FARMACOLOGIA

AUTORA
ANA CLAUDIA ROSIN



FARMACOLOGIA

AUTORA
ANA CLAUDIA ROSIN

1ª EDIÇÃO
SESES
RIO DE JANEIRO 2015

Estácio

Conselho editorial SERGIO AUGUSTO CABRAL; ROBERTO PAES; GLADIS LINHARES

Autora do original ANA CLAUDIA ROSIN BONIFÁCIO

Projeto editorial ROBERTO PAES

Coordenação de produção GLADIS LINHARES

Projeto gráfico PAULO VITOR BASTOS

Diagramação BFS MEDIA

Revisão linguística BFS MEDIA

Revisão de conteúdo ANDRÉA GEREVINI

Imagem de capa GARSYA | DREAMSTIME.COM

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta obra pode ser reproduzida ou transmitida por quaisquer meios (eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia e gravação) ou arquivada em qualquer sistema ou banco de dados sem permissão escrita da Editora. Copyright SESES, 2015.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

R821f Rosin, Ana Claudia
Farmacologia / Ana Claudia Rosin
Rio de Janeiro: SESES, 2015.
144 p.: il.

ISBN: 978-85-5548-110-9

1. Farmacologia, conceitos. 2 . Fármacos. I. SESES. II.Estácio.

CDD 615.1

Diretoria de Ensino — Fábrica de Conhecimento
Rua do Bispo, 83, bloco F, Campus João Uchôa
Rio Comprido — Rio de Janeiro — RJ — CEP 20261-063

Sumário

Prefácio 7

1. Introdução à Farmacologia 9

Objetivos 10
1.1 Histórico e conceito 11
1.2 Farmacologia atual 13
1.3 Classificação na farmacologia 14
1.4 Farmacocinética 15
1.4.1 Dinâmica da absorção 15
1.4.2 Vias de administração 16
1.4.3 Metabolismo dos fármacos 20
1.4.3.1 Vias de metabolismo dos fármacos 22
1.4.4 Eliminação de Fármacos 28
1.4.5 Fatores que influenciam na farmacocinética 30
1.4.5.1 Absorção dos medicamentos 31
1.4.5.2 Distribuição dos medicamentos 34
1.4.5.3 Metabolização dos medicamentos 35
1.4.5.4 Excreção de medicamentos 36
1.4.5.5 Interação medicamentosa 36
1.4.6 Noções de biodisponibilidade e bioequivalência 38
1.5 Farmacodinâmica 38
1.5.1 Proteínas-alvo para ligação dos fármacos 39
1.5.2 Tipos de receptores 40
1.5.3 Interação do fármaco com o receptor 41
Reflexão 43
Referências bibliográficas 44

2. Introdução da farmacologia do SNA e motor somático e medicamentos de ação no sistema nervoso central 45

Objetivos 46
2.1 Anatomo-fisiologia do SNA 47
2.2 Neurotransmissão do SNA 50
2.3 Receptores colinérgicos e adrenérgicos 51
2.4 Relaxantes Musculares 54
2.5 Farmacologia no Mal de Parkinson e nos Distúrbios do movimento 57
2.6 Fármacos Antiepilépticos 58
Reflexão 63
Referências bibliográficas 63

3. Fármacos de Ação Parassimpática e Simpática 65

Objetivos 66
3.1 Colinomiméticos 67
3.2 Anticolinesterásicos 69
3.3 Antagonistas muscarínicos e bloqueadores ganglionares 72
3.4 Caso clínico farmacológico 78
3.5 Simpaticomiméticos 79
3.6 Simpaticolíticos 82
3.7 Caso clínico farmacológico 84
Reflexão 86
Referências bibliográficas 88

4. Medicamentos de ação na dor e processo inflamatório e de ação no sistema respiratório 89

Objetivos 90
4.1 AINEs 91
4.2 Glicocorticoides 95

4.3 Anestésicos Locais 96
4.4 Antitussígenos 101
4.5 Descongestionantes 103
4.6 Mucolíticos e expectorantes 104
4.7 Broncodilatadores 106
Reflexão 110
Referências bibliográficas 110

5. Medicamentos de ação no sistema cardiovascular e de ação dermatológica 113

Objetivos 114
5.1 Antiarrítmicos 115
5.2 Farmacologia Anti-hipertensiva 119
5.3 Cardiotônicos (Glicosídeos cardíacos) 123
5.4 Anticoagulante, Trombolíticos e Antiplaquetários 125
5.5 Antifúngicos 129
5.5.1 Fármacos que interferem na membrana celular dos fungos 132
5.5.2 Novos azóis 132
5.5.2.1 Voriconazol 133
5.5.2.2 Posaconazol 133
5.5.2.3 Ravuconazol 134
5.5.3 Fármacos que interferem na parede celular dos fungos 134
5.5.3.1 Candinas 135
5.5.4 Fármacos que interferem na síntese proteica 137
5.5.5 Fármacos com mecanismos de ação diversos 138
5.6 Fármacos que afetam a pigmentação 139
5.7 Ácido Retinoico e Peróxido de Benzoíla 140
Reflexão 142
Referências bibliográficas 143

Prefácio

Prezados(as) alunos(as),

Se refletirmos um pouco, observaremos como a farmacologia contribuiu para a sobrevivência da humanidade. através de seu estudo obtivemos fundamentos para cura e controle de diversas doenças, antes fatais. Esse livro tem como objetivo apresentar a farmacologia para os futuros profissionais de saúde. E, além de, compreender seu conceito e aplicações para atingirmos um tratamento de qualidade aos nossos pacientes.

Capítulo I conheceremos o histórico e o conceito da farmacologia, bem como suas utilizações e ações atuais e sua classificação. Ainda nessa unidade falaremos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica.

Capítulo II apresentaremos uma introdução da farmacologia do sistema nervoso autônomo e motor somático e ainda abordaremos os medicamentos com ação no sistema nervoso central.

Os fármacos de ação simpática e parassimpática serão estudados no capítulo III; assim, nossa abordagem englobará os colinomiméticos, anticolinesterásicos, antagonistas muscarínicos e bloqueadores ganglionares, simpaticomiméticos e simpaticolíticos. Nessa unidade também trabalharemos com casos clínicos.

Apresentaremos no capítulo IV, o mecanismo de ação dos fármacos anti-inflamatórios, glicocorticoides e anestésicos locais, inseridos no grupo dos fármacos de ação na dor e no processo inflamatório e ainda vamos entender como agem os fármacos de ação no sistema respiratório, como: os antitussígenos, os broncodilatadores, os descongestionantes e os mucolíticos e expectorantes.

Por fim, no capítulo V estudaremos os medicamentos de ação no sistema cardiovascular, divididos em: antiarrítmicos, utilizados para tratamento da hipertensão arterial sistêmica, cardiotônicos, anticoagulante, trombolíticos e antiplaquetários. Além disso, os medicamentos de ação dermatológica representados pelos antifúngicos, fármacos que afetam a pigmentação e o ácido retinoico e peróxido de benzoíla.

Bons estudos!

1

Introdução à Farmacologia

Neste primeiro capítulo vamos apresentar brevemente o histórico da farmacologia, seu conceito, sua utilização na atualidade e suas classificações. Também abordaremos a farmacocinética e a farmacodinâmica.
Vamos lá!

OBJETIVOS

- Apresentar o histórico da farmacologia e seu conceito;
- Abordar o panorama da farmacologia atual e suas interfaces;
- Classificar os medicamentos;
- Conhecer os mecanismos da farmacodinâmica e da farmacocinética.

1.1 Histórico e conceito

Segundo Hang et al., a farmacologia pode ser definida como:

> "(...) o estudo dos efeitos das substâncias químicas sobre a função dos sistemas biológicos." (Hang et al, 2004, p. 2)

Em outras palavras a farmacologia trata do estudo dos medicamentos e sua ação nos organismos vivos. Se traduzirmos a palavra do grego, teremos *pharmakon,* que é droga, e *logos,* que significa ciência. (CLAYTON, 2012, p.1)

A farmacologia, como ciência, surgiu na metade do século XIX, apresentando uma das mais numerosas e novas ciências bio médicas baseadas mais em princípios de experimentação do que em dogma, que apareceram nesse importante período. Bem antes disso, os medicamentos à base de ervas eram amplamente aceitos e utilizados, foram escritas farmacopeias, e a profissão, que antigamente chamava-se de boticário, floresceu, mas nada que se parecesse com princípios científicos eram aplicados à terapêutica. Robert Boyle, no século XVII, estabeleceu as bases científicas da química, e se satisfez quando a relacionou com a terapêutica (uma Coleção de Remédios de escolha, 1692), aconselhando misturas de vermes, estrumes, urina e musgo do crânio de um indivíduo morto. Naquela época, os médicos eram praticantes da observação clínica e diagnóstica, e não exatos no quesito terapêutica, e foi justamente dessa necessidade, de melhora na qualidade da intervenção farmacêutica, que surgiu a farmacologia. Assim, até o final do século XIX, o conhecimento do funcionamento do corpo humano era bastante rudimentar para ofertar uma base elementar para compreensão dos efeitos dos fármacos. No mesmo momento, a morte e a doença eram considerados assuntos sagrados, sendo estudados, portanto, em doutrinas mais autoritárias do que científicas. Dessa maneira, a prática clínica, na grande maioria das vezes, obedecia à autoridade, deixando de lado o que poderiam ser fatos facilmente passíveis de verificação. Um exemplo dessa época é a casca de cinchona, que foi durante muito tempo recomendada e eficaz contra a malária, e o protocolo criterioso para seu uso foi estabelecido por Lind, em 1765. Entretanto, em 1804, Johnson informou que seu uso não era seguro até desaparecer a febre, recomendando então o uso de altas doses de calomelano nos estágios iniciais. Uma recomendação criminosa, mas que foi durante 40 anos seguida. (RANG et al, 2004, p. 2)

Como já mencionado, a farmacologia nasceu da prática clínica, todavia o seu estabelecimento enquanto ciência, só pode ser formado com base em fundamentos seguros de fisiologia, patologia e química. E isso só aconteceu, em 1858, quando Virchow propôs a teoria celular. A primeira utilização de uma fórmula estrutural para descrever uma substância química foi em 1868. E foi em 1878 que Pasteur, descobriu as bactérias como causa de doenças. Anterior a esses fatos, a farmacologia dificilmente obtinha qualquer fundamento ou base que a pudesse sustentar. Na Estônia, em 1847, Rudolf Buchheim, criou em sua casa, o primeiro instituto de farmacologia. (RANG et al, 2004, p. 2)

Antes do aparecimento da química orgânica sintética, a farmacologia se baseava exclusivamente da compreensão dos efeitos das substâncias naturais, principalmente extratos vegetais. Um grande salto inicial da química foi a purificação de compostos ativos a partir de plantas. O boticário Friedrich Serturner, na Alemanha. em 1805, purificou a morfina a partir do ópio. Rapidamente, outras substâncias foram descobertas. Ainda que suas estruturas fossem desconhecidas, esses compostos declararam que eram as substâncias químicas, e não as forças mágicas ou vitais, que eram as responsáveis pelos efeitos produzidos por extratos vegetais sobre os organismos vivos. Farmacologistas mais antigos de dedicaram a desvendar as substâncias derivadas de plantas, como quinina, digital, atropina, efedrina, estricnina e outras. (RANG et al, 2004, p. 3)

No início do século XX, a indústria farmacêutica começou a ser revolucionada com a química sintética, e assim também a farmacologia. Com o surgimento de agentes sintéticos, como os barbitúricos e os anestésicos locais, e da quimioterapia antimicrobiana, aconteceu o aparecimento da descoberta dos compostos arsenicais feita por Pau Ehrlich, em 1909, que eram usados no tratamento da sífilis. Novos horizontes foram visualizados com as sulfonamidas, os primeiros agentes antibacterianos, descobertos por Gerhard Domagk, em 1935, e com o desenvolvimento da penicilina por Chaim e Florey, durante a II Guerra Mundial, baseados nos trabalhos iniciais de Fleming. (RANG et al, 2004, p. 3)

Cada nova classe de fármaco que surgiu, nesse período, representou um novo desafio para os farmacologistas, e dessa maneira é que farmacologia se estabeleceu com sua identidade e status de ciências biomédicas. (RANG et al, 2004, p. 3)

Nesse período, entre os anos 1950 e 1960, aconteceu a chamada "explosão farmacológica", em virtude dos desenvolvimentos fundamentais em ciências biológicas – possibilitando "melhor compreensão dos mecanismos

moleculares, celulares e homeostáticos relacionados com a saúde e a doença" – e das conquistas tecnológicas e econômicas após a Segunda Guerra Mundial. (DE MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006)

Juntamente com a proliferação de moléculas terapêuticas, que levou material para reflexão mais aprofundada para os farmacologistas, a fisiologia também tinha um rápido progresso, principalmente em relação aos mediadores químicos. Vários hormônios, neurotransmissores e mediadores inflamatórios foram descobertos nesse período. Em 1905, Langley, propôs o conceito de mediador químico, que foi rapidamente absorvido por farmacologistas renomados da época e da atualidade. A bioquímica também surgiu como ciência distinta no início do século XX, e suas descobertas de enzimas e esclarecimentos das vias biológicas forneceram outra base para o entendimento dos efeitos dos fármacos. (RANG et al, 2004, p. 3)

Foi então, há cerca de 50 anos, que se deu o início aos esforços na área da pesquisa, pela indústria farmacêutica, e os medicamentos mais confiáveis começaram a surgir, através de novos conceitos e novas técnicas.

1.2 Farmacologia atual

Assim como outras disciplinas biomédicas, as fronteiras da farmacologia não estão claramente definidas nem ao menos são constantes. Seus expoentes estão sempre a postos para invadir o terreno e as técnicas e outras disciplinas. (RANG et al, 2004, p. 5)

Dentro de sua principal especialidade da farmacologia, encontram-se vários compartimentos (neurofarmacologia, imunofarmacologia, farmacocinética etc.), que também contêm subdivisões convenientes. As margens são o lugar das demais disciplinas de interface. A farmacologia tende a mostrar mais essas pontes do que outras disciplinas. E recentemente a esses pontos agregaram-se a farmacogenômica, a farmacoepidemiologia e a farmacoeconomia. (RANG et al, 2004, p. 5)

Em 2001, já eram conhecidos cerca de 1.500 fármacos com aproximadamente 5.000 nomes comerciais, apresentados em torno de 20.000 formas farmacêuticas e embalagens diferentes. Neste contexto, diferentemente do que se imagina, a utilização de vários e novos medicamentos não garante maior benefício ao paciente, pois junto com as vantagens das possibilidades terapêuticas surge o risco dos efeitos indesejados e das interações medicamentosas. (SECOLI, 2001)

Nessa linha de pensamento, Lunde (1980 apud DE MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006, p. 478) afirma que esse número elevado de fármacos não resulta em maiores benefícios para a saúde pública em relação a um número mais limitado de produtos. Na verdade, a existência de número elevado pode gerar confusão em todos os níveis da cadeia do medicamento e contribuir para o desperdício de recursos humanos e de dinheiro.

CONEXÃO

Para compreender melhor a história da farmacologia, seus conceitos e segmentos (farmacocinética, farmacodinâmica e farmacoterapia), acesse:

A Ciência da Farmacologia

https://www.youtube.com/watch?v=TruNHP_C6Qo&feature=iv&src_vid=WUTkA8ms5ek&annotation_id=annotation_221978479

1.3 Classificação na farmacologia

Os medicamentos podem ser classificados de acordo com o sistema orgânico em que atuam, por exemplo: medicamentos que atuam no sistema nervoso central, que atuam no sistema cardiovascular ou que têm efeito gastrointestinal. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 5)

Outra classificação que podemos utilizar é pelo uso terapêutico ou indicações clínicas (p. ex., antiácidos, antibióticos, anti-hipertensivos, diuréticos ou laxantes). Também podem ser classificados quanto à ação química ou fisiológica (p. ex., anticolinérgicos, bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio e colinérgicos). (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 5)

Os medicamentos também ser podem classificados segundo a necessidade de prescrição ou não. Aqueles que podem ser vendidos sem prescrição são os chamados medicamentos over-the-counter (OTC) ou medicamentos isentos de prescrição (MIPs). Alguns medicamentos necessitam de prescrição para serem vendidos, o que pode ser feito por médico ou dentista. Esses medicamentos terão em seu rótulo uma identificação com os dizeres: "Venda sob prescrição médica" ou "Só pode ser vendido com retenção da receita". (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 5)

As drogas ilegais são referidas como drogas recreativas, são aquelas substância químicas usadas para finalidades não terapêuticas, obtidas de maneira ilegal e sem aprovação das autoridades sanitárias. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 5)

1.4 Farmacocinética

Para a produção de efeitos característicos, o fármaco precisa estar em concentrações adequadas em seus locais de ação. Mesmo que sejam obviamente proporcionais à quantidade de substância administrada, as concentrações de fármaco ativo, ou seja, livre ou não-ligado, obtidas também necessitam da extensão e da taxa de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 3) Abordaremos neste tópico, esses fatores. Bons estudos!

1.4.1 Dinâmica da absorção

A absorção é definida como a taxa de saída do fármaco do local em que foi administrado e sua extensão. Junto a isso, é importante se atentar ao parâmetro biodisponibilidade, que é a extensão propriamente dita em que a fração de uma dose de fármaco alcança o local de ação ou o líquido biológico a partir do qual o fármaco acessa o seu local de ação. Para exemplificar: o fármaco que é administrado por via oral necessita ser absorvido no estômago e no intestino primeiramente, porém isso pode ser limitado pelas características da apresentação da dose e/ou pelas propriedades físico-químicas do mesmo. Após essa etapa, o fármaco passa pelo fígado, onde poderá ser metabolizado e/ou excretado (através da bile) até que chegue à circulação sistêmica. Dessa maneira observamos que parte da dose administrada e absorvida será inativada ou desviada antes de alcançar a circulação e ser distribuída para os locais de ação. Consideramos aqui a capacidade metabólica ou excretora do fígado, se o fármaco for grande, a biodisponibilidade será consideravelmente reduzida (chamamos a esse fato, efeito de primeira passagem). O efeito em questão existe em função do local anatômico no qual ocorre absorção: outros fatores anatômicos, fisiológicos e patológicos podem influenciar a biodisponibilidade, portanto a escolha da via de administração do fármaco deve ser baseada no entendimento desses fatores. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 4)

A translocação das moléculas dos fármacos se movimentam pelo corpo de duas formas: por transferência através do fluxo de massa (por exemplo, corrente sanguínea) e por tranferência difusional (ou seja, molécula por molécula, por curtas distâncias). (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 4)

> A farmacodinâmica se refere ás ações farmacológicas e aos mecanismos de ação pelos quais os fármacos agem, ou seja, aquilo que os fármacos fazem ao organismo (RANG et al, 2004, p. 8). A farmacocinética esta relacionada com os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos, ou seja, o que o organismo faz com os fármacos. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 3)

1.4.2 Vias de administração

A escolha da via de administração de um fármaco depende do conhecimento das vantagens e desvantagens, mas também discutiremos mais sobre as vias de administração agora. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 4)

O método mais comum de administração de agentes terapêuticos é a oral (pela boca), tendo como principal desvantagem a limitação da absorção de alguns fármacos devido a suas características físicas (ex.: solubilidade na água), êmese consequente da irritação da mucosa gastrointestinal, destruição de alguns fármacos pelas enzimas digestivas ou baixo pH gástrico, irregularidades de absorção ou propulsão juntamente com alimentos ou outras substâncias farmacológicas e precisar da colaboração por parte do paciente. Outro fator, é que os fármacos no trato digestivo, algumas vezes, são metabolizados pelas enzimas da flora intestinal, pela mucosa ou pelo fígado antes de chegar à circulação sistêmica. A absorção a partir do trato digestivo é mediada por fatores como a área de superfície de absorção, o fluxo sanguíneo no local de absorção, estado do fármaco (solução, suspensão ou sólida), a solubilidade a substância na água e a concentração no local de absorção. Para formas sólidas, a taxa de dissolução é definida como o fator de limitação de sua absorção, principalmente se houver solubilidade baixa na água. Considerando que a maior parte da absorção dos fármacos no trato digestivo ocorra por processos passivos, a absorção é beneficiada quando o fármaco está sob a forma não-ionizada e mais lipofílica. Baseando-se no conceito de partição do pH, seria possível prever que os ácidos

fracos sejam mais bem absorvidos no estômago (pH 1-2) que no intestino proximal (pH 3-6), e o contrário observamos para as bases fracas. Todavia, o epitélio do estômago é revestido por uma espessa camada de muco e sua área de superfície é estreita; o contrário, as vilosidades do intestino proximal ofertam uma área de superfície extensa (cerca de 200 metros quadrados). Em consequência disso, a taxa de absorção de uma substância terapêutica no intestino será maior do que no estômago, mesmo considerando que ela seja predominantemente ionizada no intestino e largamente não-ionizado no estômago. Assim, quando observamos fatores que aceleram o esvaziamento gástrico, provavelmente irá ampliar a taxa de absorção do fármaco; o contrário também é verdadeiro, substâncias que retardem o esvaziamento gástrico provavelmente terão efeito oposto, independentemente das características do fármaco. Fármacos administrados em apresentações com revestimento que evita dissolução no conteúdo ácido do estômago, são aqueles destruídos pelo suco gástrico. Alguns fármacos têm sua apresentação alterada, para conseguir resistir à dissolução no intestino; sendo assim, muito pouco do fármaco será absorvido. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 5)

Formas farmacêuticas de liberação controlada, que têm liberação do fármaco prolongada, possibilitam administrações menos frequentes do medicamento quando consideramos as formas convencionais, nas quais a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente sanguínea, atinge um pico máximo e então abaixa os níveis. Desde que cada fármaco contenha uma faixa de ação terapêutica acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele não é eficaz, os níveis plasmáticos dependem das dosagens administradas, esse fato se torna mais crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica. Dessa maneira, gera uma das grandes vantagens dos sistemas de liberação controlada em detrimento dos métodos convencionais, com a manutenção da concentração terapeuticamente efetiva de substâncias terapêuticas no sistema circulatório por um longo período de tempo. (LYRA et al, 2007)

As formas farmacêuticas de liberação controlada possuem inúmeras vantagens, porém limitações como: restrições para fármacos com baixo tempo de meia-vida, com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal e muito potentes; impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação ou intolerância; risco de acumulação do fármaco com velocidade de eliminação lenta e dificuldade de adaptação da posologia às diferentes farmacocinéticas interindividuais. Geralmente, os fármacos que mais se

adaptam a estes sistemas possuem características como: velocidades médias de absorção e excreção; absorção uniforme no trato gastrointestinal; absorção em doses relativamente baixas; margem de segurança relativamente larga; utilização no tratamento de doenças crônicas em vez de agudas. (LYRA et al, 2007)

> Meia-vida é a quantidade de tempo característica de um decaimento exponencial do fármaco no sangue. Se a quantidade que decai apresenta um valor no início do processo, na meia-vida a quantidade terá metade deste valor. (RANG et al, 2004, p. 131)

Ainda falando de absorção oral, a administração sublingual é útil quando há necessidade de efeito rápido, principalmente quando o fármaco é instável em pH gástrico ou sua metabolização hepática é extremamente rápida. Esses fármacos passam diretamente para a circulação sistêmica, evitando, assim, a metabolização de primeira passagem. (RANG et al, 2004, p. 112)

Os fármacos administrados via retal são aqueles que, geralmente, devem produzir efeitos locais, mas também efeitos sistêmicos. Sua absorção é contestada, porém, pode ser útil quando o paciente apresenta vômitos ou está incapacitado de ingerir a medicação via oral. (RANG et al, 2004, p. 113)

A via parenteral (intravenosa), muitas vezes, é a principal via de escolha, pois é a única possibilidade de liberação do fármaco na sua forma ativa. A dose é geralmente eficaz; sendo assim, a administração se dá de modo mais preciso. Sua biodisponibilidade é rápida, ampla e previsível. Assim, é muito utilizada em atendimento de emergência e quando o paciente se encontra em estado inconsciente, não colabora ou é incapaz de deglutir qualquer coisa oralmente. As desvantagens consistem na assepsia eficaz, dor na aplicação, dificultada no caso de o paciente necessitar da automedicação orientada e risco de administração intravascular erroneamente. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 5)

Alguns métodos são utilizados para retardar a absorção, com a finalidade de reduzir as ações sistêmicas para produzir um efeito local, ou prolongar a ação sistêmica. Um exemplo é que a adição da adrenalina (epinefrina) a um anestésico local provoca redução na absorção do anestésico na circulação geral, prolongando o efeito anestésico, reduzindo também a toxicidade sistêmica. (RANG et al, 2004, p. 114)

Outra maneira de retardar a absorção a partir de locais intramusculares ou subcutâneos utiliza uma forma de "liberação lenta" relativamente insolúvel, como, por exemplo, um sal, éster ou complexos pouco solúveis, aplicados na forma de suspensão aquosa ou suspensão oleosa. (RANG et al, 2004, p. 114)

A administração de fármacos via intravenosa em solução aquosa é útil, pois sua biodisponibilidade é completa e rápida, podendo ser ajustada imediatamente conforme a resposta do paciente. Soluções irritantes também podem ser administradas por essa via, pois as paredes dos vasos são relativamente insensíveis e, se o fármaco for diluído lentamente, mistura-se ao sangue, diluindo-se. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 6)

A injeção subcutânea também é utilizada comumente, excluindo-se fármacos que irritam tecidos, que podem causar dor intensa, necrose e descamação tecidual. Essa via produz efeitos lentos e constantes e mantém o efeito. Também pode ser variada intencionalmente. Alguns fármacos são implantados na pele na forma de pellets sólidos, produzindo efeitos de até meses de duração. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 6)

As substâncias em solução aquosa são absorvidas rapidamente pela via intramuscular, dependendo da taxa de fluxo sanguíneo no local da injeção. Alguns fármacos irritantes também podem ser administrados por esta via. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 6)

Em menor proporção, fármacos devem ser administrados diretamente em uma artéria para se obter um efeito localizado em um determinado órgão ou tecido. Agentes diagnósticos também podem ser administrados por esta via. Necessita-se de cuidados para administração nessa via, por isso deve ser reservada a especialistas. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 6)

A barreira hematoencefálica e a hematoliquórica, geralmente, impedem ou diminuem a penetração de fármacos no SNC (Sistema Nervoso Central). Dessa maneira, quando existe necessidade de efeito local rápido da substância na meninge ou no eixo cerebroespinhal, como em raquianestesia ou nas infecções agudas do SNC, injetam-se os fármacos no espaço subaracnoide. Tumores de cérebro também podem ser tratados por esse tipo de administração. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 6)

A aplicação tópica em membranas mucosas da conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, colo intestinal, uretra e bexiga, é utilizada para efeitos locais na grande maioria dos casos. Ocasionalmente, objetiva-se absorção sistêmica através desta via. Esse tipo de absorção também é rápido. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 6)

Na pele, poucos fármacos têm penetração rápida, quando a pele esta íntegra. A absorção dos que o fazem depende da área de superfície na qual são aplicados e sua lipossolubilidade, visto que a epiderme dificulta, pois atua como barreira lipídica. Porém, a derme é livremente permeável a muitos solutos; assim, quando a pele está irritada, queimada ou exposta, a absorção sistêmica de fármacos se dá muito rapidamente. A inflamação é outro fator que aumenta o fluxo sanguíneo, facilitando a absorção. Também é sabido que a pele hidratada é mais permeável quando comparada à seca. Emplastos tópicos de liberação controlada também estão sendo muito utilizados. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 7)

Fármacos oftálmicos também são utilizados primariamente para efeitos locais, pois a absorção pelo canal nasolacrimal geralmente não é desejável. Para absorção local, espera-se fazê-la pela córnea. Os implantes oculares, fornecem liberação contínuas de baixas quantidades de fármaco. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 7)

CONEXÃO

Para compreender melhor as vias de administração e formas farmacêuticas, acesse:

Vias de Administração – Prof. Fernando Francisco Pazello Mafra

https://www.youtube.com/watch?v=f1hZASTL9II&feature=iv&src_vid=iTshJWjx0iM&annotation_id=annotation_2436853929

1.4.3 Metabolismo dos fármacos

Diariamente, nossos tecidos estão expostos a xenobióticos, que são definidas como substâncias estranhas, ou seja, que não são encontradas naturalmente no corpo. Os fármacos são, em sua grande maioria, xenobióticos utilizados para modular funções corporais para fins terapêuticos. As substâncias terapêuticas e químicas ambientais penetram no organismo e são alterados por uma enorme variedade de enzimas. As transformações biológicas realizadas por essas enzimas podem alterar o composto, tornando-o benéfico, prejudicial ou simplesmente ineficiente. Esses processos pelos quais os fármacos são modificados por reações bioquímicas no corpo são chamados, em seu conjunto, como metabolismo ou biotransformação dos fármacos. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 46)

As reações bioquímicas que alteram as drogas, convertendo-as em formas passíveis de excreção renal, representam uma parte essencial do metabolismo dos fármacos, que engloba mais do que simplesmente essa função. A biotransformação dos fármacos pode modificá-los de quatro maneiras especiais: um fármaco ativo pode ser convertido em fármaco inativo; um fármaco ativo pode ser convertido em um metabólito ativo ou tóxico (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 46); um pró-fármaco inativo pode ser convertido em fármaco ativo; e um fármaco não excretável pode ser convertido em metabólito passível de excreção (por exemplo, aumentando a depuração renal ou biliar). Um exemplo de metabólito tóxico são os inseticidas organofosforados, que sofrem biotransformação pelo sistema co citocromo P450 gerando compostos responsáveis por seu efeito tóxico (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 52). Este tópico esclarece os principais processos de metabolismo dos fármacos e oferece uma visão ampla dos principais locais de metabolismo dos fármacos, com enfoque no fígado. Em seguida, discutiremos os dois tipos principais de biotransformação, rotineiramente chamados de reações de fase I e de fase II, embora a terminologia seja imprecisa e denote incorretamente uma ordem cronológica das reações. (Além disso, em alguns casos o termo fase III é utilizado para descrever o processo de transporte dos fármacos, gerando ainda mais confusão.) Também nesse tópico, vamos abordar as expressões oxidação/redução e conjuga- ção/hidrólise para descrever esses processos de modo mais aplicado. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 46)

O principal órgão de metabolismo dor fármacos é o fígado. Esse fator é também conhecido como efeito de primeira passagem. Rotineiramente, os fármacos administrados por via oral são absorvidos em sua forma inalterada pelo trato gastrintestinal e transportados diretamente até o fígado através da circulação porta. Assim, o fígado tem a responsabilidade de metabolizar os fármacos antes que eles alcancem a circulação sistêmica e, dessa forma, antes de atingirem seus órgãos-alvo. Considerando o efeito de primeira passagem quando se objetivam esquemas posológicos, visto que, se o metabolismo hepático for longo, a quantidade de fármaco que irá alcançar o tecido-alvo será muito menor do que a quantidade (dose) administrada por via oral. Fármacos administrados por via oral que têm muita inativação em sua primeira passagem pelo fígado, não devem ser administrados por essa via, devendo-se optar pela via parenteral. Um

exemplo desses fármacos é a lidocaína, cuja biodisponibilidade é de apenas 3% quando administrada por via oral. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 47)

Considerando que o fígado seja, em termos quantitativos, o órgão mais importante no metabolismo dos fármacos, todos os tecidos do corpo podem metabolizar, em algum grau, os fármacos. Esses locais incluem a pele, os pulmões, o trato gastrintestinal e os rins. O trato gastrintestinal merece uma citação especial, pois é o órgão que pode contribuir para o efeito de primeira passagem através do metabolismo dos fármacos administrados por via oral antes que alcancem a circulação sistêmica. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 47)

1.4.3.1 Vias de metabolismo dos fármacos

Sendo assim, os fármacos e outros xenobióticos sofrem biotransformação antes de sua excreção pelo corpo. Muitos produtos farmacêuticos dessa reação são lipofílicos, o que possibilita ao fármaco atravessar as membranas celulares, como aquelas encontradas na mucosa intestinal ou no tecido-alvo. Porém, essa mesma propriedade química que aumenta a biodisponibilidade dos fármacos também pode dificultar a sua excreção renal, considerando que a depuração pelo rim requer que esses fármacos se tornem mais hidrofílicos, de tal modo que possam ser dissolvidos na urina aquosa. Como consequência, as reações de biotransformação geralmente aumentam a hidrofilicidade dos compostos para torná-los mais passíveis de excreção renal. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 47)

As reações de biotransformação são basicamente divididas em dois tipos: de oxidação/redução (fase I) e de conjugação/hidrólise (fase II). Geralmente, as reações de oxidação transformam o fármaco em metabólitos mais hidrofílicos pela adição ou exposição de grupos funcionais polares, como grupos hidroxila (-OH), tiol (-SH) ou amina ($-NH_2$). Frequentemente, esses metabólitos são farmacologicamente inativos e, assim, são secretados sem qualquer modificação adicional. Todavia, alguns produtos de reações de oxidação e de redução precisam de modificações adicionais para que sejam excretados. As reações de conjugação (fase II) modificam os compostos pela ligação de grupos hidrofílicos, como o ácido glicurônico, criando conjugados mais polares. Importante frisar que essas reações de conjugação ocorrem independentemente das reações de oxidação/redução e que as enzimas envolvidas nas reações de oxidação/redução e de conjugação/hidrólise frequentemente competem pelos substratos. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 47)

• **Reações de oxidação/redução:** segundo, Taniguchi e Guengerick (2013, p. 50), essas reações de oxidação englobam enzimas associadas a membranas, que são expressas no retículo endoplasmático (RE) dos hepatócitos e, em menor quantidade, das células de outros tecidos. As enzimas que catalisam essas reações de fase I são tipicamente oxidases; essas enzimas são, em grande número, hemoproteínas monooxigenases da classe do citocromo P450. As enzimas P450 (algumas vezes conhecidas por CYP) são também chamadas como oxidases de função mista microssômicas. Essas enzimas estão presentes no metabolismo de cerca de 80% de todos os fármacos atualmente utilizados. (O termo P450 refere-se à característica de pico de absorção em 450 nm dessas hemoproteínas quando se ligam ao monóxido de carbono.) O produto final de uma reação de oxidação dependente do citocromo P450 é:

$$\text{Fármaco} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \rightarrow \text{Fármaco - OH} + H_2O + NADP^+$$

Equação 1.0

A reação tem seguimento quando o fármaco liga-se ao citocromo P450 oxidado (Fe3+), gerando um complexo que, a seguir, é reduzido através de duas etapas de oxidação/redução sequenciais. O fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio (NADPH) é o doador dos elétrons em todas as etapas, através de uma flavoproteína redutase. Na primeira etapa, o elétron doado reduz o complexo citocromo P450fármaco. Na segunda etapa, o elétron reduz o oxigênio molecular, formando um complexo de oxigênio ativo do citocromo P450 fármaco. Assim, à medida que o complexo torna-se mais ativo através de rearranjo, o átomo de oxigênio reativo é transportado para o fármaco, tendo como resultado na formação do produto oxidado do fármaco, com reciclagem do citocromo P450 oxidado no processo. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

As oxidases hepáticas do citocromo P450 apresentam, em sua maioria, diversa especificidade de substrato. Isso se dá, em parte, ao oxigênio ativado do complexo, que é um potente agente oxidante capaz de reagir com uma grande variedade de substratos. Os nomes das enzimas do citocromo P450 são diversas vezes formados pelo P450, seguido do número da família de enzimas P450, letra maiúscula da subfamília e um número adicional para identificar a enzima específica (por exemplo, P450 3A4). Várias das enzimas P450 apresentam especificidades parcialmente superpostas que, em seu contexto, possibilitem ao fígado reconhecer e metabolizar uma ampla série de xenobióticos. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

Em seu conjunto, as reações mediadas pelo P450 correspondem a mais de 95% das biotransformações oxidativas. Outras vias também podem oxidar moléculas lipofílicas. Um exemplo importante de uma via oxidativa não-P450 é a via da álcool desidrogenase, que oxida os álcoois a seus derivados aldeído como parte do processo global de excreção. Essas enzimas constituem a base da toxicidade do metanol. O metanol é oxidado pelo álcool desidrogenase a formaldeído, que causa considerável dano a certos tecidos. O nervo óptico demonstra-se sensível ao formaldeído, e a toxicidade do metanol pode ocasionar cegueira. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

Outra enzima não-P450 que devemos destacar é a monoamina oxidase (MAO.), responsável pela oxidação de compostos endógenos que contêm amina, como as catecolaminas e a tiramina, e de alguns xenobióticos, incluindo substâncias terapêuticas. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

• **Reações de conjugação/hidrólise:** essas reações de conjugação e de hidrólise possibilitam um segundo conjunto de mecanismos que objetivam modificar os compostos para sua excreção. Considerando que a hidrólise de fármacos que contêm éster e amida seja por diversas vezes incluída entre as reações de fase I (na antiga terminologia), a bioquímica da hidrólise está mais diretamente relacionada com a conjugação do que com a oxidação/redução. Os substratos dessas reações inserem tanto metabólitos de reações de oxidação (por exemplo, epóxidos) quanto compostos que já contêm grupos químicos apropriados para conjugação, como hidroxila (-OH), amina ($-NH^2$) ou carboxila (-COOH). Esses substratos são acoplados a metabólitos endógenos (por exemplo, ácido glicurônico e seus derivados, ácido sulfúrico, ácido acético, aminoácidos e o tripeptídio glutationa) por enzimas de transferência, em reações que geralmente envolvem intermediários de alta energia. As enzimas de conjugação e de hidrólise se localizam tanto no citosol quanto no retículo endoplasmático dos hepatócitos (e de outros tecidos). Geralmente, o processo de conjugação gera um fármaco mais polar. Em grande parte, os produtos conjugados são farmacologicamente inativos, com algumas importantes exceções (por exemplo, glicuronídio de morfina). (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

Nos recém-nascidos, algumas reações de conjugação são clinicamente relevantes, que ainda não conseguiram desenvolver totalmente a capacidade de realizar esse conjunto de reações. A UDP-glicuronil transferase (UDPGT) é

responsável pela conjugação da bilirrubina no fígado, para facilitar a sua excreção. A deficiência congênita dessa enzima gera ao lactente o risco de desenvolver icterícia neonatal, resultante da elevação dos níveis séricos de bilirrubina não-conjugada. A icterícia neonatal apresenta-se como um problema, considerando que recém-nascidos não só representam uma atividade subdesenvolvida dessa enzima, mas também uma barreira hematoencefálica ainda não totalmente desenvolvida. Essa bilirrubina não-conjugada, que é insolúvel em água e altamente lipofílica, liga-se com facilidade ao cérebro desprotegido do recém-nascido e é capaz de provocar lesão significativa do sistema nervoso central. Essa condição patológica é chamada de encefalopatia por bilirrubina, ou kernicterus. Os tratamentos profiláticos para o kernicterus incluem: fototerapia com luz de 450 nm, que converte a bilirrubina em um isômero que é excretado com mais velocidade, e administração do barbitúrico fenobarbital, que induz a UDPGT, reduzindo, assim, os níveis séricos de bilirrubina não-conjugada. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

É importante ressaltar que as reações de conjugação e de hidrólise não representam, necessariamente, a última etapa de biotransformação. Como a conjugação desses componentes altamente polares ocorre no interior da célula, eles frequentemente necessitam atravessar as membranas celulares por transporte ativo para serem eliminados. (ocorre também transporte ativo do fármaco original.) Além disso, alguns produtos de conjugação sofrem metabolismo adicional. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

• **Transporte dos fármacos:** muitos fármacos são lipofílicos, o que os torna suficiente para atravessar passivamente as membranas celulares. É sabido que diversos fármacos também necessitam ser transportados ativamente para o interior das células. Esse fato constitui consequências significativas para a biodisponibilidade oral (transporte nos enterócitos ou excreção ativa na luz intestinal) e para o metabolismo hepático (transporte nos hepatóci-transportadores de efluxo, transporta ativamente compostos de volta à luz intestinal). Esse processo gera limitação à biodisponibilidade oral de vários fármacos relevantes, incluindo a digoxina e os inibidores da protease do HIV-1. Frequentemente, o metabolismo dos fármacos na circulação porta (isto é, efeito de primeira passagem) consiste no transporte de compostos nos hepatócitos através da família de proteínas do polipeptídio transportador de ânions orgânicos (OATP, *organic anion transporting polypeptide*) e transportador de cátions orgânicos (OCT, organic cation transporter). Esses transportadores exercem importância

no metabolismo de vários inibidores da 3-hidroxi- 3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), que são usados no tratamento da hipercolesterolemia. Por exemplo, o metabolismo do inibidor da HMG-CoA redutase, a pravastatina, depende do transportador OATP1B1, que transporta o fármaco nos hepatócitos. Há crença de que a captação do fármaco nos hepatócitos através do OATP1B1 seja a etapa limitadora da velocidade no processo de depuração da pravastatina. A captação da pravastatina em sua primeira passagem pelo fígado também apresenta uma vantagem potente, visto que conserva o fármaco fora da circulação sistêmica, a partir da qual poderia ser puxado pelas células musculares, causando efeitos tóxicos, como rabdomiólise. A família de transportadores do transportador de ânions orgânicos (OAT, *organic anion transporter*), responsável pela excreção renal de numerosos fármacos aniônicos de importância clínica, como antibióticos β-lactâmicos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) e análogos nucleosídicos antivirais. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 50)

• **Indução e inibição:** o uso do fenobarbital para evitar a geração de icterícia neonatal mostra que o metabolismo dos fármacos pode ser influenciado pelos níveis de expressão das enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos. Considerando que algumas enzimas P450 sejam constitutivamente ativas, outras podem ser induzidas ou inibidas por diferentes compostos. A indução ou a inibição podem ser incidentais (um efeito colateral de um fármaco) ou deliberadas (o efeito desejado da terapia). (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 52)

O principal mecanismo de indução das enzimas P450 é em relação ao aumento da expressão da enzima pelo aumento da transcrição e tradução ou diminuição de sua degradação. Rotineiramente, a indução das enzimas P450 se dá pelo aumento da transcrição. Fármacos, poluentes ambientais, substâncias químicas industriais ou até mesmo produtos alimentícios tendem a penetrar nos hepatócitos e se ligar a diversos receptores de xenobióticos diferentes, incluindo receptor de pregnano X (PXR), o receptor de androstano constitutivamente ativo (CAR) ou o receptor de aril hidrocarbonetos (AhR). Os receptores de xenobióticos acontecem de modo semelhante aos receptores de hormônios nucleares; a ligação de um composto xenobiótico ativa o receptor, possibilitando sua translocação para o núcleo e ligação aos promotores de várias enzimas de biotransformação. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 52)

A indução das enzimas P450 tem várias consequências. O primeiro ponto, o fármaco pode aumentar o seu próprio metabolismo. O segundo ponto, um fármaco pode aumentar o metabolismo de outro fármaco co-administrado. O terceiro ponto é a indução das enzimas do P450 ou de algumas das outras enzimas de biotransformação, como resultado na produção de níveis tóxicos dos metabólitos reativos dos fármacos, resultando em lesão tecidual ou demais efeitos colaterais. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 52)

Do mesmo modo que alguns compostos podem induzir as enzimas P450, outros têm a capacidade de inibi-las (–a inibição é uma elevação dos níveis de enzimas (como o complexo Citocromo P450) ou da velocidade dos processos enzimáticos, resultantes em um metabolismo acelerado do fármaco.

Certos fármacos têm a capacidade de elevar a produção de enzimas ou de aumentar a velocidade de reação das enzimas. Como exemplo, podemos citar o Fenobarbital, um potente indutor que acelera o metabolismo de outrod fármacos quanto estes são administrados concomitantemente. Uma importante consequência da inibição de enzimas é a redução do metabolismo dos fármacos que são metabolizados pela enzima inibida. Essa inibição faz com que os níveis do fármaco cheguem às concentrações tóxicas e também pode prolongar a presença do fármaco ativo no corpo. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 52)

A inibição enzimática – que se caracteriza por uma queda na velocidade de biotransformação, gerando efeitos farmacológicos prolongados e elevação na incidência de efeitos tóxicos do fármaco. Esta inibição em geral é competitiva. Pode ocorrer, por exemplo, entre duas ou mais drogas competindo pelo sítio ativo de uma mesma enzima – pode ser gerada de várias maneiras diferentes. Como exemplo, o cetoconazol, um agente antifúngico muito utilizado, apresenta um nitrogênio que se liga ao ferro hêmico no sítio ativo das enzimas P450; com essa ligação há impedimento do metabolismo de fármacos co-administrados por inibição competitiva. Em diversas ocasiões, a inibição das enzimas P450 pode ser utilizada com vantagem terapêutica. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 52)

Os transportadores de fármacos também podem ser induzidos ou inibidos por outros fármacos. Os antibióticos macrolídios, como exemplo, podem inibir o MDR1, levando a níveis séricos elevados de fármacos, como a digoxina, que são excretados pelo MDR1. O MDR1 também é regulado ao nível da transcrição pelo PXR. Consequentemente, os fármacos que induzem a suprarregulação das enzimas P450 através da via do PXR (por exemplo, 3A4 do P450) aumentam concomitantemente a transcrição do transportador de fármacos, MDR1. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 52)

Metabólitos ativos e tóxicos: conhecimento das vias nas quais os agentes terapêuticos são metabolizados pode influenciar na escolha do fármaco prescrito para determinada situação clínica. Isso é aplicável tanto à situação em que o metabólito é ativo – quando o agente administrado pode atuar como pró-fármaco – quanto à situação em que o fármaco constitui metabólitos tóxicos. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 53)

Os pró-fármacos são compostos inativos que são metabolizados pelo corpo a suas formas terapêuticas ativas. Um exemplo de pró-fármaco é o tamoxifeno, um antagonista seletivo dos receptores de estrogênio; esse agente terapêutico tem baixa atividade até sofrer hidroxilação, produzindo 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito que é de 30 a 100 vezes mais ativo do que o composto original. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 53)

A estratégia de ativação seletiva de pró-fármacos se aplica com benefícios terapêuticos na quimioterapia do câncer. Um exemplo dessa estratégia consiste no uso de mitomicina C, um composto de ocorrência natural, que é ativado a um potente agente alquilante do DNA após ser reduzido por diversas enzimas, incluindo uma redutase do citocromo P450. A mitomicina C mata seletivamente as células cancerosas hipóxicas no centro de tumores sólidos, em virtude de: essas células mostrarem níveis elevados da redutase do citocromo P450, que ativa a mitomicina C; e a reoxidação do fármaco ser inibida em condições hipóxicas. (TANIGUCHI; GUENGERICH, 2013, p. 53)

1.4.4 Eliminação de Fármacos

Os fármacos se diferenciam na velocidade de excreção pelos rins, tendo variação de depuração total sanguínea de uma só passagem pelo rim, como a penicilina, até uma depuração extremamente lenta, como o diazepan. A grande variedade de fármacos se situam entre esses dois extremos, e seus metabólitos são depurados, quase sempre, mais rapidamente quando comparados às suas substâncias originais. A excreção renal é fundamentalmente por filtração glomerular, secreção tubular ativa e difusão passiva através do epitélio tubular. (RANG et al, 2004, p. 127)

- **Filtração glomerular:** os capilares glomerulares possibilitam a difusão de moléculas de substâncias que possuem peso molecular menor que 20.000 no filtrado glomerular. A albumina plasmática, que tem peso molecular de 68.000 , é quase que totalmente retida, enquanto a grande quantidade de substâncias

– exceto as macromoléculas como a heparina – atravessa a barreira livremente. Quando ocorre ligação de uma substância à albumina plasmática, sua concentração no filtrado é bem maior que a plasmática total. (RANG et al, 2004, p. 127)

• **Secreção tubular:** até 20% do fluxo plasmático renal são filtrados através do glomérulo, de tal modo que por volta de 80% da substância passam pelos capilares peritubulares do túbulo proximal. Nesse local, as moléculas da substância são transportadas para a luz tubular por dois sistemas carreadores independentes e relativamente não-seletivos. Enquanto um transporta substâncias ácidas, outro processa bases orgânicas. Os carreadores têm a capacidade de transferir as moléculas de substâncias contra um gradiente eletroquímico e, assim, reduzir a concentração plasmática a quase zero. Considerando que 80% das substâncias chegam ao rim apresentados ao carreador, a secreção tubular possui o mecanismo mais eficiente para eliminação renal das substâncias. O inverso da filtração glomerular, o transporte mediado por carreadores pode fazer uma depuração máxima da substância, mesmo quando a maior parte está ligada às proteínas plasmáticas. (RANG et al, 2004, p. 128)

As interações farmacológicas acontecem, entre diversas maneiras, quando muitas substâncias competem pelo mesmo sistema de transporte. (RANG et al, 2004, p. 128)

• **Difusão através do túbulo renal:** à medida que ocorre a travessia do filtrado glomerular pelo túbulo, a água é reabsorvida, sendo o volume de urina que emerge apenas 1% daquele do filtrado. Se acontecer de o túbulo ser livremente permeável a moléculas de substâncias, a concentração da substância no filtrado permanecerá próxima à do plasma, ocorrendo assim reabsorção passiva de cerca de 99% da substância filtrada. Assim, as substâncias com alta solubilidade, sendo de elevada permeabilidade tubular, serão excretadas lentamente. Se a substância tiver polaridade alta, e assim baixa permeabilidade tubular, a substância filtrada permanecerá no túbulo, aumentando sua concentração até ficar cerca de 100 vezes mais alta na urina do que no plasma. Algumas substâncias, por serem consideradas ácidos fracos ou bases fracas, alteram sua ionização com o pH, afetando a excreção renal. Quando falamos de efeito de retenção de íons, estamos nos referindo a substâncias básicas que são mais rapidamente excretadas na urina ácida, visto que o pH baixo no interior do túbulo tem favorecimento à ionização e, assim, inibe a reabsorção. Também, as substâncias ácidas são excretadas mais rapidamente através da urina alcalina. Utiliza-se a alcalinização da urina para acelerar a excreção da aspirina no caso de superdosagem. (RANG et al, 2004, p. 128)

• **Eliminação das substâncias expressa como depuração:** definimos a depuração renal, como o volume de plasma contido na quantidade da substância removida pelo rim na unidade de tempo. A depuração renal tem variação para diferentes substâncias, desde um valor inferior de 1mL/min até o máximo teórico estabelecido pelo fluxo plasmático renal (cerca de 700 mL/minuto, medidos através da depuração do ácido p-amino-hipurico (PAH); a excreção renal do PAH é de quase 100%). Para um grupo pequeno e importante de substâncias inativados pelo metabolismo, a taxa de eliminação renal representa o principal fator determinante na duração de sua ação. O conceito de depuração também é muito importante na quantificação do metabolismo das substâncias. (RANG et al, 2004, p. 129)

• **Excreção biliar:** diversas substâncias são excretadas por essa via, exceto formas desacetiladas que não são reabsorvidas, de maneira que grande parte da substância abandona o organismo pelas fezes. (RANG et al, 2004, p. 130)

1.4.5 Fatores que influenciam na farmacocinética

Atualmente, a medicina se baseia, na grande maioria das vezes, no fármaco como seu principal instrumento de terapia. Existem outros procedimentos terapêuticos que também são importantes, como cirurgia, dieta, exercícios físicos, etc., assim como a não-intervenção deliberada, mas nenhuma delas é tão aplicada quanto a terapia baseada em fármacos. (RANG et al, 2004, p. 4)

E, quando falamos nessa terapia, várias situações devem ser consideradas. Na constituição genética está a base de várias respostas aos medicamentos, que inclui a duração das ações farmacológicas ao longo da vida do indivíduo. Ao considerarmos a genética como o estudo sobre como os organismos vivos herdam características ou traços ancestrais, incluímos a função das vias metabólicas e a suscetibilidade a doenças, tais como câncer e doenças cardíacas. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 31)

Vários genes são frequentemente responsáveis por traços ou uma função específica. Essa sequência de genes é chamada de código genético. O organismo lê tal sequência e decodifica as instruções. Polimorfismo são variações que ocorrem naturalmente nas estruturas dos genes e nas instruções transcritas para o organismo. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 31)

A farmacogenética é uma ciência que trata das influências genéticas sobre as respostas a fármacos (RANG et al, 2004, p. 6). Como vimos, a ação de

um medicamento depende de várias etapas, que são: absorção, distribuição, metabolização e excreção. E em cada uma delas há uma influência dos polimorfismos genéticos. Porém, há variância também de acordo com outros fatores ,como idade, gênero, função orgânica, terapias com outros medicamentos, e interações medicamentosas. Várias pesquisas demonstram diferenças significativas (ou polimorfismos genéticos) entre raças e grupos étnicos nas vertentes metabolismo, eficácia clínica e perfis de efeitos colaterais de medicamentos. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 31)

1.4.5.1 Absorção dos medicamentos

Sendo a idade do paciente um fator com significativo impacto na terapia medicamentosa, vale a pena dividir a população em categorias, segundo Clayton; Stock; Cooper (2012, p. 34):

IDADE	ESTÁGIO
Menor que 38 semanas de gestação	Prematuro
0-1 mês	Recém-nascido, neonato
1-24 meses	Lactente, bebê
3-5 anos	Criança em idade pré-escolar
6-12 anos	Criança em idade escolar
13-18 anos	Adolescente
19-54 anos	Adulto jovem
55-64 anos	Adulto
65-74 anos	Idoso jovem
75-84 anos	Idoso
85 anos ou mais	Idoso muito idoso

O gênero também é fator que altera a terapia medicamentosa. Os homens e as mulheres têm respostas diferentes aos medicamentos, a medicina específica de gênero é uma ciência nova que estuda as diferenças entre homens e mulheres no que se refere à função normal e à forma como os indivíduos de cada sexo percebem e vivenciam a doença. Atualmente, existem poucos dados científicos mostrando as diferenças entre homens e mulheres na farmacocinética da maioria dos medicamentos. Mas os poucos achados científicos apontam que o funcionamento da maioria dos sistemas orgânicos são diferentes entre os gêneros e que homens e mulheres vivenciam e percebem as doenças de maneiras diferentes. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 35)

As considerações a respeito da idade na administração dos medicamentos, sempre serão relativas aos pacientes pediátricos e geriátricos. Segundo Clayton; Stock; Cooper (2012, p. 35), são elas:

• A absorção dos medicamentos administrados pela via intramuscular (IM) é influenciada pelas diferenças de massa muscular, fluxo sanguíneo local, e inatividade muscular de pacientes acamados.

• A administração de medicamentos por via tópica com absorção percutânea é geralmente eficaz em bebês, pois a camada externa da pele (extrato córneo) não está completamente desenvolvida. Como a hidratação da pele é maior nessa idade, os medicamentos hidrossolúveis são absorvidos mais rapidamente.

• Nos pacientes geriátricos é difícil prever os mecanismos da administração transdérmica. É sabido que a espessura dérmica diminui com a idade, aumentando assim absorção, ressecamento da pele, rugas, diminuição dos folículos capilares, redução do débito cardíaco e da perfusão tecidual também são fatores que afetam a absorção transdérmica dos medicamentos.

• Para os medicamentos administrados via oral, devemos nos atentar que as cápsulas e os comprimidos, são grandes para serem deglutidos tanto por pacientes pediátricos quanto pelos geriátricos. Frequentemente, é necessário utilizar a forma líquida para facilitar a ingestão pelo paciente. Comprimidos mastigáveis também não devem ser administrados nesses grupos, pois, para as crianças que perderam os dentes pode alterar a absorção e para os idosos a redução da salivação torna a mastigação e a deglutição mais difíceis.

• Em relação à absorção gastrointestinal (GI) dos medicamentos, esta é influenciada por diversos fatores, que incluem pH local, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade do trato GI, atividade enzimática, fluxo sanguíneo do revestimento da mucosa do estômago e intestino, permeabilidade e maturação da mucosa, e presença de comorbidades. Para o grupo de pacientes idosos e recém-nascidos, há redução da acidez gástrica e aumento do tempo de esvaziamento, se comparados aos adultos. O pH gástrico dos lactentes prematuros é alto (6 a 8), em decorrência da imaturidade das células secretoras de ácido no estômago. O recém-nascido a termo apresentam um pH gástrico de 6 a 8; todavia, em 24 horas, ocorre uma redução significativa do pH para 2 a 4 em virtude da secreção ácida. Por volta de um ano, o pH do estômago da criança se aproxima ao do adulto (1 a 2 quando vazio, até cinco quando cheio). Os pacientes

geriátricos constantemente apresentam um pH gástrico maior, devido à redução do número de células secretoras de ácido. Assim, medicamentos como a ampicilina e a penicilina, que são destruídas pelo ácido gástrico, são mais rapidamente absorvidos, o que resulta em aumento nos níveis séricos em idoso, devido à pequena inativação gástrica. O contrário também é verdadeiro: medicamentos dependentes de acidez local para absorção, como fenobarbital, acetaminofeno, fenitoína e aspririna, são absorvidos fracamente, resultando em níveis plasmáticos baixos. Pacientes que apresentam tempo de esvaziamento gástrico mais lento pela redução da secreção ácida, como prematuros e recém-nascidos, resultam no aumento do tempo de permanência do medicamento no local de absorção, ocasionando aumento da absorção, causando níveis séricos altos, podendo gerar toxicidade.

• A hidrólise também é um fator que altera a absorção em recém-nascidos, devido à falta de enzimas para a quebra. Lactentes não metabolizam o ácido palmítico a partir do cloranfenicol, causando impedimento à excreção desse antibiótico.

• Outro fator variante com a idade é a velocidade do trânsito intestinal. Os sistemas orgânicos dos recém-nascidos saudáveis amadurecem durante a infância, o trânsito GI aumenta, ocasionando pouca absorção de alguns medicamentos. A exemplo da teofilina, que tem liberação lenta, o trânsito se movimentam tão rapidamente nessa idade que apenas 50% da dose é absorvida, quando comparada à dose absorvida em crianças com mais de cinco anos. Quanto aos idosos a redução da motilidade GI e do fluxo sanguíneo intestinal, é potencialmente alteradores da absorção, tanto para ocasionamento de diarreias quanto para constipação, dependendo do medicamento.

Na grande maioria das vezes, o estômago das mulheres esvazia os sólidos mais devagar do que os homens e também apresentam maior acidez gástrica; dessa maneira, a absorção de medicamentos, como a aspirina, torna-se mais lenta, permitindo que o medicamento permaneça em contato com o local de absorção por um tempo maior, gerando mais absorção, e consequentemente, maior nível sérico. Por outro lado, há também um maior potencial de desenvolvimento de toxicidade, quando esse contato for com medicamentos potencialmente ulcerogêncios (p. ex. Anti-inflamatórios não- esteroidais – AINEs) no estômago. O gênero feminino também apresenta redução dos níveis gástricos da enzima álcool desidrogenase, utilizada para a metabolização do álcool. Assim,

quantidades maiores do álcool são absorvidas em vez de metabolizadas no estômago, causando aumento no nível sérico de álcool na mulher, se comparado ao homem. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 35)

1.4.5.2 Distribuição dos medicamentos

Quando falamos de distribuição, estamos pensando no modo como o medicamento é transportado para os locais de ação (receptores), metabolização e excreção, pelos líquidos corpóreos. Observamos que a distribuição é dependente do pH dos fluidos, das concentrações corpóreas de água (intracelular, extracelular e água corpórea total), da presença e quantidade de tecido adiposo, das ligações às proteínas plasmáticas, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo local. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 40)

Ao pensarmos em idade, observamos que a composição da água corpórea como porcentagem de peso diminui substancialmente com o passar dos anos, assim veremos que os bebês possuem um volume maior de distribuição para medicamentos hidrossolúveis, necessitando assim de doses maiores em miligrama por quilograma (mg/kg) quando comparamos a uma criança maior. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 41)

Com o envelhecimento, ocorrem a redução da massa corpórea magra e da água corpórea total, e o aumento da gordura. Assim, os medicamentos lipossolúveis (p. ex.: antidepressivos, fenotiazídicos, benzodiazepínicos, entre outros) precisam de um tempo maior para o início da ação e se acumulam nos tecidos adiposos, levando ao prolongamento da ação e aumentando o potencial para toxicidade. Para medicamentos hidrossolúveis, como etanol e antibióticos aminoglicosídeos, quando administramos uma dose equivalente por quilograma por peso corpóreo em homens e mulheres, observamos um nível plasmático maior nas mulheres, devido à maior proporção de gordura corpórea. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 41)

Com o aumento da idade, também observamos redução gradual de albumina e aumento de outras proteínas, (p. ex.: globulinas). Assim, quando os níveis de albumina diminuem, a fração não ligada do medicamento aumenta. Em idoso, é observado aumento nos níveis séricos de naproxeno, diflunisal, salicilatos e valproato, provavelmente como resultado da diminuição da albumina. Nesse caso, deve-se diminuir as doses iniciais do tratamento farmacológico de drogas com alta afinidade com as proteínas plasmáticas. O contrário disso é a

baixa ligação às proteínas plasmáticas que levam ao efeito farmacológico imediato, pois a maior fração ativa do medicamento está disponível. Porém, a duração da ação, nesse caso, pode ser reduzida, pois a maior parte do medicamento não está ligada e, portanto, está disponível para ser metabolizada e excretada. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 43)

1.4.5.3 Metabolização dos medicamentos

Diversas enzimas são importantes para o metabolismo dos fármacos, como, por exemplo, oxidase microssonal, glicorunil transferase, acetil transferase hepáticas e as esterases plasmáticas. Nos recém-nascidos, essas enzimas levam oito semanas ou mais para alcançarem o nível de atividade do adulto. Um exemplo clássico desse fato é a síndrome do "bebê cinzento", causada pelo cloranfenicol, devido ao acúmulo tecidual de concentrações muito altas do fármaco,em razão de sua lenta conjugação. (RANG et al, 2004, p. 814)

A atividade das enzimas microssomais hepáticas declina lentamente e de modo variável, com a idade. Alguns benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos mostram grandes aumentos na meia-vida relacionados com a idade. Considerando a meia-vida o curso temporal do acúmulo do fármaco durante a repetição da dose, ocorrendo erroneamente este por dias ou meses, podem ocorrer em indivíduos idosos efeitos insidiosos. (RANG et al, 2004, p. 814)

Quando consideramos o gênero, no metabolismo dos fármacos, sabemos que os sexos masculino e feminino se diferenciam ao longo da vida. A enzima CYP3A4, do sistema enzimático citocromo P-450, responsável pela metabolização de mais de 50% dos medicamentos, é na mulher 40% mais ativa quando comparada aos homens. Alguns medicamentos como eritromicina, prednisolona, verapamil e diazepam são, assim, metabolizados mais rapidamente pelas mulheres. Futuramente, essas diferenças relativas aos sistemas enzimáticos serão contempladas pelas diretrizes da Food and Drug Administration (FDA) no desenvolvimento de novos fármacos. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 45)

1.4.5.4 Excreção de medicamentos

Os metabólitos dos medicamentos e, eventualmente, o medicamento ativo são excretados pelo organismo. As principais vias para essa excreção são os túbulos renais (urina), e o trato GI (fezes). Em menor quantidade, evaporação através da pele, exalação pelos pulmões e a secreção na saliva e no leite. (CLAYTON; STOCK; COOPER, 2012, p. 46)

As variações em relação à idade também ocorrem quando a relacionamos com a idade. No recém-nascido, o ritmo de filtração glomerular (GFR), corrigindo quando relacionamos a área de superfície corpórea, é de somente 20% do valor do produto, e a função glomerular também está reduzida. Assim, as meias-vidas de eliminação plasmática de fármacos com eliminação renal são elevadas quando comparamos recém-nascidos e adultos. Nas crianças nascidas a termo, a função renal aumenta, e atinge valores próximos aos de adultos jovens em menos de uma semana, e continua aumentando para o máximo de aproximadamente duas vezes o valor do adulto em seis meses de idade. Em crianças que nasceram prematuramente, o aumento da função renal ocorre mais lentamente. (RANG et al, 2004, p. 813)

Por volta dos 20 anos de idade, o GFR cai lentamente para próximo de 25% aos 50 anos e 50% aos 75 anos. Dessa maneira, a administração crônica da mesma dose diária de digoxina a um sujeito acarreta um aumento progressivo na concentração plasmática, causando toxicidade gliocosídica em indivíduos idosos. (RANG et al, 2004, p. 813)

> Reações idiossincrásicas: são reações nocivas, certas vezes, fatais que acontecem em uma pequena parcela de sujeitos, mesmo com baixas doses. Alguns fatores genéticos que podem colaborar: sensibilidade à primaquina, hipertermia maligna. Alguns fatores imunológicos também podem ser importantes. (RANG et al, 2004, p. 818)

1.4.5.5 Interação medicamentosa

Interações medicamentosas são tipos diferentes de respostas farmacológicas, no sentido de que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concorrente com alimentos. (SECOLI, 2001)

Essas respostas podem gerar potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, aparecimento de reações adversas com diversos graus de gravidade ou, não causar nenhuma alteração no efeito desejado do medicamento. Assim, a interação entre medicamentos pode ser útil (benéfica), quando implica em respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico (adversa), ou apresentar pequeno significado clinico. (SECOLI, 2001)

Chamamos de interações benéficas as abordagens terapêuticas fundamentais em várias patologias. Alguns exemplos: no tratamento da hipertensão arterial severa, a combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes promove a redução mais eficiente da pressão sanguínea; na quimioterapia antineoplásica, a associação de antagonistas serotoninérgicos e dopaminérgicos está indicada para minimizar o quadro de náusea e vômito; para sedação, a associação de hipnóticos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares é importante para manutenção do estado anestésico completo. (SECOLI, 2001)

Por outro lado, as interações adversas podem acentuar os efeitos indesejados dos medicamentos, gerar ineficácia terapêutica e colocar em risco a vida do paciente. A associação de aminoglicosídeos e bloqueadores neuromusculares pode desencadear paralisia respiratória; a co-administração de álcool e barbitúricos pode conduzir o paciente ao estado de coma, por exemplo. Tais interações ocorrem, normalmente, de modo ocasional ou fortuito tendem a aumentar o tempo de hospitalização, elevar o custo do tratamento e causar maior morbidade ao sujeito. A interação medicamentosa é, dessa maneira, uma das variáveis que alteram o resultado terapêutico e, quanto maior o número de medicamentos que o paciente recebe, maior a possibilidade de ocorrência. A estimativa de ocorrência de interação medicamentosa é de que, para usuários de dois a três medicamentos, o percentual seja de 3% a 5%; nos que utilizam de dez a vinte agentes, essa taxa é elevada para 20%. (SECOLI, 2001)

Na prática, a questão das interações medicamentosas é complexa, pois, além das inúmeras possibilidades teóricas de interferência entre os medicamentos, fatores relacionados ao sujeito, como idade, constituição genética, estado fisio-patológico, tipo de alimentação, e a administração do medicamento (dose, via, intervalo e sequência da administração) influenciam na terapêutica. (SECOLI, 2001)

1.4.6 Noções de biodisponibilidade e bioequivalência

Segundo a RDC no 10 (2001), apud Pitta (2004): "Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina". O FDA (1998) apud Pitta (2004), órgão que regulariza e administra a produção e a comercialização dos medicamentos nos Estados Unidos, reforça o conceito de biodisponibilidade com a citação: "Biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão pelas quais um fármaco é absorvido, a partir de um produto farmacêutico e torna-se disponível no local de ação".

A bioequivalência é a medida entre diferentes fármacos com base no conceito de que: ao analisarmos dois medicamentos quanto a sua equivalência em relação à velocidade e à quantidade de absorção disponíveis na circulação assume-se que são terapeuticamente equivalentes. Dessa maneira, o propósito básico dos ensaios de bioequivalência é a identificação de uma alternativa terapêutica que pretende a intercambialidade. (PITTA, 2004)

1.5 Farmacodinâmica

O conceito de que grande parte das drogas exercem seu efeito a partir de interação com componentes macromoleculares do organismo teve início no século XIX. Langley (1878) observou a capacidade de o veneno de índios sulamericanos (curare) bloquear a substância receptiva do músculo esquelético ao estímulo contrátil da nicotina.Um estudo sobre a especificidade de corantes e antiparasitários, considera a ação farmacológica resultado de interações químicas entre fármacos e tecidos-receptores: *Corpora non agunt nisi fixata* (droga só age, se ligada). Receptor significou para Ariens (1961) qualquer molécula-alvo do objeto biológico com a qual a molécula da droga deve se interagir para produzir seu efeito específico. Sutherland et al (1967) *apud* Do Valle (1994) percebeu a participação do AMPc (monofosfato cíclico de adenosina) como via final para grande parte das respostas farmacológicas de agentes ativos nas monoaminas. Na década de 1980, as subunidades da proteína G (α-β-γ) intermediam a ação da maior parte do receptores (80%), sendo responsáveis pela quantificação dos segundos mensageiros envolvidos na resposta do sistema efetor: monoaminas, peptídios, GABAB, GLUT e purinas1-6. (DO VALLE, 1994)

Vamos nos aprofundar nesse assunto!

1.5.1 Proteínas-alvo para ligação dos fármacos

Segundo Rang et al, (2004, p. 8), as proteínas reguladoras estão geralmente envolvidas como alvos primários de fármacos. São elas:

- Enzimas;
- Moléculas transportadoras;
- Canais de íons;
- Receptores.

Também são conhecidos outros tipos de proteínas (p. ex.: tubulina – uma proteína estrutural que se liga, especificamente, a colchicinha) que se comportam como alvos para substâncias, assim como existem vários tipos de sítios de ação que ainda não foram completamente elucidados. Como é sabido, diversos fármacos se ligam (além de seus alvos primários) às proteínas plasmáticas, assim como aos constituintes celulares, sem produção de nenhum efeito fisiológico. (RANG et al, 2004, p. 8)

Os fármacos agonistas são aqueles que se ligam a receptores e simulam os efeitos reguladores das substâncias sinalizadoras endógenas (p. ex.: adrenalina, fenoterol, pilocarpina). Os fármacos chamados de antagonistas são aqueles que promovem o bloqueio ou reduzem a ação das substâncias endógenas (p. ex.: escopolamina, ipratrópio, atenolol). (RANG et al, 2004, p. 25)

Enzimas representam importantes alvos para muitos fármacos, frequentemente a molécula da substância é um análogo do substrato que atua como inibidor competitivo da enzima, seja de modo reversível ou irreversível. A inibição da enzima ciclooxigenase reduz a síntese de prostaglandinas (substâncias endógenas envolvidas nos processos de dor, febre e inflamação) e explica o mecanismo de ação da importante classe de medicamentos denominada anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como é o caso da dipirona, do paracetamol, AAS, do tenoxicam e do diclofenaco. À medida que há envolvimento na ação primária do fármaco, falamos de reação colateral indesejável, mas de importante colaboração no mecanismo de toxicidade farmacológica. (RANG et al, 2004, p. 26)

Os medicamentos inibidores de acidez gástrica comprazo, pantoprazol, esomeprazol e lanzoprazol, atuam por inibir a molécula transportadora conhecida como bomba de prótons presente nas células parietais do estômago e responsável pela síntese estomacal de ácido clorídrico. Assim, o transporte de íons

e moléculas orgânicas através das membranas celulares rotineiramente necessita de uma proteína transportadora, visto que as moléculas permeáveis são, frequentemente, muito polares (insuficientemente lipossolúveis) para conseguir penetrar nas membranas lipídicas. (RANG et al, 2004, p. 26)

Os canais iônicos, também chamados de canais iônicos regulados por ligantes ou receptores ionotrópicos, são aqueles incorporados por um receptor e só se abrem quando ocupados por um agonista. Os canais iônicos regulados por voltagem, são aqueles que podem afetar a função dos canais iônicos ao interagirem com o sítio receptor dos canais regulados por ligantes ou com outras partes da molécula do canal. Essa interação é indireta, quando envolve a proteína G e outros intermediários, e direta, quando o fármaco se liga à proteína do canal e altera sua função. (RANG et al, 2004, p. 25)

> A especificidade do fármaco é recíproca: classes individuais de substâncias tem ligação somente a determinados alvos, e alvos individuais também só reconhecem determinadas classes de fármacos. (RANG et al, 2004, p. 9)
> Nunca encontraremos classes de fármacos totalmente específicos nas suas ações. Na maioria dos casos, uma elevação na sua dose influência outro alvo diferente do principal, causando, geralmente, efeitos colaterais. (RANG et al, 2004, p. 9)

1.5.2 Tipos de receptores

Segundo Rang et al (2004, p. 29), os receptores induzem diversos tipos de efeitos celulares. Alguns são muito rápidos (p. ex.: transmissão sináptica), enquanto outros efeitos mediados por receptores, como os produzidos pelo hormônio tireóideo, acontecem por varias horas ou dias. Intermediário a isso, temos como exemplo as catecolaminas que geralmente atuam em segundos. Baseados na estrutura molecular e na natureza da ligação, podemos diferenciar os receptores em:

- Canais iônicos regulados por ligantes: são formados por proteínas que se organizam na membrana formando um poro central transmembranar. Assim, quando ativados por um ligante, difundem o sinal modificando o potencial de membrana ou a composição iônica do citoplasma. São os receptores nos quais atuam os neurotransmissores rápidos.

• Receptores acoplados à proteína G: trata-se de receptores de membrana acoplados a sistemas efetores intracelulares através da proteína G. Essa é a maior família de receptores.

• Receptores ligados à quinase e receptores relacionados: esses receptores apresentam um domínio extracelular de ligação de ligante a um domínio intracelular por uma única hélice transmembrana. Geralmente, esse ligante é de natureza enzimática.

• Receptores nucleares: esses receptores regulam a transcrição dos genes. Localizam-se no citosol e migram para o compartimento nuclear na presença do ligante.

1.5.3 Interação do fármaco com o receptor

Os primeiros indícios que apontavam que as interações entre uma enzima e seu substrato seriam complementares, foram introduzidos pelo famoso modelo "chave-fechadura", em 1894, por Emil Fischer. Esta proposta de complementaridade foi subsequentemente aplicada a reações antígeno-anticorpo e, recentemente, aplicada para a interação entre fármacos e seus respectivos receptores (receptores, enzimas e DNA). Esta complementaridade, a nível molecular, era observada através de interações intermoleculares (e.g. interações hidrofóbicas, interações de van der Waals, interações entre nuvens π, ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas, etc.) capazes de estabilizar a energia livre do complexo fármaco-receptor. (VERLI; BARREIRO, 2005)

Esse conceito entre a "chave" e a "fechadura" foi incorporada por estudos de complexos de enzimas proteolíticas com pequenos inibidores e pelo primeiro exemplo de complexo cristalográfico proteína-anticorpo. E mais, o modelo apresentava qualidades didáticas, pois apresentava uma maneira clara e ilustrativa do reconhecimento molecular entre receptores e ligantes, assim era a escolha ideal para introduzir aos estudantes o processo de reconhecimento molecular. Além disso, também é possível ilustrar de maneira simples as diferenças entre agonistas, antagonistas e agonistas parciais. Por isso, induz o estudante a imaginar tanto o ligante (chave) quanto o receptor (fechadura) como entidades rígidas, o que não representa a realidade. Existe flexibilidade nessa interação sendo um dos fatores que possibilitam que moléculas estruturalmente semelhantes apresentem conformações e orientações relativas diferentes no sítio de

ligação do receptor e, assim, atividades e afinidades também distintas. (VERLI; BARREIRO, 2005)

A flexibilidade de proteínas e enzimas é bem esclarecida, assim como as escalas de tempo nas quais ocorrem. Além desta variabilidade conformacional intrínseca de estruturas proteicas, diversas teorias referem-se à ocorrência de mudanças conformacionais em enzimas, induzidas pelo substrato e/ou pelo ligante – inibidor; dentre todas, podemos destacar a teoria do encaixe induzido ("Induced Fit") ou interação flexível. (VERLI; BARREIRO, 2005)

Por outro ponto de vista, a variabilidade conformacional de ligantes é um fator complicador enfrentado frequentemente nos estudos de modelagem molecular. O primeiro passo nesses estudos é a etapa de análise conformacional, que visa identificar aquela mais estável e, idealmente, a conformação bioativa. (VERLI; BARREIRO, 2005)

Esse conhecimento de que tanto ligantes quanto seus receptores se apresentam como estruturas flexíveis em escalas de tempo relativamente altas propõe que o próprio tempo em que ocorrem as mudanças conformacionais pode ser uma propriedade essencial no estudo da interação de ligantes e seus receptores. (VERLI; BARREIRO, 2005)

Baseada em sistemas enzimáticos, a teoria do encaixe induzido foi desenvolvida por Koshland e colaboradores. Esta teoria propõe que, através da complexação, o substrato induz uma mudança conformacional na subunidade da enzima com a qual ela interage. Esta mudança pode ser transmitida às subunidades próximas, gerando na enzima a conformação responsável pelo processo catalítico. O mesmo processo por ser aplicado à interação de inibidores com enzimas ou agonistas e antagonistas com receptores. No caso de agonistas, em especial, ao invés de a mudança conformacional no receptor influenciar na catálise, por exemplo, modificará a condutância de um canal iônico, benzodiazepínicos frente ao receptor GABAA, um canal de íons cloreto. (VERLI; BARREIRO, 2005)

Isto é, a teoria do encaixe induzido leva em consideração a capacidade do ligante de selecionar ou induzir a modificação da estrutura tridimensional de seu receptor biológico, no mesmo momento em que este receptor tem a propriedade de reconhecer uma ou um conjunto de conformações do(s) ligante(s). O ligante, ao gerar uma mudança conformacional de seu receptor, pode estar induzindo-o a adotar a conformação responsável por seu reconhecimento . (VERLI; BARREIRO, 2005)

As alterações conformacionais observadas como consequência da interação de um fármaco com seu receptor podem ser de diferentes graus de amplitude e complexidade. Elas podem envolver uma reorientação da cadeia lateral de um resíduo de aminoácido de forma a maximizar interações com o ligante e, portanto, estabilizar o complexo. Em outras situações, no entanto, as mudanças conformacionais são muito mais intensas e distantes do sítio de interação do ligante (interação do pentassacarídeo sintético com a antitrombina, induzindo mudanças conformacionais), dificultando a racionalização. (VERLI; BARREIRO, 2005)

O termo "Induced Fit" (encaixe induzido), na análise do número de citações em bancos de dados, apresenta um aumento da aplicação deste conceito em trabalhos científicos acadêmicos, baseando-se no uso crescente desta expressão na literatura científica, o que indica o fato de que os aspectos dinâmicos da interação fármaco-receptor ainda não foram amplamente elucidados. (VERLI; BARREIRO, 2005)

REFLEXÃO

Após estudarmos todos os tópicos dessa unidade, vamos fazer uma reflexão ao redor da farmacologia atual e a atuação do profissional de saúde. Suscintamente, abordamos uma visão geral dos princípios do tema farmacologia. Com o apoio dos livros de referência da disciplina, vocês conseguirão se aprofundar na temática, e já percebemos quão amplo e complexo é o tema. Assim, eu pergunto, o profissional de saúde tem condições de aplicar todos esses conceitos? Como se dá a formação técnica do profissional de saúde em relação à farmacologia? A abordagem desse conteúdo muda rotineiramente? Como será a atualização desse profissional? E o que eu tenho a dizer a vocês, é que a farmacologia é o "livro de cabeceira" do profissional atualizado, competente e prático. A farmacologia é um daqueles temas que teremos de estudar e revisar frequentemente!

LEITURA

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. In: Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Guanabara Koogan, 1992.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.** 10ª edição. McGraw Hill Brasil, 2005.

CLAYTON, Bruce D. et al. **Farmacologia na prática de enfermagem**, 15ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2012. 912 p.

DE MELO, Daniela Oliveira; RIBEIRO, Eliane; STORPIRTIS, Sílvia. **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos.**Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 42, n. 4, 2006.

DO VALE, Nilton Bezerra. **Princípios de farmacodinâmica de drogas anestésicas.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 44, n. 1, p. 13-23, 1994.

LYRA, M.A.M, et al. **Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos.** Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n. 5, p. 784-93, 2007.

PITTA, Luciana da Rocha. **Comparar resultados de alguns métodos estatísticos no estudo de bioequivalência no Brasil.** 2004. 98 fls. Dissertação em Vigilância Sanitária. FIOCRUZ, Rio de Janeiro

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M., MOORE, P.K. **Farmacologia,** 5ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004. 904 p.

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

TANIGUCHI, C.; GUENGERICH, P. (s/a) - **Metabolismo dos fármacos.** Universidade Federal do Piauí, S/A.

VERLI, Hugo; BARREIRO, Eliezer J. **Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores.** Quim. Nova, v. 28, n. 1, p. 95-102, 2005.

2

Introdução da farmacologia do SNA e motor somático e medicamentos de ação no sistema nervoso central

Vamos entender nesta unidade a farmacologia do sistema nervoso autônomo e motor somático e entender os mecanismos de ação de alguns fármacos, no sistema nervoso central.

OBJETIVOS

- Compreender a farmacologia do sistema nervoso autônomo nos aspectos: anatomofisiologia, neurotransmissão e receptores adrenérgicos e colinérgicos;
- Conhecer o mecanismo de ação das substâncias que agem no sistema nervoso central: relaxantes musculares e antiepiléticos;
- Abordar o entendimento da farmacologia no Mal de Parkinson e nos Distúrbios do movimento.

2.1 Anatomo-fisiologia do SNA

O sistema nervoso autônomo é também conhecido como sistema nervoso visceral, vegetativo ou involuntário. Na periferia, é representado por nervos, gânglios e plexos que fornecem inervação para o coração, vasos sanguíneos, glândulas, outras vísceras e musculatura lisa em vários tecidos. Assim, ele está amplamente distribuído através do corpo e regula as funções autônomas que ocorrem sem controle consciente. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 89)

Os neurônios simpáticos pré-ganglionares têm seu início na coluna celular intermediolateral dos segmentos toracolombares da medula espinhal e têm seguimento pela raiz ventral de um nervo espinhal, geralmente, por um ramo comunicante branco até um gânglio paravertebral. Nesse local acontecem as sinapses com os neurônios pós-ganglionares. Essas sinapses, podem se dar com gânglios superiores ou inferiores ao longo do tronco simpático ou acontecer nos gânglios pré-vertebrais sem ter ocorrido sinapse com os neurônios pós-ganglionares paravertebrais; são os nervos esplâncnicos (maior, menor e mínimo). (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

> O sistema nervoso autônomo, como já diz o nome funciona de maneira autônoma, controlando assim a função involuntária de vários órgãos. Assim, comanda mecanismos que conscientemente não se pode alterar, como: batimentos cardíacos, secreção das glândulas da mucosa estomacal e dilatação da pupila. (KATZUNG, 2010, p. 67)

Os neurônios pós-ganglionares simpáticos têm sua localização perto da coluna vertebral, formando os troncos simpáticos direito e esquerdo, o gânglio ímpar (junção dos dois troncos inferiormente), o gânglio cervical superior, e os gânglios pré-vertebrais (celíaco e mesentérico). Nesta configuração, origina fibras pré-ganglionares curtas e fibras pós-ganglionares mais longas. Ressaltando que os nervos esplâncnicos, como fibras pré-ganglionares simpáticas longas e certas fibras pós-ganglionares que têm passagem da cadeia simpática para os nervos espinhais por meio de ramos cinzentos, atingem as partes do corpo através de nervos esqueléticos, que controlam o tônus vascular, as glândulas sudoríparas e os músculos piloeretores. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Em relação ao sistema nervoso parassimpático, suas fibras pré-ganglionares têm origem nos neurônios localizados em núcleos do tronco encefálico (mesencéfalo: nervo oculomotor – III par craniano; ponte: nervo facial – VII par craniano; bulbo: nervo glossofaríngeo – IX par craniano e nervo vago – X par craniano) e na medula sacral (S2, S3, S4). (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

No sistema nervoso parassimpático, existem neurônios pós-ganglionares curtos, que têm localização próxima ou dentro da víscera, o que resulta em longas fibras pré-ganglionares (tanto o efluxo craniano quanto o sacral). (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

O entrelaçamento das fibras simpáticas e parassimpáticas geram os plexos viscerais, que são responsáveis pela inervação de vísceras torácicas e abdominais. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

A função visceral é controlada fundamentalmente pela estimulação simpática e parassimpática, gerando efeitos excitatórios, inibitórios ou nulos de ação em certos órgãos. São conhecidas situações em que esses dois sistemas agem de modo antagônico e recíproco (p. ex. musculatura lisa que compõe a parede das vísceras ocas que, rotineiramente, recebe descarga tanto adrenérgica quanto colinérgica, tendo assim, sua atividade intrínseca reduzida por um e elevada por outro). Na grande parte das vezes, um dos dois exerce o controle dominante sob certo órgão. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Existem também situações em que o sistema nervoso simpático e o parassimpático não, necessariamente, dão respostas opostas no estímulo do órgão efetor (p. ex. glândulas salivares, onde ambas elevam a secreção da saliva, porém de maneiras diferentes). (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Não há uniformidade para estabelecer qual estimulação (simpática ou parassimpática) causará excitação ou inibição de um órgão; o que existe são indícios que revelam de que maneiras, geralmente, a estimulação acontece em determinado órgão. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

O relaxamento do músculo liso vascular é bem esclarecido, considerado de efeito exclusivo de estímulos parassimpáticos, com a participação do endotélio, em que as células liberam oxído nítrico, quando seus receptores muscarínicos são estimulados, um segundo mensageiro. Sabendo que as descargas colinérgicas tendem a ser mais localizadas, não gerando acetilcolina, geralmente, no sangue circulante, seus efeitos fisiológicos são discretos e de curta duração, graças à alta concentração de acetilcolinesterase nas fendas sinápticas. Já para as descargas noradrenérgicas, isso não é válido, pois, além das catecolaminas

que são liberadas pela medula da suprarrenal, no plasma sanguíneo, há ainda neurotransmissores adrenérgicos espalhados a partir das terminações nervosas, gerando um caráter mais difuso para essas descargas. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)\

Nesse aspecto, notamos as semelhanças entre os neurônios simpáticos pós-ganglionares e as células da medula adrenal. Recebendo aferência dos neurônios pré-ganglionares simpáticos, essas células endócrinas, são excitadas por acetilcolina e, assim, há liberação de catecolaminas, mesmo que esta secreção não aconteça sinapticamente, e sim na circulação, sendo a maior parte, cerca de 80%, adrenalina. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Geralmente, as funções viscerais, quando estimuladas pelo sistema parassimpático, relacionam-se com os aspectos vegetativos da vida diária, por isso também são denominadas sistema nervoso anabólico. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Na divisão adrenérgica, tendo sua descarga maciça, prepara o sujeito para situações de emergência (estresse), fuga ou luta. Assim, há uma ativação extra no corpo, capacitando o indivíduo para atividades físicas muito mais vigorosas do que seria possível em outros tipos de situações. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Os dois sistemas, parassimpático e simpático, estão a todo momento ativos. Essa intensidade da atividade basal destes sistemas é chamada, respectivamente, tônus simpático e tônus parassimpático. Esse tônus pode ser elevado ou reduzido por ação do sistema nervoso central, de maneira que controla a atividade do órgão efetor estimulado de acordo com as necessidades do momento no organismo. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

O sistema nervoso autônomo, é caracterizado pela rapidez, variabilidade e intensidade com que modifica o funcionamento visceral, fazendo parte dos reflexos autônomos, que integram diferentes áreas do sistema nervoso. Um exemplo clássico são os reflexos autônomos cardiovasculares, que colaboram no controle da frequência cardíaca e da pressão arterial sanguínea, em que as variações são percebidas por receptores de estiramento, os barorreceptores. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

O sistema nervoso autônomo também apresenta reflexos mais complexos, além dos citados, que são submetidos ao controle encefálico, especificamente, relacionado às áreas da substância reticular e do trato solitário do bulbo, ponte e mesencéfalo e por núcleos especializados localizados nestes locais. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Os reflexos que fazem a regulação da respiração e da pressão sanguínea e são integrados no bulbo; o mesencéfalo controla as respostas pupilares à luz e a acomodação da visão a diferentes distâncias. A modulação dos reflexos autônomos que controlam a homeostática e a temperatura do meio interno é realizada pelo hipotálamo. Também já foram esclarecidos sinais de origem hipotalâmica que influenciam as atividades dos centros de controle autônomo do tronco encefálico. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

CONEXÃO

Para uma explicação sobre a fisiologia do SNA, acesse:

- Sistema Nervoso Autônomo - Resumo – Fisiologia
  https://www.youtube.com/watch?v=7iRK8NshdoQ

2.2 Neurotransmissão do SNA

Os principais neurotransmissores que atuam no sistema nervoso autônomo são a acetilcolina e a noradrenalina, que agem conforme algumas regras, segundo Rang et al. (2004, p. 142):

• A acetilcolina é liberada pelas fibras nervosas motoras. Elas atuam sobre os receptores nicotínicos (entretanto, nos gânglios autônomos, os receptores muscarínicos fazem a excitação);

• Todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares liberam acetilcolina, que por sua vez atua sobre os receptores muscarínicos;

• As fibras simpáticas pós-ganglionares liberam noradrenalina, que atuam, geralmente, sobre os receptores α ou β-adrenergicos. Uma exceção importante dessa regra é a inervação simpática das glândulas sudoríparas, pois a transmissão é realizada pela acetilcolina, que age sobre os receptores muscarínicos. Em certas espécies, excetuando o ser humano, a vasodilatação na musculatura esquelética é gerada por fibras nervosas simpáticas colinérgicas.

A acetilcolina e a noradrenalina são os receptores mais importantes do sistema nervoso autônomo, sendo também fundamentais para um estudo rico da

farmacologia autônoma. Entretanto, outros mediadores químicos também são liberados por neurônios autônomos, e essa função está sendo esclarecida gradualmente. (RANG et al. 2004, p. 144)

2.3 Receptores colinérgicos e adrenérgicos

Os neurônios, no sistema nervoso, são classificados bioquimicamente de acordo com os diferentes neurotransmissores sinápticos que secretam. Dessa maneira, temos neurônios adrenérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos que secretam noradrenalina, acetilcolina (ach), dopamina e serotonina, respectivamente. Porém, no sistema nervoso autônomo, todos os neurônios pré-ganglionares, simpáticos e parassimpáticos, secretam acetilcolina. Porém os neurônios pós-ganglionares se relacionam de outra maneira: no sistema nervoso parassimpático estes neurônios são também colinérgicos, enquanto no sistema nervoso simpático eles são adrenérgicos, excetuando as fibras simpáticas pós-ganglionares colinérgicas, que inervam os músculos piloeretores, as glândulas sudoríparas e alguns vasos sanguíneos. Importante ressaltar que a síntese e a liberação de catecolaminas também acontecem a partir da medula da suprarrenal. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Geralmente, as fibras nervosas pós-ganglionares parassimpáticas contêm em suas extremidades um complexo de terminações neurais ramificadas que invadem as células que serão estimuladas, mas que se mantêm inteiramente por fora da membrana plasmática das presentes células (botões sinápticos) e, dessa maneira, colocam limite no espaço chamado fenda sináptica, em que é lançado o neurotransmissor. Neste local, estão localizadas as terminações neurais onde são encontradas as vesículas sinápticas, responsáveis pelo armazenamento da acetilcolina. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Em relação às fibras nervosas pós-ganglionares simpáticas, em grande parte, apenas tocam as células a serem estimuladas, onde se incham para a formação das varicosidades, estruturas bulbosas que contêm as vesículas dos neurotransmissores acetilcolina e noradrenalina. Estes filamentos nervosos, em alguns casos, após passarem acima ou perto das células efetoras, acabam no tecido conjuntivo adjacente. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

A secreção dos neurotransmissores acontece quando um potencial de ação se propaga pelas fibras nervosas, despolarizando a membrana axonal, com elevação da permeabilidade aos íons cálcio. As terminações nervosas e as

varicosidades nervosas são integradas de íons cálcio com as vesículas sinápticas, que se fundem com a membrana e extrapolam seu conteúdo para o exterior. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Após a secreção da acetilcolina, a permanência na fenda sináptica é limitada pela acetilcolinesterase, enzima que degrada este neurotransmissor em íon acetato e colina. A colina recém-formada é trazida novamente para dentro da terminação nervosa, ocorrendo a reação do axoplasma com acetil-CoA para síntese de nova acetilcolina, sendo catalisada pela enzima colina acetil-transferase. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

A noradrenalina tem síntese mais complexa, o que a difere da acetilcolina, e suas etapas se dividem em três, segundo Siqueira-Batista e Quintas (1994):

1. hidroxilação de tirosina a DOPA;
2. descarboxilação da DOPA em dopamina;
3. hidroxilação da dopamina em noradrenalina.

Entretanto, o processo de síntese se inicia no axoplasma da terminação nervosa simpática, e sua última etapa acontece no interior das vesículas. Na medula da adrenal ocorre ainda uma quarta etapa, em que cerca de 80% da noradrenalina é metilada a adrenalina. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Grande parte da noradrenalina liberada na fenda sináptica vai ser recaptada ativamente pela terminação adrenérgica. Porém, esta remoção também ocorre por difusão para os líquidos corpóreos e, ainda, por ação enzimática, sendo a monoamidoxidase (MOA) e a catecol-O-metil transferase (COMT) as enzimas principais e responsáveis pelo catabolismo das catecolaminas, ressaltando que, no caso das terminações nervosas, apenas a MAO é abundante neste local. Como a COMT é principalmente encontrada no fígado, nos rins e músculos lisos, ela metaboliza a maior parte na noradrenalina e adrenalina circulantes. Os principais derivados finais do metabolismo das catecolaminas são o ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA) e o 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG). (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Para a estimulação do órgão-alvo, é necessário que haja liberação de neurotransmissores, que deve primeiramente se fixar a receptores específicos encontrados na membrana celular das células efetoras. Tais receptores podem ser entendidos, simplesmente, como proteínas integrais que têm configuração espacial modificada quando há fixação do neurotransmissor. Essas modificações podem gerar alterações da permeabilidade da membrana celular a íons ou, até,

em ativação ou desativação de sistemas enzimáticos intracelulares específicos relacionados ao receptor estimulado. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

A acetilcolina consegue ativar dois tipos de receptores: os muscarínicos, que estão nas células efetoras estimuladas pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático e pelos neurônios colinérgicos do sistema nervoso simpático; já os nicotínicos estão localizados nas sinapses dos neurônios pré e pós-ganglionares do sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático e também na junção neuromuscular. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Esses receptores nicotínicos do tipo neuronal são formados por cinco subunidades dispostas em arranjo pentagonal. São duas subunidades alfa (α) e três subunidades beta (β), em que subtipos se combinam para formar os receptores nicotínicos de localização pré e pós-sináptica em regiões distintas. Tais subunidades atravessam toda a membrana, simetricamente, ao redor do canal iônico, que tem abertura quando a acetilcolina é fixada nos sítios específicos presentes em cada subunidade α. Tal abertura libera a entrada de íons sódio na célula e a saída de íons potássio, despolarizando o neurônio pós-sináptico e dando início um novo potencial de ação. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Já são conhecidos cinco genes responsáveis pela codificação de cinco tipos de receptores colinérgicos muscarínicos (M1, M2, M3, M4, M5). São receptores serpentínicos (que cruzam a membrana celular sete vezes) acoplados por meio de proteínas G à adenil ciclase, a canais iônicos ou à fosfolipase C. Há predominância deles em topografias diferentes em todo o organismo, o que pode ser exemplificado pela abundância de M1 no encéfalo, de M2 no coração, e, no achado de receptores M2 e M4 no músculo liso. A clonagem dos receptores M3 e M5 ainda não possibilitou caracterizar, definitivamente, os efeitos fisiológicos e as propriedades farmacológicas dos mesmos. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Há também dois receptores adrenérgicos principais, conhecidos como receptores alfa (α) e beta (β). Considerando que ambos sejam estimulados tanto pela noradrenalina quanto pela adrenalina, os receptores alfa são estimulados, em sua grande maioria, pela noradrenalina, enquanto a adrenalina os excita de modo aproximadamente igual. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Os receptores α -adrenérgicos e os β-adrenérgicos são receptores sepentínicos acoplados à proteína G. Há subdivisões em receptores α1, α2, β1, β2, β3. Os receptores α 1 possuem localização pós-sináptica e os receptores α 2

geralmente são pré-sinápticos (autorreceptores, acoplados à proteína G, que impedem a liberação do neurotransmissor) ou pós-sinápticos. Os efeitos de receptores α 1 são mediados pela enzima fosfolipase C, com ativação do sistema de segundo mensageiro inositol-1,4,5- trifosfato (IP3)/diacilglicerol (DAG); enquanto os receptores α 2 reduzem a síntese de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), por inibição enzimática intracelular adenil ciclase.

Os receptores β 1, β 2 e β 3 são compostos por proteínas com sete regiões que ultrapassam a membrana para apresentar domínios intracelulares e extracelulares. Sempre que ativados, os receptores β ativam uma proteína Gs que estimula a adenil ciclase, aumentando a concentração intracelular de cAMP. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

O número de receptores pode ter regulação: por redução da internalização (*down-regulation*) ou elevação da exteriorização (*up-regulation*). Tais receptores também estão sujeitos à desensibilização induzida pelo ligante, quando não são mais responsivos aos estímulos em seguida a uma exposição prolongada a seus neurotransmissores. (SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1994)

Medicamentos de ação no Sistema Nervoso Central

Os fármacos com ação no sistema nervoso central foram os primeiros a serem descobertos por seres humanos primitivos e ainda hoje, são os grupos farmacológicos mais utilizados. Além de seu uso terapêutico, diversos fármacos deste grupo são utilizados sem prescrição para aumentar a sensação de bem-estar. (KATZUNG, 2010, p. 297)

2.4 Relaxantes Musculares

Os relaxantes musculares são fármacos largamente utilizados na prática anestésica e agem interrompendo a transmissão química na junção neuromuscular. Por este motivo, são chamados de bloqueadores neuromusculares (BNM), em razão de impedirem o efeito da acetilcolina liberada dos terminais axônicos dos nervos somáticos nos músculos esqueléticos. (WAUD, 1984, p. 337)

Observamos que os agentes bloqueadores neuromusculares que estão disponíveis se assemelham estruturalmente com a acetilcolina. Por exemplo, a succinilcolina se apresenta em duas moléculas de acetilcolina ligadas pelas

suas extremidades. Contrastando com a estrutura linear simples da succinilcolina e de outros fármacos despolarizantes, os agentes não-polarizantes têm inseridos em suas estruturas de "dupla acetilcolina" em um de dois tipos de sistemas volumosos em anéis semirrígidos. As duas principais famílias de fármacos bloqueadores não-despolarizantes são os derivados da isoquinolina e dos esteroides. Também há outra característica desse grupo de fármacos, que consiste na presença de um ou dois nitrogênios quaternários; sendo assim, eles são pouco lipossolúveis e sua entrada no sistema nervoso central é limitada. (KATZUNG, 2010, p. 380)

Os fármacos bloqueadores neuromusculares também têm a característica de serem altamente polares e inativos por via oral, portanto, devem ser administrados por via parenteral. (KATZUNG, 2010, p. 380)

Os fármacos relaxantes não-despolarizantes são altamente ionizados e não atravessam com facilidade as membranas celulares. Assim, seu volume de distribuição é maior do que o volume sanguíneo. A meia-vida de eliminação está fortemente relacionada com a duração de ação dos relaxantes não-despolarizantes. Se administrados várias vezes ao dia, como ocorre na unidade de terapia intensiva, haverá acúmulo de metabólito (3-hidroxi), que gera paralisia prolongada pela sua meia-vida mais longa quando o comparamos com o composto original. (KATZUNG, 2010, p. 380)

Fármacos relaxantes musculares esteroides, como vecurônio e rocurônio, têm ação intermediária tendo maior probabilidade de ter excreção biliar ou metabolismo hepático para sua eliminação. Estas substâncias são mais usadas na clínica. do que os fármacos à base de esteroides de ação longa, como o pancurônio e o pipecurônio. (KATZUNG, 2010, p. 381)

Na verdade, todos os agentes bloqueadores neuromusculares, excetuando-se a succinilcolina, são classificados como substâncias não-despolarizantes. A tubocurarina é o protótipo dos bloqueadores neuromusculares. Se forem administrados em doses baixas, esse fármacos agem no local receptor nicotínico, competindo assim com a acetilcolina. Os relaxantes não-despolarizantes menos potentes (p. ex.: rocurônio) têm efeito inicial mais rápido e duração mais curta. Em doses elevadas, esse grupo de fármacos podem penetrar no poro do canal iônico, levando o paciente a um bloqueio motor mais intenso. Essas substâncias também podem causar bloqueio de canais de sódio pré-juncionais. Assim, interferem na mobilização da acetilcolina na terminação nervosa. Uma importante consequência da natureza superável do bloqueio pós-sináptico

gerado pelos relaxantes musculares não-despolarizantes é que a estimulação tetânica, quando há liberação de grandes quantidades de acetilcolina, segue-se de facilitação pós-tetânica transitória (alívio de bloqueio) da força do espasmo. Uma consequência clínica do mesmo princípio está relacionada à reversão do bloqueio residual por inibidores da colinesterase. (KATZUNG, 2010, p. 380)

Segundo Katzung (2010, p. 382), quando falamos de fármacos relaxantes despolarizantes, o dividimos em duas categorias:

• Bloqueio de fase I (despolarizante): a succinilcolina é o único fármaco bloqueador despolarizante clinicamente útil. Igualmente a acetilcolina, quando nos referimos aos efeitos neuromusculares, excetuando, pois, a succinilcolina, tem efeito prolongado na junção mioneural. Esse agente reage com o receptor nicotínico para abertura do canal e para causar despolarização da placa terminal motora, que, por sua vez, propaga-se para as membranas adjacentes, gerando contrações de unidades motoras musculares. Sendo a succinilcolina não efetivamente metabolizada na sinapse, as membranas despolarizadas continuam dessa maneira e, assim, não respondem a impulsos subsequentes, um estado denominado bloqueio despolarizante. Além disso, como o acoplamento excitação-contração requer a repolarização da placa terminal e descargas repetidas para permanecer em tensão muscular, ocorre paralisia flácida. Essa categoria (bloqueio de fase I – despolarizante) é aumentada, e não revertida, por inibidores da colinesterase.

• Bloqueio de fase II (desensibilizante): permanecendo a exposição à succinilcolina, a despolarização inicial da placa terminal diminui,e assim, a membrana se torna repolarizada. Dessa maneira, a membrana não pode ser novamente despolarizada facilmente, visto que está dessensibilizada. Esse mecanismo não está totalmente esclarecido, porém é sabido que o bloqueio do canal se torna mais importante do que a ação do agonista do receptor durante a fase II da ação bloqueadora neuromuscular da succinilcolina. Independentemente do mecanismo envolvido, os canais se comportam como se estivessem em um estado de fechamento prolongado. Posteriormente, na fase II, as características do bloqueio ficam bem parecidas com as do bloqueio não-despolarizante, com reversão por inibidores da acetilcolinesterase.

2.5 Farmacologia no Mal de Parkinson e nos Distúrbios do movimento

A doença de Parkinson é considerada uma doença neurodegenerativa, ou seja, que acomete células nervosas, provocando sua morte. Mais aprofundadamente, acomete células da substância negra, que fazem parte do sistema dopaminérgico dos núcleos da base, sistema que transmite sinais que controlam os movimentos do corpo. Caracteriza-se pela destruição dos neurônios da substância negra, o que acarreta em diminuição da produção de dopamina, com destruição da via nigroestriatal, e assim, perda da dopamina estriatal. Essa degeneração do sistema nervoso central causa falência dos dispositivos neuronais, que, sendo incapazes de se renovar, são particularmente sensíveis ao envelhecimento. Com a senescência, portanto, há diminuição, fisiológica, do número de neurônios (SANT, 2008)

Diversos fatores estão relacionados ao processo etiopatogênico da doença de Parkinson, como a ação das neurotoxinas ambientais, baseando-se no surgimento de casos de parkinsonismo em usuários de heroína, a exposição a toxinas agroindustriais e o consumo de água de poço, também considerados fatores de risco. Outras causas ainda são o estresse oxidativo, gerado pelo desequilíbrio entre fatores que promovem a formação de radicais livres e os mecanismos de defesa antioxidativos. Por fim, os fatores genéticos também podem predispor à degeneração celular pela suscetibilidade genética a toxinas ambientais e defeito genético capaz de gerar toxinas endógenas e/ou dificultar sua remoção. Em relação à contribuição do envelhecimento cerebral na etiopatogenia da doença de Parkinson, esta se baseia na prevalência aumentada da doença com o decorrer dos anos, associada à exposição a um agente tóxico, desencadeando, assim, esta patologia. (SANT, 2008)

Atualmente, consideram-se como fatores etiológicos mais relevantes a combinação da predisposição genética com fatores tóxicos ambientais, ou seja, a chamada "causa multifatorial". (SANT, 2008)

O tratamento clínico-farmacológico do Mal de Parkinson tem como principal objetivo a reposição da dopamina estriatal e a neuroproteção, sendo utilizadas, portanto, drogas anticolinérgicas, antidepressivas, amantadina, piribedil, agonistas dopaminérgicos e a levodopa. (SANT, 2008)

A doença de Parkinson também pode ser tratada com a administração do composto dopa (L-di-hidroxifenil-alanina), um precursor da dopamina. O tratamento com dopa, porém, não gera alteração no curso da doença ou o ritmo no qual os neurônios da substância nigra degeneram. (SANT, 2008)

Apesar de ser a droga mais eficaz na terapêutica sintomática da doença de Parkinson, é recomendado adiar ao máximo o uso da levodopa nas fases iniciais da doença. Isso deve ocorrer porque seu uso a longo prazo está relacionado com o desenvolvimento de complicações motoras significativas, como flutuações e discinesias. É recomendado iniciar o tratamento com agonistas dopaminérgicos; depois de atingir doses adequadas, se não houver resposta terapêutica adequada, associa-se L-Dopa. (SANT, 2008)

Em relação ao tratamento das síndromes parkinsônicas atípicas, não é conhecidos tratamentos cuja eficácia seja comparável à da levodopa na doença de Parkinson. Na ausência de terapêuticas específica, indica-se o teste da eficácia da levodopa, que, em certos casos, beneficia transitoriamente os doentes. (SANT, 2008)

É importante, na doença de Parkinson, a determinação do estágio e grau de limitação funcional e também é indicado no planejamento na terapia antiparkinsoniana, no acompanhamento da evolução da doença e na avaliação da qualidade da resposta à terapia proposta. Também lançamos mão das medidas não farmacológicas, que englobam várias mudanças de hábitos e medidas de valor especial na doença, pois estes minimizam algumas de suas complicações. Essas medidas podem ser a educação, o tratamento de suporte, o exercício e a nutrição. (SANT, 2008)

2.6 Fármacos Antiepilépticos

Os fármacos mais importantes utilizados para convulsões tônico-clônicas parciais e generalizadas são a fenitoína (e congêneres), a carbamazepina, o valproato e os barbitúricos. Contudo, os fármacos utilizados mais recentemente, como lamotrigina, levetiracetam, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato, vugabatrina e zonisamida, têm alterado a prática clínica em países onde essas substâncias estão disponíveis. (KATZUNG, 2010, p. 334)

A fenitoína é o fármaco anticonvulsivante utilizado há mais tempo, desde 1938. Esse fármaco tem a capacidade de alterar as convulsões eletricamente, e anteriormente era conhecido como difenilidantoína. (KATZUNG, 2010, p. 334)

A fenitoína possui efeitos marcantes em diversos sistemas fisiológicos. Ela tem a capacidade de alterar a condutância de sódio, potássio e cálcio, que são potenciais de membrana e as concentrações de aminoácidos, e os neurotransmissores noradrenalina, epinefrina, acetilcolina e GABA. Estudos comprovaram que a fenitoína bloqueia o disparo repetitivo de alta frequência persistente dos potenciais de ação. Tal efeito é observado em concentrações terapeuticamente significantes. Esse efeito é dependente do uso na condutância do sódio, que nasce da ligação preferencial ao – e prolongamento do – estado inativado do canal de sódio. Tal efeito também é observado em concentrações terapêuticas importantes de carbamazepina, lamotrigina e valproato, e assim essas substâncias conseguem contribuir para a ação anticonvulsivante no modelo com eletrochoque e nas convulsões parciais. (KATZUNG, 2010, p. 334)

Paradoxalmente, a fenitoína também causa excitação em certos neurônios cerebrais. A diminuição da permeabilidade do cálcio, com inibição do seu influxo pela membrana celular, é a explicação da capacidade de a fenitoína inibir diversos processos secretórios induzidos pelo cálcio, incluindo a liberação de hormônios e neurotransmissores. Os registros de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios traduzem que a fenitoína diminui a liberação sináptica de glutamato e eleva a liberação de GABA. Em doses terapêuticas, a ação mais importante da fenitoína é o bloqueio dos canais de sódio e inibição da geração de potenciais de ação rápida repetitivos. As ações pré-sinápticas no glutamato e a liberação de GABA provêm de demais atividades sobre os canais de sódio controlados por voltagem. (KATZUNG, 2010, p. 335)

Para grande parte dos pacientes, o nível plasmático terapêutico de fenitoína está na faixa de 10 a 20 μg/mL. Doses de ataque são consideradas no estado de mal epilético convulsivo. Essa dose pode ser administrada por via oral ou intravenosa (fosfenitoína). Em adultos, para início da terapia, utiliza-se dosagem de 300 mg/dia, independentemente do peso corporal. Se não houver resultado positivo, é aceitável administrar doses mais altas, porém é importante observar que, devido à sua cinética dependente da dose, corre-se o risco de gerar toxicidade com pequenos aumentos na dosagem. Assim, a dose de fenitoína deve ser aumentada em apenas 25 a 30 mg, por vez, em adultos, e deve-se estabelecer um tempo grande para que ocorra novamente aumento da dosagem. Em crianças, a dose é de 5 mg/kg/dia e necessitam ser acompanhadas de reajuste após níveis plasmáticos estacionários. (KATZUNG, 2010, p. 336)

A carbamazepina está intimamente relacionada com a imipramina e com outros antidepressivos. Ela começou a ser comercializada para o tratamento de neuralgia do trigêmeo, mas constatou-se a utilidade para a epilepsia. Seu mecanismo de ação é bem semelhante ao da fenitoína. Em crianças, a dose é de 15 a 25 mg/kg/dia. Em adultos, a dose diária é de 1 a 2 g. Em caso de necessidade de doses maiores, recomendam-se administrações fracionadas durante o dia. Preparações com liberação prolongada possibilita uma dosagem 2 vezes/dia para grande parte dos pacientes. (KATZUNG, 2010, p. 337)

A oxcarbamazepina está intimamente relacionada com a carbamazepina e é utilizada para os mesmos tipos de convulsões, porém seu perfil de toxicidade é melhorado. Sua meia-vida é de somente 1 a 2 h. Portanto, sua atividade consiste no metabólito 10-hidroxi, que é rapidamente convertido e assim tem uma meia-vida parecida a da carbamazepina, ou seja, de 8-12h. A oxcarbamazepina tem sua potência inferior à da carbamazepina, por isso suas doses clínicas precisam ser 50% maiores do que a de carbamazepina para resultados semelhantes no controle da convulsão. Porém, as reações de hipersensibilidade à oxcarbamazepina são menores e sua reatividade cruzada com a carbamazepina quase não acontece. Também é observado que a oxcarbamazepina tem menores chances de interação medicamentosas, pois parece inibir enzimas hepáticas em menor extensão. Quando comparada com a carbamazepina, com a oxcarbamazepina são mais comuns as chances de ocorrência de hiponatremia. Em relação aos efeitos adversos a maioria deles tem características semelhantes a ambos os fármacos. (KATZUNG, 2010, p. 338)

Quando falamos de brometos, o fenobarbital é o fármaco anticonvulsivante mais antigoentre os disponíveis atualmente, sendo também considerado uma das substâncias mais seguras, porém se tem conseguido a utilização de medicamentos com menos efeitos sedativos. Em lactentes, a escolha dos barbitúricos é mais comum. (KATZUNG, 2010, p. 338)

O mecanismo de ação do fenobarbital ainda não foi completamente elucidado, porém o aumento dos processos inibitórios e a diminuição da transmissão excitatória são os principais fatores que contribuem para o controle das convulsões. Em relação ao mecanismo da condutância de sódio, o fenobarbital age igualmente à fenitoína, porém em doses bem elevadas. Também em altas concentrações, os barbitúricos têm ação bloqueadora de algumas correntes de cálcio, principalmente tipo L e N. O fenobarbital se liga a um determinado regulador alostérico no receptor GABA, aumentando assim a corrente mediada

pelo receptor GABA, prolongando as aberturas dos canais de cloreto. Também é sabido que o fenobarbital bloqueia as respostas excitatórias induzidas pelo glutamato, em especial aquelas mediadas pela ativação do receptor AMPA. Esses dois mecanismos (aumento da inibição mediada por GABA e a redução da excitação mediada pelo glutamato) são obtidos em altas concentrações terapêuticas do fármaco. (KATZUNG, 2010, p. 338)

Os níveis terapêuticos do fenobarbital, em grande parte dos pacientes, variam de 10 μg/mL a 40 μg/mL. Em convulsões febris, níveis abaixo de 15μg/mL são ineficazes para prevenção da recorrência. Já a extremidade superior da faixa terapêutica é difícil determinar, pois vários pacientes toleram níveis crônicos superiores a 40μg/mL. (KATZUNG, 2010, p. 339)

A lamotrigina foi desenvolvida porque alguns pesquisadores perceberam que os efeitos antifolatos de certos anticonvulsivantes (p. ex. fenitoína) contribuíam para sua efetividade. Diversas feniltriazidas foram desenvolvidas e, embora suas propriedades antifolato fossem fracas, algumas delas eram muito ativas para controle das convulsões. (KATZUNG, 2010, p. 340)

A lamotrigina tem seu mecanismo de ação bem semelhante ao da fenitoína. Sua meia-vida é de aproximadamente 24 horas em voluntários normais, o que é diminuído de 13 a 15 horas para pacientes que utilizam fármacos indutores de enzima. Em adultos, a dose de 100 e 300 mg/dia é efetiva contra convulsões parciais. Importante ressaltar que o valproato eleva duas vezes a meia-vida deste fármaco; assim, para indivíduos que utilizaram valproato, a dose inicial de lamotrigina deve ser reduzida para 25 mg em dias alternados. (KATZUNG, 2010, p. 340)

A gabapentina é um análogo da GABA, sendo um aminoácido eficaz contra convulsões parciais. Sua ação consiste em modificação da liberação sináptica ou não-sináptica da GABA. Aumento da concentração cerebral da GABA também é sugerido em indivíduos que utilizaram gabapentina. Esse fármaco é transportado para o cérebro pelo transportador do L-aminoácido. Seu mecanismo de ação também consiste em agir pré-sinapticamente para redução da liberação do glutamato, estando intimamente dependente da entrada pré-sináptica reduzida do cálcio através dos canais ativados por voltagem. (KATZUNG, 2010, p. 341)

As doses efetivas como adjuvantes contra as convulsões parciais e tônico-clônicas generalizadas, vão até 2.400 mg/ dia, em estudos controlados. A monoterapia também apresenta alguma eficácia, porém em doses muito elevadas. Seus efeitos adversos consistem em sonolência, tontura, ataxia, cefaleia e tremor. (KATZUNG, 2010, p. 341)

O topiramato é um monossacarídeo substituído que é estruturalmente distinto de todos os fármacos anticonvulsivantes. Ele age bloqueando o disparo repetitivo de neurônios da medula espinhal. Portanto, seu mecanismo de ação envolve o bloqueio dos canais de sódio controlados por voltagem. Seu efeito inibitório do GABA é potente, e sua ação ocorre em locais diferentes dos benzodiazepínicos ou barbitúricos. Também há depressão da ação excitatória do cainato nos receptores do glutamato. Possivelmente, essas três ações contribuem para o efeito anticonvulsivante desse fármaco. Sua meia-vida é de 20 a 30 horas. E as interações medicamentosas podem ser complexas, porém seu principal efeito é nos níveis do topiramato, e não nos de outros anticonvulsivantes. (KATZUNG, 2010, p. 342)

O valproato de sódio, também utilizado como ácido livre, ácido valproico, possui propriedades anticonvulsivantes. Quando abordamos seu mecanismo de ação, observamos que o valproato é ativo contra as convulsões por pentilenotetrazol e por eletrochoque máximo. Também há bloqueio do disparo repetitivo de alta frequência persistente nos neurônios. O bloqueio da excitação mediada pelo receptor NMDA também é importante. Estudos apontam para o aumento dos níveis da GABA cerebrais após administração de valproato, porém esse mecanismo ainda se encontra obscuro. Também foi descrito um efeito facilitador no ácido glutâmico descarboxilase (GAD), a enzima responsável pela síntese de GABA. Em altas concentrações, o valproato inibe a GABA transaminase cerebral, ocorrendo assim o bloqueio na degradação do GABA. Esse fármaco também é um potente inibidor da histona diacetilase, mudando assim a transcrição de muitos genes. Doses de 25 a 30 mg/kg/dia são adequadas à maioria dos pacientes, porém outros requerem doses que chegam ao dobro desta apresentada ou maiores. (KATZUNG, 2010, p. 344)

CONEXÃO

Assistam ao vídeo a esse interessante vídeo sobre:

- Farmacos Antiepilépticos
  https://www.youtube.com/watch?v=TcgrPBoqrKk

REFLEXÃO

Sempre que falamos de medicamentos de ação no sistema nervoso central, devemos nos atentar para a dependência, pois muitos deles provocam dependência física e psicológica, e essa condição pode provocar: depressão na respiração e no sistema nervoso central, depressão na medula, depressão do centro do hipotálamo, vertigem, redução da urina, espasmo da laringe, crise de soluço, sedação, alteração motora, entre outras. Os medicamentos causam dependência, desenvolvimento de tolerância e síndrome de abstinência. A abstinência requer tratamento médico e hospitalização, já que leva a pessoa a ter hipotensão arterial, transpiração excessiva, náuseas, vômitos, hiperatividade dos reflexos, ansiedade, apreensão, taquicardia, tremor corporal, abalos musculares. Se a abstinência tiver importância grave, pode ocorrer convulsão, obnubilação, alucinações visuais, desorientação e delírios.

Por isso é importante orientar e acompanhar bem de perto o paciente que está em uso dessas subtâncias.

LEITURA

MARIZ, Saulo Rios; DA SILVA, Bagnólia Araújo. A importância de canais iônicos para a ação de fármacos causadores de dependência. Revista de Ciências Médicas, v. 15, n. 2, 2012.

CALIL, Luís Carlos. Aceitação e credibilidade na eficácia das atuais normas de prescrição para psicofármacos. Rev. psiquiatr. clín.(São Paulo), v. 28, n. 5, p. 228-232, 2001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica,** 10ª ed., Rio de Janeiro: Guabanara Koogan, 2010. 1046 p.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M., MOORE, P.K. **Farmacologia,** 5ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004. 904 p.

SANT, Cíntia Ribeiro de et al. **Abordagem fisioterapêutica na doença de Parkinson.** Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano, v. 5, n. 1, 2008.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo; QUINTAS, L. E. M. **Sistema nervoso autônomo.** Rev Bras Med, v. 51, n. 8, p. 1358-1360, 1994.

WAUD, B.E. **Neuromuscular Blocking Agents:** in Advances in Anesthesia. In Advances in anesthesia Ed. Gallagher, T.J. vol. 1, Year Book Medical Publishers, INC, Chicago, 1984.

3

Fármacos de Ação Parassimpática e Simpática

Ainda falando em sistema nervoso autônomo, neste capítulo apresentaremos os fármacos de ação parassimpática, simpática e ao final de cada assunto estudaremos casos clínicos.

Vamos aprender!

OBJETIVOS

- Conhecer os fármacos de ação parassimpática: colinomiméticos, anticolinesterásicos, antagonistas muscarínicos e bloqueadores ganglionares;
- Apresentar os fármacos de ação simpática: simpaticomimético e simpaticolíticos;
- Entender casos clínicos.

3.1 Colinomiméticos

São denominados de medicamento agonista aqueles que possuem afinidade celular específica, produzindo ação farmacológica. Dessa maneira, os fármacos ou medicamentos agonistas colinérgicos são os caracterizados pelos efeitos que produzem de modo parecido com os da acetilcolina, e, agindo ao nível da sinapse colinérgica (do sistema nervosos autônomo parassimpático). Os fármacos agonistas colinérgicos são também denominados de parassimpaticomiméticos ou colinomiméticos. Os estimulantes dos colirreceptores têm classificação mediante seu espectro de ação, dependendo do tipo de receptor (muscarínico ou nicotínico) que é ativado. Outra classificação é em relação ao seu mecanismo de ação, pois alguns fármacos colinomiméticos se ligam diretamente aos colinorreceptores (e os ativam), e outros se comportam de maneira indireta, inibindo a hidrólise de acetilcolina endógena. (KATZUNG, 2010, p. 83)

Em geral, a acetilcolina não tem importância terapêutica, em virtude da sua multiplicidade de ações e de, sua rápida inativação pela acetilcolinesterase. Ocasionalmente, como agente local em oftalmologia (especialmente para produzir miose em cirurgia oftálmica), alguns autores sugerem como única possibilidade o uso terapêutico da acetilcolina. (KATZUNG, 2010, p. 83)

Os primeiros estudos do sistema nervoso parassimpático mostraram que o alcaloide muscarina mimetizava os efeitos de descarga nervosa parassimpática, ou seja, efeitos parassipaticomiméticos. A aplicação desse fármaco em gânglios e nos tecidos efetores autônomos (músculo liso, coração, glândulas exócrinas) demonstrou que a ação parassipaticomimética do alcaloide acontecia através de uma ação dos receptores nas células efetoras, e não naqueles gânglios. Os efeitos da acetilcolina e de demais fármacos colinomiméticos nas junções neuroefetoras autônomas são denominados de efeitos parassimpaticomiméticos e são mediados pelos receptores muscarínicos. Por outro lado, concentrações baixas do alcaloide nicotina estimulavam os gânglios autônomos e as junções neuromusculares do músculo esquelético, mas não as células efetoras autônomas. Assim, os gânglios e receptores do músculo esquelético eram chamados de nicotínicos. Anos depois, a acetilcolina foi identificada como o transmissor fisiológico de receptores muscarínicos e nicotínicos, e ambos foram reconhecidos como subtipos colinorreceptores. (KATZUNG, 2010, p. 83)

Os colinorreceptores são membros das famílias relacionadas à proteína G (muscarínicos) ou do canal iônico (nicotínicos), baseado em seus mecanismos de sinalização transmembrana. Os receptores muscarínicos são constituídos de sete domínios transmembrana cuja alça citoplasmática acoplada às da proteínas G funcionam como transdutores. Tais receptores fazem a regulação da produção de segundos mensageiros intracelulares e modulam certos canais iônicos pelas proteínas G. Em relação à seletividade do agonista, esta é determinada pelos subtipos de receptores muscarínicos e proteínas G presentes em dada célula. Os receptores muscarínicos têm localização nas membranas plasmáticas das células do sistema nervoso central, através de órgãos inervados pelos nervos parassimpáticos, dessa maneira certos tecidos que possuem essa inervação, como as células endoteliais, e outros tecidos inervados possuem nervos colinérgicos simpáticos pós-ganglionares. (KATZUNG, 2010, p. 83)

Os receptores nicotínicos fazem parte de um polipeptídeo transmembrana em que em suas subunidades formam canais iônicos cátion-seletivos. Tais receptores estão situados nas membranas plasmáticas das células pós-ganglionares em, praticamente, todos os gânglios autônomos, nos músculos inervados por fibras motoras somáticas e em certos neurônios do sistema nervoso central. (KATZUNG, 2010, p. 83)

Os estimulantes não seletivos dos colinorreceptores em dosagens adequadas geram alterações difusas e acentuadas na função do sistema orgânico, pois a acetilcolina tem diversos locais de ação onde têm in[icio seus efeitos excitatórios e inibitórios. Devido à seletividade dos fármacos disponíveis, os efeitos desejados são atingidos enquanto evitam-se ou minimizam-se os efeitos adversos. A seletividade da ação é baseada em vários fatores. Enquanto alguns fármacos estimulam os receptores muscarínicos, outros estimulam os nicotínicos. Alguns estimulam os receptores nicotínicos nas junções neuromusculares de preferência e exercem menor efeito nos receptores nicotínicos dos gânglios. A seletividade do órgão também pode ser atingida utilizando-se vias apropriadas de administração ("seletividade farmacocinética") (KATZUNG, 2010, p. 83)

Segundo Katzung (2010, p. 84), os fármacos agonistas colinérgicos ou parassimpaticomiméticos ou colinomiméticos são distribuídos em dois grupos:

• Agonistas colinérgicos de ação direta, também chamados de colinérgicos diretos ou colinomiméticos diretos ou parassimpaticomiméticos diretos – agem nos receptores colinérgicos como agonistas, ativando esses receptores e desencadeando respostas semelhantes às provocadas pela estimulação do parassimpático.

> Esses fármacos têm ação principalmente nos locais onde acetilcolina é fisiologicamente liberada e assim, são considerados amplificadores da acetilcolina endógena. (KATZUNG, 2010, p. 83)

• Agonistas colinérgicos de ação indireta, também chamados de colinérgicos indiretos ou colinomiméticos indiretos ou parassimpaticomiméticos indiretos – ,apesar de não terem ação direta sobre os receptores colinérgicos, são fármacos que proporcionam maior tempo da ação da acetilcolina, inibindo a enzima que tem o poder de destruir a acetilcolina, assim, os inibidores da acetilcolinesterase ou anticolinesterásicos. Estes inibidores da acetilcolinesterase podem ser reversíveis e irreversíveis.

3.2 Anticolinesterásicos

Neste tópico, abordaremos os agentes que prolongam a permanência da acetilcolina após sua liberação das terminações nervosas colinérgicas. Tais fármacos inibem a acetilcolinesterase, que fica concentrada nas regiões sinápticas e são responsáveis pela veloz hidrólise da acetilcolina. Esses agentes têm evidências terapêuticas no tratamento do glaucoma e de outras condições oftalmológicas, como vimos anteriormente, e também na facilitação da motilidade gastrointestinal e vesical; e ainda, têm influência na atividade da junção neuromuscular do músculo esquelético, elevando a força muscular na miastenia gravis. Os agentes anticolinesterásicos que conseguem atravessar a barreira hematoencefálica têm certa eficácia no tratamento da doença de *Alzheimer*. A terapia antidótica dos efeitos tóxicos dos inibidores da colinesterase usados como inseticidas e agentes na guerra química objetiva o bloqueio dos efeitos da estimulação excessiva da acetilcolina e a reativação da enzima fosforilada inibida. (TAYLOR, 2005, p. 133)

Os fármacos que impedem a acetilcolinesterase são chamados de agentes anticolinesterásicos, pois são eles que determinam o acúmulo de acetilcolina nas proximidades das terminações nervosas colinérgicas e, dessa maneira, têm potencial de exercer efeitos semelhantes à estimulação excessiva dos receptores colinérgicos nos sistemas nervoso central e nervoso periférico. Ao assumirmos a vasta distribuição dos neurônios colinérgicos, não nos surpreenderemos

que os agentes anticolinesterásicos, enquanto grupo, sejam objeto de imensa aplicação como agentes tóxicos, como na forma de inseticidas para agricultura e de "gases de nervos" potenciais na guerra química. No entanto, vários membros dessa classe são largamente utilizados como agentes terapêuticos. (TAYLOR, 2005, p. 133)

Anterior à Segunda Guerra Mundial, somente os agentes anticolinesterásicos reversíveis eram conhecidos – a fiostigmina é o exemplo mais importante desse grupo. Um pouco antes e no decorrer da Segunda Guerra Mundial, os organofosforados, classe de substâncias químicas de alta toxicidade, foram desenvolvidas. Esses agentes foram utilizados como inseticidas na agricultura e, posteriormente, como agentes potenciais na guerra química. Eles foram considerados altamente tóxicos, devido a sua inativação irreversível da acetilcolinesterase, o que resultava em atividade inibitória prolongada. Consideramos as ações farmacológicas das duas classes de agentes anticolinesterásicos quantitativamente semelhantes, por isso são discutidas neste tópico como um grupo. (TAYLOR, 2005, p. 133)

O mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase consiste em três domínios diferentes que formam os locais de ligação para ligantes inibitórios que constituem a base para as diferenças de especialidade entre acetilcolinesterase e butirilcolinesterase: a bolsa acil do centro ativo, o subsítio colina do centro ativo e o local aniônico periférico. O edrofônico e a tacrina, inibidores reversíveis, ligam-se ao subsítio colina nas redondezas do triptofano 85 e glutamato 202. Assim, a ação do edrofônio é breve, devido à sua estrutura quaternária e à reversibilidade de sua ligação ao centro ativo da acetilcolinesterase. Existem inibidores mais específicos, como o donepezil, um inibidor reversível que se liga com grande afinidade ao centro ativo. (TAYLOR, 2005, p. 134)

Há também outros inibidores reversíveis, como o propídio e a toxina peptídica fasciculina, que tem ligação situada no aniônico periférico na acetilcolinesterase.Está localizado no lábio da garganta e, assim, é definido pelo triptofano 286 e pelas tirosinas 72 e 124. (TAYLOR, 2005, p. 134)

A fiostigmina e a neostigmina, além dos fármacos que têm ligação carbamoiléster, são hidrolisadas pela acetilcolinesterase, mas bem mais lenta que acetilcolina. A amina quartenária neostigmina e a amina terciária fiostigmina existem como cátion em pH fisiológicos. Por possuírem atuação como substratos alternativos com alguma orientação de ligação igual à da acetilcolina, o ataque pelo centro ativo da serina originará a enzima carbamoilada. Uma parte

(metade) do carbamoil se localiza na bolsa acil delineada pelas fenilalaninas 295 e 297. Por outro lado, a enzima acetil, a metilcarbamoil acetilcolinesterase e a dimetilcarbamoil acetilcolinesterase são estáveis. O sequestro da enzima em sua forma carbamoilada inibem, dessa maneira, a hidrólise da acetilcolinesterase catalisada pela enzima por longos períodos. *In vivo*, a duração constatada da inibição pelos agentes carbamoilantes é de 3-4 horas. (TAYLOR, 2005, p. 134)

O diisopropil fluorofosfato (DFP), e os demais inibidores organofosforados agem como heme substratos, uma vez que o conjugado que resultou com o centro ativo de serina fosforilada é estável. Os inibidores organofosforados apresentam uma configuração tetraédrica, que se parece com o estado de transição formado na hidrolise dos ésteres carboxilados. Semelhante aos ésteres carboxilados, o oxigênio fosforil tem ligação no interior da cavidade oxianiônica do centro ativo. Se ocorrer, nos grupos alquil na enzima fosforilada etil ou metil, a regeneração espontânea da enzima leva várias horas. Os grupamentos alquil secundários (como ex.: DFP) ou terciários elevam ainda mais a estabilidade da enzima fosforilada e, geralmente, não são observadas uma regeneração significativa da enzima ativa. Assim, o retorno da atividade da acetilcolinesterase é dependente da síntese de nova enzima. Com o envelhecimento, a estabilidade da enzima fosforilada se eleva, resultando em perda de um dos grupos alquil. (TAYLOR, 2005, p. 134)

Observando tudo o que estudamos neste tópico, fica claro que os termos reversível e irreversível, que são relacionados aos agentes anticolinesterásicos, carbamoiléster e organofosforados, respectivamente, apenas mostram diferenças quantitativas nas taxas de desacetilação da acil enzima. Nas duas classes químicas, a ação é de modo covalente com a enzima, especialmente da mesma maneira que a acetilcolina. (TAYLOR, 2005, p. 134)

CONEXÃO

Para explicações sobre o tema, acesse:

- Agentes Anticolinesterásicos
  https://www.youtube.com/watch?v=ULG5iBSKfv8

3.3 Antagonistas muscarínicos e bloqueadores ganglionares

Os antagonistas dos colinorreceptores, bem como os agonistas, são divididos em subgrupos muscarínicos e nicotínicos de acordo com suas afinidades com o receptor. Os bloqueadores ganglionares e os bloqueadores da junção neuromuscular são os grupos de fármacos antinicotínicos. Os fármacos que vamos estudar ao final deste tópico, os bloqueadores ganglionares, possuem pouco uso clínico. Os bloqueadores neuromusculares, já foram discutidos na unidade anterior. (KATZUNG, 2010, p. 97)

Os receptores muscarínicos são subdivididos em cinco subtipos, que tiveram identificação com base nos achados de experimentos de ligação de ligandos e de clonagem do DNAc. Uma terminologia-padrão (M1 até M5) é utilizada para esses subtipos, e evidências encontradas nos agonistas e antagonistas seletivos, sugerem diferenças funcionais entre vários desses subtipos. (KATZUNG, 2010, p. 97)

O subtipo do receptor M1 tem localização nos neurônios do sistema nervoso central, corpos celulares simpáticos pós-ganglionares e em diversos locais pré-sinápticos. Os receptores M2 se situam no miocárdio, órgãos de músculo liso e em certos neuronais. Já os receptores M3 são mais comuns nas membranas da célula efetora, principalmente nas células glandulares e do músculo liso. (KATZUNG, 2010, p. 97)

Os antagonistas muscarínicos em certos casos são conhecidos como parassimpatolíticos, pois bloqueiam os efeitos de descarga parassimpática autônoma. Assim, não "realizam a lise" dos nervos parassimpáticos e geram efeitos que não são previsíveis pelo bloqueio do sistema nervoso parassimpático. Por esse motivo, o termo "antimuscarínico" é preferível. (KATZUNG, 2010, p. 97)

Há milênios, os compostos de ocorrência natural com efeitos antimuscarínicos são utilizados como medicamentos, venenos e cosméticos. O protótipo desse grupo é a atropina. Diversos alcaloides de plantas são conhecidos, e centenas de compostos antimuscarínicos sintéticos foram preparados. (KATZUNG, 2010, p. 97)

O mecanismo de ação acontece por bloqueio através de pequena dose de atropina e pode ser superado por uma concentração elevada de acetilcolina ou agonista muscarínico equivalente, ou seja, a atropina causa bloqueio reversível

das ações colinomiméticas nos receptores muscarínicos. Os experimentos de mutação indicam que o aspartato no receptor forma a ligação característica com o átomo de nitrogênio de acetilcolina; esse aminoácido também é importante para que ocorra a ligação dos fármacos antimuscarínicos. Ao se ligar ao receptor muscarínico, a atropina evita ações como a liberação do inositol trifosfato e a inibição da adenilciclase, causadas pelos agonistas muscarínicos. (KATZUNG, 2010, p. 98)

Os fármacos antimuscarínicos, em relação a sua eficácia, têm variação mediante o tecido e a fonte do agonista. Os tecidos mais sensíveis à atropina são as glândulas salivares, brônquicas e sudoríparas. A secreção do ácido através das células parietais gástricas é a com menor sensibilidade. Em grande parte dos tecidos, os agentes antimuscarínicos bloqueiam os agonistas colinorreceptores administrados exogenamente de modo mais eficaz, quando comparado à acetilcolina liberada endogenamente. (KATZUNG, 2010, p. 98)

A atropina é muito seletiva para os receptores muscarínicos. Em relação aos receptores nicotínicos, sua potência é bem mais baixa; assim, as ações nos receptores não-muscarínicos, geralmente, não são clinicamente detectáveis. (KATZUNG, 2010, p. 98)

Esse protótipo não distingue entre os subgrupos M1, M2 e M3 dos receptores muscarínicos. Por outro lado, outros fármacos antimuscarínicos são moderadamente seletivos para um ou outro desses subgrupos. Grande parte dos fármacos antimuscarinícos sintéticos é considerada menos seletiva do que a atropina nas interações com receptores não-muscarínicos. Por exemplo, alguns agentes antimuscarínicos de amina quaternária demonstram ações bloqueadoras ganglionares do receptor da histamina. (KATZUNG, 2010, p. 98)

Nos sistema nervoso central, nas doses geralmente utilizadas, a atropina tem efeitos estimulantes, principalmente nos centros medulares parassimpáticos, e efeito sedativo de longa duração, mais lento, no cérebro. A escopolamina tem efeitos centrais mais específicos; assim, produz sonolência nas doses recomendadas e amnésia nos sujeitos mais sensíveis. Em doses tóxicas, esse fármaco pode causar excitação, tremor, alucinações e coma. (KATZUNG, 2010, p. 98)

Na doença de Parkinson, o tremor é reduzido através dos fármacos antimuscarínicos de ação central, e a atropina – na forma de extrato de beladona – foi um dos primeiros fármacos utilizados nessa terapia. A combinação de um agente antimuscarínico com um fármaco como a levodopa (precursor de dopamina), pode, em certos casos, favorecer a terapia de modo mais eficaz do que outros fármacos isoladamente. (KATZUNG, 2010, p. 98)

Nos olhos, o músculo constritor pupilar é dependente da ativação do colinorreceptor muscarínico. Esta situação é inibida por atropina atípica tópica e demais fármacos antimuscarínicos terciários e resulta em atividade dilatadora simpática sem contraposição e midríase. Outro efeito ocular é o enfraquecimento da contração do músculo ciliar ou ciclopegia, que resulta na perda da capacidade de acomodação; dessa maneira, o olho atropinizado não é capaz de focar para a visão de perto. E o terceiro efeito dessa classe de fármacos é a redução da secreção lacrimal.(KATZUNG, 2010, p. 98)

No sistema cardiovascular, o nodo sinoatrial é muito sensível ao bloqueio do receptor muscarínico. Assim, doses terapêuticas moderadas a altas de atropina geram aumento da frequência cardíaca no coração inervado e que bate espontaneamente através do bloqueio de alentecimento do tônus vagal. Dessa maneira, doses menores, geralmente, têm como resultado a bradicardia inicial antes de os efeitos do bloqueio vagal periférico se manifestarem. Esse alentecimento pode ser gerado pelo bloqueio dos receptores pré-juncionais M1 nas fibras vagais pós-ganglionares, que, em geral, são limitantes na liberação de acetilcolina no nodo sinusial e demais tecidos. No nodo atrioventricular, os mecanismos são os mesmos. Na presença do tônus vagal alto, a atropina pode reduzir de maneira eficaz o intervalo PR do eletrocardiograma, bloqueando os receptores muscarínicos no nodo atrioventricular. Assim também acontece no músculo atrial, em relação ao bloqueio, porém, esses efeitos não possuem significância clinica, excetuando-se no flutter atrial e na fibrilação. Nos ventrículos, as únicas aplicações desses fármacos são no bloqueio de condução intraventricular, causando uma anestesia local. (KATZUNG, 2010, p. 98)

A grande maioria dos vasos sanguíneos não recebem inervação direta do sistema parassimpático. Porém, a estimulação do nervo parassimpático dilata as artérias coronárias, e os nervos colinérgicos simpáticos geram vasodilatação no leito vascular do músculo esquelético. Assim, a atropina tem o poder de bloquear tal vasodilatação. E mais, a maioria dos vasos possui receptores muscarínicos endoteliais que medeiam vasodilatação, que são imediatamente bloqueados pelos fármacos antimuscarínicos. Em certos indivíduos, em doses tóxicas ou usuais, os agentes antimuscarínicos geram vasodilatação cutânea, principalmente na porção superior do corpo. (KATZUNG, 2010, p. 100)

Os efeitos cardiovasculares que resultam da ação da atropina em indivíduos com hemodinâmica normal são: taquicardia, com pouco efeito na pressão

arterial. Contudo, os efeitos cardiovasculares dos agonistas muscarínicos de ação direta administrados são facilmente evitados. (KATZUNG, 2010, p. 100)

Quando relacionamos com o sistema respiratório, o músculo liso e as glândulas secretoras das vias respiratórias recebem inervação vagal e contêm receptores muscarínicos. Em indivíduos com doenças respiratórias, seus efeitos são significativos, embora os fármacos antimuscarínicos não sejam úteis como os estimulantes dos adrenoreceptores β no tratamento da asma. A eficácia dos fármacos antimuscarínicos não-seletivos no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é limitada, pois o bloqueio dos receptores M2 autoinibidores nos nervos parassimpáticos pós-ganglionares se contrapõe à broncodilatação gerada pelo bloqueio de receptores M3 no músculo liso da via respiratória. Porém, os agentes antimuscarínicos são preciosos em certos pacientes com asma e DPOC. (KATZUNG, 2010, p. 101)

Comumente, os fármacos antimuscarínicos são utilizados antes da administração de anestésicos inalatórios na redução do acúmulo de secreções na traqueia e, assim, possível laringoespasmo. (KATZUNG, 2010, p. 101)

No trato gastrintestinal, o bloqueio dos receptores muscarínicos tem efeitos desastrosos na motilidade e em algumas das funções secretoras do intestino. Porém, mesmo o bloqueio muscarínico completo não pode abortar a atividade nesse sistema orgânico, pois os hormônios locais e os neurônios não-colinérgicos no sistema nervoso entérico também podem modular a função gastrintestinal. Assim como nos demais tecidos, os estimulantes muscarínicos quando administrados exogenamente, são mais efetivamente bloqueados do que os efeitos da atividade no nervo parassimpático (vagal). A retirada da autoinibição, um mecanismo de feedback negativo no qual a acetilcolina neural suprime sua própria liberação, pode explicar a maior eficácia dos fármacos antimuscarínicos contra os estimulantes muscarínicos exógenos. (KATZUNG, 2010, p. 101)

Os fármacos em questão possuem efeitos acentuados na secreção salivar; com frequência, há ocorrência de boca seca em pacientes que utilizam fármacos antimuscarínicos para o tratamento da doença de Parkinson ou condições urinárias. Na secreção gástrica, esse bloqueio se dá de forma menos efetiva, pois só é observado em doses grandes de atropina, quando necessárias. A secreção basal é bloqueada de forma mais eficiente do que a estimulada por alimentos, nicotina e álcool. (KATZUNG, 2010, p. 101)

Já a motilidade do músculo liso gastrintestinal é alterada do estômago até o cólon. Geralmente, as paredes das vísceras são relaxadas, e o tônus e os movimentos propulsores são diminuídos. Assim, o tempo de esvaziamento gástrico é prolongado, e o tempo de trânsito intestinal também. A superdosagem com agentes parassimpáticos leva o indivíduo a um quadro de diarreia e é suspensa e temporariamente controlada. Contudo, a "paralisia" intestinal é temporária, os mecanismos locais no sistema nervoso entérico irão se normalizar, por parte da peristalse, após 1 a 3 dias da terapia medicamentosa com antimuscarínicos. (KATZUNG, 2010, p. 101)

No trato geniturinário, a ação antimuscarínica da atropina e de seus análogos é relaxante do músculo liso dos ureteres e da parede da bexiga, também como a micção fica mais devagar. Essa ação é útil no tratamento do espasmo induzido por inflamação branda, cirúrgica e certas condições neurológicas, porém pode precipitar retenção urinária em homens que apresentam hiperplasia prostática. (KATZUNG, 2010, p. 101)

A atropina suprime a sudorese termorreguladora. As fibras colinérgicas simpáticas inervam as glândulas sudoríparas écrinas, assim os receptores muscarínicos são velozmente acessíveis aos fármacos antimuscarínicos. Em grandes doses, em adultos, esse efeito causa elevação da temperatura corporal, e, em lactentes e crianças, em doses usuais, pode causar "febre de atropina". (KATZUNG, 2010, p. 102)

Os bloqueadores ganglionares agem bloqueando competitivamente a ação da acetilcolina e dos agonistas, como ocorre nos receptores nicotínicos nos gânglios autônomos parassimpáticos e nos simpáticos. Certos agentes do grupo também bloqueiam o canal iônico ligado pelo colinorreceptor nicotínico. Os fármacos considerados bloqueadores ganglionares são utilizados na pesquisa farmacológica e fisiológica, pois podem bloquear todo o fluxo autônomo. Porém, seu uso clínico é limitado, pois sua seletividade é baixa, aumentando assim os efeitos indesejáveis. (KATZUNG, 2010, p. 105)

Esse grupo de fármaco estão suscetíveis aos dois tipos de bloqueios, despolarizante e não-polarizante. A nicotina, a carbamoilicina e a acetilcolina (se amplificada com um inibidor da colinesterase) geram bloqueio ganglionar despolarizante. (KATZUNG, 2010, p. 106)

Atualmente, os fármacos bloqueadores ganglionares são classificados como antagonistas competitivos não-despolarizante. Todavia, o hexametônio

gera a maior parte de seu bloqueio ocupando o colinorreceptor. Por outro lado, o trimetafano tende a bloquear o receptor nicotínico, e não o canal. Esse bloqueio, geralmente, é transposto pelo aumento da concentração de um agonista (p. ex.: acetilcolina). (KATZUNG, 2010, p. 106)

No sistema nervoso central, a mecamilamina atravessa a barreira hematoencefálica e entra no sistema nervoso central. Seus efeitos são: sedação, tremor, movimentos coreiformes e aberrações mentais. (KATZUNG, 2010, p. 106)

Nos olhos, esses fármacos geram cicloplegia previsível com perda da acomodação, pois o músculo ciliar possui inervação primariamente do sistema nervoso parassimpático. A íris recebe inervação simpática (mediando a dilatação pupilar) e inervação parassimpática (mediando a constrição pupilar). O bloqueio ganglionar, geralmente, leva à dilatação moderada da pupila, pois o tônus parassimpático frequentemente domina esse tecido. (KATZUNG, 2010, p. 106)

Nos sistema cardiovascular, os vasos sanguíneos recebem fibras vasoconstritoras do sistema nervoso simpático; assim, o bloqueio ganglionar gera forte redução do tônus arteriolar e venomotor. A pressão arterial cai rapidamente, pois a resistência vascular periférica e o retorno venoso são diminuídos. Essa hipotensão é agravada na posição de pé, pois os reflexos posturais que geralmente impedem o acúmulo venoso são bloqueados. (KATZUNG, 2010, p. 106)

Os efeitos cardíacos normalmente são: diminuição da contratilidade e taquicardia moderada. (KATZUNG, 2010, p. 106)

No trato gastrintestinal, há diminuição da secreção, porém de modo insuficiente para tratar a doença péptica. A motilidade é gravemente diminuída, e a constipação é acentuada. (KATZUNG, 2010, p. 106)

No músculo liso geniturinário, sendo parcialmente dependente da inervação autônoma para que ocorra seu funcionamento normal, causa hesitação ao urinar e tende a precipitar retenção urinária em homens com hiperplasia prostática. A função sexual também é afetada negativamente, pois a ereção e a ejaculação são evitadas em doses moderadas. (KATZUNG, 2010, p. 106)

Os fármacos bloqueadores ganglionares reduzem a sudorese termorreguladora. Porém, não causa um problema, exceto em ambientes quentes, pois a vasodilatação cutânea, frequentemente, é suficiente para manter a temperatura corporal normal. (KATZUNG, 2010, p. 106)

Os indivíduos em que são administrados fármacos bloqueadores ganglionares são respondem demasiadamente aos fármacos autônomos que atuam

nos receptores muscarínicos, α e β-adrenérgicos, pois esses receptores da célula efetora não são bloqueados. As respostas tendem a ser exageradas ou até reversas (p. ex., norepinefrina pode gerar taquicardia, e não bradicardia), pois os reflexos homeostáticos, que comumente moderam as respostas autônomas, estão ausentes. (KATZUNG, 2010, p. 106)

3.4 Caso clínico farmacológico

Paciente do sexo feminino, 39 anos, em uma tentativa de cometer suicídio, levou uma grande quantidade de um inseticida organofosforado por três semanas antes de ser admitida no hospital. Ela desenvolveu uma forte dor abdominal, salivação, diarreia e lacrimejamento algumas horas após a ingestão do inseticida. No momento da tentativa de suicídio a paciente estava mostrando alguns mióticos e recebeu atropina como tratamento com melhora parcial dos sintomas; 24 horas após o aparecimento dos sintomas iniciais da fadiga respiratória seguida por paciente apresentou insuficiência respiratória, e ventilação mecânica foi necessária. Ela permaneceu por 48 horas sob ventilação assistida sem respiração externa. Depois disso, ela foi submetida com sucesso a uma interrupção da ventilação mecânica. Ela recebeu alta hospitalar sem apresentar nenhum sintoma. No entanto, duas semanas após a primeira descarga, ela começou a ter dor na panturrilha, cólicas e hiperestesia na área de plantar seguida por fraqueza distal nos membros inferiores e, dois dias depois, nos membros superiores. Com esses déficits neurológicos, a paciente foi encaminhada para INDC-UFRJ hospitalar e admitiu. Neste momento a paciente já estava a recuperar a força dos membros superiores, mantendo um déficit motor nos inferiores. A paciente reclamava que de alguma forma persistiu. O exame neurológico revelou mãos amiotrofia, a marcha equino, déficit distal motora nos membros inferiores (+ / 5 +) e aumento da resposta reflexa nos membros superiores com sinal Hoffman. Os reflexos patelares estavam presentes e simétricos, enquanto no tendão de Aquiles o reflexo estava ausente. Nervos cranianos não estavam envolvidos. Houve perda de discriminação temperatura e nocicepção em distal dos membros inferiores. Realizadas ondas agudas positivas e fibrilação nos quatro membros . Amplitudes reduzidas dos potenciais de ação muscular composto (CMAP), com ligeira redução da velocidade de condução do nervo motor (MNCV) do nervo ulnar nos membros superiores . Sensoriais potenciais

de ação do nervo (SNAP) foram normais na parte superior e ligeira redução nos membros inferiores . CMAPs não foram desencadeadas nos membros inferiores. Estes resultados são consistentes com uma polineuropatia axonal motora predominante envolvendo principalmente os membros inferiores. Ela foi tratada com amitriptilina (50 mg / d) , carbamazepina (600 mg / d) , a capsaicina , tiamina (300 mg / d) e fisioterapia , o que resultou em um controle parcial da dor.

VASCONCELLOS, Luiz Felipe R.; LEITE, Ana Cláudia; NASCIMENTO, Osvaldo JM. Neuropatia tardia por organofosforado: relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 60, n. 4, p. 1003-1007, 2002

Fármacos de Ação Simpática

3.5 Simpaticomiméticos

O sistema nervoso simpático é um regulador importante da atividade de órgãos como o coração e a vasculatura periférica, principalmente nas respostas ao estresse. Os efeitos da estimulação simpática são mediados pela liberação, pelos terminais nervosos, de norepinefrina, que tem a função de ativar os adrenorreceptores nos locais pós-sinápticos. E mais, respondendo a diversos estímulos tais como o estresse, a medula da suprarrenal libera epinefrina, que é transportada no sangue para os tecidos-alvos, ou seja, ela age como um hormônio. Os fármacos que mimetizam as ações da epinefrina ou da noradrenalina, são os fármacos simpaticomiméticos, que possuem uma ampla faixa de efeitos. Assim, para entendermos esses agentes devemos estudar o papel fisiológico das catecolaminas. (KATZUNG, 2010, p. 109)

Como visto anteriormente nos mecanismos de ação dos fármacos colinomiméticos, os simpaticomiméticos são agrupados também pelo seu mecanismo de ação e pelo espectro de receptores que ativam. A norepinefrina e a epinefrina têm ação direta, quando têm interação diretamente com os adrenorreceptores e os ativam; ou indireta, quando suas ações são dependentes da liberação das catecolaminas armazenadas pela terminação nervosa adrenérgica (p. ex.: anfetamina e tiramina), ou também pela inibição da recaptação das catecolaminas

liberadas (p. ex.: cocaína e antidepressivos tricíclicos). E também existem os fármacos que possuem ação direta e indireta. Tanto os fármacos simpaticomiméticos com ação direta como os de ação indireta, geram uma ativação dos adrenorreceptores, levando acerto ou todos os efeitos característicos das catecolaminas endógenas. (KATZUNG, 2010, p. 109)

Na história sobre o desenvolvimento da hipótese de que os fármacos apresentam efeitos através da interação com substâncias "receptivas" específicas, há uma dívida conceitual relacionada ao trabalho feito por John Langley e Paul Ehrlich há 100 anos. Em 1948, Raymond Ahlquist mostrou observações em relação á suposição de que as catecolaminas atuavam através de dois receptores principais. Esses receptores foram designados em α e β. Os receptores α são os que apresentam potenciais comparativos epinefrina ≥ norepinefrina >> isoproterenol. Já os receptores ≥ têm potenciais comparativos isoproterenol > epinefrina ≥ norepinefrina. Essa hipótese foi confirmada pelo desenvolvimento de fármacos que antagonizam seletivamente os receptores β, e não os receptores α. Atualmente, os achados sugerem que os receptores α compreendem duas famílias principais. E, hoje, a classificação dos adrenorreceptores foi dividida em três grupos principais, chamados β, α1 e α2. E cada um desses grupos de receptores possui três subtipos. (KATZUNG, 2010, p. 109)

Os adrenorreceptores beta são distribuídos em subtipos designados β1 e β2. Tais subtipos são operacionalmente conceituados por sua afinidade pela epinefrina e pela norepinefrina, ou seja, os receptores β1 possuem afinidade pela epinefrina e pela norepinefrina, enquanto os receptores β2 possuem maior afinidade somente pela epinefrina. Assim, os receptores β3, foram identificados como um terveiro subtipo, somente distinguido de adrenorreceptor β. (KATZUNG, 2010, p. 109)

Os adrenorreceptores alfa, foram também diferenciados pelos subtipos α1 e α2. Tais receptores foram originalmente identificados com fármacos antagonistas que distinguiam entre receptores α1 e α2. Exemplificando, adrenorreceptores α foram identificados em uma série de tecidos demarcando a ligação de compostos antagonistas radiomarcados que são considerados como tendo maior afinidade para esses receptores, como, diidroergocriptina (α1 e α2), prazosina (α1) e ioimbina (α2). Os radioligandos de que estamos falando, foram utilizados para medir o número de receptores nos tecidos e determinar assim a afinidade (através do deslocamento do ligando radiomarcado) de demais fármacos que têm interação com os receptores. (KATZUNG, 2010, p. 109)

Esse conceito de subtipos dentro do grupo α1, surgiu de experimentos farmacológicos que apresentaram formas complexas das curvas de dose-resposta do agonista da contração do músculo liso, tal como diferenças nas afinidades do antagonista na inibição das respostas contráteis em diversos tecidos. Tais experimentos mostraram que ainda existiam dois subtipos de receptores α1, que poderiam ser diferenciados com base em suas afinidades reversíveis para uma diversidade de fármacos e compostos experimentais. Ainda, um terceiro subtipo de receptor α1 foi identificado através de técnicas de clonagem molecular. Esses receptores α1 são denominados de receptores α1A, α1B e α1D. Evidências apontam que o receptor α1A possui variantes de *Splice*. Atualmente, há uma investigação que está determinando a importância de cada um desses subtipos na mediação de respostas do receptor α1 em uma variedade de órgãos. (KATZUNG, 2010, p. 110)

Os experimentos farmacológicos e de clonagem molecular sugeriram que existem subtipos de receptores α2, denominados α2A, α2B e α2C. (KATZUNG, 2010, p. 110)

Os receptores de dopamina são produzidos pela ação da catecolamina endógena dopamina através de efeitos biológicos que são mediados pela interação com tais receptores. Esses receptores são diferenciados dos receptores α e β e são importantes especialmente no cérebro e na vasculatura esplâncnica e renal. Atualmente, há indícios da existência de pelo menos cinco subtipos de receptores de dopamina. Há tempos já são conhecidos os subtipos D1 e D2. Porém, a clonagem molecular identificou diversos genes diferentes que codificam cada um desses subtipos. Existe uma variação polimórfica longa no gene do receptor humano D4. A terminologia dos diversos subtipos são de D1 a D5. Eles compreendem dois receptores semelhantes a D1 (D1 e D5) e três semelhantes a D2 (D2, D3 e D4). Tais subtipos são importantes para uma plena compreensão da eficácia e dos efeitos adversos dos novos fármacos antipsicóticos. (KATZUNG, 2010, p. 110)

Em relação à seletivamente do receptor, estamos falando da capacidade de um fármaco se ligar preferencialmente a um determinado subgrupo de receptores em concentrações extremamente baixas para interação extensamente com outro subgrupo. Por exemplo, a norepinefrina ativa nos receptores β1 é preferida em relação aos receptores β2. Porém, a seletividade geralmente não é absoluta e, em concentrações mais elevadas, classes relacionadas do receptor também podem interagir com o fármaco. Dessa maneira, resulta em uma

subclassificação "numérica" dos adrenorreceptores e de importância clínica para os fármacos que possuem seletividade acentuada. Considerando as variações dos pacientes na cinética e na dinâmica dos fármacos, essa extensão da seletividade pode ser memorizada caso essa propriedade seja considerada importante, do ponto de vista da clínica, no tratamento de um paciente isoladamente. (KATZUNG, 2010, p. 110)

O número correto de subtipos de adrenorreceptores no tecido humano ainda é impreciso, porém a expressão dos subtipos foi apresentada em tecidos nos quais a importância fisiológica ou farmacológica ainda é desconhecida. Esses resultados tendem a projetar novos fármacos para a exploração da expressão de um certo subtipo de receptor em um único tecido-alvo. Por exemplo, determinar quais vasos sanguíneos que expressam os subtipos de receptores $\alpha 1$ e $\alpha 2$ levariam ao projeto de fármacos que demonstrem seletividade para certos leitos vasculares, como os vasos esplâncnicos ou coronários. Igualmente, há pesquisas longas sobre os subtipos de receptor $\alpha 1$ que interferem nas respostas farmacológicas na próstata humana. (KATZUNG, 2010, p. 111)

3.6 Simpaticolíticos

Desde 1940, quando achados de que a excisão bilateral da cadeia simpática torácica geraria efeitos significantes na redução da pressão arterial, a busca por simpaticolíticos químicos eficazes se tornou intensa. Os compostos utilizados anteriormente a esse fato eram pouco tolerados, visto que geravam hipotensão ortostática sintomática, disfunção sexual, diarreia e retenção hídrica, resultando em efeito anti-hipertensivo insuficiente. Porém, os fármacos mais atuais e as combinações desses agentes com diuréticos e vasodilatadores trouxeram muitos avanços e superaram essas dificuldades. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2005, p. 662)

Os principais agentes simpaticolíticos de ação central que estão disponíveis para uso clínico são a clonidina e a α-metildopa. A clonidina age estimulando os receptores α-adrenérgicos pré-sinápticos situados no tronco encefálico, o que gera uma diminuição da descarga simpática. Seu efeito hipotensor é baixo, porém a associação com outros fármacos anti-hipertensivos é útil, principalmente quando se observa determinada hiperatividade simpática. A α-metildopa é um pró-fármaco análogo da DOPA que se converte nos metabólitos

responsáveis pela ação farmacológica dentro das vesículas sinápticas. Esses metabólitos são a α-metilnoradrenalina e a α-metildopamina, que também age ativando os receptores α-adrenérgicos pré-sinápticos. Por toda sua segurança, a α-metildopa é o agente de escolha para o tratamento da hipertensão arterial (HAS) em gestantes, contida na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais). As principais reações adversas relacionadas aos fármacos de ação central são sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. (ALMEIDA, 2014)

Para ALMEIDA (2014), os betabloqueadores disponíveis para uso clínico podem classificados de duas maneiras:

- seletivos para β1;
- não seletivos.

No tratamento da hipertensão, o mecanismo de ação dessa classe se baseia na diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina, readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas. São úteis para o tratamento da HAS, sendo geralmente associados a um fármaco bloqueador de canais de cálcio. Na RENAME, há indicação dos seguintes betabloqueadores: propranolol, atenolol, metropolol e carvedilol. Ressaltando que o carvedilol também é capaz de bloquear os receptores α1-adrenérgicos, o que lhe confere uma ação vasodilatadora (ALMEIDA, 2014)

A suspensão abrupta dos betabloqueadores, geralmente, provoca hiperatividade simpática, com hipertensão rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica, principalmente em hipertensos com pressão arterial prévia muito elevada. As principais reações adversas associadas a essa classe são broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. (ALMEIDA, 2014)

Os alfabloqueadores exibem efeito hipotensor discreto, não sendo indicado como classe de primeira escolha para o tratamento da HAS. Outro ponto negativo, é a associação com fármacos de outras classes farmacológicas, que não é recomendada. Por isso, o uso clínico dos alfabloqueadores é pequeno e não há descrito nenhum fármaco na RENAME. (ALMEIDA, 2014)

CONEXÃO

Há no site abaixo citado, uma explicação interessante sobre os fármacos simpaticolíticos. Acesse:

- Agentes Simpaticolíticos
  https://www.youtube.com/watch?v=xpQJxsQP6pA

3.7 Caso clínico farmacológico

Paciente do sexo masculino, 65 anos, viúvo, aposentado, iniciou acompanhamento com o Grupo de Controle de Dor por ocasião de pós-operatório de amputação de antebraço esquerdo por falha parcial de tratamento quimioterápico (QT) + radioterápico (RDT) para carcinoma epidermoide (CEC) de punho e mão esquerdos.

No pós-operatório imediato, o paciente recebeu analgesia controlada pelo paciente (ACP) de morfina, cetoprofeno, dipirona e gabapentina. No momento da alta hospitalar, a morfina foi substituída por fentanil transdérmico (FTD) com bom controle álgico, conforme verificado em retorno ambulatorial subsequente, apesar de o paciente ter diminuído a dose de gabapentina prescrita previamente.

Durante um período de dois meses, o paciente iniciou novo RDT em região axilar por nódulo à esquerda e apresentou uma internação não programada por dor. Diferentemente da dor pós-operatória, ele relatava que desta vez apresentava dor no membro fantasma, que era de forte intensidade 8/10; contínua, em queimação e choque e com sensação de frio doloroso. Por esse motivo, foi aumentada a dose de gabapentina e FTD, introduzida amitriptilina e mantida a morfina como resgate, obtendo alívio da dor. O paciente também iniciou programa de reabilitação física orientado pelo Serviço de Fisiatria do hospital.

Após um mês de alta hospitalar, o paciente compareceu ao ambulatório referindo novamente persistência de dor de forte intensidade em membro amputado, motivando-o a demandar resgate oral de morfina em grande quantidade. Realizada rotação opioide de fentanil para metadona e aumentado resgate para morfina, sendo mantidos os demais fármacos adjuvantes.

Essa mudança em esquema de tratamento opioide proporcionou alívio da dor fantasma por um período aproximadamente de seis meses, momento em que o paciente perdeu o seguimento com o grupo de dor, continuando somente com tratamento radioterápico em lesão axilar por uma metástase de CEC prévio.

O paciente voltou a ser acompanhado pela Equipe de Controle da Dor por ocasião de sangramento em lesão axilar de origem arterial associada à infecção local, motivando desarticulação de ombro esquerdo e reconstrução com retalho. Nesta internação, optou-se por mudança de esquema opioide para oxicodona, novo aumento das doses de gabapentina, e amitriptilina com manutenção de dipirona em doses usuais, sendo esta a prescrição de alta hospitalar.

A despeito de desarticulação de ombro, em retorno ambulatorial no Grupo da Dor, o coto de amputação persistia com sinais flogísticos exuberantes, e ao exame clínico apresentava pontos-gatilho com dor referida no membro fantasma. A hiperemia local envolvia toda a região axilar e parte do dorso ipsilateral.

Nessa avaliação, ficou evidente a participação importante da dor do coto de amputação e uma possível participação do sistema nervoso simpático na perpetuação da dor. Além de antibioticoterapia, estomatoterapia, novas sessões de RDT e novo ciclo de QT com fármacos de segunda linha, o paciente teve rotação de opioide para metadona – por ter apresentado controle álgico adequado em episódio de dor fantasma prévio – , novo aumento da dose de gabapentina e troca de amitriptilina para venlafaxina.

Esse esquema terapêutico proporcionava pouco alívio da dor, o que fez a equipe cogitar a realização de bloqueio de gânglio estrelado, procedimento que prontamente foi descartado pelo fato de o paciente apresentar lesão eritematosa e infiltrativa em pele que se estendia desde o ombro até o local de punção para realização deste bloqueio.

Foi indicado um esquema seriado semanal de bloqueio simpático por via venosa (BSV) com dose de 2 mg/kg de lidocaína, o que proporcionou alívio de pelo menos 50% da dor por duração de até três dias consecutivos.

Após três sessões de BSV, o paciente foi submetido a bloqueio simpático torácico esquerdo diagnóstico no nível de T4 com 10 mL de lidocaína a 1%, obtendo resultado surpreendente. Referiu que no dia de bloqueio diagnóstico teve a primeira noite em meses em que conseguiu dormir sem dor e que este resultado se perpetuou por dois dias após procedimento. Após esse tempo, a dor retornou em intensidade menor.

Foi programada lesão da cadeia simpática torácica por radiofrequência que seria realizada três semanas após o bloqueio diagnóstico, porém nos exames de seguimento foi identificada progressão da doença para mediastino, o que tornou a relação de risco e benefício desfavorável para realização da intervenção.

A decisão de indicar o bloqueio simpático venoso foi baseada nos seguintes critérios: falha da terapia farmacológica, presença de dor no coto de amputação (com presença de ponto gatilho) e sinais clínicos de participação do sistema nervoso simpático no mecanismo de dor. (MORAES et al., 2013)

Optou-se por manter metadona (60 mg/dia), gabapentina (3600 mg/dia), venlafaxina (300 mg/dia) e dipirona (1,5 g) a cada 8h, morfina de resgate de 10 mg, a cada 4h e clorpromazina (10 mg) à noite com alívio parcial. Segue ainda tratamento em estomatoterapia, QT, RDT e psicologia.

MORAES, M.F.B. et al. Bloqueio do sistema nervoso simpático para tratamento de dor do membro fantasma. Relato de caso. Rev. Dor, v. 14, n. 2, São Paulo, 2013.

REFLEXÃO

Um trabalho conduzido por Esperidião-Antônio et al (2008), traz outra utilização que o sistema nervoso parassimpático pode nos apresentar. Em natureza das emoções, contextualizada sob o título de *Neurobiologia das emoções*, elucida a identificação das estruturas neurais e de suas características anatomofuncionais relacionadas ao controle motivacional e às emoções que continua a ser motivo de interrogação e de fomento à pesquisa.

Diversos estímulos (aferências) – térmicos, táteis, visuais, auditivos, olfatórios e de natureza visceral (p. ex. alterações da pressão arterial) – vão até diferentes partes do SNC por vias neuronais que envolvem receptores e nervos periféricos. Respostas (eferências) adequadas a esses mesmos estímulos são programadas em determinadas áreas corticais, as quais incluem desde circuitos simples – envolvendo poucos segmentos – até complexos, exigindo refinamento funcional por parte de cada uma. (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al, 2008)

Os circuitos que consideram as emoções têm localização em diversas regiões no encéfalo, constituindo inúmeras conexões com o córtex, área (substância) subcortical, seus núcleos e as estruturas infratentoriais – pertencentes ao tronco encefálico e cerebelo. Em especial, ainda as relações com o tronco encefálico, que são responsáveis por facilitarem as sinapses à substância reticular, núcleos como o rubro, o ambíguo e os formadores dos nervos cranianos, destacando-se os do III par (nervo oculomotor), VII par (nervo facial), IX par (nervo glossofaríngeo) e o X par (nervo vago), fazendo parte da porção craniana do sistema nervoso parassimpático. A partir daí, um estímulo vai para o cerebelo e para a medula espinal, distribuindo-se por nervos espinais aos segmentos corporais e ao sistema nervoso simpático pelos segmentos de T12 a L1 (toracolombar) e ao parassimpático de S2 a S4 (parte sacral). Esta seria uma visão panorâmica da integração biológica entre as emoções e o controle neurovegetativo. (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al, 2008)

A partir desses conhecimentos – que nos permitem a proposição de diferentes, mas integrados, "sistemas das emoções" –, um longo percurso ainda há de ser percorrido, para que se obtenha melhor compreensão dos mecanismos neurobiológicos fundamentais relacionados e/ou determinantes das emoções, vereda que, pressupõe-se, poderá ser capaz de aproximar o homem da compreensão de sua própria condição de homem. (ESPERIDIÃO-ANTONIO et al, 2008)

LEITURA

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 10ª edição. McGraw Hill Brasil, 2005.

KATZUNG, B.G. Farmacologia Básica e Clínica, 10ª ed., Rio de Janeiro: Guabanara Koogan, 2010. 1046 p.

MORAES, Ana Claudia Lopes de. Contribuição para o estudo das intoxicações por carbamatos: o caso do" chumbinho" no Rio de Janeiro. 1999.

VASCONCELLOS, Luiz Felipe R.; LEITE, Ana Cláudia; NASCIMENTO, Osvaldo JM. Neuropatia tardia por organofosforado: relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 60, n. 4, p. 1003-1007, 2002.

IRIGOYEN, Maria Cláudia; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M.; KRIEGER, Eduardo Moacyr. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Mariana Oliveira. **Abordagem terapêutica para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica.** NOV@: Revista Científica, v. 2, n. 2, p. 1-13, 2014.

ESPERIDIÃO-ANTONIO, Vanderson et al. **Neurobiology of the emotions. Archives of Clinical Psychiatry**, v. 35, n. 2, p. 55-65, 2008.

MORAES, M.F.B. et al. **Bloqueio do sistema nervoso simpático para tratamento de dor do membro fantasma.** Relato de caso. Rev. Dor, v. 14, n. 2, São Paulo, 2013.

TAYLOR, Palmer. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica.** 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. 1614 p.

VASCONCELLOS, Luiz Felipe R.; LEITE, Ana Cláudia; NASCIMENTO, Osvaldo JM. **Neuropatia tardia por organofosforado:** relato de caso. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 60, n. 4, p. 1003-1007, 2002.

4

Medicamentos de ação na dor e processo inflamatório e de ação no sistema respiratório

Neste capítulo, falaremos dos fármacos de ação na dor e no processo inflamatório, e a seguir abordaremos os fármacos de ação no sistema respiratório.

OBJETIVOS

- Compreender o mecanismo de ação dos fármacos anti-inflamatórios, glicocorticoides e anestésicos locais, constituindo os fármacos de ação na dor e no processo inflamatório abordados neste livro;
- Entender como agem os fármacos de ação no sistema respiratório. Inseridos neste grupo estão: os antitussígenos, os broncodilatadores, os descongestionantes, os mucolíticos e os expectorantes.

4.1 AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um grupo de compostos diferentes entre si, que é formado de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São considerados ácidos orgânicos fracos que agem especialmente nos tecidos inflamados e se ligam, seletivamente, à albumina plasmática. Pacientes que possuem hipoalbuminemia (baixa concentração de albumina no organismo) possuem concentrações elevadas da forma livre da droga, que corresponde à sua forma ativa. Assim, sua absorção é rápida e completa, depois de administração oral (exceto as preparações entéricas e de liberação lenta). Não atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica e são metabolizados principalmente pelo fígado. A indometacina, o meclofenamato e o sulindac apresentam recirculação hepática. (MONTEIRO et al., 2008)

Todos AINEs são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e são, preferencialmente, excretados pela urina, embora o sulindac também possa ter metabolização renal. Porém, há também certos AINEs e seus metabólitos que têm excreção biliar. (MONTEIRO et al., 2008)

Os salicilatos têm a meia-vida longa com a elevação da concentração plasmática do fármaco. Isso é devido ao fato de a aspirina apresentar cinética de ordem zero (reações em que a velocidade é constante, independentemente da concentração do fármaco), devido à capacidade limitada do fígado de biotransformação quando utilizada em altas doses. (MONTEIRO et al., 2008)

Os AINEs mais lipossolúveis, como cetoprofeno, naproxeno e ibuprofeno, têm passagem no sistema nervoso central com mais facilidade e estão associados com leves alterações no humor e na função cognitiva. (MONTEIRO et al., 2008)

É sabido que as prostaglandinas (PGs) são produtos advindos do ácido aracdônico, que é obtido através da dieta ou do ácido linoleico, e é encontrado em todos os tecidos animais exercendo diversas funções. Quimicamente são parte de um grupo chamado eicosanoides, derivados do ácido aracdônico e liberados de fosfolipídios de membrana de células lesadas, por ação catalítica da fosfolipase A2. As cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e a hidroperoxidase catalisam as etapas sequenciais de síntese dos prostanoides (prostaglandinas clássicas e tromboxanos) e as lipoxigenases transformam o ácido aracdônico em leucotrienos e outros compostos. (MONTEIRO et al., 2008)

O principal mecanismo de ação dos AINEs se dá pela inibição específica da COX e, consequentemente, redução da conversão do ácido aracdônico ou araquidônico (AA) em prostaglandinas. Essas reações são mediadas pelas COXs, a partir do AA produzem PGG2, que sob ação da peroxidase forma PGH2, sendo então convertidas às prostaglandinas, prostaciclinas e tromboxanos (TXs). (MONTEIRO et al., 2008)

As prostaglandinas agem causando vasodilatação. A PGD2 é liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos ou outros. A PGE2 inibe a ação de linfócitos e outras células que têm participação nas respostas alérgicas ou inflamatórias. Além de promoverem vasodilatação, sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação. A prostaglandina I2 (prostaciclina) predomina no endotélio vascular e age gerando vasodilatação e inibição da adesividade plaquetária. O TX, predominante nas plaquetas, leva o indivíduo a efeitos contrários, como vasoconstrição e agregação plaquetária. (MONTEIRO et al., 2008)

Os leucotrienos elevam a permeabilidade vascular e atraem os leucócitos para o sítio da lesão. A histamina e a bradicinina aumentam a permeabilidade capilar e ativam os receptores nocigênicos. (MONTEIRO et al., 2008)

São conhecidas pelo menos duas isoformas de COX que apresentam diferenças na sua regulação e expressão. A atividade de ambas as isoformas são inibidas por todos os AINEs em diferentes níveis. A COX-1 e COX-2 constituem 60% de homologia na sua sequência de aminoácidos expressa em muitos tecidos. As COX-1, conhecida também como constitutivas, ajudam na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal. (MONTEIRO et al., 2008)

A COX-2 é uma enzima indutível, geralmente não-detectável em grande parte dos tecidos, sua expressão é elevada em processos inflamatórios. Ela é expressa constitutivamente no cérebro, no rim,nos ossos e provavelmente no sistema reprodutor feminino. Sua atividade tem grande importância na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço hidroeletrolítico. Sua expressão é inibida pelos glicocorticoides, o que explicaria os seus efeitos anti-inflamatórios. (MONTEIRO et al., 2008)

Pouco tempo atrás, foi descoberta uma variante do gene da COX-1, conhecida como COX-3. Ela parece ser expressa em elevados níveis no sistema nervoso central e pode ser encontrada também no coração e na aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas, como paracetamol

e dipirona, e é potencialmente inibida por alguns AINEs. Essa inibição pode mostrar um mecanismo primário central pelo qual essas drogas diminuem a dor e possivelmente a febre. A relevância dessa isoforma ainda não foi elucidada. (MONTEIRO et al., 2008)

A aspirina e os demais AINEs inibem a síntese de PG pela inativação da COX A aspirina acetila as isoenzimas (COX-1 e COX-2) covalentemente, inativando -as de forma irreversível e não seletiva. Grande parte dos AINEs tem ação de forma reversível e não seletiva sobre as mesmas enzimas. É importante salientar que tanto a aspirina quanto os outros AINEs não bloqueiam a via da lipoxigenase, não inibindo, assim, a produção de leucotrienos. Dessa maneira, os AINEs reduzem, mas não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios. (MONTEIRO et al., 2008)

Pela inibição de prostaglandinas é que acontece seus principais efeitos colaterais: gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncopespasmo. O efeito antitrombótico ocorre através do bloqueio da COX-1, inibindo a produção do TX e ocasionando o predomínio da atividade de prostaciclina endotelial. (MONTEIRO et al., 2008)

Os AINEs mais tradicionais demonstravam efeitos colaterais sérios, assim seu uso era limitado, principalmente a médio e a longo prazo, em enfermidades reumáticas crônicas por exemplo. Todos, de forma mais ou menos constante, levavam o paciente a possuir sérios transtornos gástricos e intestinais. Também nos rins as complicações eram tão graves que antigamente a chamavam de nefropatia analgésica, caracterizada por necrose papilar, hipertensão arterial e, finalmente, insuficiência renal. (MONTEIRO et al., 2008)

O anti-inflamatório pioneiro lançado para comercialização a partir desse conceito foi o meloxicam, desenvolvido a partir de uma molécula que apresenta atuação inibindo preferencialmente a COX-2, mantendo um bloqueio parcial da COX-1. Outros AINEs usados atualmente, como o etodolaco e a nimesulida, também possuem efeitos inibidores preferenciais ou seletivos para COX-2. Usualmente já dispomos de alguns inibidores seletivos da COX-2: celecoxibe, lumiracoxibe, etoricoxibe. (MONTEIRO et al., 2008)

Este grupo de medicamentos apresenta um grupo carboxílico presente na maioria dos AINEs e, assim, são capazes de orientar-se na enzima COX-2 de maneira seletiva, que difere daquela dos outros anti-inflamatórios. Eles também apresentam baixa hidrossolubilidade, o que dificulta a sua administração parenteral. (MONTEIRO et al., 2008)

A fonoforese e a iontoforese são sistemas de liberação de fármacos via transcutânea que utilizam agentes físicos (mecânicos e elétricos) para conseguir introduzir uma medicação tópica no local da lesão. Dessa maneira, há diminuição dos riscos e inconveniências da terapia intravenosa, pois diminui a passagem da medicação pelo fígado e oferece pouca chance de overdose ou baixa dose, facilitando o término dos efeitos (p. ex. remover o fármaco da pele) (DÖHNERT, 2012).

A fonoforese consiste na migração de moléculas de fármacos através da pele por estímulo mecânico por ultrassom. Utilizada na fisioterapia, a fonoforese com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais é usualmente utilizada para tratamento de lesões inflamatórias dos tecidos. Estudos apontam que a profundidade de penetração do medicamento pelo ultrassom tem variação mediante a frequência do equipamento. Sabe-se que a frequência do ultrassom é inversamente proporcional à sua capacidade de penetração no organismo. Os efeitos anestésicos da lidocaína são utilizados em duas frequências distintas de ultrassom (0.5 e 1 MHz). A fonoforese, nas duas frequências, demonstrou elevação no limiar de dor e significativa mudança no potencial de ação dos nervos sensitivos. O ultrassom de 0,5 MHz apresentou-se mais efetivo do que o de 1 MHz. Também é observado o efeito do ultrassom na absorção de dexametasona administrada via um curativo fechado por 30 minutos antes da aplicação do ultrassom, evidenciando que a fonoforese foi efetiva com a saturação da pele. Há avaliação do efeito da fonoforese usando diclofenaco na supressão do óxido nítrico sintase (NOS) induzida em ratos artríticos, e assim constatou uma diminuição quando comparado ao grupo controle na fase inicial da inflamação. (DÖHNERT, 2012)

Além do aumento da permeabilidade da pele, a iontoforese fornece principalmente carga de transporte elétrico através do estrato córneo da pele. Medicamentos com cargas elétricas são transportados via eletroforese, e os medicamentos com cargas elétricas fracas ou compostas sem gradiente elétrico podem ser levados pelo fluxo eletro osmótico da água gerada pelo movimento preferencial dos cátions móveis (p.ex. Na+) em vez dos ânions fixos no estrato córneo. (DÖHNERT, 2012)

Os fármacos usualmente utilizados no sistema transcutâneo possuem uma diversidade de mecanismos de liberação com marcadores específicos. Na reabilitação, porém, os marcadores de liberação de fármacos via transcutânea são basicamente locais, com três tipos mais comuns de medicamentos: anestésicos, contra irritantes e antiinflamatórios tais como medicações não esteroides ou esteroides. (DÖHNERT, 2012)

4.2 Glicocorticoides

Os glicocorticoides (GC) pertencem à classe dos hormônios esteróides, sintetizados no córtex da glândula adrenal com um núcleo básico. Seu representante natural é o cortisol ou hidrocortisona. (DAMIANI et al., 2001, p. 72).

Os GC sintéticos, desenvolvidos pela indústria farmacêutica, são extremamente semelhantes aos naturais, quando consideramos a sua estrutura química. A principal diferença está baseada no fato de que todos os GC sintéticos apresentam duas ligações duplas no anel "A" do ciclopentanoperhidrofenantreno, núcleo básico dos hormônios glicocorticoides (BAVARESCO et al., 2005, p. 58).

Os fármacos mais conhecidos do grupo dos glicocorticóides são: cortisona, hidrocortisona, beclometasona, betametasona, dexametasona, metilpredinsolona, prednisolona e triancinolona.

Craig e Stitzel (1996) evidenciaram que o uso terapêutico de esteroides se deu no início da década de 1930, mesmo antes da observação clínica de que os sintomas da artrite em mulheres eram aliviados quando elas ficavam grávidas, período em que ocorre hipersecreção adrenocortical. Porém, na prática, eles foram introduzidos em 1949, para o tratamento da artrite reumatoide. A partir daí, suas indicações se espalham pelas várias especialidades médicas, incluindo a dermatologia, a endocrinologia, a oncologia e a oftalmologia (FINAMOR et al., 2002, p. 486).

Entretanto, os efeitos colaterais foram identificados em tratamentos longos, nos quais predominava a retenção de sódio com formação de edema (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 657).

Seu mecanismo de ação consiste na ligação dos adrenocorticoides aos receptores intracelulares citoplasmáticos específicos nos tecidos-alvos. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde atua como fator de transcrição ativando ou desativando genes, dependendo do tecido considerado. Esse mecanismo necessita de certo tempo para produzir o efeito. Há outros efeitos GC, tais como seu requisito para ações mediadas por catecolaminas como lipólise ou dilatação da musculatura brônquica e vascular, que são imediatos. A base dessas ações é desconhecida (HARVEY; CHAMPE, 1998, p. 272).

CONEXÃO

No link abaixo citado, há uma aula interessante sobre os fármacos glicocorticoides, acesse:

- Farmacologia: Corticoides Ou Anti-inflamatórios Esteroidais
  https://www.youtube.com/watch?v=Mmlfa4brni8

4.3 Anestésicos Locais

Anestésicos locais (AL) constituem um grande número de moléculas, de diversas estruturas químicas: amino-ésteres, amino-amidas, amino-cetonas, amidas, álcoois, tio-ésteres, tio-amidas, derivados de ureia, poliéteres, etc., que possui capacidade de bloquear a condução do estímulo nervoso. Na clínica, amino-amidas como a lidocaína e a bupivacaína são os mais usados. Embora os amino-ésteres sejam, geralmente, mais potentes que as amino-amidas, a tendência atual é a de desenvolver-se aminoamidas mais potentes, pelo fato de serem menos tóxicas e mais resistentes à hidrólise, quando comparadas aos amino-ésteres. (FRACETO; DE PAULA, 2004)

O processo de excitação-condução de um nervo é a expressão de um conjunto de fenômenos eletroquímicos, que possui variação em relação à função do estado da membrana. Um microeletrodo inserido no axoplasma de uma célula nervosa em repouso registra uma diferença de potencial de -60 a -90 mV, sendo que a essa diferença de potencial se convencionou denominar de potencial de repouso. Nesse momento, a membrana é totalmente permeável ao potássio e praticamente impermeável ao sódio. A concentração de sódio extracelular é maior que a intracelular (140 mEq/L e 5-10 mEq/L respectivamente), e o contrário é visto com o potássio (3-5 mEq/L e 110-170 mEq/L respectivamente). A elevada concentração de potássio intracelular é mantida por forças de atração de cargas negativas, principalmente proteicas. O potencial de repouso de uma célula é fundamentalmente dado pela relação intracelular/extracelular de potássio. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Com a ativação da membrana por qualquer estímulo físico, químico ou elétrico, eleva-se progressivamente a permeabilidade ao sódio e o potencial transmembrana se torna menos negativo, até que atinja o potencial de deflagração, quando a permeabilidade ao sódio se eleva muito. Desencadeia-se, assim, o

potencial de ação. Em consequência dessa grande entrada de carga positiva para o intracelular, a polaridade da célula é invertida, pois agora contém mais cargas positivas dentro que fora da célula. Um eletrodo colocado no intracelular registra uma diferença de potencial positiva. A partir de daí a membrana se torna novamente impermeável ao sódio, e a bomba de sódio restaura o equilíbrio eletroquímico normal. A passagem de sódio através da membrana, ou seja, a condutância dos canais de sódio a este íon, é dependente da conformação do canal, que por sua vez depende da variação de voltagem existente através da membrana. A cada variação de voltagem apresenta uma conformação do canal, que permite maior ou menor passagem de íons. É sabido que o canal de sódio se apresenta fundamentalmente em 3 conformações diferentes: aberta, fechada e inativada. A forma aberta permite a passagem de íons e as formas fechada e inativada tem condução. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Os anestésicos locais possuem ação de interromper a condução do estímulo nervoso para que ocorra o bloqueio da condutância dos canais de sódio e assim impedir a deflagração do potencial de ação. A ligação dos anestésicos locais aos canais de sódio é dependente da conformação do canal, sendo, portanto, um fenômeno de voltagem dependente. A afinidade pela configuração fechada é baixa, enquanto que a conformação inativada é especialmente favorável à interação. Dessa maneira, o anestésico local tem preferência de ligação à forma inativada do canal, não condutora, mantendo-o nesta forma, estabilizando assim a membrana. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Quanto maior o número de canais na forma inativada que existe, maior será a facilidade de bloqueio. Quanto maior a frequência de estímulos de uma fibra, mais canais se abrem, se fecham e se inativam. O bloqueio do canal de sódio é proporcional à frequência dos impulsos despolarizantes, o que faz com que outros canais inativados apareçam. Esse fenômeno é chamado de bloqueio de uso ou frequência dependente. Esse conceito é imprescindível para o entendimento da instalação do bloqueio, e também da ação tóxica do anestésico em outros órgãos, tais como o coração: ritmos rápidos e hipóxia e acidose, que despolarizam a membrana, favorecem a impregnação da fibra miocárdica pelo agente. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Outra hipótese que explica a razão pela qual os anestésicos locais conseguem interromper a condutância ao sódio independe de sua ligação com a estrutura proteica e hidrossolúvel do canal. Pode haver entrada do anestésico na parte lipídica da membrana, desorganizando e expandindo a matriz lipídica,

obstruindo os canais por contiguidade. A maioria dos anestésicos locais tem ação tanto por interação com os canais proteicos como por expansão da membrana celular. (FARIA; MARZOLA, 2001)

A partir da despolarização de um canal, também há despolarização de um segmento de axônio e assim se criam condições para a transmissão do impulso. Quando um segmento do axônio é despolarizado, uma diferença de potencial existe entre ele e as regiões adjacentes, gerando uma corrente local, que se movimenta para o segmento adjacente, tornando seu potencial de membrana menos negativo. Os canais de sódio da região adjacente se abrem, conduzindo o impulso. Na fibra não mielinizada, o impulso se difunde de forma contínua, mas na fibra mielinizada os canais de sódio estão localizados quase que exclusivamente nos nodos de Ranvier, favorecendo uma condução tipo saltatória do estímulo. Essa condução saltatória é mais rápida, porém recentemente constatou- se que a margem de segurança da transmissão neural é menor nessas fibras. Quanto mais grossa e mielinizada a fibra, maior a distância internodal, e maior a perda da corrente capacitiva transmitida ao longo da membrana. Qualquer interferência com o processo de excitação-condução será suficiente para bloquear tal fibra. Em consequência disto, foi revisto o conceito de que as fibras mais finas e não mielinizadas são mais sensíveis aos anestésicos locais. O que acontece é que a sensibilidade aos anestésicos locais é maior para as fibras tipo A, depois para as tipo B e depois para as tipo C3. A ordem inversa de bloqueio que é observada na sequência de uma anestesia tipo raqui ou peridural (bloqueio das fibras tipo C em primeiro lugar, depois as tipo B e depois as tipo A) é explicada pela disposição anatômica das fibras que favorecem sua exposição aos anestésicos locais. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Para Fabio e Marzola (2001), os anestésicos locais têm variação em seus efeitos clínicos e essas diferenças dependem de sua estrutura química. São consideradas, na fórmula geral dos anestésicos locais, três partes fundamentais:

1. Radical aromático: é a porção lipossolúvel da droga, responsável por sua penetração no nervo. Entre os exemplos de radicais aromáticos estão o ácido benzoico (cocaína, benzocaína), o ácido para-aminobenzoico (procaína, cloro-procaína) ou a xilidina (lidocaína, bupivacaína). O ácido para-aminobenzoico, sendo uma molécula pequena, pode funcionar como hapteno e determinar reações alérgicas. A xilidina praticamente não determina tais reações.

2. Cadeia intermediária: é o esqueleto da molécula do anestésico. As variações da cadeia intermediária levam a variações tanto da potência como da toxicidade dos anestésicos locais.

3. Grupo amina: é a porção ionizável da molécula, que sofre a influência do pH do meio e, assim, é a única que pode ser manipulada pelo anestesiologista. É ela que determina a velocidade de ação do anestésico local.

Mediante a natureza química da ligação entre o anel aromático e o grupamento amina, os anestésicos locais são divididos em dois grandes grupos: ésteres e amidas, como citados anteriormente. Os ésteres são biotransformados rapidamente no plasma, pela colinesterase plasmática, enquanto que as amidas precisam da biotransformação pelos microssomos hepáticos. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Os anestésicos locais são bases fracas; sendo assim, são insolúveis em água. Para que se tornem hidrossolúveis, é necessário reagir com o ácido clorídrico. Desta maneira, num frasco de anestésico local temos a droga sob a forma de cloridrato, em solução aquosa. Nesta solução, parte do anestésico local estará na forma ionizada e parte na forma não ionizada. O grau de ionização do anestésico depende do pKa da droga e do pH do meio e é regido pela equação de Henderson-Hasselbach, segundo Faria; Marzola (2001):

pKa - pH = log ionizado/não ionizado

Equação 2.

Sabendo que o pH das soluções de anestésico local é ácido (3,5 a 5,5), principalmente para as soluções contendo epinefrina, grande parte do anestésico local está na forma ionizada. Ao ser administrado no organismo, é tamponado pelos sistemas tampão teciduais, a equação é desviada no sentido de aumento da forma não ionizada, e assim o anestésico local consegue penetrar nos tecidos (é a forma não ionizada que atravessa as barreiras biológicas). Ao chegar à membrana axonal,depara-se com um território mais ácido, ioniza-se novamente e assim tem condições de ter ação, fazendo interação de cargas com pontos específicos do canal de sódio. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Grande parte da manipulação dos anestésicos locais é baseada em modificações de sua porção amina. Podemos diminuir o grau de ionização dos anestésicos locais elevando a temperatura da solução e também alcalinizando as soluções. Muito cuidado deve ser considerado quando da alcalinização de soluções de anestésicos locais. Caso o pH se eleve muito, a quantidade de base também aumentará, e sendo a base insolúvel em água, o resultado será a precipitação do produto. (FARIA; MARZOLA, 2001)

As características clínicas dos anestésicos locais estão diretamente relacionadas a suas propriedades físico-químicas, que por sua vez dependem de sua fórmula estrutural. Assim, é reconhecida a importância da estereoisomeria na ação dos anestésicos locais. Grande parte dos anestésicos locais de uso clínico écomercializada em sua forma racêmica, ou seja, tanto o isômero levógiro quanto o dextrógiro são usados. Diversas ações indesejáveis desse grupo de drogas podem ser relacionadas à sua forma dextrógira. A ropivacaína é o primeiro anestésico local utilizado exclusivamente na forma levógira, sendo que para esse fato se considera sua menor toxicidade. (FARIA; MARZOLA, 2001)

As propriedades físico-químicas dos anestésicos locais encontram explicação em suas características clínicas, quais sejam sua velocidade de ação, potência, duração e toxicidade. A ropivacaína, o fármaco mais recente dos anestésicos locais, possui perfil intermediário entre o dos agentes mais comumente utilizados em nosso meio, a lidocaína e a bupivacaína; assim sendo, espera-se que sua potência e sua toxicidade sejam também intermediárias entre as desses agentes. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Para Faria e Marzola (2001), devemos considerar, quando utilizamos um anestésico local na clínica, três características que nos interessam diretamente:

a) potência: guarda relação direta com a lipossolubididade da droga.
b) duração: guarda relação direta com o grau de ligação proteica.
c) velocidade de ação: guarda relação inversa com o grau de ionização.

E mais, alguns anestésicos locais têm o poder de determinar um bloqueio diferencial das fibras sensitivas e motoras. O exemplo clássico é a bupivacaína. Principalmente nas concentrações de 0,125 e 0,25%, o bloqueio sensitivo efetivo é conseguido com mínimo bloqueio motor. No caso da ropivacaína, é esperado que essa diferença seja ainda mais relevante. Quando comparada com a bupivacaína, a ropivacaína determina bloqueio semelhante das fibras tipo C, porém muito menor das fibras tipo A7. (FARIA; MARZOLA, 2001)

Uma alternativa que atualmente vem promovendo efeitos desejáveis é a liberação controlada de fármacos anestésicos locais, através da encapsulação em lipossomas e/ou outros veículos, como complexos com ciclodextrinas. (DE ARAÚJO et al., 2003)

4.4 Antitussígenos

Os antitussígenos e mucolíticos são na grande maioria dos casos utilizados e comprados isentos de prescrição médica. Assim, eles estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo. Eles oferecem risco de efeitos adversos e intoxicação, sobretudo na infância. Um levantamento feito em 63 pronto-socorros norte-americanos evidenciou que 5,7% das intoxicações em menores de 12 anos foram provocadas por antitussígenos e antigripais, com predomínio dos casos (64%) em crianças de dois a cinco anos de idade. (BALBANI, 2012)

A toxicidade dos antitussígenos isentos de prescrição e os dados inconclusivos de sua eficácia clínica geraram a condutas das autoridades de saúde do Canadá a contraindicá-los aos menores de seis anos e a adotarem medidas de segurança adicionais, incluindo: advertência em bula sobre os cuidados no uso por crianças de 6 a 12 anos e padronização das embalagens (frasco à prova de abertura pela criança, acompanhado de copo dosador). No Brasil, deve constar na bula a advertência de que antitussígenos não podem ser utilizados em crianças menores de dois anos de idade, e as indústrias farmacêuticas não estão obrigadas a utilizar embalagens à prova de manuseio por crianças. (BALBANI, 2012)

Os antitussígenos são diferenciados em três classes, que são: os antitussígenos de ação periférica, de ação central e inibidores da bomba protônica.

A dropropizina e seu enantiômero levodropropizina, considerados antitussígenos de ação periférica, diminuem a sensibilidade das fibras C vagais. No Brasil, muitas de suas apresentações em xarope contêm açúcar, e uma apresentação da dropropizina em pastilhas tem corante amarelo tartrazina, o que as contraindica, respectivamente, para diabéticos e pessoas intolerantes ao ácido acetilsalicílico. (BALBANI, 2012)

Os antitussígenos de ação central, como o dextrometorfano, o clobutinol e o fendizoato de cloperastina, possuem ação não narcótica no tronco encefálico. O dextrometorfano é considerado um agonista do receptor não opioide sigma-1 e antagonista do receptor N-metil-Daspartato (NMDA) do glutamato. Sua ação é semelhante à do ácido lisérgico (LSD), quetamina e psilocibina. O

dextrometorfano é metabolizado pelo citocromo P450 (enzima CYP2D6), e pacientes que o metabolizam lentamente são mais suscetíveis aos efeitos psicoativos, mesmo nas doses terapêuticas. O medicamento interage com inibidores da monoaminoxidase (MAO) e antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina. Há registro de intoxicação fatal por dextrometorfano em criança. (BALBANI, 2012)

O clobutinol retarda a repolarização ventricular e é arritmogênico. Já aconteceu relato de anafilaxia pelo medicamento. (BALBANI, 2012)

O fendizoato de cloperastina é um sedativo da tosse e também tem ação periférica, dessensibilizando as aferências vagais traqueobrônquicas. Este fármaco interage com inibidores da MAO. (BALBANI, 2012)

Antitussígenos considerados narcóticos (morfina e codeína) têm ação primariamente nos receptores opioides no núcleo do trato solitário no porquinho-da-índia. Porém, a naloxona, antagonista desses receptores, não proíbe a ação antitussígena da codeína no gato. Assim, é possível, que os narcóticos atuem também em receptores não opioides – talvez de glutamato, serotonina ou nociceptina - no SNC. (BALBANI, 2012)

A codeína é um dos antitussígenos mais eficazes e utilizados, porém comumente provoca efeitos colaterais (náuseas, constipação intestinal) e pode causar dependência. Os antitussígenos de ação central também podem potencializar o efeito depressor do SNC do álcool, hipnóticos e sedativos. (BALBANI, 2012)

Em vários casos de tosse crônica ocorrem sintomas ou sinais de refluxo gastroesofágico (RGE), e os inibidores da bomba protônica (IBPs), associados ou não aos procinéticos (bromoprida, domperidona), são usualmente prescritos

como teste terapêutico. Contudo, a metanálise de 18 estudos randomizados e controlados, sendo cinco em crianças e 13 em adultos, evidenciaram que não há benefício do uso indiscriminado dos IBPs na tosse crônica. (BALBANI, 2012)

HUNT et al. (2006) apud Balbani (2012, p. 264) avaliaram 22 pacientes adultos com tosse crônica e 22 voluntários sadios em relação à ocorrência de tosse e às medidas de pH do vapor condensado do ar exalado na meia hora seguinte à ingestão de limonada. Foi observado declínio do pH após cerca de 15 minutos, significativamente mais acentuado nos sujeitos com tosse crônica do que nos voluntários.

Os oito pacientes que continuaram tossindo no período em que o pH do ar exalado permaneceu menor que 7,4 foram os que responderam à terapia feita com IBP durante um mês – os fármacos, doses e posologia não foram especificados. Os pesquisadores indicam aplicar este método na triagem dos casos de tosse crônica para detectar, de forma não invasiva, a acidificação das VAS por refluxo gastroesofágico, e assim evitar o uso desnecessário de IBPs. (BALBANI, 2012)

4.5 Descongestionantes

A redução do fluxo sanguíneo local ou regional é uma condição necessária para se atingir a homeostasia em alguns casos, incluindo a redução da congestão da membrana da mucosa. Assim, a ativação do receptor α é desejada e a escolha do agente é dependente da máxima eficácia necessária, da duração esperada de ação e da via de administração. (KATZUNG, 2010, p. 122)

Os descongestionantes da membrana mucosa são agonistas α que têm ação de redução do desconforto da febre do feno e, em menor proporção, a gripe comum, reduzindo o volume da mucosa nasal. Provavelmente, esses efeitos são mediados pelos receptores α 1. A hiperemia de rebote, geralmente, acompanha o uso desses fármacos, e seu uso tópico repetido de altas doses pode resultar em alterações isquêmicas das membranas das mucosas, provavelmente como fator resultante de vasoconstricção de artérias nutrientes. A constricção desses vasos, geralmente, envolve a ativação de receptores α 2. Exemplo dessa classe é a fenilefrina, usualmente utilizada em sprays descongestionantes nasais. Apresentando uma duração mais prolongada – com concentrações locais acentuadamente mais baixas de um elevado potencial para efeitos cardíacos e no sistema nervoso central –, encontramos com a administração oral de agentes como a efedrina ou como um de seus isômeros, a pseudoefedrina. A xilometazolina e a oximatazolina são os chamados descongestionantes tópicos de longa ação. Assim, consideramos como simpaticomiméticos tópicos esses agentes, que se apresentam eficazes no controle agudo temporário da rinorreia quando associada a gripes comuns e alergias. Descongestionantes tópicos não podem ser utilizados por mais de três dias para impedir uma consequente congestão nasal. As doses usuais de oximetazolina solução nasal 0,05%, são de dois a três jatos por narina duas vezes ao dia. Para a fenilefrina (0,25%, 0,5%, 1%) solução

nasal, dois a três jatos por narina a cada três ou quatro horas. E, para a xilometazolina (0,05%, 0,1%), solução nasal, utilizam-se dois a três jatos por narina a cada oito a dez horas. Grande parte desse grupo de fármacos é comercializada como produtos de venda livre, ou seja, sem prescrição médica, conforme vimos na unidade I. (KATZUNG, 2010, p. 122 e 951)

Os descongestionantes orais apresentam duração prolongada e causam mais efeitos sistêmicos, que incluem: nervosismo, excitabilidade, agitação e insônia. Muitas vezes, estão disponíveis na combinação com fármacos anti-histamínicos, antitussígenos, expectorantes e analgésicos. A pseudo-efedrina é um exemplo dessa classe e pode ser utilizada na dose de 60 mg a cada 4 a 6 horas, 120 (liberação prolongada) a cada 12 horas ou ainda 240 mg (liberação prolongada) a cada 24 horas. (KATZUNG, 2010, p. 951)

CONEXÃO

Acesse o link abaixo para obter uma explicação da estrutura e das funções do sistema respiratório:

- Estrutura e Função Respitatória
  https://www.youtube.com/watch?v=AHY60sHQoS8

4.6 Mucolíticos e expectorantes

O expectorante guaifenesina é considerado um éter gliceril do guaiacol, resina da planta *Guajacum officinale L.*, o guaiaco. Ainda que ocorra bastante confusão envolvendo essas duas espécies, esta não deve ser confundida com o guaco *(Mikania glomerata Spreng.),* cujas folhas são popularmente empregadas no Brasil no preparo de infusão ou decocto para o combate à tosse. (BALBANI, 2012)

A guaifenesina possui efeito antitussígeno em pacientes com infecções agudas das vias superiores (IVAS), porém não inibe o reflexo de tosse em voluntários sadios submetidos à inalação de capsaicina. Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado e os efeitos adversos mais frequentes são: cefaleia, náuseas e vômitos. (BALBANI, 2012)

A vasicina é um alcalóide originalmente isolado das folhas de *Adhatoda vasica,* indicadas pela Ayurveda como expectorante. Também as folhas de *Sida cordifolia L. (Malvaceae),* popularmente conhecida no Brasil como malva-branca, contêm vasicina. (BALBANI, 2012)

O cloridrato de bromexina é considerado um derivado sintético da vasicina. O mucolítico cloridrato de ambroxol é um metabólito ativo da bromexina e possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, surfactante e de anestésico local, a última por bloqueio de canais de sódio. Seus efeitos adversos são: náuseas, vômitos, dor abdominal e erupção cutânea. A superdosagem pode gerar dispneia, ataxia e convulsões. (BALBANI, 2012)

O ambroxol não é aprovado pelo FDA para uso nos EUA. O iodeto de potássio ainda é encontrado na formulação de certos expectorantes, e seu uso prolongado parece induzir hipotireoidismo. (BALBANI, 2012)

Estudos clínicos descobriram que a monoterapia com a acetilcisteína ou erdosteína não tem efeito antitussígeno, mas os mucolíticos são bons coadjuvantes no tratamento de afecções respiratórias, possivelmente pelo seu efeito antioxidante. (BALBANI, 2012)

Diversas marcas comerciais de antitussígenos isentos de prescrição médica têm associação da dropropizina, da levodropropizina ou do dextrometorfano com antihistamínicos H1 clássicos (difenidramina, doxilamina) na formulação. Tais anti-histamínicos auxiliam a aliviar a tosse graças à sua ação periférica e ao controle da atopia, mas seu efeito no SNC causa sonolência. (BALBANI, 2012)

Para Balbani (2012), nas revisões sistemáticas consultadas em seu trabalho não se comprovou que a eficácia da guaifenesina, das metilxantinas (teofilina, aminofilina e cafeína), dos anti-histamínicos e do antagonista do receptor de leucotrienos montelucaste se apresente superior à do placebo para alívio da tosse em crianças. (BALBANI, 2012)

Desde tempos mais remotos, o senso comum indica o mel de abelha para alívio da tosse seca. O mel é demulcente e possui fenóis com ação antioxidante e antimicrobiana. É de baixo custo e seguro para uso em crianças maiores de um ano e, se pasteurizado, raramente provoca reação alérgica. (BALBANI, 2012)

Um estudo randomizado deparou o efeito da administração, 30 minutos antes de dormir, de 5 ml de mel ou de dextrometorfano sobre a tosse noturna e a qualidade do sono de 105 crianças e adolescentes com IVAS. Um terceiro grupo de pacientes não recebeu tratamento. O dextrometorfano foi manipulado de modo a ter aspecto e sabor semelhantes aos do mel, para que os participantes

do estudo não os pudessem diferenciar. Os pacientes que receberam mel tiveram redução significativa da tosse noturna em comparação com os que não receberam tratamento, benefício não encontrado com o dextrometorfano. (BALBANI, 2012)

Um outro trabalho randomizado investigou o efeito de uma dose noturna de 2,5 ml de mel, ou de 7,5 mg de dextrometorfano, ou de 6,25 mg de difenidramina, ou de higiene nasal com soro fisiológico sobre a tosse noturna de 139 crianças de dois a cinco anos com IVAS. A frequência e a intensidade da tosse noturna, segundo relatado pelos pais, foram significativamente inferiores no grupo de crianças que usou mel. Apesar desses resultados favoráveis, não há consenso científico sobre a indicação do mel na terapia da tosse aguda em crianças. (BALBANI, 2012)

4.7 Broncodilatadores

Os fármacos utilizados como broncodilatadores são compostos pelos agonistas dos receptores β2-adrenérgicos, as xantinas, os antagonistas do receptor de cisteinil-leucotrienos e os antagonistas dos receptores muscarínicos. (RANG et al, 2004, p. 393)

Os agonistas dos receptores β2-adrenérgicos têm seu papel principal no efeito dilatador dos brônquios através de uma ação direta sobre seus receptores presentes no músculo liso. Por serem antagonistas fisiológicos, têm o poder de relaxar o músculo brônquico, independentemente dos espasmógenos envolvidos. E, ainda, inibem a liberação de mediadores dos mastócitos, assim como a liberação de um dos principais mediadores da inflamação pelos monócitos – o TNF-α. Além disso, aumentam a eliminação de muco por sua ação sobre os cílios. (RANG et al, 2004, p. 394)

Geralmente, essas substâncias são administradas por via inalatória de aerossol, pó ou solução nebulizada; todavia, alguns podem ser administrados por via oral ou injetável. É usado inalador dosimetrado para as preparações na forma de aerossóis. Quando os pacientes, principalmente crianças e idosos, apresentam problemas com o uso desses inaladores, pode ser utilizado, um "espassador". (RANG et al, 2004, p. 394)

Para Rang et. al. (2004, p. 394), esse grupo possui duas categorias dos receptores β2-adrenérgicos principais, que são utilizados no tratamento da asma, que são:

• Agentes de curta duração: representados pelo salbutamol e pela terbutalina. São fármacos utilizados de por via inalatória, seu efeito máximo ocorre dentro de 30 minutos e tem duração de ação de 4 a 6 horas. Geralmente, são utilizados, "se necessário", para controle dos sintomas. Recentemente, iniciou-se a utilização do bambuterol, um pró-fármaco da terbutalina.

• Agentes de ação mais longa: por exemplo, salmeterol, formoterol, pirbuterol e reproterol. Esses fármacos são administrados por via inalatória e possuem duração de 12 horas. São utilizados de maneira regular, duas vezes ao dia, como terapia adjuvante em pacientes em que – por exemplo – a asma é inadequadamente controlada pelos glicocorticoides.

Os principal efeito indesejável dos agonistas dos receptores β2-adrenérgicos é o tremor. (RANG et al, 2004, p. 394)

A xantina se apresenta em três metilxantinas de ocorrência natural farmacologicamente ativas, que são: a teofilina, a teobromina e a cafeína. Geralmente, a teofilina é a mais utilizada na clínica, que também pode ser usada como teofilinaetilenodiamina, chamada aminofilina. A cafeína e a teofilina estão presentes no café e no chá, enquanto a teobromina é um componente do cacau. A teofilina apresenta ação broncodilatadora, porém é menos eficaz do que os agonistas dos receptores β2-adrenérgicos. (RANG et al, 2004, p. 395)

O mecanismo relaxante sobre o músculo liso pelas xantinas se deve à inibição das isoenzimas da fosfodiesterase (PDE), com resultante aumento do cAMP. Porém, as concentrações necessárias para inibir a enzima isolada extrapolam acentuadamente a faixa terapêutica. (RANG et al, 2004, p. 395)

Há diversas evidências de que o relaxamento do músculo deve estar relacionado a um efeito sobre uma PDE do guanosina monofosfato cíclico cGMP. (RANG et al, 2004, p. 395)

Ainda há outro modo de ação das xantinas, que consiste no antagonismo competitivo da adenosina nos receptores de adenosina. Porém, o inibidor da PDE, a emprofilina, considerado o broncodilatador mais potente, não tem ação como antagonista da adenosina. (RANG et al, 2004, p. 395)

A teofilina possui janela terapêutica pequena. Assim quando o fármaco é administrado por via intravenosa, faz-se necessário determinar as concentrações plasmáticas, sendo também necessárias quando a terapia oral se baseia em altas doses. (RANG et al, 2004, p. 395)

Sintomas gastrintestinais como anorexia náusea e vômitos são observados como efeitos indesejáveis, assim como, nervosismo e tremor com contrações. Quando as concentrações plasmáticas ultrapassam 200 μmol/L, podem ocorrer efeitos cardiovasculares (disritimias) e no SNC graves e às vezes fatais. Em crianças, a teofilina pode gerar convulsões em doses dentro do limite indicado ou ligeiramente acima. (RANG et al, 2004, p. 395)

As xantinas são administradas por via oral em preparações de liberação prolongadas, não sendo possível administrá-las por inalação. Também pode ser administrada por injeção lenta de uma dose de ataque, seguida de infusão venosa. (RANG et al, 2004, p. 395)

A teofilina tem boa absorção pelo trato gastrintestinal. É metabolizada no fígado e sua meia-vida plasmática é de 8 horas em adultos, embora haja variação de indivíduo para indivíduo. (RANG et al, 2004, p. 395)

A meia-vida da teofilina se eleva na presença de hepatopatias, insuficiência cardíaca e infecções virais, contudo é diminuída em fumantes e etilistas inveterados. A teofilina é geralmente apontada por diversas interações farmacológicas. Assim, sua concentração plasmática é reduzida por substâncias que elevam as enzimas P450, como rifampicina, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina. Sua concentração é elevada por substâncias que inibem as enzimas P450, como anticoncepcionais orais, eritromicina, ciprofloxacina, bloqueadores dos canais de cálcio, fluconazol e cimetidina (mas não ranitidina). Tais fatores devem ser considerados levando-se em conta a estreita faixa de segurança e das concentrações terapêuticas eficazes. (RANG et al, 2004, p. 396)

Os antagonistas dos receptores muscarínicos já foram discutidos anteriomente neste livro. O principal composto deste grupo utilizado nas doenças respiratórias é o ipratrópio. Ele possui ação relaxante da constrição brônquica provocada pela estimulação parassimpática, que acontece por exemplo na asma gerada por estímulos irritantes, ou seja, na asma alérgica. (RANG et al, 2004, p. 396)

O ipratrópio é um derivado quaternário da N-isopropilatropina. Tal substância não consegue discernir entre os subtipos de receptores muscarínicos, e possivelmente seu bloqueio dos autorreceptores M 2 sobre os nervos colinérgicos, elevem a liberação de acetilcolina e diminua a eficácia do seu antagonismo nos receptores M 3, presentes no músculo liso. Não se mostrou muito eficaz contra estímulos alergênicos, contudo inibe a elevação da secreção de muco que acontece na asma e pode elevar a depuração mucociliar das secreções brônquicas.

> O brometo de ipratrópio tem seu uso clínico como adjuvante dos antagonistas dos receptores β 2-adrenérgicos e dos esteroides, quando esses não se mostram eficazes controlar a asma. Em pacientes com bronquite crônica, seu uso como broncodilatador assim como no broncoespasmo é precipitado por antagonistas dos receptores β 2-adrenérgicos. (RANG et al, 2004, p. 396)

O ipratrópio tem sua administração via inalação na forma de aerossol. Pela circulação, não tem boa absorção e, assim, não exerce muita ação sobre os receptores muscarínicos, excetuando-se os receptores presentes nos brônquios. Seu efeito máximo é observado após 30 minutos ou mais após administração, e tem duração de 3 – 5 horas. Causa poucos efeitos indesejáveis, sendo assim, são bem seguro e tolerado. Pode ser usado como agonistas dos receptores β 2-adrenérgico. (RANG et al, 2004, p. 396)

O grupo dos antagonistas dos receptores de cistenil-leucotrienos engloba o montelucast e o zafirlikast. Importante ressaltar que todos os leucotrienos (LTC4, LTD4 e LTE4) têm ação sobre o mesmo receptor de cistenil-leucotrienos de alta afinidade, que foi clonado. (RANG et al, 2004, p. 396)

Sua ação é aditiva com os agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos. E mais, diminui a eosinifilia do escarro; porém, não existem evidências bem claras de que possam alterar o processo inflamatório na asma brônquica. (RANG et al, 2004, p. 396)

Seu efeitos indesejáveis incluem cefaleia e distúrbios gastrintestinais, porém são pouco encontrados. Diversos pacientes desenvolveram a síndrome de Churg-Strauss (caracterizada por vasculite sistêmica, eosinofilia e história de asma, rinite e sinusite) por possível precipitação da suspensão do corticosteroide concomitante. (RANG et al, 2004, p. 396)

Esses fármacos não apresentam a cura da asma; eles são utilizados na terapia aditiva para asma de leve a moderada que não é controlada por um agonista β 2 de ação curta, sendo administrado "quando necessário", em conjunto com glicocorticosteroide inalatório. (RANG et al, 2004, p. 397)

REFLEXÃO

Quando falamos em anestésicos – mesmo que sendo usado na grande maioria das vezes em hospitais – devemos nos atentar a quais pacientes indicamos esse tipo de fármaco. Isso se deve ao potencial de abuso dessas substâncias e da sensação de bem-estar que muitas delas provocam. Acompanhamos, em 2009, a morte do famoso cantor Michael Jackson em virtude do consumo de altas doses do anestésico propofol, um anestésico utilizado em pacientes cirúrgicos. Devemos sempre observar nossos pacientes, saber por quais situações estão passando em sua vida pessoal e quais outros tipos de doenças apresentam.

Vamos ficar atentos!

LEITURA

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida et al. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Temas de Reumatologia Clínica, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008.

JURUENA, Mario F.; CLEAREA, Anthony J.; PARIANTEA, Carmine M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to. Rev Bras Pisquiatr, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALBANI, Aracy Pereira Silveira. **Tosse**: neurofisiologia, métodos de pesquisa, terapia farmacológica e fonoaudiológica. Int. arch. otorhinolaryngol.(Impr.), v. 16, n. 2, p. 259-268, 2012.

BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BASTTASTINI, A. M. O. **Glicocorticóides**: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. Infarma, v. 17, n. 7/9, p. 58-60, 2005.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 657-669.

DAMIANI, D. et al. **Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício.** Pediatria, São Paulo, v. 1, p. 71-82, 2001.

DE ARAÚJO, Daniele Ribeiro et al. **Formulações de anestésicos locais de liberação controlada:** aplicações terapêuticas. Rev Bras Anestesiol, v. 53, p. 663-671, 2003.

DÖHNERT, Marcelo Baptista. **Administração de nanopartículas de ouro por fonoforese e iontoforese na tendinopatia induzida em ratos**. 2012. 86 fls. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC, Criciúma.

FARIA, Flávio Augusto Cardoso de; MARZOLA, Clóvis. **Farmacologia dos anestésicos locais:** considerações gerais. BCI, v. 8, n. 29, p. 19-30, 2001.

FINAMOR, L. P.; FINAMOR, F. JR. ; MUCCIOLI, C. **Corticoterapia e uveítes.** Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, 65. ed., São Paulo, p. 483-486, 2002.

FRACETO, Leonardo Fernandes; DE PAULA, Eneida. **Anestesicos Locais:** Interacao com Membranas de Eritrocitos de Sangue Humano, Estudada por Ressonancia Magnetica Nuclear de^ 1H e^ 3^ 1P. Química Nova, v. 27, n. 1, p. 66-71, 2004.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. **Farmacologia Ilustrada.** Porto Alegre: Artmed, p. 272-277, 1998.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica,** 10ª ed., Rio de Janeiro: Guabanara Koogan, 2010. 1046 p.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida et al. **Os anti-inflamatórios não esteroidais** (AINEs). Temas de Reumatologia Clínica, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M., MOORE, P.K. **Farmacologia,** 5ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004. 904 p.

5

Medicamentos de ação no sistema cardiovascular e de ação dermatológica

Neste capítulo vamos abordar os medicamentos de ação no sistema cardiovascular e os medicamentos de ação dermatológica.

OBJETIVOS

- Entender os mecanismos de ação dos fármacos com ação no sistema cardiovascular, dos gupos: antiarrítmicos, utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, cardiotônicos, anticoagulante, trombolíticos e antiplaquetários;
- Estudar os medicamentos de ação dermatológica, tais como: antifúngicos, fármacos que afetam a pigmentação, o ácido retinoico e o peróxido de Benzoíla.

5.1 Antiarrítmicos

As arritmias são causadas, geralmente, por atividade de marca-passo anormal ou propagação anormal do impulso. Sendo assim, os objetivos da terapia dessa patologia são a redução da atividade ectópica do marca-passo e a modificação da condução ou da refratariedade nos circuitos de reentrada para incapacitação do movimento circular. As principais ações, utilizadas atualmente, para obtenção desses objetivos – consideradas por Katzung (2010, p. 196) – são:

1. Bloqueio do canal de sódio;
2. Bloqueio dos efeitos autônomos simpáticos no coração;
3. Prolongamento do período refratário efetivo e;
4. Bloqueio do canal de cálcio.

Os medicamentos antiarrítmicos reduzem a automaticidade dos marca -passos ectópicos mais do que aqueles do nodo sinoatrial. Eles também têm capacidade de reduzirem a condução e a excitabilidade e elevam o período refratário para uma extensão maior no tecido despolarizado do que no tecido normalmente polarizado. Isto acontece principalmente pelo bloqueio seletivo dos canais de sódio ou de cálcio das células despolarizadas. Os fármacos bloqueadores do canal têm ligação imediata com os canais ativados (durante a fase 0) ou aos canais inativados (durante a fase 2), mas têm pouca ou nenhuma ligação com os canais em repouso. Assim, esses medicamentos bloqueiam a atividade elétrica no momento em que ocorre a taquicardia rápida (ou seja, muitas ativações e inativações dos canais por unidade de tempo) ou quando existe grande perda do potencial de repouso (isso é, vários canais inativados durante o repouso). Assim, este tipo de fármaco geralmente é descrito como dependente do uso ou dependente do estado, pois os canais que estão sendo utilizados, ou estão em um estado inativado são mais suscetíveis ao bloqueio. Os canais nas células normais que permanecem bloqueados por um agente durante os ciclos normais de ativação-inativação rapidamente perderão o fármaco dos receptores durante a porção do repouso do ciclo. Os canais no miocárdio, que geralmente estão cronicamente despolarizados (ou seja, possui um potencial de repouso mais positivo do que -75 mV), terão de se recuperar do bloqueio muito lentamente, no caso de não se recuperarem. (KATZUNG, 2010, p. 197)

Nas células que possuem automaticidade anormal, grande parte dos fármacos reduzem a inclinação da fase 4, bloqueando os canais de sódio ou os de cálcio, diminuindo assim a proporção entre a permeabilidade ao sódio ou ao cálcio e a permeabilidade ao potássio. Assim, resulta no potencial de membrana durante a fase 4 estabilizada mais próximo do potencial de equilíbrio do potássio. E mais, alguns agentes podem elevar o limiar, ou seja, torná-lo mais positivo. Os fármacos com ação bloqueadora dos beta-adrenorreceptores diminuem indiretamente a inclinação da fase 4, bloqueando, assim, a ação cronotrópica positiva da norepinefrina no coração. (KATZUNG, 2010, p. 197)

No caso das arritmias de reentrada, que são dependentes da condução criticamente deprimida, grande parte dos agentes antiarrítimicos retarda a condução ainda mais de um ou de ambos os mecanismos, segundo Katzung (2010, p. 197), por:

1. Diminuição do estado estacionário no número de canais não-bloqueadores disponíveis, o que reduz as correntes excitatórias a um nível abaixo daquele preciso para a propagação;
2. Prolongamento do tempo de recuperação dos canais ainda com capacidade de atingir o estado de repouso e o de disponível, o que eleva o período refratário efetivo. Como resultado, extra-sístoles precoces não têm capacidade de propagação; impulsos tardios se propagam mais lentamente e estão sujeitos a bloqueio de condução bidirecional.

Por meio desses mecanismos, os fármacos antiarrítmicos podem suprimir a automaticidade ectópica e a condução anormal que ocorre nas células despolarizadas – permanecendo eletricamente silenciosas –, enquanto atingem minimamente a atividade elétrica nas partes geralmente polarizadas do coração. Contudo, à medida que se eleva a dose, esses agentes também deprimem a condução do tecido normal, resultando em arritmias induzidas por fármacos. E também, uma concentração farmacológica que também é considerada terapêutica (antiarrítmicas) em situações iniciais do tratamento pode tornar-se "pró-arrítmicas" (arritmogênicas) durante frequências cardíacas rápidas (mais desenvolvimento do bloqueio), pode gerar acidose (recuperação mais lenta do bloqueio para a maioria dos fármacos), hiperpotassemia ou isquemia. (KATZUNG, 2010, p. 197)

Para Katzung (2010, p. 198), o esquema mais utilizado para classificação das ações dos fármacos antiarrítmicos são os descritos abaixo:

1. A ação da classe 1 é o bloqueio do canal de sódio. Subclasses deste mecanismo refletem efeitos na duração do potencial de ação (DPA) e na cinética do bloqueio do canal de sódio. Os medicamentos com ação de classe 1A prolongam a DPA e se dissociam do canal com cinética intermediária; os fármacos com ação de classe 1B encurtam a DPA em certos tecidos do coração e se dissociam do canal com cinética rápida; e os fármacos com ação de classe 1C demonstram efeitos mínimos na DPA e se dissociam do canal com cinética lenta.

2. Para os fármacos com ação de classe 2, seu mecanismo é simpaticolítico. Assim, reduzem a atividade betaadrenérgica no coração.

3. A ação de classe 3 é manifestada pelo prolongamento da DPA. Grande parte dos fármacos que possuem esta ação bloqueiam o componente rápido da corrente de potássio retificadora tardia, Ikr;

4. A ação de classe 4 é o bloqueio da corrente cardíaca de cálcio. Esta ação retarda a condução nas regiões em que o movimento ascendente do potencial de ação depende do cálcio, por exemplo, os nodos sinoatrial e atrioventricular.

Certo fármaco pode ter diversas classes de ação como indicado por sua membrana e por seus efeitos eletrocardiográficos (ECG). Por exemplo, a amiodarona divide as quatro classes de ação. Os medicamentos em geral são discutidos de acordo com a classe predominante de ação. (KATZUNG, 2010, p. 198)

Na tabela abaixo apresentaremos os fármacos antiarrítmicos com suas divisões de acordo com o modo de ação, segundo Katzung (2010, p. 199-203).

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO (CLASSE 1)	
PROCAINAMIDA	Subgrupo 1A – fármaco de segunda escolha por apresentar na terapia a longo prazo necessidade de dosagem frequente e ocorrência de efeitos relacionados ao lúpus.
QUINIDINA	Subgrupo 1A – utilizada ocasionalmente para manutenção do ritmo sinusial normal em pacientes com flutter / fibrilação atrial. Uso geralmente em pacientes com corações normais (mas arrítmicos)
DISOPIRAMIDA	Subgrupo 1A – nos EUA é aprovada somente para tratamento de arritmias ventriculares, embora tenha eficácia em uma variedade de arritmias supraventriculares.
LIDOCAÍNA	Subgrupo 1B – agente de escolha para término da taquicardia ventricular e para a prevenção de fibrilação ventricular após cardioversão no local da isquemia aguda.
MEXILETINA	Subgrupo 1B – utilizada em arritmias ventriculares. É um congênere oralmente ativo da lidocaína.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO CANAL DE SÓDIO (CLASSE 1)	
FLECAINIDA	Subgrupo 1C – bloqueador potente dos canais de sódio e de potássio.
PROPAFENONA	Subgrupo 1C – utilizado primariamente para arritmias supraventriculares.
MORICIZINA	Subgrupo 1C – utilizados em arritmias ventriculares.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO β-ADRENORRECEPTORES (CLASSE 2)	
PROPRANOLOL	Ação bloqueadora do receptor β e dos efeitos diretos na membrana.
ESMOLOL	Betabloqueador de ação curta, usado para arritmias intra-operatórias e outras agudas.
SOTALOL	Betabloqueador não-seletivo que prolonga o potencial de ação.

FÁRMACOS QUE PROLONGAM O PERÍODO REFRATÁRIO EFETIVO PELO PROLONGAMENTO DO POTENCIAL DE AÇÃO (CLASSE 3)	
AMIODARONA	Eficazes na manutenção do ritmo sinusial normal em indivíduos com fibrilação atrial.
BRETÍLIO	Usado na urgência para tentativa de reanimação devido à fibrilação ventricular quando a lidocaína e a cardioversão falham.
SOTALOL	Ação do bloqueio do receptor betaadrenérgico e prolongamento do potencial de ação.
DOFETILIDA	Eficaz na restauração do ritmo sinusial em pacientes com fibrilação atrial.
IBUTILIDA	Retarda a repolarização cardíaca através do bloqueio do componente rápido da corrente tardia retificadora de potássio.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO (CLASSE 4)	
VERAPAMIL	Supressão tanto na pós-polarização precoce como na tardia e antagonizam respostas lentas que surgem em tecido intensamente despolarizado.
DILTIAZEM	Eficácia semelhante ao verapamil no tratamento das arritmias supraventriculares, incluindo taxa de controle na fibrilação atrial.

Certos agentes utilizados para o tratamento de arritmias não se enquadram na organização em classes 1 a 4. Estão incluídos neles: os digitálicos, adenosina, magnésio e potássio. (KATZUNG, 2010, p. 207)

Os digitálicos, obtidos através da digitalis (nome do gênero da família de plantas que oferecem grande parte dos glicosídeos cardíacos clinicamente úteis) como a digoxina, apresentam-se aumentando a contratilidade cardíaca. (KATZUNG, 2010, p. 180)

Quando administrada em bolus, a adenosina inibe diretamente a condução nodal atrioventricular e eleva o período refratário atrioventricular com efeitos menores no nodo sinoatrial. Atualmente, é o fármaco de escolha para conversão

imediata de taquicardia supraventricular paroxística em ritmo sinusial devido a sua eficácia e duração de ação muito curta. (KATZUNG, 2010, p. 207)

O magnésio, inicialmente utilizado para pacientes com arritmias induzidas por digitálicos que se apresentavam hipomagnesêmicos, apresenta possui efeitos antiarrítimicos em certos pacientes com níveis séricos normais de magnésio. (KATZUNG, 2010, p. 207)

Com a descoberta de que tanto a insuficiência de potássio como seu excesso são potencialmente arritmogênicos, a terapia com potássio é indicada para a normalização dos gradientes e lagos de potássio no corpo. (KATZUNG, 2010, p. 207)

5.2 Farmacologia Anti-hipertensiva

O principal objetivo do tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a diminuição da morbidade e da mortalidade geradas por doenças cardiovasculares. A decisão do tratamento adequado e eficiente para a HAS deve ser embasada no nível da pressão arterial e, também, no risco cardiovascular, que considera a presença de fatores de risco, lesão em órgãos-alvo e a presença de outra doença cardiovascular. Há basicamente duas abordagens terapêuticas para a HAS: o tratamento não-farmacológico, que é baseado em modificações do estilo de vida, e o tratamento medicamentoso. (ALMEIDA, 2014)

A adoção de hábitos de vida saudáveis é fundamental na prevenção e no tratamento de pacientes com HAS. Por este motivo, o tratamento não-farmacológico é considerado muito importante. As principais estratégias para esse tratamento são: controle de peso, adoção de hábitos alimentares saudáveis, redução do consumo de sal, redução do consumo de bebidas alcoólicas, abandono do tabagismo, prática de atividade física regular, dentre outras. (ALMEIDA, 2014)

Segundo Almeida (2014), os fármacos anti-hipertensivos possuem ação terapêutica através de mecanismos diferentes que interferem na fisiopatologia da HAS. As classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico são:

1. diuréticos;
2. agentes simpaticolíticos, discutidos na unidade III;
3. vasodilatadores;
4. bloqueadores dos canais de cálcio;
5. inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA);
6. bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II;
7. inibidor da renina.

Qualquer fármaco dos grupos de anti-hipertensivos pode ser utilizado para o tratamento da hipertensão arterial, desde que resguardadas as indicações e as contra-indicações específicas. A monoterapia, em geral, é a estratégia inicial para pacientes com HAS estágio 1 e com risco cardiovascular de baixo a moderado. A escolha depende da resposta do paciente à terapêutica. Geralmente é necessária a adoção de terapias combinadas, que envolvem dois ou mais agente anti-hipertensivos com distintos mecanismos de ação. Estudos recentes apresentaram que, em cerca de dois terços dos casos, a monoterapia não foi suficiente para diminuição da pressão arterial para valores normais, por isso, a terapia combinada de anti-hipertensivos como primeira medida medicamentosa está sendo adotada, principalmente, para pacientes com hipertensão estágios 2 e 3 e para aqueles com hipertensão arterial estágio 1 que apresentam risco cardiovascular alto. A terapia combinada de anti-hipertensivos pode ser feita por meio de medicamentos separados ou por associações em dose fixa combinada. (ALMEIDA, 2014)

O mecanismo de ação anti-hipertensiva dos diuréticos está relacionado inicialmente aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, que geram uma redução do volume extracelular. Posteriormente, após cerca de quatro a seis semanas, o volume extracelular volta ao normal e há diminuição da resistência vascular periférica. Os diuréticos de alça, os tiazídicos e os poupadores de potássio são os mais usualmente utilizados na prática clínica e exibem seu efeito farmacológico atuando em diversas partes do néfron. (ALMEIDA, 2014)

Os diuréticos de alça inibem seletivamente a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso na alça de Henle, são considerados diuréticos de alta potência e a furosemida é o principal fármaco dessa classe, sendo indicada na RENAME. Os tiazídicos possuem ação de inibição do transporte de NaCl predominantemente no túbulo contorcido distal, são considerados diuréticos de baixa potência e a hidroclorotiazida é o principal fármaco dessa classe, sendo também indicada na RENAME. Os poupadores de potássio agem bloqueando os efeitos da aldosterona no túbulo distal terminal e no túbulo coletor cortical, a espirolactona age antagonizando os receptores de mineralocorticoides e a amilorida atua inibindo o fluxo de Na^+ através dos canais iônicos. As principais reações adversas relacionadas aos diuréticos são hipopotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, intolerância à glicose e aumento de triglicérides. (ALMEIDA, 2014)

Os vasodilatadores agem relaxando a musculatura lisa das arteríolas, levando à redução da resistência vascular periférica. Há disponíveis para uso clínico vasodilatadores orais (hidralazina e minoxidil) e parenterais (nitroprussiato, diazóxido e fenoldopam), que são utilizados para o tratamento de emergências hipertensivas. As principais reações adversas relacionadas a essa classe são retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contraindica seu uso como monoterapia. A associação com fármacos de outras classes é recomendada somente em caso de hipertensão arterial refretária, que acontece quando a pressão arterial permanece acima da meta mesmo com o uso de três classes de fármacos. Assim, o uso clínico dos vasodilatadores é restrito e não há descrito nenhum fármaco na RENAME. (ALMEIDA, 2014)

Os bloqueadores dos canais de cálcio agem inibindo fluxo de cálcio extracelular para o meio intracelular dos músculos cardíacos e liso, o que reduz a concentração intracelular de cálcio e causa a diminuição da resistência vascular periférica. Apesar de o mecanismo final ser geralmente comum, esse grupo é dividido em três subgrupos, com características químicas e farmacológicas diferentes: fenilalquilaminas, benzotiazepinas e di-hidropiridinas. O principal fármaco do subgrupo das fenilaquilaminas é o verapamil, que foi o primeiro bloqueador de canal de cálcio usado na clínica. O verapamil é indicado pela RENAME. O principal fármaco do subgrupo das benzotiazepinas é o diltiazem. O nifedipino é protótipo do subgrupo das di-hidropiridinas, que é o subgrupo com grande número de fármacos disponíveis para uso clínico. As di-hidropiridinas indicadas na RENAME são o anlodipino e o nifedipino. (ALMEIDA, 2014)

São anti-hipertensivos eficazes que diminuem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares. As principais reações adversas apresentadas por essa classe são em tonteira, hipotensão, cefaleia, edema periférico e taquicardia. O verapamil e o diltiazem podem também causar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular. (ALMEIDA, 2014)

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) agem bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. Como a angiotensina II é considerada um potente vasoconstritor, causam a diminuição da resistência vascular periférica. Os inibidores da ECA são eficazes no tratamento da HAS, diminuindo a morbidade e a mortalidade cardiovasculares nos hipertensos. E mais, também são usados na prevenção da nefropatia em pacientes com Diabetes Mellitus. Os fármacos disponíveis na RENAME são o captopril e o enalapril. (ALMEIDA, 2014)

Esses fármacos apresentam como principais reações adversas relacionadas a tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade como erupção cutânea e edema angioneurótico. Seu uso é contraindicado na gravidez pelo risco de complicações fetais. Assim, seu emprego deve ter cautela e ser frequentemente monitorado em adolescentes e mulheres em idade fértil. (ALMEIDA, 2014)

Os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II agem bloqueando seletivamente os receptores AT1 de angiotensina II. Assim, igualmente os inibidores da ECA, também diminuem a resistência vascular periférica. São eficazes no tratamento da HAS e propiciam uma redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares especialmente em populações de alto risco cardiovascular. Losartan é fármaco dessa classe indicado pela RENAME. (ALMEIDA, 2014)

Os bloqueadores dos receptores de AT1 da angiotensina II apresentam boa tolerância. Ao contrário dos inibidores da ECA, eles não geram tosse, e a incidência de edema angioneurótico é reduzida quando comparada com aquela observada com os inibidores da ECA. Também apresentam potencial teratogênico, logo seu emprego deve ser cuidadoso e frequentemente monitorado em adolescentes e mulheres em idade fértil. (ALMEIDA, 2014)

Os inibidores da renina são considerados a mais nova classe de anti-hipertensivos introduzida como parte do arsenal terapêutico. Agem diminuindo a renina, através da ligação dessa enzima bloqueando a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I. Como consequência, diminuem os níveis de angiotensina II e promovem a redução da resistência vascular periférica. O representante dessa classe é o fármaco e somente o alisquireno que não é indicado pela RENAME. Estudos de eficácia anti-hipertensiva demonstraram que o alisquireno em monoterapia causa uma redução da pressão arterial semelhante á dos demais anti-hipertensivos. O alisquireno é bem tolerado, podendo causar rash cutânea, diarreia e tosse. É contraindicado na gravidez e não deve ser utilizado em associação a inibidores da ECA ou a bloqueadores dos receptores de AT1 da angiotensina II em pacientes com diabetes. (ALMEIDA, 2014)

A monoterapia no tratamento da HAS só é eficiente para apenas um terço dos hipertensos. Assim, a associação de diferentes fármacos é de extrema importância para o tratamento correto dessa doença. Para a efetividade do tratamento, são associados fármacos de diferentes classes terapêuticas para ocorrência de um sinergismo de suas ações farmacológicas, o que gera maior diminuição dos níveis da pressão arterial. Quando é indicado mais de um

fármaco para tratar a HAS, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam a utilização de formulações de dose fixa combinada, pois reduzem os erros de prescrição, simplifica o tratamento e melhora a adesão do paciente. (ALMEIDA, 2014)

5.3 Cardiotônicos (Glicosídeos cardíacos)

Nos últimos 20 anos, o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) se desenvolveu, e assim está direcionado para a atenuação de ativação neuro-hormonal com o uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores e a espironolactona. Como os antagonistas neurohormonais se apresentaram com a capacidade de prolongar a sobrevida em pacientes com IC, a função dos medicamentos mais antigos, como os digitálicos e os diuréticos, tornou-se cada vez menos acetivo na alteração da história natural da IC. (ROCHA et al., 2006)

Os glicosídeos cardíacos têm sido a opção na IC há séculos como agentes terapêuticos. Os compostos que apresentam a porção molecular comum a estes agentes, um núcleo esteroide de aglicona à qual se adapta um anel de lactona insaturada, são encontrados em muitas plantas e em várias espécies de sapos. Em 1785, foi descrita a primeira utilização de glicosídeos digitálicos na IC, quando William Withering apresentou um trabalho original elucidando os *efeitos terapêuticos e tóxicos das folhas secas da digitalis purpuria (dedaleira* roxa) em pacientes que sofriam de hidropisia. (ROCHA et al., 2006)

Ainda que a digoxina continue sendo vista como benéfica em pacientes com IC e fibrilação atrial (FA), sua função em pacientes com IC e ritmo sinusal tem sido desafiadora. Em 1922, em uma edição da Oxford Medicine, houve questionamentos se essas drogas eram eficientes, independentemente da presença de pulso irregular, porém havia poucos estudos para embasar esta discussão. Em 1938, Cattell e Gold mostraram pela primeira vez um efeito inotrópico direto dos digitálicos no músculo cardíaco. Nos anos seguintes, os digitálicos ainda eram considerados parte importante do manuseio da IC. Os aspectos negativos da terapia com digoxina não foram considerados importantes até que houveram relatos de morte excessiva em sobreviventes de infarto do miocárdio relacionados à digoxina. (ROCHA et al., 2006)

Na década de 1970, estudos não-controlados relataram que a retirada da digoxina não produziu qualquer efeito de piora na IC, levantando-se questionamentos sobre a eficácia do medicamento. Na década de 1980, pequenos estudos com baixo rigor científico apresentaram que não se obteve melhora da capacidade de exercício e sintomas da IC com o uso da digoxina e que havia muitos efeitos tóxicos. Nos anos 1990, com os resultados de importantes estudos clínicos randomizados, ficou demonstrada a eficácia e segurança da digoxina no tratamento da IC com ritmo sinusal. Dessa maneira, a digoxina se apresentou como o glicosídeo cardíaco mais prescrito, devido à sua farmacologia convincente, às vias alternativas de administração e à disponibilidade de técnicas de mensuração do nível sérico. (ROCHA et al., 2006)

Um dos mais importantes benefícios da digoxina na IC se dá ao seu efeito inotrópico positivo. Esse mecanismo de ação tem relação com a inibição da atividade enzimática das proteínas de membrana Na^+/K^+ ATPase. (ROCHA et al., 2006)

A digoxina, provavelmente, compete com o potássio no sítio de ligação do K^+ na bomba, cuja principal ação é trocar o Na^+ intracelular pelo K^+ extracelular. O Na^+ extracelular também é trocado pelo Ca^{++} intracelular por um mecanismo de difusão facilitada independente de energia. Assim, se a bomba de Na^+/K^+ ATPase é inibida, o Na^+ intracelular se eleva, inibindo o gradiente de concentração que guia o mecanismo de troca de Na^+ por Ca^{++}. Resumindo, isso resulta em uma elevação do Ca^{++} intracelular, e este Ca^{++} pode então ser utilizado direta ou indiretamente no mecanismo de excitação-contração, prolongando assim a contração das fibras miocárdicas. (ROCHA et al., 2006)

Esse mecanismo é responsável pela resposta farmacodinâmica benéfica dos inotrópicos positivos. Assim, os glicosídeos cardíacos assumem outras propriedades farmacológicas que também exercem influência na função cardíaca. Atualmente, já é sabido que a digoxina exibe um efeito inotrópico positivo em doses maiores ($\geq$0,25mg/dia); contudo, em doses menores (<0,25mg/dia), este fármaco exibe efeitos neuro-hormonais e apresenta baixa atividade inotrópica. (ROCHA et al., 2006)

O efeito neuro-hormonal da digoxina foi inicialmente apresentado em um pequeno estudo em 1987. Seus resultados, que foram validados por outros estudos, que demonstraram que a digoxina diminui os níveis séricos de norepinefrina. Parte da explicação para esses efeitos está no aumento do barorreflexo de receptores que estão deprimidos na IC. (ROCHA et al., 2006)

O estímulo vagal com doses consideradas terapêuticas de digoxina resulta, em alguns casos, num efeito cronotrópico negativo, causando bradicardia. Outro mecanismo que também contribui para a bradicardia é o efeito direto da digoxina no nódulo atrioventricular (AV), aumentando seu período refratário e lentificando a condução do impulso do nó AV ao ventrículo. A ação em excesso desses mecanismos também pode gerar bloqueios cardíacos de vários graus, que é uma das características da intoxicação digitálica. (ROCHA et al., 2006)

Adicionalmente, a elevação do cálcio intracelular resultante do mecanismo de ação da digoxina também tem capacidade de predispor os tecidos de condução (nó sinoatrial, feixe de His e fibras de Purkinje) ao disparo prematuro, por deixar mais positivo o potencial de repouso de membrana. Isto contribui para os efeitos pró-arrítmicos da digoxina. (ROCHA et al., 2006)

A digoxina causa efeitos diversos no coração normal e no coração insuficiente. Enquanto pode produzir algum aumento brando da força de contração, a digoxina não eleva intensamente o débito cardíaco no coração saudável. Todavia, seus efeitos tóxicos (bloqueio AV e arritmias ventriculares) podem ser letais em pacientes saudáveis. A razão para esta ação diferente não é bem elucidada. (ROCHA et al., 2006)

CONEXÃO

No link abaixo há uma breve introdução sobre insuficiência cardíaca e sobre os digitálicos:

- Fármacos usados na Insuficiência Cardíaca
  https://www.youtube.com/watch?v=l5BIYuldIK4

5.4 Anticoagulante, Trombolíticos e Antiplaquetários

Os anticoagulantes são considerados medicamentos de extrema importância na prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos arteriais e venosos e na realização de cirurgias vasculares e cardíacas. (DE ALVARENGA YOSHIDA; YOSHIDA; DE ALMEIDA ROLLO, 2011)

Até cerca de duas décadas atrás, a heparina não fracionada (HNF) e os antagonistas da vitamina K (AVK) eram considerados os únicos anticoagulantes disponíveis. Ambos os grupos de medicamentos, HNF e AVKs, foram apresentados para uso clínico antes ainda que seus mecanismos de ação tivessem sido completamente esclarecidos. A heparina convencional (a HNF), descoberta em 1916 por Jay McLean, foi demonstrada no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) em 1938. AVK apresenta uso clínico desde a década de 1950. (DE ALVARENGA YOSHIDA; YOSHIDA; DE ALMEIDA ROLLO, 2011)

A HNF é administrada por via parenteral (intravenosa – IV ou subcutânea – SC), necessita de controle laboratorial, o que a torna incômoda e dispendiosa para uso prolongado, principalmente fora do ambiente hospitalar, pois visitas de um profissional de saúde podem ser consideradas se os pacientes forem relutantes ou incapazes de se autoadministrarem. Pode ainda causar trombocitopenia induzida pela heparina (TIH), que é uma complicação clíncia que, embora seja rara, é grave, fazendo-se importante e imprescindível a monitorizarão das plaquetas com sua utilização. Complicações não menos importantes são a osteoporose e a alopecia. Outra limitação importante das heparinas é que são produzidas por meio de matéria-prima de origem biológica, o que pode gerar contaminações. Na década de 1980, o surgimento da "síndrome da vaca louca", na Inglaterra, fez com que a produção de HNF fosse transferida de bovinos para intestinos de porcos. E, mais, recentemente, houve um problema sério de contaminação das HNF por sulfato de dermatana superfosfatada, que causou mortes no mundo todo. Ainda com essas limitações, as indicações das heparinas estão bem estabelecidas em prevenção primária e tratamento do TEV, síndromes coronarianas agudas, anticoagulação plena em cirurgia vascular e endovascular, circulação extracorpórea e hemodiálise. (DE ALVARENGA YOSHIDA; YOSHIDA; DE ALMEIDA ROLLO, 2011)

A AVK tem a vantagem de poder ser ministrada por via oral, mas, considerando outro lado, o controle (feito pela razão normatizada internacional) pode ser difícil em certos casos, já que possui janela terapêutica estreita, podendo gerar interação com dieta e grande número de medicamentos, necessitando acompanhamento rigoroso para ajuste da dose na tentativa de se assegurar que os efeitos anticoagulantes permaneçam no intervalo terapêutico. Também pode causar necrose de pele em portadores de deficiência de antitrombina e de proteínas C e S e pode induzir alterações fetais quando usada na gravidez. Ainda assim, esses fármacos são muito eficazes na prática clínica, do ponto de

vista de seu uso prolongado, e suas indicações estão bem estabelecidas em: prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com fibrilação atrial (FA) e em pacientes com válvulas cardíacas, tratamento do TEV em pacientes com trombose venosa profunda (TVP), prevenção primária do TEV em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica nos EUA. (DE ALVARENGA YOSHIDA; YOSHIDA; DE ALMEIDA ROLLO, 2011)

Na década de 1980, apareceram as heparinas de baixo peso molecular (HBPM), obtidas a partir da fragmentação ou despolimerização da heparina por via química ou processo enzimático. Com o processamento da HNF (PM entre 4 e 40.000 dálton), tem-se a HBPM com peso molecular médio de 5.000 dálton. Com essa configuração, a HBPM passa a ter ação predominantemente anti-Xa (relação média: 2,5/1), maior biodisponibilidade, não necessita de monitoramento laboratorial, o que possibilita o tratamento domiciliar. Tem indicações bem estabelecidas no profilaxia e tratamento do TEV, na síndrome coronariana aguda, no AVC trombótico, nos transplantes e, inclusive, em pacientes que se encontram em tratamento de câncer. Ainda que consagrada, possui limitações por ter produção de origem biológica e por ser injetável somente. (DE ALVARENGA YOSHIDA; YOSHIDA; DE ALMEIDA ROLLO, 2011)

Posteriormente, surgiram outros anticoagulantes, como a hirudina (isolada a partir da saliva das sanguessugas - *Hirudo medicinalis*), formas recombinantes da hirudina (a lepirudina –Refludan, a desirudina – Iprivask, Revasc], derivados da hirudina (bivaluridina – Angiomax), o danaparoide (Orgaran – mistura de glicosaminoglicanos com 84% de sulfato de heparina, 12% de sulfato de dermatana e 4% de sulfato de condroitina), que tiveram aprovação em algumas situações clínicas, mas o custo e o risco hemorrágico apresentaram barreiras para disseminação rotineira na prática clínica. Contudo, atualmente, as opções de tratamento anticoagulantes clássicos em nosso meio são a HNF, HBPM, AVKs e, mais recentemente, o pentassacarídeo sintético fondaparinux (Arixtra®). Ainda que todas essas drogas tenham se mostrado eficazes no tratamento e na redução do risco da doença tromboembólica ao longo do tempo, elas estariam, de certa forma, associadas a inconvenientes, que limitam sua utilização e sua maior aceitação clínica. Dessa forma, considerando a eficácia desses anticoagulantes, seu risco hemorrágico, a restrição de vias de administração, a necessidade de controle laboratorial rigoroso e frequente têm levado à busca de um anticoagulante ideal, que, além de ser eficaz, tenha risco hemorrágico diminuído, ausência de efeitos colaterais, de interação com outras medicações

ou alimentos, ser de fácil administração, confortável para o paciente e para a equipe médica, sem necessidade de controle laboratorial, de baixo custo e com antídoto. (DE ALVARENGA YOSHIDA; YOSHIDA; DE ALMEIDA ROLLO, 2011)

Os inibidores diretos da trombina têm essa denominação por seu efeito antitrombótico ser realizado pela interação com uma proteína distinta, a antitrombina. A HNF, a HBPM e o pentassacarídeo sintético, o fondaparinux, ligam-se à antitrombina e elevam a inativação do fator Xa. A HNF e, em menor grau, a HBPM também têm a capacidade de potencializar a inativação da trombina pela antitrombina. (KATZUNG, 2010, p. 490)

Os inibidores diretos da trombina (IDT) possuem seu efeito anticoagulante pela sua ligação direta ao local ativo da trombina, impedindo assim os efeitos subsequentes da trombina. Isso contrasta com os inibidores indiretos, como a heparina e a HBPM (visto acima), que agem através da antitrombina. A hirudina e a bivalirudina são IDT bivalentes, visto que se ligam a ambos os locais catalíticos ou ativos da trombina, assim como a um local de reconhecimento do substrato. A argatrobana e a melagatrana se apresentam como moléculas pequenas, que só têm ligação com o local ativo da trombina. (KATZUNG, 2010, p. 493)

Os anticoagulantes cumarínicos bloqueiam a carboxilação de diversos resíduos de glutamato existentes na trombina e nos fatores VII, IX e X, assim como nas proteínas anticoagulantes endógenas C e S. O bloqueio resulta na formação de moléculas incompletas de fatores da coagulação, que são biologicamente inativas. A reação de carboxilação proteica está acoplada à oxidação da vitamina K. Posteriormente, a vitamina deve ser reduzida para reativá-la. A varfarina inibe o metabolismo redutor do epóxido de vitamina K inativo de volta. A sua forma inativa de hidroquinona. A ocorrência de uma alteração mutacional da enzima responsável, a epóxido vitamina K redutase, pode resultar em uma resistência genética à varfarina nos seres humanos e, em particular, nos ratos. (KATZUNG, 2010, p. 494)

Os agentes fibrinolíticos quebram rapidamente os trombos ao catalisar a formação da serina protease, a plasmina, a partir de seu zimogênio precursor, o plasminogênio. Estes fármacos produzem um estado lítico generalizado quando são administrados por via intravenosa. Dessa maneira, ocorre a degradação dos trombos hemostáticos protetores. Os agentes antitrombolíticos para o IAM descrevem um importante uso dessa classe de fármacos. Um principal fármaco deste grupo é a estreptoquinase. (KATZUNG, 2010, p. 496)

A função das plaquetas é regulada através de três categorias de substâncias. O primeiro deles consiste em agentes gerados fora das plaquetas, que interagem com receptores presentes na membrana plaquetária, como catecolaminas, colágeno, trombina e prostaciclina. A segunda classe inclui agentes produzidos no interior das plaquetas, que também têm sua interação com receptores de membrana, como, por exemplo, ADP, prostaglandina D2, prostaglandina E2 e serotonina. E, por fim, o terceiro grupo que engloba substâncias geradas no interior das plaquetas, que agem dentro da própria plaqueta, como, por exemplo, endoperóxidos de prostaglandinas e tromboxano A2, os nucleotídeos cíclicos cAMP e cGMP e íons de cálcio. Partindo dessa lista, identificaram-se vários alvos para os fármacos inibitórios das plaquetas, que, segundo Katzung (2010, p. 497), são:

- Inibição da síntese de prostaglandinas: o fármaco ácido acetilsalicílico exerce essa função;
- Inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP: representadas pelos fármacos clopidogrel e triclopidina;
- Bloqueio dos receptores de glicoproteína IIb/IIIa nas plaquetas: exercidas pelos fármacos abciximabe, tirofibana e eptifibatida.

Existem ainda os fármacos dipiridamol e o cilostazol, que também são considerados agentes antiplaquetários. (KATZUNG, 2010, p. 497)

> A heparina e a varfarina são utilizadas na prevenção primária de trombose venosa, reduzindo a incidência e a taxa de mortalidade da embolia pulmonar. A administração subcutânea de HNF em baixas doses, de HBPM, ou ainda de fondaparinux gera uma profilaxia efetiva. A varfarina também é considerada efetiva, porém requer monitorização laboratorial do tempo de protrombina. (KATZUNG, 2010, p. 499)

5.5 Antifúngicos

Nas últimas vinte décadas, a frequência das infecções fúngicas sistêmicas, principalmente as oportunistas invasivas, cresceu acentuadamente. Entre estas, a mais comum é a candidíase, seguida da aspergilose, que possui maior

mortalidade. O aumento no número de infecções fúngicas se dá por fatores como a imunossupressão causada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou induzida para transplantes ou, ainda, resultante da quimioterapia com antitumorais. Outros fatores possíveis estão associados ao uso indiscriminado de antimicrobianos de amplo espectro; o uso crônico de corticoides; a prática de procedimentos médicos invasivos, como cirurgias, e o uso de cateteres, como na nutrição parenteral e hemodiálise. E ainda devemos considerar o envelhecimento populacional, que existe principalmente nos países desenvolvidos e é uma tendência mundial. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

O número de fármacos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas ainda é limitado. Nos últimos anos, a anfotericina B e os azóis – principalmente cetoconazol, fluconazol e itraconazol – se apresentaram como os fármacos de primeira escolha na terapia. Estas duas classes de medicamentos têm como alvo a membrana celular dos fungos. Os polienos têm ligação com uma porção esterol, basicamente ergosterol, situada na membrana de fungos sensíveis, gerando poros ou canais. O resultado é uma elevação na permeabilidade da membrana que possibilita o extravasamento de várias pequenas moléculas, causando a morte celular. A anfotericina B é um antibiótico fungicida de largo espectro e muito potente, porém seu uso está associado a efeitos adversos graves, como nefrotoxicidade e febre com calafrios, como reação aguda à administração intravenosa, já que a farmacocinética deste fármaco não permite a administração oral. Novas formulações da anfotericina B, na forma de lipossomas e de dispersão coloidal, geram menos efeitos colaterais, como resultado da redistribuição do fármaco nos tecidos e da seletividade de liberação, mas o preço destas formulações é muitas vezes maior que o das antigas. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Os azóis são compostos sintéticos. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da esterol-14-α-desmetilase, um sistema enzimático microssomal dependente do citocromo P450, prejudicando a síntese do ergosterol na membrana citoplasmática e levando ao acúmulo de 14-α-metilesteróis. Esses metilesteróis não contêm a mesma forma e propriedades físicas que o ergosterol e levam à formação da membrana com propriedades alteradas, que não desempenha as funções básicas necessárias ao desenvolvimento do fungo. Os azóis geram reações adversas menores que a anfotericina B, mas também têm potencial reduzido. Têm ação fungistática ou fungicida. O uso excessivo dos azóis levou ao aparecimento de resistência em espécies suscetíveis. E mais, os azóis ainda apresentam a desvantagem da resistência cruzada. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Os fungistáticos têm a capacidade inibir o crescimento dos fungos, mas não matá-los. Os fungicidas, esses sim exibe o potencial de matar os fungos. (http://pt.wikipedia.org/wiki/Anfotericina_B)

Outro fármaco antifúngico sistêmico usado é o pró-fármaco flucitosina. Todos os fungos sensíveis têm capacidade de desaminar a flucitosina em 5-fluorouracila, um potente antimetabólito; como resultado final, a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) deles fica prejudicada. Ainda que as células dos mamíferos não consigam converter a flucitosina em fluorouracila, o que é fundamental para ação seletiva do composto, alguns microrganismos da flora intestinal o fazem, gerando alguma toxicidade nos humanos. A flucitosina possui espectro de ação restrito – tem atividade clinicamente útil somente contra *Cryptococcus neoformans, Candida spp.* e os agentes da cromomicose – e a resistência medicamentosa que surge durante a terapia é causa importante de fracasso terapêutico. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

No tratamento das micoses superficiais, a variedade de fármacos disponíveis para a terapia é bem maior. Além dos polienos anfotericina B e nistatina, da flucitosina e de maior variedade de azóis (bifonazol, clotrimazol, econazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, miconazol, terconazol e tioconazol), dispomos de outros antifúngicos: o derivado da morfolina, amorolfina; os tiocarbamatos tolnaftato e tolciclato; as alilaminas naftifina, terbinafina e butenafina e o composto ciclopirox, além do antibiótico griseofulvina. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Também devemos ressaltar os agentes anti-infecciosos inespecíficos de uso tópico utilizados, como o ácido benzoico, que é usado em associação com o salicílico, o ácido propiônico e o ácido undecilênico na forma de sal de zinco. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Como podemos observar, os medicamentos antifúngicos para infecções sistêmicas utilizados não satisfazem a necessidade médica completamente, devido a problemas apresentados que têm relação com espectro, potência, segurança e propriedades farmacocinéticas dos agentes disponíveis. Considerando-se a elevação na incidência das infecções fúngicas sistêmicas e o consequente aumento na mortalidade populacional relacionada, percebemos que é de extrema importância o surgimento de novos fármacos, que ofereçam um tratamento seguro e eficaz para as micoses. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.1 Fármacos que interferem na membrana celular dos fungos

A aureobasidina é um esfingolipídeo que se apresenta como componente essencial da membrana citoplasmática das células de fungos e humanos, porém se diferencia tanto na estrutura quanto na rota biossintética nos dois reinos. Os primeiros passos da rota biossintética dos esfingolipídeos, que levam às ceramidas, são compartilhados entre os mamíferos e os fungos, e inibidores destas reações são fungicidas de largo espectro, mas que apresentam toxicidade para os humanos. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Passos subsequentes à formação da ceramida têm exclusividade dos fungos e estão incluídos na adição sequencial de açúcares fosforilados. A primeira adição de fosfatidilinositol, catalisada pela fostatidilinositolceramida sintase, é inibida por concentrações nanomolares de um depsipeptídeo cíclico produzido pela levedura *Aureobasidium pullulan*. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Estudos têm apresentado que este agente – a aureobasidina A – age como um inibidor não-competitivo da enzima. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.2 Novos azóis

Em virtude do fato de os triazóis sistêmicos serem metabolizados mais devagar e terem um efeito diminuído sobre a síntese de esteróis humanos em relação aos imidazóis, os congêneres modernos em desenvolvimento desta classe correspondem, em sua maioria, a triazóis. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Os novos triazóis voriconazol, posaconazol e ravuconazol demonstraram maior potência e espectro de ação mais largo do que os antigos azóis. Todos os três compostos apresentam ação via oral (VO), e o voriconazol pode ser administrado, também, na forma intravenosa (IV). (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Em estudo realizado por PFALLER e colaboladores (2001 apud BERGOLD; GEORGIADIS, 2004, p. 162), a atividade destes 3 novos fármacos foi comparada com a da anfotericina B e do itraconazol contra isolados clínicos de *Aspergillus spp.* e outros fungos filamentosos. Os autores demonstraram que os três novos antifúngicos têm excelente atividade *in vitro* contra os microrganismos testados: foram mais efetivos que a anfotericina B contra *Aspergillus spp.* e apresentaram maior espectro de ação e potência que o itraconazol. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Em outros estudos, comparou-se a atividade destes três novos antifúngicos *in vitro* contra isolados clínicos de *Candida spp.* (PFALLER et al.,1998 apud BERGOLD; GEORGIADIS, 2004, p. 162) e *Aspergillus spp.* (ESPINELINGROFF, 2001 apud BERGOLD; GEORGIADIS, 2004, p. 162). Os três antifúngicos demonstraram atividade semelhante contra *Candida spp.,* que, em compração com a do fluconazol e do itraconazol, foi substancialmente mais elevado que a do fluconazol e pouco maior que a do itraconazol. A atividade das três substâncias contra *Aspergillus spp.* demontrou-se semelhante, excetuando-se a *Aspergillus Níger* (concentração mínima que inibe o crescimento de 90% dos isolados clínicos testados - CIM90 - do voriconazol e do posaconazol: 0,5 μg/ml e CIM90 ravuconazol: 4,0 μg/ml) e a *Aspergillus fumigatus* (CIM90 posaconazol: 0,12 μg/ml e CIM90 voriconazol e ravuconazol: 0,5 μg/ml). (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.2.1 Voriconazol

Possui a estrutura semelhante à do fluconazol, porém apresenta um heterociclo pirimidina fluorado, em vez de um triazólico, e uma metila a mais. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Possui atividade contra *Cândida spp.* e também para *Aspergilus spp.,* testes *in vitro* elucidaram que o voriconazol apresenta atividade variável contra *Scedosporium apiospermum* e *Fusarium spp.,* inclusive *Fusarium solani.* (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Os principais efeitos adversos relacionados a esse fármaco são distúrbios visuais transitórios, rash cutâneo e elevação na atividade das transaminases hepáticas. O voriconazol é indicado para o tratamento de aspergilose invasiva e infecções fúngicas sérias causadas por *Scedosporium apiospermum* e *Fusarium spp.* em pacientes que não respondem ou toleram outras terapias. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.2.2 Posaconazol

Possui estrutura semelhante à do itraconazol, apresentando 2 átomos de flúor no lugar dos 2 átomos de cloro deste, entre outras variantes. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Para diversas publicações, o posaconazol é ativo contra uma larga variedade de fungos, além dos já citados: *Cryptococcus spp., Blastomyces spp., Histoplasma spp., Coccidioides spp, Fusarium spp.* (em ratos) e *Feohifomyces spp.* (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Um pró-fármaco do posaconazol hidrossolúvel foi desenvolvido, o SCH-59884, e é um candidato promissor para a administração IV. Este pró-fármaco não possui atividade *in vitro,* mas *in vivo* é desfosforilado, originando o éster posaconazol 4-hidroxibutirato, ativo, que, é hidrolisado, originando o posaconazol (NORMIER et al., 1999; LOENBERG et al., 1999).

5.5.2.3 Ravuconazol

Apresenta estrutura semelhante à do fluconazol, porém com um grupamento 4-tiazolil benzonitrilaem vez do anel triazólico do fluconazol. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Possui espectro de ação semelhante ao do voriconazol e do posaconazol. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.3 Fármacos que interferem na parede celular dos fungos

A parede celular dos fungos apresenta funções essenciais para o desenvolvimento deles: possui proteção física contra demais microrganismos ou contra os fagócitos do hospedeiro, mantém o equilíbrio osmótico da célula, regula a forma da célula e também medeia a comunicação entre as células fúngicas e as reações enzimáticas. A partir daí e do fato de os componentes da parede celular de vários fungos patogênicos não estarem presentes nas células mamíferas, a parede celular dos fungos torna-se um alvo para o desenvolvimento de antifúngicos com novo mecanismo de ação e pouca toxicidade para os humanos. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A parede celular dos fungos é constituída de uma camada externa de manoproteínas e uma camada interna composta por β-1,3-glicano/quitina, com algumas manoproteínas entreleçadas. O β-1,3-glicano é responsável pela integridade estrutural da parede celular do fungo, enquanto que ligações entre o β-1,3-glicano e a quitina apresentam rigidez adicional à estrutura. Assim, as manoproteínas, o β-1,3-glicano e a quitina da parede celular servem como alvo para estes fármacos com novo mecanismo de ação. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.3.1 Candinas

É uma classe de antifúngicos semissintéticos derivados de antibióticos hexapeptídeos cíclicos acilados descobertos na década de 1970. Estas substâncias têm capacidade de inibirem a enzima β-1,3-glicano sintase, o que resulta na interrupção da formação da parede celular. A cilofungina foi a primeira candina a alcançar a fase II de ensaios clínicos, por sua atividade contra espécies de *Candida*. Após isso, seu desenvolvimento foi interrompido em função da nefrotoxicidade e da acidose metabólica relacionadas ao veículo polietilenoglicol contido na preparação para injeção intravenosa. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Outra candina, a caspofungina, tem sido estudada em humanos e é o primeiro componente desta classe a receber aprovação comercial do FDA. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

As candinas são naturalmente inibidores não competitivos da enzima β-1,3-glicano sintase, que possui ação catalisadora da polimeralização da glicose-uridina-difosfato (UDP-glicose) em β-1,3-glicano. Quando a síntese deste polímero é inibida, causa o extravasamento de componentes da célula, como resposta à alta pressão osmótica exercida sobre a membrana enfraquecida. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Há duas formas da subunidade catalítica da enzima: uma é ativa quando o fungo está na fase vegetativa (FKS1) e a outra é ativa quando o fungo se encontra na fase reprodutiva (FKS2). As candinas possuem ação sobre as duas formas da enzima. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A caspofungina é um derivado semissintético hidrossolúvel a pneumocandina B0, um produto isolado da fermentação de fungos *Glarea lozoyensis.* A substituição de um resíduo de glutamina hidroxilado por um de ornitina hidroxilado e a troca de uma hidroxila pelo grupamento 1,2-diaminoetil chegaram a um composto mais ativo, com espectro de ação mais amplo e maior hidrossolubilidade que o antibiótico natural, a caspofungina. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A caspofungina apresenta atividade *in vitro* contra uma ampla diversidade de leveduras, fungos filamentosos e dimórficos clinicamente importantes, inclusive *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* As espécies de *Aspergillus* geralmente apresentam CIM mais altas do que as de *Candida,* mostrando menor suscetibilidade à caspofungina. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Geralmente, quando há combinação de caspofungina com outros agentes antifúngicos, causa sinergismo ou efeito aditivo contra diversos fungos de importância clínica, tanto *in vitro* quanto *in vivo.* O fato se dá, provavelmente, pelo inovador mecanismo de ação que as candinas apresentam. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Os efeitos adversos mais usualmente gerados pela caspofungina são: febre, reações relacionadas à infusão intravenosa, dor de cabeça, náusea, aumento na atividade das transaminases hepáticas e reações alérgicas. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Ela está indicada para o tratamento de aspergilose invasiva em pacientes que falham com outras terapias ou não podem suportá-las. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A anidulafungina é derivada do antibiótico gerado pelo microrganismo *Aspergillus nidulans,* equinocandina B, que apresenta cadeia lateral substituída por outra de origem sintética. A alteração estrutural trouxe elevação na atividade antifúngica, além de diminuição no potencial hemolítico para o composto semissintético. Estudos recentes elucidaram que o fármaco apresenta atividade contra *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* Este novo medicamento também demonstrou ser efetivo em modelos animais de candidíase esofágica e aspergilose resistentes ao fluconazol e ao itraconazol, respectivamente. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A micafungina tem origem no antibiótico FR901379, gerado pelo microrganismo *Coleophoma empedri,* que possui a cadeia lateral substituída por outra de origem sintética. Assim como no caso da anidulafungina, a alteração estrutural trouxe atividade antifúngica aumentada, além de diminuição no potencial hemolítico para o composto semissintético. Tem atividade contra *Candida spp.* e *Aspergilus spp. in vitro.* Em modelos animais, o FK-463 também mostrou ser eficaz. O composto exibiu farmacocinética favorável e foi bem tolerado quando administrado em dose única em voluntários sadios em fase I de testes clínicos. Em fase II, quando aplicado em população com SIDA, o antifúngico foi ativo para melhorar ou eliminar os sinais clínicos e sintomas da candidíase esofágica. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.4 Fármacos que interferem na síntese proteica

As células dos fungos e as dos humanos necessitam de duas proteínas – o fator de alongação 1 (EF1) e o fator de alongação 2 (EF2) – para a translocação do ribossomo ao longo da cadeia polipeptídica na alongação da mesma durante a síntese proteica. Uma classe de compostos inibidores seletivos da EF2, derivada do produto natural sordarino, um diterpeno glicosídico tetracíclico, tem apresentado atividade antifúngica *in vitro* contra várias espécies de fungos patogênicos, inclusive *Candida spp., Cryptococcus neoformans* e *Pneumocystis carinii.* Os derivados do sordarino têm demonstrado atividade contra infecções sistêmicas de *Candida albicans,* inclusive fluconazol e itraconazol resistentes, em ratos. As propriedades toxicológicas destes compostos foram observadas em estudos pré-clínicos *in vivo* e i*n vitro.* Ainda não foi encontrada nenhuma evidência de genotoxicidade no teste de Ames ou de clastogenicidade em cultura de linfócitos humanos, além de serem bem tolerados por cães e ratos. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A N-miristoiltransferase é uma enzima que consegue transferir o miristoil, um ácido graxo saturado de 14 carbonos, da Coenzima A para a glicina N-terminal de várias proteínas G de células eucarióticas, durante a biossíntese das mesmas. Esta enzima exibe diversos substratos proteicos nos fungos e mamíferos, sendo, assim, um alvo para o desenvolvimento de antifúngicos com novo mecanismo de ação. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

A N-miristoil-transferase demonstrou ser fundamental para o desenvolvimento de fungos,inclusive fungos patogênicos importantes como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans.* Uma nova série destes fármacos ácido-resistentes foi desenvolvida a partir do éter benzofuranilmetilarílico, possuidor de bom perfil farmacocinético, mas instável em fluido gástrico artificial. Entre os fármacos desenvolvidos, o derivado piridínico e o derivado benzoimidazólico apresentaram grande atividade contra *Candida albicans* em ratos, mas o perfil farmacocinético dele não apresentou melhorias e o tempo de meia-vida demonstrou-se inferior quando comparado com o composto de origem. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

O PDL-118 é um ciclopentano β-aminoácido que possui atividade por via oral, fungistático. Passa para o interior das células por transporte ativo e atua através da inibição da enzima isoleucil-tRNA sintetase, inibindo, dessa maneira, a síntese proteica. Em camundongos e ratos infectados com *Candida albicans,* alcançou 100% de cura e foi efetivo contra cepas fluconazol-resistentes. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.5.5 Fármacos com mecanismos de ação diversos

Considerando os vários mecanismos de resistência fúngica aos fármacos antifúngicos, a diminuição da concentração intracelular deles realizada por transportadores de efluxo é o principal. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Apareceram no ano 2000, os primeiros inibidores destes transportadores para as espécies *C. albicans* e *C. glabrata.* Tais agentes não apresentam atividade antifúngica e se caracterizam por elevar a suscetibilidade dos fungos por agentes antifúngicos conhecidamente substratos destes transportadores (azóis, terbinafina). Um representante natural desta classe, a milbemicina α-9 (MC-510,027), mostrou diminuir drasticamente a CIM90 de uma ampla variedade de espécies de Cândida. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Outro representante, o MC-005,172, foi utilizado em ensaio farmacodinâmico para se testar o potencial destes agentes em elevar a atividade do fluconazol *in vivo.* Este agente apresentou capacidade de diminuir a CIM do fluconazol de 128 para 5 mg/Ml. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Os compostos ADN-alvo são moléculas polieterocíclicas catiônicas que têm ligação com o ADN. O primeiro representante da classe a ser descoberto, o GL-047296, apresentou largo espectro de ação contra fungos e ação fungicida contra espécies de *Candida, Cryptococcus neoformans,* certas espécies de *Aspergillus* e *Fusarium*, entre outras espécies endêmicas. A otimização da estrutura levou ao composto GL-663142, que mostrou ser mais ativo contra espécies de *Candida* e *Aspergillus flavus.* Este composto exibiu atividade sinérgica com o fluconazol contra isolados de *C. albicans* fluconazol-resistentes. Em ratos com candidíase sistêmica, o GL-663142 apresentou-se capaz de prolongar a sobrevida, quando administrado na concentração de 30 mg/kg, por 10 dias, e apresentou tempo de meia-vida de 136 min. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Topoisomerases são enzimas que têm capacidade de aliviar a tensão gerada no ADN durante os processos de replicação, transcrição, recombinação e reparo do ADN. Há topoisomerases dos tipos I e II: a topoisomerase I introduz um corte em apenas uma das duas fitas do ADN, enquanto que a topoisomerase II gera um corte em ambas as fitas. Os cortes gerados pelas enzimas são estabilizados por proteínas de ligação ao ADN. Tais enzimas já são alvos de vários medicamentos antineoplásicos, como o etoposídeo e a campotecina, e também são alvos para medicamentos antifúngicos. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

Para que antifúngicos com alvo nestas enzimas provoquem efeitos colaterais pequenos para os humanos, é fundamental que tenham ação seletiva sobre as células fúngicas. Estudos já demonstraram que existem diferenças entre as repostas da topoisomerase I de *Candida albicans* e da humana para a campotecina e para o aminocatecol A-3253. Também há diferenças entre a resposta desta enzima de *Pneumocystis carinii* e dos humanos para diversos bis-benzimidazóis dicatiônicos. Em outro estudo, 4 compostos foram comparados quanto à capacidade de inibir a topoisomerase I de humanos e de *C. albicans* e o ácido 5-hidróxi-1H-indol-3-acético, a quinizarina e o ácido 7-amino-4-hidróxi-2-naftalenosulfônico apresentaram ter ação seletiva sobre a topoisomerase I dos fungos. (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004)

5.6 Fármacos que afetam a pigmentação

Alguns fármacos são utilizados para diminuir a hiperpigmentação da pele. Alguns exemplos são: a hidroquinona, a monobenzona (benoquina, o éter monobenzil da hidroquinona) e o mequinol (éter monometril da hirdroquinona). A hidroquinona tópica e o mequinol geralmente clareiam a pele temporariamente, enquanto que a monobenzona gera despigmentação irreversível. (KATZUNG, 2010, p. 907)

O mecanismo de ação desses compostos envolve a inibição da enzima tirosinase, causando interferência na biossíntese da melanina. E mais, a monobenzona é considerada tóxica para os melanócitos, causando despigmentação permanente. Acontece certa absorção percutânea desses compostos, pois a monobenzona gera hipopigmentação em áreas localizadas fora da de aplicação. Tanto a hidroquinona quanto a monobenzona podem provocar irritação local. Assim, também pode haver sensibilização alérgica a esses compostos. Quando combinados na prescrição hidroquinona, acetonido de fluoquinolona, e o ácido retinoico, e também o mequinol e o ácido retinoico há melhora na efetividade em comparação com seus componentes individuais. (KATZUNG, 2010, p. 907)

Outros fármacos, como trioxsaleno e o metoxaleno, são considerados psoralenos e assim são utilizados para repigmentação das máculas despigmentadas do vitiligo. Recentemente houve o desenvolvimento de lâmpadas fluorescentes ultravioletas de onda longa de alta intensidade; assim, a fotoquimioterapia com metoxsaleno oral para psoríase e com trioxsaleno oral para vitiligo esteve sob investigação. (KATZUNG, 2010, p. 907)

O psoralenos devem ser fotoativos por luz ultravioleta de comprimento de onda longa na faixa de 320 a 400 nm (UVA) para causar efeito benéfico. Os psoralenos se intercalam com o DNA e, somando a irradiação UVA subsequente, aductos de ciclobutano são assim gerados com bases de pirimidina. Tanto aductos monofuncionais quanto os bifuncionais são formados, considerando que os últimos geram ligações cruzadas nos interfilamentos. Esses fotoprodutos de DNA inibem a síntese de DNA. Os efeitos a longo prazo da fotoquimioterapia com psoralenos devem ser considerados: cataratas e câncer de pele. (KATZUNG, 2010, p. 907)

5.7 Ácido Retinoico e Peróxido de Benzoíla

O acido retinoico, também chamado de tretinoína ou ácido todo transretinoico, consiste na forma ativa ácida da vitamina A. É utilizado para tratamento tópico efetivo da acne vulgar. Diversos análogos da vitamina A, como, o ácido 13-cis -retinoico (isotretinoína), também demonstraram ser efetivos em diversas doenças dermatológicas quando administrados via oral. O álcool da vitamina A é a forma fisiológica da vitamina A. O agente terapêutico tópico, o ácido retinoico, é formado pela oxidação do grupo álcool, com todas as quatro ligações duplas da cadeia lateral na configuração trans. (KATZUNG, 2010, p. 907)

O ácido retinoico se apresenta insolúvel em água, mas solúvel em diversos solventes orgânicos. É suscetível à oxidação, particularmente quando exposto à luz e à formação de éster. O ácido retinoico aplicado topicamente é principalmente na epiderme, com valores menores que 10% de absorção na circulação. As pequenas quantidades de ácido retinoico absorvidas pela aplicação tópica são metabolizadas pelo fígado e excretadas na bile e na urina. (KATZUNG, 2010, p. 908)

O ácido retinoico provoca diversos efeitos nos tecidos epiteliais. Ele estabiliza os lisossomos, eleva a atividade do ácido ribonucleico polimerase, aumenta a prostaglandina E2, os níveis de cAMP e GMPc e eleva a incorporação da timidina ao DNA. Na acne, sua ação é relacionada a uma redução da coesão entre as células epidérmicas e à elevação da renovação da coesão entre as células epidérmicas. Assim, acredita-se que isto resulte na expulsão dos comedões abertos e na transformação de comedões fechados em abertos. (KATZUNG, 2010, p. 908)

Quando o ácido retinoico tópico é aplicado em uma concentração suficiente para induzir um leve eritrema com descamação branda, inicialmente, a concentração ou a frequência da aplicação podem ser diminuídas se causar excesso de irritação. O ácido retinoico tópico precisa ser aplicado apenas na pele seca, e com muito cuidado para evitar o contato com os cantos do nariz, olhos, boca e membranas mucosas. Durante as primeiras semanas de tratamento (4-6 semanas), os comedões que não estavam evidentes podem aparecer e dar a sensação de que a acne se agravou com o uso do ácido retinoico. Assim, com o decorrer da terapia, as lesões desaparecem, e em 8 a 12 semanas encontra-se a melhora ótima. Há a formulação de liberação programada de tretinoina que contém microsferas distribuídas e que pode ser menos irritante para pacientes sensíveis a esse fármacos. (KATZUNG, 2010, p. 908)

Os efeitos da tretinoína na ceratinização e descamação ofertam benefícios para os pacientes com pele lesionadas geradas pela luz. O uso prolongado da tretinoína promove a síntese dérmica de colágeno, com formação de novos vasos sanguíneos e espessamento da epiderme, que ajuda na diminuição das linhas finas e das rugas. A mistura usada para essa finalidade é o creme a 0,05%. (KATZUNG, 2010, p. 908)

Os efeitos adversos mais encontrados com o uso do ácido retinoico tópico são eritrema e ressecamento que são causados nas primeiras semanas de uso, porém com expectativa de que, com o uso contínuo da terapia, isso se resolva. Alguns estudos com animais sugerem que este fármaco pode elevar o potencial tumorigênico da radiação ultravioleta. Assim, durante esse tratamento é recomendado aos pacientes que utilizem protetor solar e evitem exposição ao sol. A dermatite de contato alérgica com o uso do ácido retinoico é rara. (KATZUNG, 2010, p. 908)

CONEXÃO

Acesse ao link abaixo para observar o passo a passo de um paciente em uso de ácido retinóico a uma semana:

- Passo a passo de uma semana usando o Acido Retinoico
  https://www.youtube.com/watch?v=GxPaooM_tZM

O peróxido de benzoíla é um agente tópico efetivo no tratamento da acne vulgar. Ele age penetrando o estrato córneo ou aberturas foliculares sem modificação e é convertido metabolicamente em ácido benzoico dentro da epiderme e da derme. Menos de 5% de uma dose aplicada são absorvidos da pele dentro do período de 8 horas. Há postulado de que o mecanismo de ação do peróxido de benzoíla na acne esteja relacionado com sua atividade antimicrobiana contra *P. acnes* e seus efeitos de descamação e comedolíticos. (KATZUNG, 2010, p. 908)

Para diminuir a probabilidade de irritação, a aplicação deve se limitar a uma concentração considerada baixa de 2,5% 1 vez ao dia na primeira semana da terapia e elevada tanto em frequência quando em potência se apresentar boa tolerância. As formulações de combinação fixa de peróxido de benzoíla a 5% com eritromicina base a 3% ou clindamicina a 1% se mostraram mais efetivas do que apenas os agentes isoladamente. (KATZUNG, 2010, p. 908)

O peróxido de benzoíla é um sensibilizador de contato potente em estudos experimentais, e esse efeito adverso pode acontecer em até 1% dos pacientes com acne. Todo cuidado deve ser tomado para evitar o contato com olhos e membranas no momento da aplicação deste fármaco. O peróxido de benzoíla é um oxidante e, raramente, pode clarear pelos e tecidos coloridos. (KATZUNG, 2010, p. 908)

REFLEXÃO

Assim como refletimos na unidade IV, em que falamos do abuso de anestésicos, aqui nesta unidade quero chamar a atenção para os produtos cosméticos. Eles devem ser prescritos com cautela para pacientes que realmente necessitem do uso dessas substâncias. Sendo considerados cosméticos, para alguns leigos, há uma certa despreocupação que essas substância possam causar danos, mas, como estudamos neste livro, vimos que não é tão simples assim.

E nós, enquanto profissionais da área da saúde, devemos ser a base e a muralha para que essas informações circulem corretamente e não cause danos, respectivamente.

LEITURA

DE ARRUDA, Lúcia HF et al. Estudo clínico, prospectivo, aberto, randomizado e comparativo para avaliar a segurança e a eficácia da luz azul versus peróxido de benzoíla 5% no tratamento da acne inflamatória graus II e III. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 84, n. 5, p. 463-468, 2009.

DE MORAES MARCHIORI, Luciana Lozza; DE ALMEIDA REGO FILHO, Eduardo. Queixa de vertigem e hipertensão arterial. Revista CEFAC, v. 9, n. 1, p. 116-121, 2007.

HINRICHSEN, Sylvia Lemos et al. Monitoramento do uso de medicamentos prescritos em uma unidade de terapia intensiva. Rev. enferm. UERJ, v. 17, n. 2, p. 159-164, 2009.

SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado; BAGATIN, Edileia. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral A 65-year experience treating acne, including 26 years with oral isotretinoin. An Bras Dermatol, v. 83, n. 4, p. 361-7, 2008.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Mariana Oliveira. **Abordagem terapêutica para o tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica.** NOV@: Revista Científica, v. 2, n. 2, p. 1-13, 2014.

BERGOLD, Ana Maria; GEORGIADIS, Sofia. **Novidades em fármacos antifúngicos:** uma revisão. Visão acadêmica, v. 5, n. 2, 2004.

DE ALVARENGA YOSHIDA, Ricardo; YOSHIDA, Winston Bonetti; DE ALMEIDA ROLLO, Hamilton. **Novos anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em cirurgias ortopédicas de grande porte**. Jornal Vascular Brasileiro, v. 10, n. 2, p. 145-153, 2011.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**, 10ª ed., Rio de Janeiro: Guabanara Koogan, 2010. 1046 p.

ROCHA, Ricardo Mourilhe et al. **Revigorando os digitálicos**. Revista da SOCERJ, v. 19, n. 3, p. 247-255, 2006.

ANOTAÇÕES



ISBN 978-85-5548-110-9