebida, o que traz grandes complicações à condução de automóveis, por exemplo, por causa da falta de coordenação motora do indivíduo sob efeito do álcool.

De um modo geral, doses baixas são estimulantes e doses altas são depressoras. No homem, por exemplo, a fase estimulatória do estado de ingestão de álcool consiste em desinibição comportamental e diminuição da autocritica e da tensão, com aumento da afetividade. Após a fase de "euforia" se manifesta outra fase, que, por sua vez, é depressora, caracterizada por cansaço e prostração. A ação depressora do etanol ocorre devido à potencialização da ação do GABA, atuando sobre receptores GABA-A de forma bem semelhante aos benzodiazepínicos, tanto que o fármaco flumazenil, amplamente utilizado para reverter os efeitos dos benzodiazepínicos, também é utilizado para reverter os efeitos do álcool.

Evidências farmacológicas e bioquímicas demonstraram que o etanol poderia promover seus efeitos por modificar a neurotransmissão dopaminérgica, catecolaminérgica, opioide, glutamatérgica, serotoninérgica, GABAérgica e colinérgica. Ainda, o etanol poderia atuar também sobre o agente neuromodulador adenosina, o neuropeptídeo neurotensina, o hormônio arginina-vasopressina, a enzima adenilato ciclase, os canais de cálcio e as membranas plasmáticas.

Nesse aspecto, os efeitos do etanol sobre a neurotransmissão dopaminérgica parecem ser de especial importância tanto para o efeito estimulante como para as propriedades reforçadoras dessa substância, o que acarreta a dependência química da substância.

Técnicas mais sofisticadas permitiram medidas mais diretas dos efeitos do etanol sobre a neurotransmissão dopaminérgica em regiões específicas do sistema nervoso central, verificando que a administração sistêmica de etanol produz um aumento da liberação de dopamina em regiões como o *núcleo accumbens*, região específica diretamente relacionada com a dependência tanto do etanol como de outras drogas de abuso.

### Sistema hepático

As maiores complicações do uso crônico do álcool se devem basicamente aos seus efeitos sobre o sistema nervoso central e seus efeitos no sistema hepático; neste último sistema, a progressão da doença pode ocorrer a partir de uma simples gordura no fígado até uma hepatite (inflamação do fígado), finalizando com a conhecida cirrose hepática, que já é, no entanto, uma condição irreversível, gerando falência do fígado, órgão importante envolvido com metabolismo de drogas e fármacos em geral. O fígado é considerado uma indústria dentro do nosso organismo.

As mulheres são mais sensíveis às lesões no fígado, sendo que, de forma geral, apenas três copos de cerveja ou duas taças de vinho diariamente já são capazes de ao longo do tempo desencadear uma cirrose hepática. Um dos sintomas da cirrose é a ascite: o acúmulo de água na cavidade abdominal, responsável pelo aumento da circunferência abdominal.

Assim como a ascite, a doença conhecida como icterícia também é um fator marcante devido ao uso crônico de álcool. A icterícia é um aumento de bilirrubina na corrente sanguínea, que se deposita na pele e nos olhos, deixando-os com um aspecto amarelado. A ginecomastia pode acometer pacientes com complicações hepáticas pelo desequilíbrio hormonal e predomínio de hormônios estrogênicos, responsáveis pelo crescimento da mama e pela perda de pelos.

Outro fator importante aos dependentes de bebida alcoólica é a desnutrição, porque o usuário busca satisfazer todas as suas necessidades calóricas na bebida. Assim, no consumo de 300gr de etanol (equivalente a 1 garrafa de uísque) são fornecidas ao corpo cerca de 2.000 kcal; porém, essa ingestão se limita a apenas calorias, sem vitaminas, aminoácidos e ácidos graxos, o que acarreta desnutrição acentuada com falta de vitaminas como a tiamina (lembrando que a deficiência de tiamina leva à formação de lesões neurológicas graves).

### Outros sistemas

O álcool promove vasodilatação, e isso justifica o calor que se sente após o uso da bebida. Ele também aumenta a secreção salivar e gástrica. Assim, após a ingestão de grandes quantidades de bebida alcoólica, ela é capaz de causar lesões graves na mucosa gástrica e levar à gastrite.

O álcool também promove inibição do hormônio antidiurético, conhecido como arginina-vasopressina ou apenas vasopressina, que aumenta a diurese. Desta forma, é comum observar em usuários crônicos de bebidas sinais de impotência sexual. Isso ocorre devido à ação do álcool sobre os esteróides testiculares e inibição da testosterona, hormônio masculino.

O uso crônico da bebida alcoólica pode promover esplenomegalia (aumento do baço) e esse aumento pode ser até mesmo visto a olho nu e ser apalpável.

### Desenvolvimento fetal

O efeito do álcool sobre o desenvolvimento fetal é evidenciado desde os anos 1970, quando foi criada a sigla SAF, que significa Síndrome Alcoólica Fetal. O uso crônico de álcool durante a gestação promove desenvolvimento anormal da face, circunferência cranial reduzida, crescimento retardado, retardamento mental e anormalidades cardíacas.



#### **Refleta**

Vimos que o álcool tem efeitos deletérios sobre os diversos sistemas, porém o consumo moderado de etanol tem efeito protetor contra a doença cardíaca isquêmica.

### **Fármacos usados no tratamento da dependência química do álcool**

#### Dissulfiram

O dissulfiram promove inibição da enzima aldeído desidrogenase, que por sua vez acarreta aumento do acetaldeído, que em grandes quantidades promove efeitos tóxicos e reações como rubor facial, taquicardia, náuseas, vômitos, sudorese, hipotensão, cefaleia pulsátil, pânico e angústia. Sabe-se que esses efeitos só ocorrem após o uso da medicação e da bebida alcoólica concomitantemente.

Por essas importantes reações é que o dissulfiram é utilizado como terapia de aversão ao alcoolismo, na tentativa de desencorajar a ingestão de álcool. Vale destacar que o dissulfiram tem pouquíssimos efeitos colaterais em pacientes que não ingerem bebidas alcoólicas; seus efeitos desagradáveis só são observados em usuários de bebida alcoólica.

O fármaco dissulfiram é bem absorvido no trato gastrointestinal e, por ser eliminado lentamente, seu efeito perdura por várias horas e até mesmo dias. Desta forma, ocorre uma interação medicamentosa com outros fármacos como fenitoína, anticoagulantes orais e isoniazida; essa interação leva à inibição do metabolismo.

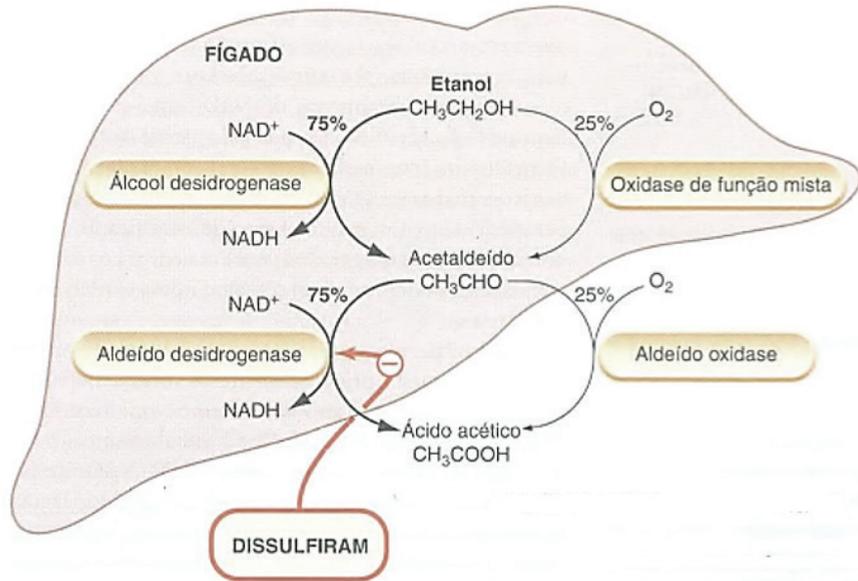
Ainda são poucos os estudos e resultados do uso de dissulfiram durante a gravidez, sendo a dose oral habitualmente utilizada de 250mg/dia, disponível em diferentes formas farmacêuticas.



### Exemplificando

O dissulfiram está disponível nas formas farmacêuticas de pó e comprimido, e para ambas o uso diário é de 250mg, garantindo eficácia clínica em pacientes dependentes de álcool e drogas químicas.

Figura 4.2 | Mecanismo de ação do dissulfiram



Fonte: Rang & Dale (2005).



### Pesquise mais

No artigo sugerido, os autores discorrem sobre a dependência química do álcool e o diagnóstico e o tratamento dessa doença que está cada vez mais recorrente na nossa sociedade.

Disponível em: <<http://www.cisa.org.br/UserFiles/File/alcoolesuasconsequencias-pt-cap3.pdf>>. Acesso em: 29 jan. 2017.

## Naltrexona

A naltrexona é um antagonista dos receptores opioides. Sua relação com a dependência do álcool não está clara, porém sabe-se que a naltrexona reduz o desejo compulsivo pelo álcool. A dose usual é de 50mg/dia para tratamento do alcoolismo, devendo-se evitar a associação de naltrexona com dissulfiram, visto que ambos os fármacos têm ação de toxicidade sobre o fígado (hepatotoxicidade).

### **Síndrome de abstinência do álcool**

Suspender abruptamente o uso de álcool em pacientes dependentes dessa substância pode causar uma síndrome de abstinência que se caracteriza com sintomas de agitação motora, ansiedade, insônia e convulsões. Em alguns casos, há sintomas como alucinações visuais, desorientação e anormalidades dos sinais vitais.

Por esses motivos, os usuários dependentes do álcool devem ser orientados sobre os sintomas e medicamentos usados durante o período em que estão sem a bebida, evitando convulsões e arritmias cardíacas. O tratamento consiste em restaurar os níveis de eletrólitos como potássio, magnésio e fosfato e repor a tiamina ou vitamina B1.

A desintoxicação do álcool é feita com substituição dessa substância por drogas sedativo-hipnóticas de ação prolongada, como os benzodiazepínicos; esses fármacos são retirados gradativamente até que não seja necessária sua administração. O benzodiazepínico de escolha tem sido o diazepam por exigir poucas doses ao dia, mas ele sobrecarrega o fígado. Em pacientes alcoólatras com comprometimento da função hepática se faz necessário o uso de um benzodiazepínico de ação curta, como é o caso do lorazepam, visto que fármacos de ação curta possuem menos efeitos sobre o fígado. Somente após a desintoxicação se entra com a terapia farmacológica para manutenção do abandono do álcool, com uso de fármacos como o dissulfiram e a naltrexona.

### **Sem medo de errar**

Vimos no início da nossa aula que Mário é um jovem que iniciou o uso de bebida alcoólica antes dos 18 anos, estimulado pela sua família. Porém, nenhum de seus familiares poderia imaginar o que o futuro tinha reservado para Mário, pois o jovem, com o passar do tempo, foi perdendo o controle de suas escolhas, e o álcool deixou de ser uma presença esporádica para se tornar uma constante em sua vida.

Após algumas internações frustradas em clínicas de reabilitação, sua mãe aceitou a indicação de uma amiga, que sugeriu o uso de um pó que seria capaz de fazer o viciado abandonar a bebida de vez. A mãe de Mário, dona Elza, não pensou duas vezes e colocou o pó na comida de seu filho alcoólatra.

Minutos após comer, Mário começou a se sentir mal e relatou os seguintes sintomas: rubor facial, dor de cabeça intensa, dificuldade de respirar, náusea, vômitos, suor, sede, fraqueza, vertigem e visão turva.

Sua mãe, preocupada, foi ver a bula do remédio fornecido por sua amiga, a qual trazia todos os sintomas apresentados por Mário como possíveis efeitos colaterais. Ela então perguntou a seu filho quando havia sido a última vez que ele tinha consumido bebida alcoólica, e Mário respondeu que há menos de oito horas.

Esse pó fornecido pela amiga de dona Elza é o dissulfiram, um fármaco usado no tratamento do alcoolismo crônico, e a bula é clara ao fornecer as informações sobre o produto; uma delas é que se faz necessário administrar o medicamento 12 horas após o uso do álcool para que o paciente não sofra as reações dissulfiram-álcool, exatamente os sintomas vivenciados por Mário, ou seja, é fundamental a participação do paciente durante todo o tratamento. A bula ainda alerta que é preciso controlar o uso de formas disfarçadas do álcool, como molhos, temperos, vinagres, bem como alguns tipos de medicamentos com álcool em sua formulação, como xaropes, e até mesmo loções pós-barba.

Essa medicação funcionou para o marido da amiga de dona Elza porque ele estava sob acompanhamento médico, conhecia os riscos e acima de tudo queria se livrar da bebida alcoólica. Infelizmente, no caso de Mário, para prosseguir com a medicação, ele terá de passar por um acompanhamento médico e psicológico e ter muito apoio de sua família, como vem tendo durante todos esses anos.

## Avançando na prática

### Neuropatia alcoólica

#### Descrição da situação-problema

Marcelo, pai de quatro filhos, é considerado alcoólatra e consome álcool há muitos anos; como já está sem controle do uso da bebida, ele se entregou totalmente à dependência. A família não desiste de ajudá-lo, e quando Marcelo está sóbrio, ele demonstra desejo de parar de beber e relata os sintomas que vem apresentando quase que diariamente.

Marcelo fala que sente formigamento nos membros e apresenta incontinência urinária, inclusive durante a noite. Quando cai em si, percebe que urinou na cama. Essa situação tem relação com o uso crônico do álcool?

#### Resolução da situação-problema

O que acontece com Marcelo é a chamada neuropatia alcoólica. Esse distúrbio é o mais comum em decorrência do uso crônico do álcool e pode ocorrer de forma

direta pelo uso do álcool ou de forma indireta pela falta nutricional consequente do consumo do álcool. O álcool associado à falta de alimentação gera graves danos ao organismo dos pacientes.

A neuropatia acomete os movimentos dos músculos e nervos, e os sintomas iniciais são formigamento de pés e mãos associado a câimbras na panturrilha e até mesmo feridas que demoram a cicatrizar. Essas alterações musculares progridem até a incontinência e impotência masculina, chegando a comprometer músculos cardíacos ou respiratórios, sendo então a morte inevitável.

O tratamento consiste em interromper o uso do álcool imediatamente e realizar a reposição de eletrólitos e vitaminas para recuperar o organismo deficiente de um aporte nutricional.

### Faça valer a pena

**1.** Assim como o dissulfiram, a naltrexona é um fármaco empregado no tratamento da dependência do álcool. A naltrexona é um antagonista dos receptores opioides, e embora sua relação com a dependência do álcool não esteja clara, sabe-se que a naltrexona reduz o desejo compulsivo pelo álcool.

Por qual motivo não se deve indicar a associação do medicamento naltrexona ao dissulfiram no tratamento da dependência química por álcool?

- a) Risco aumentado de hepatotoxicidade.
- b) A associação promove secura na boca.
- c) Um fármaco diminui o efeito do outro fármaco.
- d) Pode ocorrer convulsão se administrados concomitantemente.
- e) Interações farmacocinéticas da ordem de distribuição.

**2.** A desintoxicação do álcool é feita com substituição do álcool por drogas sedativo-hipnóticas de ação prolongada, como os benzodiazepínicos. Esses fármacos são retirados gradativamente até que não seja necessária sua administração. O benzodiazepínico de escolha tem sido o diazepam por exigir poucas doses ao dia, mas essa droga sobrecarrega o fígado.

Em pacientes alcoólatras com comprometimento da sua função hepática se faz necessário o uso de um benzodiazepínico de ação curta. Qual dos listados a seguir possui essa característica?

- a) Bupropiona.
- b) Paracetamol.
- c) Lorazepam.
- d) Fluoxetina.
- e) Dissulfiram.

**3.** O efeito do álcool sobre o desenvolvimento fetal é evidenciado desde os anos 1970, quando foi criada a sigla SAF, que significa Síndrome Alcoólica Fetal. O uso crônico de álcool durante a gestação promove diversas alterações na formação fetal, sendo que uma delas é o desenvolvimento anormal da face com olhos afastados, fissuras, pálpebras curtas e malares pequenos.

Além das anormalidades da face já mencionadas, outras alterações também podem ocorrer como consequência do consumo de álcool durante a gestação. Assinale a alternativa que indica quais são elas.

- a) Apenas circunferência cranial reduzida.
- b) Apenas retardo no crescimento.
- c) Apenas retardo mental.
- d) Apenas anormalidades cardíacas.
- e) Circunferência cranial reduzida, crescimento retardado, retardamento mental e anormalidades cardíacas.



## Seção 4.2

### Drogas de abuso e farmacologia

#### Diálogo aberto

Mário é um jovem estudante que vem enfrentando problemas com a bebida. E como acontece na maioria das vezes, o álcool é apenas uma porta de entrada para outras drogas – lícitas ou não.

Foi em uma das festas que costumava oferecer aos amigos em sua casa que Mário teve o primeiro contato com a nicotina, e passou a associar o consumo da bebida alcoólica ao uso da nicotina presente no tabaco. Num primeiro momento, Mário afirmou ter controle da situação e disse que só consumiria essas substâncias em ocasiões especiais e aos finais de semana. Mas, com o tempo, ele começou, aos poucos, a passar a usar tanto o álcool como a nicotina – ambas drogas lícitas – em outros dias da semana.

Uma nova fase se iniciou ainda na juventude, junto de amigos que ofereceram a Mário a maconha, que segundo ele seria consumida apenas uma vez por semana. Porém, assim como no uso do álcool e da nicotina, esse controle logo se perdeu. Em uma tarde no colégio, um amigo de Mário ofereceu a ele cocaína. Sob pressão da turma e por causa da necessidade de sentir novas emoções, ele inalou a substância; como nunca havia usado esse entorpecente, exagerou na dose e após alguns minutos sentiu-se mal, relatando aos colegas os seguintes sintomas: coração acelerado, dor no peito e sudorese intensa.

Os colegas de Mário ficaram preocupados com os sintomas e decidiram socorrê-lo, em vista do quadro que apresentava naquela situação. Mas por que o jovem teve esses sintomas? Esses efeitos tinham alguma relação com a cocaína que ele havia acabado de experimentar?

Essas e outras questões, no que diz respeito à ação do álcool e de outras drogas de abuso no nosso organismo, serão abordadas no decorrer desta unidade, e todo o conteúdo que está no item *Não pode faltar* servirá como base para você solucionar a questão abordada na situação-problema.

## Não pode faltar

### Dependência química

Nos dias atuais, segundo pesquisa realizada pelo NIDA (*National Institute on Drug Abuse*) em 2002, apesar de as drogas como o álcool, o tabaco e a maconha serem mais consumidas do que a cocaína, existem ainda cerca de 5,9 milhões de usuários de cocaína nos Estados Unidos. Estima-se ainda, de acordo com pesquisas realizadas pelo NSDUH (*The National Survey on Drug Use and Health*) em 2002, como indivíduos que 1,5 milhão de americanos poderiam ser classificados como dependentes químicos ou que fizeram uso abusivo de cocaína nos 12 meses que antecederam a pesquisa.

O Brasil é o segundo maior consumidor de cocaína do mundo, perdendo apenas para os Estados Unidos. De acordo com o II Levantamento Domiciliar sobre o uso de Drogas Psicotrópicas, cerca de 2.844 milhões de pessoas já fizeram algum uso de cocaína. Destes usuários, 78% aspiraram o pó, 5% fumaram derivados e 17% usaram as duas formas. Além disso, 27% fizeram uso diário ou superior a duas vezes por semana de cocaína, sendo que 14% admitiram já ter utilizado a forma injetável da droga, em alguma ocasião.

Segundo a Organização das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), existem entre 14,3 milhões e 52,5 milhões de usuários de psicoestimulantes como a metanfetamina e outras drogas análogas da anfetamina em todo o mundo, fazendo com que essa droga seja a segunda mais consumida, depois apenas da maconha. Dados sobre o consumo de drogas no Brasil revelam que 0,7% dentre os 7.939 entrevistados relataram ter utilizado ao menos uma vez algum tipo de psicoestimulante, como a anfetamina, nos 12 meses que antecederam a pesquisa.

Conceitualmente, a dependência química compreende um conjunto de sinais e sintomas indicativos da perda de controle do uso de uma substância e suas consequências adversas.

Segundo o DSM-V (*DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*), a dependência química é um transtorno psiquiátrico crônico e recorrente, caracterizado pela presença de três ou mais dos seguintes sintomas, por um período de 12 meses:

- 1) Desejo persistente pela substância (*craving*).
- 2) Dificuldade em descontinuar ou controlar o uso da substância.
- 3) Gasto excessivo de tempo em atividades necessárias para obtenção da substância, uso desta ou recuperação de seus efeitos.
- 4) Redução ou abandono de atividades importantes em prol do uso da substância.
- 5) Persistência no uso da substância apesar das consequências danosas.

- 6) Tolerância caracterizada pela redução dos efeitos, motivada pela utilização repetida da mesma quantidade da substância, ou necessidade de doses maiores da substância para obtenção dos efeitos desejados.
- 7) Síndrome de abstinência ou necessidade do uso da substância para evitar o aparecimento dessa síndrome.

## **Drogas de abuso**

### Anfetamina

O termo anfetamina é utilizado para designar um grupo de substâncias estimulantes do sistema nervoso central. Fazem parte desse grupo a metanfetamina (n-metildextroanfetamina) e a anfetamina propriamente dita, ou benzedrina (d-l- $\alpha$ -metilfeniletilamina).

O uso clínico das anfetaminas é atualmente restrito e esse princípio ativo está presente em medicamentos que têm sua venda e seu uso controlados por parte da Portaria 344/1998 da Anvisa.

Em geral, a ação das anfetaminas em humanos produz aumento do estado de alerta; diminuição do sono, da fadiga e do apetite; aumento da sensação de autoconfiança, da iniciativa e da capacidade de concentração; e aumento da atividade locomotora e intelectual.

O consumo de doses elevadas dessa substância pode promover agitação psicomotora, aumento da tensão, irritabilidade, insônia, aumento da temperatura corporal e euforia intensa. Em alguns casos, podem ocorrer delírios, alucinações, estado de pânico, agressividade intensa e tendências suicidas ou homicidas.

Assim como outras drogas de abuso, a anfetamina modifica as neurotransmissões dopaminérgica, serotoninérgica e noradrenérgica, porém a maioria dos efeitos comportamentais da anfetamina tem sido relacionada às ações da droga sobre a neurotransmissão dopaminérgica.

### Ecstasy

O *ecstasy*, ou 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), é um derivado sintético da anfetamina. Há divergências quanto à data de síntese da MDMA: para alguns, a droga foi sintetizada em 1912; para outros, em 1914. De qualquer forma, ela foi patenteada em 1914 pelo laboratório Merck, na Alemanha.

O *ecstasy* é uma droga recreativa vendida na forma de comprimidos, drágeas ou cápsulas, com variados aspectos, dimensões e cores, contendo um logotipo gravado

---

<sup>1</sup>De acordo com o dicionário Houaiss (2009, eletrônico), "festa dançante em que se toca música eletrônica (geralmente realizada por mais de uma noite e em grandes espaços afastados dos centros urbanos)".

à superfície. Os primeiros relatos de uso do ecstasy partiram de um evento musical realizado em Ibiza, em 1988, e assim também surgiram as *raves*<sup>1</sup>.

A MDMA foi testada inicialmente como moderador do apetite, mas devido aos seus efeitos colaterais, foi pouco utilizada para este fim e nunca comercializada, ficando esquecida e sem uso por décadas. No início dos anos 1970, a MDMA começou a ser utilizada em contexto terapêutico, já que apresentava vantagens sobre seu antecessor, o LSD, pois não provocava mudanças perceptivas nem emocionais tão intensas, seus efeitos tinham duração mais curta e não haviam sido relatados *flashbacks*, *bad trips* (“viagens ruins”) nem reações psicóticas em doses terapêuticas e contextos controlados.

Ainda hoje, as anfetaminas são usadas no tratamento de crianças com déficit de atenção e hiperatividade, como é o caso da Ritalina, e no tratamento da obesidade, caso do Fenproporex.

A MDMA influencia a transmissão serotoninérgica, dopaminérgica e noradrenérgica. A droga atravessa a membrana dos neurônios pré-sinápticos promovendo um efluxo de noradrenalina, de serotonina (principalmente) e de dopamina das vesículas para o citoplasma do neurônio, sendo tais neurotransmissores rapidamente liberados para o meio extracelular. Além disso, a MDMA inibe parcialmente a enzima monoaminoxidase (MAO).

- Sintomas após a uma exposição aguda:

Agitação psicomotora, euforia, ansiedade, tremores, insônia, confusão mental, alucinações, cefaleia, midríase, fasciculações e rigidez muscular, convulsões, coma, taquicardia, palpitações, dor precordial, hipertensão e hipertermia. Em casos graves pode ocorrer edema agudo de pulmão, acidente vascular cerebral, encefalopatia hipertensiva e arritmias ventriculares.

- Sintomas após a uma exposição crônica:

O uso prolongado pode levar a quadros de confusão mental, alucinações visuais, auditivas e táteis, e reações de pânico.

### Maconha

A maconha é o nome dado para uma planta chamada cientificamente de *Cannabis sativa*, a qual contém mais de 400 compostos químicos, dos quais cerca de 60 são os chamados *canabinoides*. Destes, o mais importante e também o mais abundante é o tetrahydrocannabinol (THC), cujo isômero  $\Delta^9$ -THC é o mais ativo. Os *canabinoides* atuam em receptores específicos (CB1 e CB2). Os receptores CB1 encontram-se sobretudo no sistema nervoso central, principalmente no cerebelo, no hipocampo, nos gânglios basais e no córtex, isto é, nas regiões cerebrais envolvidas com a memória, desenvolvimento cognitivo, percepção da dor e coordenação motora, e também na pele. Já os receptores CB2 encontram-se em regiões mais periféricas.



### Refleta

Lembre-se de que o fármaco ou a droga não cria uma função no nosso organismo, mas faz uso de uma função já existente. Sendo assim, se a maconha tem um receptor endógeno para se ligar, é porque também existe uma substância que produzimos em nosso organismo que tem a mesma capacidade de se ligar a esse tipo de receptor.

Essa substância é a anandamina, que possui efeitos semelhantes aos do  $\Delta^9$ -THC, embora seja 4 a 20 vezes menos potente e tenha menor duração de ação.

Na fumaça da maconha encontramos um alto teor de alcatrão, que apresenta uma substância chamada benzopireno, a qual tem ação cancerígena e pode causar o câncer de pulmão. Já a maconha afeta também os níveis de testosterona, reduzindo em até 50% os níveis deste hormônio em seus usuários, levando a uma situação clínica chamada oligospermia (diminuição de espermatozoides no líquido espermático), a qual gera dificuldade na fecundação.

O cérebro é o principal alvo dos *canabinoides*. Logo, os seus efeitos sobre o sistema nervoso central são os mais preocupantes. Há relatos de sintomas como: hiperemia das conjuntivas (olhos avermelhados), xerostomia, aumento dos batimentos cardíacos, sensação de bem-estar e hilariedade (vontade de rir). Há ainda os sintomas desagradáveis – *bad trips* ou viagens ruins – em que são relatados angústia, tremores, prejuízo de memória e atenção, delírios e alucinações.

#### Uso terapêutico da maconha

Ocorre grande polêmica no uso terapêutico da maconha, porque a substância tem a capacidade de causar dependência química, sendo considerada uma droga de abuso. Ela é, porém, importante no tratamento de doenças como: esclerose múltipla, crises convulsivas incontroláveis com outros anticonvulsivantes, câncer, AIDS e glaucoma.

Na década de 1970 surgiram os primeiros medicamentos à base de maconha, como o Nabilone e o Marinol, os quais têm o uso autorizado nos Estados Unidos e na Europa.

O uso da maconha nessa época ocorria devido a sua capacidade de superar crises de náuseas e vômitos provocadas pela quimioterapia à qual portadores de câncer eram submetidos. Os efeitos da quimioterapia são decisivos e muitos pacientes abandonam o tratamento em decorrência desses efeitos, o que leva o paciente a óbito.

Já sua indicação para portadores do vírus da AIDS se deu devido à capacidade de a substância estimular o apetite. O paciente portador dessa doença pode morrer por desnutrição, pois a perda de peso é considerada intensa e muito rápida conforme o desenvolvimento da doença.

Assim, a grande polêmica consiste nas seguintes dúvidas: todas essas situações seriam possíveis caso fosse feita a substituição por outros fármacos que não apresentem o risco de causar dependência? E nos casos em que o paciente não aceita o tratamento convencional, a maconha poderia ser mais uma alternativa? No Brasil, assim como em outros países, o uso ainda não é legalizado, mas alguns pacientes conseguem autorização de compra e uso com intervenções da justiça, para evitar sofrimento dos efeitos colaterais de outras doenças.

### Cocaína e crack

O nome coca é derivado de uma palavra aimará, "khoka", que significa "a árvore". Na região Norte do Brasil, essa planta é chamada de "epadu" e as tribos da região a utilizam para trazer bem-estar e efeito euforizante.

Inicialmente, a coca foi usada como indutor anestésico ocular e sob a forma de cloridrato, um pó branco cristalino, conhecido também como cocaína, sintetizada por Willstatt em 1902, feito que lhe rendeu o prêmio Nobel de Medicina.

No entanto, o mais famoso usuário da cocaína foi Sigmund Freud, que, em 1885, publicou o livro *Über Coca* (que significa "Sobre a cocaína") e defendeu o uso terapêutico da cocaína como "estimulante, afrodisíaco, anestésico local, usado no tratamento de asma, distúrbios digestivos, exaustão nervosa, histeria, sífilis e para o mal-estar relacionado à altitude" (QUEIROZ, 2010, [s.p.]). Porém, essa ideia mudaria após alguns anos de uso, tanto que em 1892, Freud publicou uma continuação de seu livro, sob o nome de *Contribuição para o conhecimento dos efeitos da cocaína*, tendo modificado seu ponto de vista após utilizá-la no tratamento de dois colegas que se tornaram dependentes da substância.

Os efeitos da cocaína estão relacionados com a via de administração. Por exemplo, se usada via oral ou nasal, seu efeito é considerado leve, quando comparado com a administração inalatória (*crack*). O *crack* é uma derivação da cocaína. Popularmente conhecido como "pedra", é usado via oral através do fumo da pedra em um cachimbo. É obtido a partir da pasta de coca com bicarbonato de sódio. Os efeitos da cocaína incluem taquicardia, aumento da pressão arterial, humor aumentado, estado eufórico (às vezes disfórico), autoconfiança, sentimento de grandeza, aumento da energia e aparente diminuição de cansaço e sono, gerando bem-estar, fala e pensamentos acelerados, excitação motora e aumento da irritabilidade, violência e aumento da libido.



### Pesquise mais

Esta é uma bela revisão sobre as complicações cardiovasculares derivadas do uso da cocaína. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n4/19.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2016.

Seus efeitos no sistema nervoso central estão relacionados às alterações provenientes da neurotransmissão de dopamina, noradrenalina e serotonina. Assim, a cocaína bloqueia a recaptação desses neurotransmissores pela terminação pré-sináptica dos neurônios, levando a uma maior concentração deles na fenda sináptica, conseqüentemente exacerbando sua ação. Assim, o aumento do neurotransmissor dopamina é o principal mecanismo para o desenvolvimento da dependência química.

### Solventes e inalantes

O uso de solventes e inalantes geralmente é a porta de entrada para outras drogas mais pesadas, em grande parte devido ao preço acessível e à sua grande disponibilidade. Os jovens e adultos tendem a usá-los em formas de lança-perfume ou "loló", os quais promovem alterações da consciência.

Em sua maioria, os solventes ou inalantes não foram produzidos para essa finalidade; eles são na verdade produtos industriais, produtos de limpeza e até mesmo combustíveis de automóveis, mas alguns deles são produzidos em laboratórios clandestinos com a finalidade recreativa, como é o caso do cheirinho do loló e o lança-perfume, usado no carnaval, por exemplo.

Os principais produtos que são inalados como drogas são: colas, vernizes, esmaltes, tintas, gasolina, tinta *spray*, éter e clorofórmio. Os gases também são amplamente procurados pelos jovens, presentes em objetos como isqueiro, geladeira, fogão e buzina.



### Exemplificando

Recentemente, presenciamos na mídia a notícia da morte de dois jovens por inalar gás de buzina. Nesse gás são encontrados o butano e o propano, os quais têm efeito alucinógeno, e essa é sem dúvida a razão de seu grande uso entre os jovens. Ele também promove efeitos como euforia, desmaio e convulsão. Seu grande risco está na arritmia e no edema pulmonar que ele pode promover.

## Nicotina

A nicotina é um alcaloide agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina. Embora o mecanismo que leva à dependência não seja conhecido em detalhes, acredita-se que tenha início a partir da ativação de receptores nicotínicos neurais. Os receptores nicotínicos nos corpos celulares ou terminações de neurônios dos sistemas dopaminérgicos, quando ativados, são os responsáveis pela estimulação e liberação de dopamina.



### Assimile

Todas as drogas com potencial para desenvolver a dependência química aumentam os níveis de dopamina em regiões do sistema nervoso central. Esse neurotransmissor está relacionado à recompensa que as drogas promovem em seus usuários.

### Sem medo de errar

Vimos que Mário, já dependente de álcool e nicotina ainda jovem, está vivenciando novas experiências com o uso de drogas ilícitas.

Ele começou essa nova fase com o uso da maconha e não demorou muito para chegar no uso de cocaína na forma inalada. Como nunca havia usado cocaína, Mário exagerou, e após alguns minutos sentiu-se mal e precisou ser socorrido. Mas por que Mário apresentou esses sintomas? Eles tiveram alguma ligação com a cocaína que ele havia acabado de experimentar?

Para ter noção do potencial devastador dessa substância, veja como a cocaína é preparada: a cocaína é extraída de seu alcaloide por meio do uso de ácido sulfúrico ou ácido clorídrico. Após sua extração, ela é refinada para se tornar um pó branco que é injetado ou inalado. Com o intuito de melhorar o rendimento da droga, os produtores de cocaína acrescentam outras substâncias a esse pó, tais como: talco, cimento, pó de vidro; interferindo na pureza do material e no potencial de efeito da droga. Após todo esse processo, a droga está pronta para consumo.

Os sintomas de Mário são clássicos de uma overdose aguda por cocaína; outros sintomas característicos desse tipo de overdose são: aumento da temperatura corporal, acidose metabólica, convulsões e infarto. Essas condições podem ser fatais aos usuários se estes não receberem um tratamento emergencial.

O tratamento consiste em administração de benzodiazepínicos para conter as convulsões. Esses medicamentos também têm a capacidade de diminuir a pressão

arterial e as arritmias, mas caso não sejam eficientes isoladamente, podem ser associados a nitratos e vasodilatadores para manter a função cardiovascular estável. Ainda se faz necessário o uso de medidas para diminuir a temperatura corporal; caso não se obtenha êxito, pode ser usado o dantrolene, um fármaco que tem essa finalidade.

## Avançando na prática

### Desvio de septo

#### Descrição da situação-problema

Mariana é mãe de seis filhos, os quais são usuários de cocaína há aproximadamente dez anos. Nesse período, Mariana fez uso de drogas como álcool, maconha e ecstasy, mas seu vício na cocaína – inalável, injetável e também na forma de pedra para fumar (o *crack*) – superou todas as demais drogas.

A via de administração favorita de Mariana é a inalatória e seu consumo da droga é diário. Certa vez, após a associação de diversas drogas e álcool, ela foi encaminhada ao CAP (Centro de Atenção Psicossocial) para avaliação de sua saúde; já consciente, Mariana observou que sangrava pelo nariz. O médico a perguntou se esse sangramento era comum, e ela confirmou movendo a cabeça em sinal afirmativo.

Sangrar pelas narinas, sintoma apresentado por Mariana, tem relação com o seu uso compulsivo de cocaína inalada?

#### Resolução da situação-problema

Após alguns exames, o médico constatou em Mariana um desvio de septo, que é uma condição comum em usuários de cocaína. Essa condição se dá quando a cartilagem que separa as duas narinas torna-se torta; além de desvio do septo, usuários de cocaína podem ter também a perfuração do palato, a qual pode levar o indivíduo a regurgitar a comida pelo nariz.

Figura 4.3 | Perfuração do palato em um usuário de cocaína



Fonte: <<http://www.folhadedourados.com.br/media/images/1830/50982/tmp/wmX-620x826x4-55bd194dace124e09495cf341c9d81d77f6fd11986cde.jpg>>. Acesso em: 30 jan. 2017.

### Faça valer a pena

**1.** O desvio de septo se dá quando a cartilagem que separa as duas narinas torna-se torta; outra condição que pode acometer usuários de drogas é a perfuração do palato, que pode levar o indivíduo a regurgitar a comida pelo nariz. Em ambos os casos, a qualidade de vida e a nutrição dos usuários são drasticamente prejudicadas.

Qual das drogas listadas a seguir possui a capacidade de causar desvio de septo ou perfusão do palato?

- a) Anfetamina.
- b) Cocaína.
- c) Maconha.
- d) Ecstasy.
- e) Lança-perfume.

**2.** O nome coca é derivado de uma palavra aimará, “khoka”, que significa “a árvore”. Na região Norte do Brasil, essa planta é chamada de “epadu”, e as tribos que ali vivem a utilizam para trazer bem-estar e efeito euforizante. Inicialmente, ela foi usada como indutora anestésica ocular e sob a forma de cloridrato, um pó branco cristalino. A cocaína foi sintetizada por Willstatt em 1902, feito que lhe rendeu o prêmio Nobel de Medicina.

Aumento da temperatura corporal, acidose metabólica, convulsões, infarto, coração acelerado, dor no peito e sudorese intensa são sintomas de intoxicação aguda por qual das drogas listadas a seguir?

- a) Heroína.
- b) Morfina.
- c) Cocaína.
- d) Maconha.
- e) Nicotina.

**3.** São sintomas de uma overdose aguda por cocaína: aumento da temperatura corporal, acidose metabólica, convulsões, sudorese, dor no peito, aceleração cardíaca e infarto, os quais podem ser fatais a usuários que não receberem um tratamento emergencial.

Nos casos de convulsões, o tratamento consiste no uso de qual dos fármacos listados a seguir?

- a) Morfina.
- b) Naloxona.
- c) Fluoxetina.
- d) Benzodiazepínicos.
- e) Sertralina.



## Seção 4.3

### Farmacologia dos transtornos alimentares e drogas que atuam sobre o comportamento sexual

#### Diálogo aberto

Estamos acompanhando o dilema vivido por Mário, um jovem que desde cedo faz uso de bebida alcoólica. Inicialmente, sua família achou normal seu consumo de álcool, mas quando percebeu que o jovem não tinha mais controle sobre seu comportamento, as coisas mudaram. Além disso, como ocorre na maioria das vezes, o álcool foi, na vida de Mário, apenas a porta de entrada para as drogas ilícitas.

Mário começou a consumir maconha e cocaína, havendo assim o agravamento de seu quadro de saúde até o ponto em que ele teve uma overdose de cocaína, na companhia de alguns colegas da escola. Vale destacar que nessa rotina de uso de drogas, o sexo sem preservativo também costuma ser uma realidade.

Por muitas vezes, Mário teve relações sexuais sem preservativo e usou ainda o citrato de sildenafila, um estimulador sexual conhecido como Viagra (seu nome comercial). Mário começou a usar este medicamento porque seus colegas diziam que era efetivo em pessoas com disfunção erétil, além de garantir significativa melhora na ereção.

Mário comprava o medicamento na farmácia sem receita médica. Inicialmente, ele o utilizava uma vez ou outra, mas percebeu com o passar do tempo que só se sentia completamente seguro quando usava a sildenafila, e então começou a utilizá-la de duas a três vezes por semana. Em uma das suas experiências, após ingerir um comprimido (conhecido por todos como azulzinho), Mário consumiu álcool e outras drogas.

O efeito esperado do medicamento consiste na manutenção da ereção, mas não foi isso que aconteceu com Mário, e ele não conseguiu ter uma ereção satisfatória. Será que Mário foi vítima de um medicamento falso? Por qual motivo a medicação não fez efeito?

## Não pode faltar

### Envelhecimento e atividade sexual

O envelhecimento consiste em um processo dinâmico e progressivo no qual há modificações morfológicas, emocionais e bioquímicas que determinam a progressiva perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos, os quais terminam em levá-lo à morte. O fenômeno de envelhecimento da população ocorreu inicialmente em países desenvolvidos, mas recentemente é nos países em desenvolvimento que o envelhecimento da população tem ocorrido de forma mais acentuada. No Brasil, o número de idosos ( $\geq 60$  anos de idade) passou de 3 milhões em 1960 para 7 milhões em 1975 e 14 milhões em 2002 (um aumento de 500% em 40 anos), e estima-se que alcançará 32 milhões em 2020.

A disfunção sexual está associada ao processo de envelhecimento e acomete homens geralmente após os 50 anos, mas também pode ocorrer antes (por volta dos 40 anos). Esse processo de envelhecimento do homem é caracterizado pelo comprometimento lento e progressivo do funcionamento das gônadas. Essa condição provoca a diminuição na produção do andrógeno, responsável pela virilidade, pelo funcionamento sexual e pela estimulação e manutenção da massa muscular e óssea. Assim como acontece com mulheres, existe o climatério masculino, denominado andropausa, que ocorre devido a um declínio na quantidade de andrógeno no organismo masculino. Da mesma forma que na menopausa, essa condição bioquímica e fisiológica pode ser assintomática ou sintomática, com queixas semelhantes às femininas.



### Assimile

Assim como existe a menopausa para as mulheres, também há a andropausa para os homens. Esta pode acarretar sintomas como diminuição da libido, disfunção sexual, cansaço e até mesmo depressão.

A disfunção sexual tem alta prevalência entre os homens idosos e é frequentemente considerada uma consequência inevitável da idade. A velhice está ligada às alterações fisiológicas relacionadas à potência física ou sexual. Com o envelhecimento, a ereção pode levar mais tempo para ser obtida, mesmo com estímulo suficiente.

### Psicofarmacologia do comportamento sexual masculino

De forma bastante simplificada, o comportamento sexual masculino pode ser dividido em três etapas principais.

O primeiro estágio da libido é relacionado ao desejo por sexo e é considerado um fenômeno mediado pelas vias dopaminérgicas centrais ligadas aos mecanismos de recompensa. Essas vias, denominadas mesolímbicas, medem não somente os mecanismos do desejo sexual, mas também o orgasmo.

O segundo estágio da resposta sexual é a ereção. A mensagem neuroquímica que resulta na preparação do pênis para a relação sexual se inicia no cérebro, segue caminhos descendentes através da medula espinhal e é conduzida por fibras autonômicas periféricas simpáticas e parassimpáticas aos tecidos vasculares e à genitália.

O último estágio da função sexual masculina é o orgasmo, acompanhado de ejaculação. Fibras serotoninérgicas, que descem através da coluna espinhal, exercem função inibitória sobre este comportamento via ativação de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, enquanto fibras descendentes noradrenérgicas facilitam tanto a ejaculação como o orgasmo.

### **Fisiologia da ereção**

Ereção (do latim *erectio*) designa o estado de elevação, enrijecimento ou endurecimento. A resposta erétil masculina é um evento vascular iniciado pela ação neuronal e mantido por uma complexa interação entre os eventos vasculares e neurológicos.

A ereção é um fenômeno hemodinâmico, dependente do relaxamento do músculo liso cavernoso e das arteríolas do corpo cavernoso, o qual leva a um aumento do fluxo sanguíneo.

Acredita-se haver dois tipos de ereção: a psicogênica e a reflexogênica. As ereções psicogênicas são geradas no encéfalo a partir de estímulos visuais, auditivos, olfativos ou mesmo minemônicos. As ereções reflexogênicas possuem gerador na medula espinhal e são desencadeadas por estimulação tátil dos genitais ou de regiões adjacentes.

O aumento do fluxo arterial distende o espaço lacunar dos sinusoides comprimindo, passivamente, as vênulas entre os sinusoides e a túnica albugínea dos corpos cavernosos. A relativa ausência de distensão da túnica albugínea resulta na veno-oclusão, que eleva a pressão intracavernosa até valores próximos à pressão arterial média, gerando uma ereção plena.

No sistema nervoso central há diversas áreas responsáveis pela ereção peniana, como o núcleo paraventricular, a área pré-óptica medial e o hipocampo. Na modulação da resposta sexual participam diversos neurotransmissores, sendo alguns inibidores e outros facilitadores. Entre os facilitadores (excitatórios) estão a dopamina, acetilcolina, oxitocina e serotonina.

Um processo fundamental na ereção é o relaxamento das fibras musculares. Isso só ocorre devido à liberação de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), considerado um segundo mensageiro que induz a dissociação do complexo actina-miosina, com diminuição da concentração intracelular de cálcio e consequente relaxamento das fibras musculares.

Sabe-se que os níveis intracelulares do GMPc são regulados pelo equilíbrio entre a guanilil ciclase, que sintetiza GMPc, e a fosfodiesterase 5 (PDE5), responsável pela degradação desse segundo mensageiro. A fosfodiesterase 5 é a responsável pela hidrólise de GMPc e consequentemente pelo retorno do pênis ao estado flácido. Sendo assim, a fosfodiesterase 5 é o alvo para a maioria dos fármacos usados na disfunção erétil.

### Disfunção erétil

O termo "disfunção erétil" foi sugerido a partir de 1992, em uma reunião do Grupo de Consenso em Impotência, coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Norte-Americano, para substituir o termo "impotência", tendo em vista seu sentido pejorativo.

A impotência é definida como a incapacidade persistente ou recorrente para que se obtenha ou se mantenha uma ereção peniana suficiente para uma atividade sexual satisfatória, que não deve ser confundida com a falta ou diminuição da libido, nem com a dificuldade em ejacular ou em atingir o orgasmo.

A disfunção pode ser classificada em três grandes grupos: psicogênico, orgânico e misto (orgânico e psicogênico).

Dentro do grupo orgânico, que corresponde a 80% dos casos, a fisiopatologia permite classificar a disfunção erétil em vascular, endócrina, neurogênica, tecidual e medicamentosa. Embora seja atualmente aceito que lesões neurológicas, centrais ou periféricas respondam a 20% das causas de disfunção sexual orgânica, é raro que doenças neurológicas apresentem essa disfunção como sintoma primário. A disfunção erétil endocrinogênica provavelmente é responsável pela faixa de 2% a 6% dos casos de origem orgânica. Contudo, a causa mais comum de disfunção orgânica é a doença vascular, cujo espectro é vasto e vai desde lesões nos vasos que irrigam e drenam o pênis até alterações na expansividade farmacológica do tecido cavernoso.

A disfunção erétil psicogênica é mais prevalente em jovens e responde por aproximadamente 10% dos casos em pacientes com mais de 50 anos. Está relacionada às drogas que interferem em mecanismos hormonais e nos neurotransmissores, como catecolaminas, serotonina e acetilcolina, drogas estas que frequentemente são associadas a alterações no desejo sexual, excitação ou ejaculação. Como regra geral, as drogas que potencializam a ação da dopamina ou que antagonizam a serotonina têm efeito excitatório, e as que aumentam a atividade serotoninérgica ou diminuem a atividade dopaminérgica têm efeito inibitório sobre as funções sexuais.

Os fatores de risco mais comumente correlacionados à disfunção sexual são a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, cardiopatias, tabagismo, consumo excessivo de álcool, obesidade, doenças prostáticas, AIDS, depressão e idade avançada. Fatores socioeconômicos, tais como baixa renda e baixo grau de escolaridade, desemprego e estado civil solteiro, têm sido também associados às dificuldades de ereção.

A seguir, listamos alguns fármacos que também estão relacionados com a etiologia da disfunção erétil.

Classe terapêutica	Exemplos
B-bloqueador	Propranolol, Atenolol
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida
Antidepressivos ISRS	Fluoxetina
Antipsicóticos	Tiordazina
Hormônios	Estrógenos, Antiandrógenos
Outros	Metoclopramida

## Tratamento

O uso de inibidores da fosfodiesterase 5 é amplamente recomendado como o tratamento de primeira linha para disfunção erétil. As fosfodiesterases pertencem a uma grande família de 11 diferentes genes. Fármacos como Viagra e Tadalafila são inibidores dessa enzima, facilitando assim a ereção peniana.

O sildenafil (Viagra®), disponível nas dosagens 25, 50 e 100mg, foi o pioneiro dessa classe de medicamentos. Em 1998, este medicamento foi aprovado pelo FDA nos Estados Unidos para o tratamento da disfunção erétil; em 2002, representou 90% das vendas como medicamento para essa doença, excedendo o valor de 1,500 bilhões de dólares.



### Exemplificando

O Viagra é capaz de inibir a enzima fosfodiesterase 5, e isso causa um aumento do fluxo sanguíneo na região do pênis, o que facilita a ereção. O problema é que esse medicamento, quando associado a nitratos e isossorbida, pode causar uma diminuição drástica da pressão arterial, culminando em ataque cardíaco.

Outros inibidores, como o Vardenafila (Levitra® disponível nas dosagens de 5, 10 e 20 mg) e o Tadalafila (Cialis® disponível na dosagem de 20 mg), foram desenvolvidos para o tratamento com base no mesmo mecanismo de ação do sildenafil (Viagra®).

O aconselhamento psicológico (como a psicoterapia) visa recomendar modificações no estilo de vida (por exemplo, interrupção do tabagismo, dieta baixa em gorduras, atividade física, perda de peso) e deve ser oferecido aos homens com disfunção erétil isoladamente ou em combinação com outros tratamentos.



### Pesquise mais

Nesta revisão, os autores trazem um resumo sobre a disfunção erétil e o tratamento com uso de inibidores da fosfodiesterase 5. Disponível em: <[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=4967](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4967)>. Acesso em: 5 dez. 2016.

### Distúrbios alimentares

A anorexia nervosa é uma compulsão por comida que afeta principalmente jovens do sexo feminino em todo o mundo. Tais jovens buscam o corpo perfeito, com baixo peso, chegando a graus extremos de caquexia, inanição e até à morte. A falta de alimentos nesse caso pode causar desnutrição proteico-calórica e amenorreia, além de distúrbios psicológicos como depressão, fobia, compulsões, preocupação obsessiva com os alimentos, distorção de imagem corporal, entre outros. É justamente pelo quadro de desnutrição que os familiares buscam tratamento médico, muitas vezes, com resistência por parte do paciente.

O início da doença geralmente acontece com dietas para emagrecer aliadas a programas exaustivos de exercícios físicos, com aumento do emagrecimento.

Seu diagnóstico é feito segundo os critérios estabelecidos pelo DSM-IV, sendo fundamental afastar doenças tumorais, hormonais e gastrointestinais, bem como quadros psiquiátricos. Os critérios são:

- recusa em manter o peso corporal, ideal ou acima do peso mínimo para idade e altura;
- medo intenso de ganhar peso ou tornar-se obeso, mesmo quando abaixo do peso ideal;
- distúrbios de imagem corporal;
- amenorreia em mulheres pós-menarca (ausência de, pelo menos, três ciclos menstruais consecutivos).

A anorexia nervosa pode ser de dois tipos, sendo do tipo restritivo, com restrição dietética, em que o paciente não se alimenta, e do tipo compulsivo/purgativo, em que ocorre a ingestão de alimentos seguida de vômitos e uso de laxativos e diuréticos.

Já a bulimia nervosa se caracteriza por surtos de ingestão de grande quantidade de alimentos seguida por comportamentos de eliminação desse alimento, com a ajuda de vômito e de laxantes. As complicações clínicas observadas nos pacientes incluem vários distúrbios gastrointestinais, esofagite, esvaziamento gástrico anormal e síndrome do colón irritável. Mas, indubitavelmente, a hipopotassemia é sua maior complicação; isso em virtude dos vômitos crônicos ou até mesmo do uso de diuréticos e laxantes.

Seu diagnóstico também é baseado no DSM IV, conforme os itens listados:

- episódios recorrentes de compulsão alimentar, que pode ser caracterizada por:
  - o comer, em período de duas em duas horas, grande quantidade de alimentos;
  - o sentimento de perda do controle alimentar.
- comportamento compensatório para prevenir o ganho de peso: o paciente pode induzir o vômito, bem como abusar de laxativos, diuréticos, enemas, jejuns ou exercícios físicos;
- ocorrer a compulsão alimentar e comportamentos compensatórios duas vezes/semana, por, pelo menos, três meses.
- preocupação excessiva com a forma corporal e o peso;
- o distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.

A bulimia nervosa pode ter dois subtipos: o purgativo – em que pode ocorrer vômitos ou abuso de laxativos, diuréticos e enemas – e o não purgativo – em que o paciente faz jejum ou exercícios em excesso.

O tratamento dos transtornos alimentares é, quase sempre, desafiador e complexo, visto a confusão mental pela qual seus portadores passam e as complicações que podem afetar inclusive os familiares. Por isso, o tratamento deve visar o acompanhamento com uma equipe multiprofissional.

Um dos tratamentos que se faz necessário é uma terapia nutricional, com indicações de reeducação alimentar, além de terapia em grupo e individual.

## Moderadores do apetite ou anorexígenos

Os moderadores de apetite são substâncias clinicamente usadas para tratar a obesidade, por meio da diminuição do desejo de comer. Geralmente, todos os representantes da classe são derivados de anfetaminas, as quais foram sintetizadas na década de 1930; a primeira da lista foi a benzedrina. As anfetaminas são estimulantes do sistema nervoso central, geram euforia e aumento da vigília – elas são usadas, por exemplo, por caminhoneiros para manter o alerta durante viagens longas na estrada.

Hoje existem alguns medicamentos autorizados para serem comercializados, como é o caso do Olistate, do famoso Xenical e da Sibutramina. O Xenical atua reduzindo a capacidade de o organismo absorver gordura dos alimentos. Como todo medicamento, os moderadores do apetite devem ser controlados. É por isso que, em sua maioria, pertencem à Portaria nº 344/98 e têm seu uso e venda restritos, por conta dos efeitos colaterais e risco de dependência que esses medicamentos apresentam. Vários considerados supressores do apetite já foram retirados do mercado, como é o caso do Aminorex.

A seguir, listamos os principais medicamentos e seus efeitos colaterais:

Medicamento	Mecanismo	Efeito
<b>Fenproporex</b>	Diminui a ingestão alimentar por mecanismo noradrenérgico.	Boca seca, insônia, taquicardia, ansiedade.
<b>Sibutramina</b>	Inibição da recaptção da serotonina e da noradrenalina; diminui ingestão de alimentos.	Boca seca, constipação, taquicardia, sudorese, aumento da pressão arterial.
<b>Anfepramona</b>	Diminui a ingestão alimentar por mecanismo noradrenérgico.	Boca seca, insônia, taquicardia, ansiedade.
<b>Orlistat</b>	Atua no lúmen intestinal inibindo a ação da lipase pancreática, que é uma enzima necessária para a absorção de triglicerídeos.	Esteatorreia, incontinência fecal, interfere na absorção das vitaminas A, D, E e K.



### Refleta

O Orlistat é um dos poucos moderadores do apetite que podem ser vendidos sem receita médica. Esse medicamento apresenta uma série de efeitos colaterais e o mais marcante deles é a esteatorreia (fezes com gordura), pois parte da gordura dos alimentos não é absorvida pelo intestino e sai inalterada pela fezes.

### Sem medo de errar

Mário, assim como outros jovens, fez uso de um medicamento indicado para portadores de disfunção erétil. Cada vez mais jovens utilizam esses medicamentos por curiosidade, diversão ou até mesmo porque acreditam que eles podem melhorar seu desempenho sexual e a durabilidade de ereção. Quem utiliza a medicação sem necessidade, ou seja, sem ter disfunção erétil, pode no futuro enfrentar a condição. Ressaltamos a importância de somente usar medicamentos com indicação médica.

Mesmo fazendo uso do citrato de sildenafil, Mário não teve uma ereção capaz de permiti-lo prosseguir em uma relação sexual. Por isso, voltou à farmácia que comprou a medicação para questionar a origem do medicamento, julgando ser vítima de uma fraude e afirmando que o medicamento comprado era falsificado.

A farmacêutica responsável pelo estabelecimento conversou com Mário e explicou que nesse caso houve competição entre dois efeitos possíveis após o uso do álcool e do citrato de sildenafil. O medicamento seria capaz de estimular sua ereção, mas competiu com o álcool, que por sua vez é capaz de dificultar a ereção. Nesse caso, a ação do álcool predominou (e além disso, houve consumo de outras drogas).

A farmacêutica ainda alertou Mário sobre o risco de usar o medicamento sem indicação médica e principalmente de associar o consumo da medicação ao uso de drogas ilícitas.

### Avançando na prática

#### Em busca do corpo perfeito

##### Descrição da situação-problema

Célia, assim como muitas mulheres, está em busca do corpo perfeito: malha, faz dietas absurdas, mas não consegue alcançar as medidas estabelecidas como meta por ela mesma. Nos últimos dias, viu na internet que o Orlistat (comercialmente

conhecido como Xenical) é um medicamento que não causa dependência química, pode ser vendido sem receita médica e tem efeito emagrecedor.

Ela, então, sem qualquer orientação médica, comprou a medicação. Na farmácia, nenhum profissional a orientou ou alertou sobre os riscos da medicação. Então, Célia foi para casa e nesse mesmo dia tomou um comprimido.

Na expectativa da redução de medidas, Célia usou o Xenical por duas semanas. Certo dia, pela manhã, sentiu-se mal, se desequilibrou e notou falta de coordenação motora, e esses efeitos se repetiram algumas vezes. Assim, foi ao médico porque notou que as condições se agravaram e foram mais frequentes.

Os sintomas de Célia têm relação com o uso do Orlistat?

### Resolução da situação-problema

Na consulta, o médico fez alguns exames e observou diminuição das vitaminas D e E. Assim, os sintomas que Célia apresentou estão relacionados à falta de vitamina E em seu organismo e poderiam progredir e até levá-la a disfunções neurológicas. O médico perguntou se ela fazia uso de alguma medicação e Célia informou que utilizava o Orlistat.

O médico de imediato informou o que estava ocorrendo: o Orlistat é capaz de diminuir a absorção de gordura, mas também inibe a absorção de muitas vitaminas dos alimentos. Por isso, quando receitado pelo médico, deve ser associado a um suplemento vitamínico.

Mas esse não era o caso de Célia, pois ela usou a medicação por conta própria e as complicações poderiam ser bem maiores. A jovem parou a ingestão do medicamento e decidiu passar por um profissional habilitado, que lhe indicou uma dieta capaz de manter sua qualidade de vida.

### Faça valer a pena

**1.** Um dos distúrbios alimentares mais comuns é a bulimia nervosa, que se caracteriza por surtos de ingestão de grande quantidade de alimentos seguidos por comportamentos de eliminação desses alimentos, por meio de indução ao vômito ou do consumo de laxantes.

Assinale uma das complicações clínicas observadas em quadros de bulimia.

- a) Apenas esofagite.
- b) Apenas esvaziamento gástrico anormal.

- c) Apenas síndrome do cólon irritável.
- d) Apenas hipopotassemia.
- e) Esofagite, esvaziamento gástrico anormal, síndrome do cólon irritável e hipopotassemia.

**2.** O tratamento dos transtornos alimentares é, quase sempre, desafiador e complexo, visto a confusão mental pela qual seus portadores passam e as complicações que podem afetar inclusive os familiares. Por isso, o tratamento deve visar o acompanhamento com uma equipe multiprofissional.

A sibutramina pertence a qual classe de medicamentos e a qual portaria, respectivamente?

- a) Estimuladores, Portaria nº 344/98.
- b) Depressores, Portaria nº 344/98.
- c) Anorexígenos, Portaria nº 344/98.
- d) Anorexígenos, Portaria 444.
- e) Anorexígenos, Portaria 1998.

**3.** As anfetaminas foram sintetizadas na década de 1930; a primeira da lista foi a benzedrina. As anfetaminas são estimulantes do sistema nervoso central, geram euforia e aumento da vigília – elas são usadas, por exemplo, por caminhoneiros para manter o alerta durante viagens longas na estrada.

Qual dos fármacos a seguir é utilizado indiscriminadamente visando um emagrecimento rápido?

- a) Xenical.
- b) Sibutramina.
- c) Benzedrina.
- d) Tadalafila.
- e) Citrato de sildenafil.



# Referências

ABDO, C. N. et al. Disfunção erétil: tratamento com drogas inibidoras da fofodiesterase tipo 5. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 102-103, abr. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302007000200009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000200009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 jan. 2017.

AQUINO, E. M. L. de. Saúde do homem: uma nova etapa da medicalização da sexualidade? **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 19-22, jan./mar. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232005000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232005000100004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 30 jan. 2017.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

CLARO, J.; ANDRADE, E.; PARANHOS, M. Medicamentos utilizados no tratamento da disfunção erétil na atualidade: indicações uso e complicações. **Prática Hospitalar**, ano 9, n. 52, jun./ago. 2007.

COSTA, J. M. **Uma análise etnológica da sensibilização comportamental induzida por psicoestimulantes**. 2014. 201 f. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

FLEURY, H. F. Sexualidade: menopausa e andropausa. **Revista Brasileira de Psicodrama**, v. 12, n. 2, dez. 2004.

FREITAS, V. M. et al. Frequência de uso de inibidores de fosfodiesterase-5 por estudantes universitários. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 5, n. 42, p. 965-967, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v42n5/6854.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2017.

GLINA, S. et al. **Disfunção sexual masculina**. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MESSINA, L. E. Disfunção erétil. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 4, n. 1-2, p. 13-16, 2002.

QUEIROZ, Paulo de S. Sobre a coca – texto de Freud. **Conteúdo Jurídico**, 7 jan. 2010. Disponível em: <<http://www.conteudojuridico.com.br/?artigos&ver=2.25828&seo=1>>. Acesso em: 20 fev. 2017.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

Sarcoton: dissulfiram. Campinas/SP: Medley. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www.bulas.med.br/p/laboratorios/bula/6741/sarcoton.htm>>. Acesso em: 6 mar. 2017.

VASCONCELLOS, D. et al. A sexualidade no processo do envelhecimento: novas perspectivas – comparação transcultural. **Estudos de Psicologia**, Natal, v. 9, n. 3, p. 413-419, dez. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-294X2004000300003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-294X2004000300003&lng=en&nrm=iso)> Acesso em: 30 jan. 2017.







ISBN 978-85-8482-857-9



9 788584 828579 >