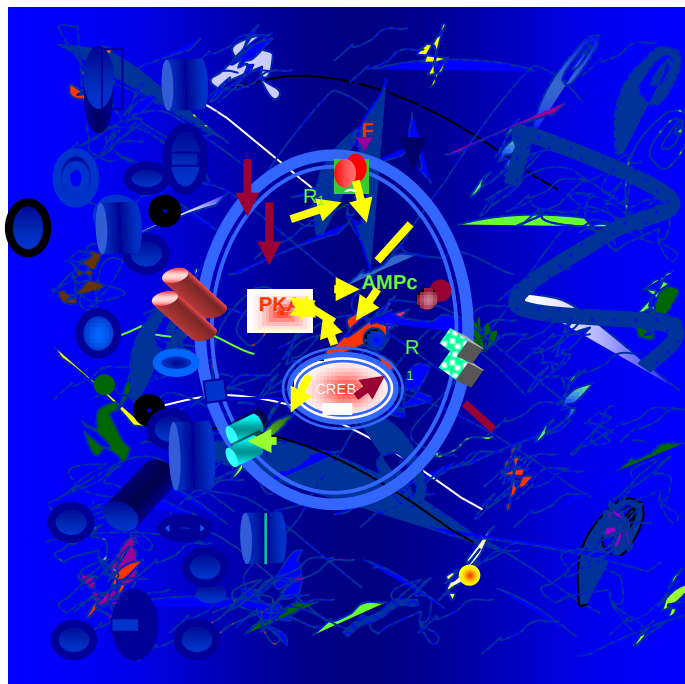


FARMACOLOGIA INTEGRADA

Uso Racional de Medicamentos

Volume I

Quinta Edição



Roberto DeLucia (Org.)

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

DeLucia, Roberto

D 366 Farmacologia Integrada : uso racional de medicamentos /

Roberto DeLucia (organizador) ; Cleopatra da Silva Planeta ; Marcia

Gallacci ; Maria Christina W. de Avellar (coautoras) ; Ricardo

Martins de Oliveira Filho (coautor). – São Paulo: Clube de Autores, 2014. – 2 v. : il.

Índice

1. Farmacologia 2. Terapêutica 3. Fármacos. 4. Medicamentos – Uso racional

I DeLucia, Roberto. II. Título

ROBERTO DELUCIA
(Organizador)

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Agradecimentos especiais

O organizador agradece ao elevado espírito de colaboração de Professores, Pesquisadores e Pós-Graduandos e pela inclusão de textos de alto conteúdo científico e ilustrações que são utilizadas na **Quinta Edição**.

UNESP: Cleopatra S. Planeta (**Coautora**), Marcia Gallacci (**Coautora**), Fabio C. Cruz, José F. Fracasso, Marcelo T. Marin, Ricardo L.N. Souza, Sandra Cordellini, Wilma P. B. Ramos.

UNIFESP: Maria Christina W. Avellar (**Coautora**), Catarina S. Porto, Erica R. Siu, Erick J. R. Silva, Fabiana Yasuhara e Maria de Fátima M. Lazarani.

USP: Ricardo M. Oliveira-Filho (**Coautor**), Angelo Carpinelli, Alexandre. Denadai-Souza, Carlota de O. R. Yagui, Carolina D. Munhoz, Clarice Gorenstein, Cristoforo Scavone, Douglas A Zago, Dirce Akamine, Elisa M. Kawamoto, Elizabeth I. Ferreira, Gustavo H.G. Trossini, Inês A. Buscariolo, Lia S. Sudo-Hayashi, Lucília Lepsch, Marcelo N. Muscará, Maria Tereza A. Silva, Michel Kfoury Filho, Pedro F. Lara, Rosana Camarini, Rui Curi, Silvia Regina C.J. Santos, Soraia K. Costa, Sonia Gil, Tânia Marcourakis e Walkyria Sigler.

UEM-PR: Arnaldo Zubioli, Mirian H. Takahashi, Roberto B. Bazotte, Roberto K. N. Cuman, Wilson Eik Filho.

UFF: Ciro A. Pregnotatto; **UFPE:** Cilene R.R. Ramos; **UFSCar:** Azair L.M. Canto; **UFMABC:** C.C. Carpinelli e **Instituto Butantan;** Marilene Demasi, Valquíria A.C. Dorce; Yara Cury.

Nossa gratidão, em especial ao apoio financeiro das instituições: FAPESP, CNPq, CAPES e FINEP para desenvolvimento de pesquisa nas Universidades e Institutos.

Gostaria ,no ensejo, de registrar o empenho e o entusiasmo do Pessoal da **Biblioteca do Instituto de Ciências Biomédicas da USP**.

Ao Leitor

A quinta edição de **Farmacologia Integrada** é motivo de júbilo para todos os Autores & Colaboradores que se dedicaram com muito empenho na elaboração do livro nas últimas três décadas.

A obra é apresentada em dois volumes com design ultramoderno que possibilita a edição em novos formatos: digital (**e-book**) e a tradicional impressão em papel.

A atual **edição** amplamente atualizada prioriza os mecanismos de ação de fármacos em bases moleculares relacionados com a **Farmacodinâmica** e a **Farmacocinética**. É dado destaque especial a **Farmacoterapêutica**, no tocante as propriedades farmacológicas, doses recomendadas, as indicações e contraindicações, bem como as interações medicamentosas relevantes, priorizando o uso racional de medicamentos. Ademais, a discussão de aspectos relevantes biológicos, moleculares e fisiopatológicos se faz em necessária para compreensão dos conhecimentos farmacológicos.

Em cursos de graduação e pós-graduação, sempre reiteramos os quatro principais objetivos que norteiam a nossa atividade docente: 1) expor as bases farmacológicas para o uso racional de fármacos; 2) despertar a consciência de que todo profissional de saúde pode atuar na assistência e atenção farmacêutica da população, ou seja, facilitar a adesão (concordância) ao tratamento medicamentoso e estar atento para surpreender o mau uso ou o abuso de medicamentos; 3) estar alerta para o importante aspecto das interações medicamentosas; 4) despertar vocações para a docência e a pesquisa.

Os Autores e Colaboradores sentir-se-ão recompensados se estes princípios puderem ser percebidos ao longo do texto e a luta permanente contra as cópias mal traduzidas de livros estrangeiros no universo editorial.

Os Autores agradecem ao elevado espírito de colaboração de mais de 50 Amigos & Colegas em 66 capítulos e pelo texto de elevado conteúdo científico, mas simples e objetivo para o leitor.

Mais uma vez, nos declaramos, antecipadamente, honrados e agradecidos a todo leitores pela preferência e as críticas e sugestões oferecidas.

Autores & Colaboradores

FARMACOLOGIA INTEGRADA

Vol. I- Uso Racional de Medicamentos

O livro de texto eminentemente atual que aborda a um só tempo, aborda os princípios gerais da Farmacologia e suas as interrelações disciplinares, visando o uso racional de medicamentos. Para tanto, são selecionados temas que se compatibilizam com as necessidades curriculares de disciplinas dos cursos da área de Saúde & afins. Inicialmente, são estudados os fundamentos da Farmacodinâmica, Farmacocinética e Terapêutica e fatores modificadores. A seguir, são integrados os conhecimentos modernos da Farmacologia e Terapêutica, tais como, a) Sistema Nervoso Autônomo e da Junção Nervomuscular e Mediadores; b) Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (ver continuação Vol. II)

Vol. II- Uso Racional de Medicamentos

Na mesma sintonia fina apresentada no Volume I são estudados o uso racional de medicamentos, tais como, c) Autacoides e o Tratamento da Inflamação, d) Farmacologia de Aparelhos e Sistemas Orgânicos, e) Quimioterapia das Doenças Microbianas, Parasitárias e Neoplásicas, f) Farmacologia Endócrina e g) Terapêuticas Tópica e Sistêmica. Desta forma, procurou se construir um compêndio que abarcasse, na medida do possível, a mais ampla gama de medicamentos, visando desde os Estudantes, até aos Professores e os Profissionais de Saúde.

Sumário

Seção 1 - Princípios Gerais da Farmacologia

- 1.Noções Básicas da Farmacologia...13
- 2. Farmacodinâmica- Mecanismo de Ação...33
- 3. Farmacocinética Clínica & Controle Terapêutico...55
- 4. Farmacoterapêutica. Desenvolvimento de Fármacos...77

Secão 2 - Farmacocinética

- 5. Vias de administração de Fármaco...93
- 6. Absorção e Biodisponibilidade de Fármacos...103
- 7. Distribuição de Fármacos...111
- 8. Eliminação de Fármacos...119
- 9. Biotransformação de Fármacos...127
- 10. Eliminação Pré-Sistêmica de Fármacos...135

Seção 3. Farmacoterapêutica. Fatores Modificadores

11. Fatores modificadores da resposta terapêutica...143

12. Farmacogenética & Farmacogenômica...151

13. Cronofarmacologia & Cronoterapêutica...161

14. Interações Medicamentosas...169

15. Interações Fármacos-Nutrientes...179

4. Seção - Sistema Nervoso Autônomo, JNM e Mediadores

16. Introdução ao SNA...189

17. Fármacos Adrenérgicos & Antiadrenérgicos...211

18. Fármacos Colinérgicos & Anticolinérgicos...225

19. Farmacologia do Gânglio Autônomo...237

20. Farmacologia da Junção Neuromuscular...245

21 5-Hidroxitriptamina (Serotonina)...255

22. Óxido Nítrico...265

Seção 5 - Farmacologia do Sistema Nervoso Central

- 23. Introdução à Farmacologia do SNC...277**
- 24. Ansiolíticos & Hipnóticos...291**
- 25. Antidepressivos...307**
- 26. Antipsicóticos & Estabilizadores do Humor...319**
- 27. Antiepilépticos...333**
- 28. Fármacos usados no Tratamento de Doenças Neurodegenerativas...345**
- 29. Ciclo da Dependência e Abuso: Cocaína, Anfetamina e Cafeína...359**
- 30. Etanol Dependência e Abuso...375**
- 31. Tabagismo, Canabinoides, Inalantes, Alucinógenos...385**
- 32. Opioides...399**
- 33. Anestésico Gerais...419**
- 34. Anestésicos Locais...431**

SEÇÃO 1

PRINCÍPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA

Capítulo 1

Noções Básicas da Farmacologia

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta, Ricardo M. de Oliveira Filho

INTRODUÇÃO

A definição clássica da **Farmacologia** como ciência que estuda os **fármacos** surgiu da necessidade premente de análise e comprovação experimental da eficácia dos medicamentos. Como disciplina ponte incorporou o conhecimento de noções bioquímicas, fisiológicas, patológicas e mais recentemente da Biologia Molecular. A Farmacologia tomada como sinônimo de Farmacodinâmica foi pouco a pouco adquirindo foros de ciência única.

Objetivos. Como nova ciência, a Farmacologia tem como objetivo fundamental:

- A) A relação entre dose e efeito biológico;
- B) A localização do sítio de ação do fármaco
- C) O mecanismo de ação de fármaco
- D) A relação entre estrutura química e atividade biológica
- E) A absorção, distribuição, biotransformação e excreção de um fármaco.

*Neste contexto, a **Farmacodinâmica** tem como objetivo fundamental o estudo dos efeitos bioquímicos, comportamentais e fisiológicos dos fármacos e de seu mecanismo de ação (ver Capítulo 2). A **Farmacocinética** é a análise quantitativa dos processos de absorção e o destino dos fármacos no organismo por meio de modelos matemáticos (ver Capítulo 3). O uso de fármacos ou medicamentos no diagnóstico e na prevenção e tratamento de doenças é ocupado pela **Farmacoterapêutica** (ver Capítulo*

4). Ademais, os agentes tóxicos (**venenos, poluentes e pesticidas**) e as reações adversas de fármacos são estudados pela **Toxicologia**.

Tais estudos, obviamente fornecem subsídios para o **uso racional** ulterior desses **fármacos** com finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Histórico. A tradição galênica, com seu elaborado sistema de polifarmácia, preocupou-se com preparação de medicamentos e seus escritos tiveram preponderante influência na medicina europeia até o século XVI. Paracelsus (1493-1541) foi talvez o primeiro a rejeitar a tradição galênica e advogou a experimentação na procura de novos medicamentos. Ainda no século XVI, surge a primeira **Farmacopeia**, repositário de remédios utilizados na época.

No século XVII, Sydenham (1624-1689) enfatizou a importância da inspeção clínica e da observação na nosologia da doença. Entretanto o progresso na **Terapêutica** daquela época foi limitado, exceto pela introdução de banhos minerais e do extrato com quinina.

Até meados do século XIX assistiu-se a uma evolução lenta na terapêutica. No século XVIII, a digital foi empregada pela primeira vez por Withering (1741-1799) no tratamento de edemas, e Jenner (1749-1823) introduziu a inoculação para prevenção da varíola. No início do século XIX, a morfina foi obtida do ópio por Sertüener, em 1817, que começou a série de isolamentos de alcaloides como princípios ativos de plantas.

Contudo, a arte de curar era até esdrúxula e se limitava, na maioria dos casos, a combater sintomas. Bom exemplo de conduta terapêutica de médicos de nomeada, antes do advento da Farmacologia científica, se pode ler no diário da enfermidade terminal do Patriarca de nossa Independência, falecido em 1838. O tratamento instituído compreendia fricções cutâneas, unguentos e cataplasmas, limonadas purgativas, clisteres, poções eméticas, estimulantes, inclusive aplicações de sanguessugas. Não faltavam os indefectíveis calomelanos, o sulfato de quinino, as infusões de sene tartarizadas, de valeriana alcanforada, de pau-pereira, o cozimento de alteia e, repetidamente, água inglesa. Verdadeira **polifarmácia!** (Valle, 1978).

Essa conduta terapêutica gerou reações, como é o caso da **Homeopatia**, que, apesar de não ter as bases cientificamente comprovadas, sobreviveu até os dias de hoje.

Muitos dos erros de lógica que ocorriam durante aquele período persistiram na Era moderna. O **efeito placebo** era desconhecido naquele tempo e, indubitavelmente, muito dos inofensivos medicamentos foram associados a aperfeiçoamento, recebendo o rótulo da eficácia. Tais rótulos não críticos têm sido retidos de geração para geração e são aceitos primariamente por fé ou autoridade.

A ignorância da história natural da doença leva também a conclusões errôneas sobre as terapias (Melmon e Morelli, 1978). Voltaire (1694-1778) satirizou: “os médicos prescrevem medicamentos sobre os quais sabem pouco, para doenças das quais sabem muito menos, para o organismo humano, de que não sabem nada da eficácia”. O poeta, Carlos Drummond de Andrade, bacharel em Farmácia, ao defender a permanência da bula dos remédios, escreveu “ao contrário dos medicamentos, que não raro acrescentam outros males aos que carregamos no corpo” (Jornal do Brasil, 1976).

Pode-se afirmar que a moderna **Farmacoterapêutica** começa com Buchein, Magendie e seu discípulo Claude Bernard (1813-1879) que expôs suas ideias magistrais em “Introdução `a Medicina Experimental”.

Em síntese, é no fim do século XIX e início do século XX, surgem os primeiros medicamentos sintéticos e

mais recentemente com a Biotecnologia, novos fármacos ditos “inteligentes” que contribuíram para desenvolvimento científico da Farmacoterapêutica, conhecida também como Terapêutica medicamentosa.

Os fármacos para serem introduzidos na clínica são desenvolvidos por meio dos seguintes processos: acaso, triagem empírica, extração de princípios ativos de fontes naturais, modificação molecular de medicamentos conhecidos e planejamento racional, segundo Korolkova (1974). Tradicionalmente, os fármacos descobertos são constituídos de **moléculas orgânicas** pequenas ($MM < 500$ dalton). Enquanto que os fármacos de **grandes moléculas**, com exceção de alguns hormônios, foram obtidos pelo desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante a partir da década de 1980.

A partir da década de 90, o processo usual para obtenção de um fármaco de molécula pequena consistiu em testar uma coleção de substâncias químicas (“**biblioteca**”) na busca de compostos com propriedades farmacológicas desejadas.

*No passado, o **acaso** foi um processo importante de obtenção de fármacos novos ou indicações terapêuticas de fármacos conhecidos. A descoberta de alguns fármacos resultou de simples acidentes observados em laboratório ou na prática médica. Um exemplo típico foi a descoberta da ação antibacteriana da penicilina observada por Fleming em 1929, numa cultura de estafilococos contaminada por fungo do gênero *Penicillium*.*

*Muitos fármacos foram descobertos pelo processo de **triagem empírica**, que consistia em testar diversas substâncias químicas obtidas por extração de matérias-primas naturais ou por síntese química na tentativa de procurar uma determinada atividade farmacológica. Exemplos de agentes terapêuticos descobertos pela triagem empírica são os novos antibióticos originados de micro-organismos isolados do solo ou de plantas superiores.*

*A **modificação molecular** foi o processo muito utilizado, mas com a desvantagem de ser demorado e trabalhoso. Cada substância sintetizada exigia conhecimento especializado em Química Farmacêutica que resultava em baixa produtividade de um ou dois compostos por semana. O processo consistia na mudança da estrutura molecular do fármaco com atividade farmacológica bem conhecida, resultando compostos derivados com estrutura análoga ou homóloga ao fármaco protótipo. Ademais, a busca de fármacos novos por meio do **planejamento racional** foi possível pela utilização de progressos dos conhecimentos de várias ciências afins da Farmacologia. Os fármacos novos obtidos por meio deste processo alternativo estão intimamente relacionados ao substrato de uma determinada transformação bioquímica (p.ex., inibidores de uma enzima), como é o caso dos antimetabólitos na quimioterapia antiviral e antineoplásica.*

O processo atual para obtenção de fármacos novos de moléculas pequenas baseia-se na triagem de **bibliotecas** contendo centenas de milhares ou até milhões de novas substâncias químicas capazes de interagir com um sítio específico de ação de fármacos ou de produzir efeito biológico característico. As bibliotecas químicas são sintetizadas em laboratórios especializados que utilizam técnicas avançadas de Química Orgânica como a química combinatória que produzem coleções de milhares de compostos para serem testados em sítios de ação altamente específicos, como enzimas, proteínas de receptores ou células.

As triagens são automatizadas por meio de sistemas robóticos que podem produzir milhares de

amostras de compostos por semana. As transformações químicas são realizadas em placas de microtitulação, onde os reagentes e amostras a serem testadas são distribuídos por robôs. Os testes são simples e facilmente detectáveis, sendo usados computadores no armazenamento de dados resultantes que permitem identificar os potenciais de fármacos nestas triagens.

A metodologia do **DNA recombinante**, por meio da qual se utilizam micro-organismos ou mesmo células de mamíferos, geneticamente modificadas na obtenção de proteínas, possibilitou a produção em larga escala de hormônios (insulina, calcitonina e hormônio do crescimento). Mais recentemente, outras proteínas utilizadas em terapias foram produzidas como fatores de crescimento (p. ex., eritropoetina), citocinas e anticorpos monoclonais.

A **nanotecnologia** é um ramo emergente da ciência e engenharia, para obter produtos em dimensão de escala nanométrica (i.e. milionésima parte de um milímetro). No caso específico dos fármacos, visa obter nanoestruturas para maximizar a eficácia clínica como na quimioterapia antineoplásica.

Em resumo, este grande, para não dizer espetacular descobrimento de novos fármacos derivou e deriva da aplicação de conhecimentos científicos adquiridos através da Farmacologia, e de disciplinas afins. Portanto, a Farmacologia, melhor dito a Farmacodinâmica foi-se tornando fundamento da Terapêutica moderna nos últimos 70 anos do século XX (Valle, 1978) e nas primeiras décadas do século atual.

PRINCÍPIOS DA FARMACODINÂMICA

Quando se tenta explicar os mecanismos pelos quais os fármacos exercem sua influência sobre as funções fisiológicas e bioquímicas, pode-se considerar a sua ação sobre o organismo como um todo ou em bases mais restritas, considerar a sua ação ao nível celular ou mesmo em estruturas subcelulares. Entretanto, sendo que os fármacos e os tecidos vivos são constituídos de moléculas, a tendência atual da Farmacodinâmica é considerar ação de fármacos ao nível molecular.

Quando se inicia a interação entre as moléculas do fármaco e os sítios específicos de tecidos, ocorre uma série de eventos que levam a uma resposta biológica, os componentes celulares envolvidos são chamados ***receptores farmacológicos***.

Ligação fármaco-receptor. A interação entre fármaco e receptor é via-de-regra, reversível. Nesse caso, as ligações são intermoleculares e geralmente fracas e podem ser de natureza iônica, polar (ion-dipolo ou dipolo-dipolo), pontes de hidrogênio, forças de van der Waals e outras forças hidrofóbicas. As ligações covalentes são mais raras e, quando estão presentes, os fármacos promovem efeitos prolongados ou mesmo irreversíveis. Esses diversos tipos de ligação podem estar presentes em várias

partes das moléculas, levando à formação de um complexo entre fármaco e receptor mais ou menos estável e, como já foi dito, na maioria das vezes reversível.

A maior ou menor interação e consequentemente, o aparecimento do efeito, dependem de como os dois componentes se adaptam, ou seja, de como se “encaixam” um com o outro. Essa adaptação mútua deve ser tanto em relação à carga quanto em relação à distribuição de carga, isto é, deve haver certa *complementaridade* entre fármaco e receptor. Quanto maior a complementaridade, maior será a **afinidade** do fármaco pelo receptor.

A ligação fármaco-receptor é medida diretamente com substâncias radioativas marcadas (^3H , ^{125}I ou ^{14}C) nos ensaios de união fármaco-receptor (*binding*) ou nas técnicas de imagem como PET (*positron emission tomography; tomografia por emissão de pósitrons*) e SPECT (*single photon emission computerized tomography; tomografia computadorizada por emissão de fóton único*).

Natureza dos receptores. Com o isolamento do receptor colinérgico nicotínico em vários laboratórios, o receptor passou de entidade conceitual a uma realidade concreta. A sua natureza exata, entretanto, ainda não está firmemente estabelecida, sabendo-se de maneira geral que estão localizados em macromoléculas proteicas, constituindo unidades tridimensionais

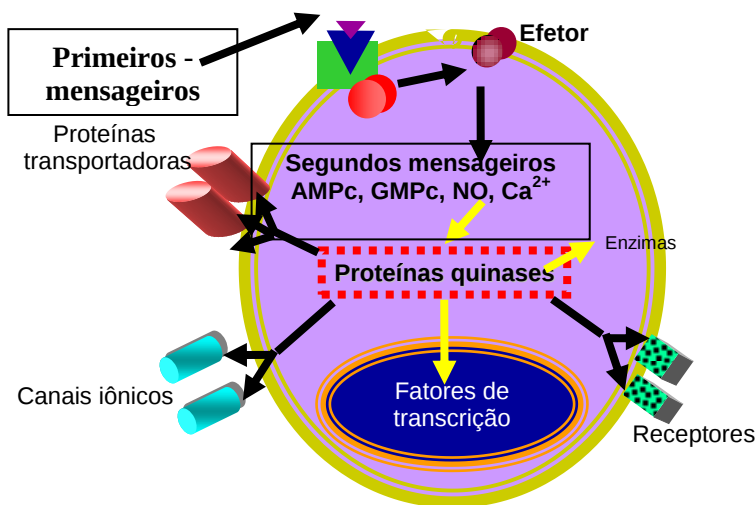


Fig. 1-1 Representação esquemática de receptores de membrana e da sinalização transmembrana.

Assim sendo, seus centros de atração são constituídos pelos mesmos grupamentos químicos que existem nas proteínas, e as forças que ligam as moléculas dos fármacos aos seus receptores são as mesmas forças intermoleculares que participam na ligação das enzimas aos seus substratos.

Em termos operacionais, o **receptor** é o componente macromolecular funcional do organismo com o qual o fármaco interage e modifica as funções fisiológicas, bioquímicas e comportamentais, que são denominadas de **efeitos** ou **repostas farmacológicas**.

A maioria dos fármacos interage com proteínas efetoras, sendo que parcela bastante razoável do efeito farmacológico decorre dessa interação inicial que se estabelece entre o fármaco e seu receptor. Dessa forma, a ação reguladora de um receptor funcionaria como unidade discriminadora capaz de identificar estruturas químicas responsáveis (**agonistas específicos**) ou não (**antagonistas específicos**) pela ação farmacológica, isto é, de fármacos considerados ou não **primeiros mensageiros**.

Uma vez captados os sinais extracelulares, estes são transmitidos ou transcritos sob forma de sinais (mensagens) intracelulares, através de segundos mensageiros ou moléculas de informação (**transdutores**); tais sinais culminam então na resposta final da célula.

Assim, existe um sistema de transferência de informação, que é o chamado **sistema de sinalização transmembrana**. (ver Capítulo 2). A Figura 1-1 mostra as várias etapas, bem como o fluxo de informações e a sequência de eventos que concorrem para a resposta após um ligante (primeiro mensageiro) haver se acoplado ao receptor da membrana.

PRINCÍPIOS DA FARMACOCINÉTICA

Os fenômenos farmacocinéticos como absorção, distribuição, excreção e biotransformação compreendem diversas passagens do fármaco através das membranas celulares e barreiras biológicas, onde o transporte de fármaco se processa em diferentes modos.

TRANSPORTE DE FÁRMACOS

O transporte de fármacos compreende o deslocamento de um fármaco de um compartimento para outro; ou de um ponto para outro, dentro de um mesmo compartimento; ou ainda o deslocamento de fármaco para fora do organismo. Nesse sentido, os processos de entrada e saída são controlados por transportadores que são proteínas da membrana codificadas por 6% dos genes do genoma humano.

Os transportadores de fármacos têm papel importante na biodisponibilidade e efetividade de fármacos (Esquema 1-1).

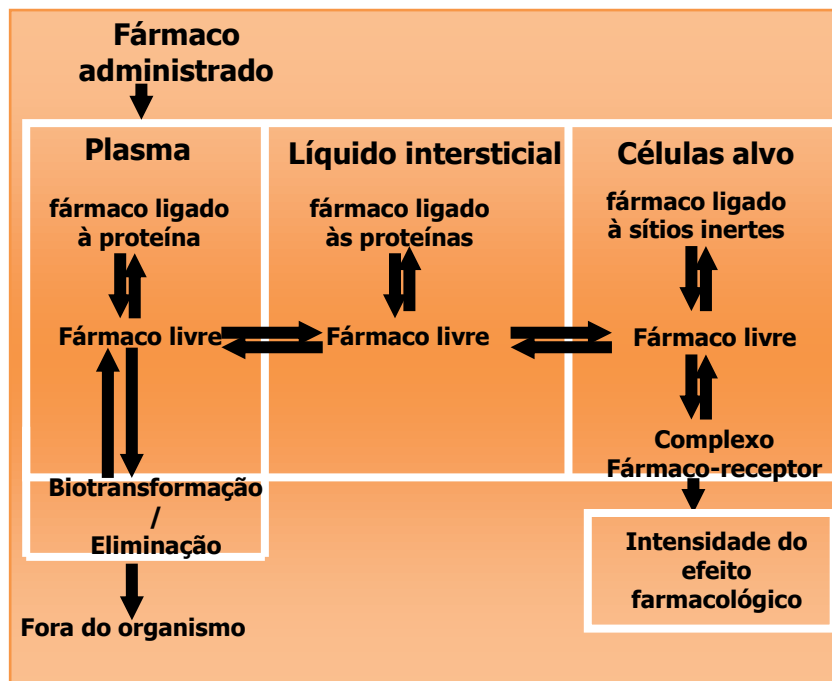
Assim, sob a denominação de transporte de fármacos no organismo, serão considerados:

- A) Transporte através das membranas celulares;
- B) Princípios que regem o movimento transmembrana de fármacos;
- C) Fatores correlacionados que modificam as características do transporte.

Os tipos de transportadores ou carregadores pertencem principalmente a duas superfamílias:

- 1) ABC (*ATP Binding Cassette*) e
- 2) SLC (*Solute carriers*).

A superfamília ABC possui 7 grupos de transportadores de acordo com a homologia (ABCA a ABCG) enquanto que superfamília SLC inclui 43 grupos (SLC1 a SLC43) com aproximadamente 300 transportadores. Os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos destes transportadores serão discutidos no transcorrer dos capítulos.



Esquema 1-1. Destino e a efetividade de um fármaco no organismo.

Importância da membrana celular

A organização da membrana plasmática celular, como atualmente é conhecida, representa uma série de desenvolvimentos que sucessivamente foram incorporados até que se pudesse chegar à concepção atual moderna (Fig.1-2).

Modelo do mosaico fluido (Singe; Nicolson, 1972). Este modelo foi introduzido para explicar os movimentos laterais dos componentes da membrana. Segundo esses autores, os lipídeos da membrana estariam organizados em bicamada com as cabeças polares dos fosfolipídeos voltadas para a superfície externa e interna da membrana. Intercaladas dentro dos lipídeos, há moléculas de colesterol e proteínas, algumas destas frouxamente adsorvidas à superfície, outras parcialmente imersas na matriz lipídica, e outras ainda estendendo-se pela espessura total da membrana. Nessa estrutura de membrana não se observa um intervalo longo de ordenamento intrínseco dos componentes. A membrana se encontra em estado de cristal líquido, daí advindo a denominação de “mosaico fluido”

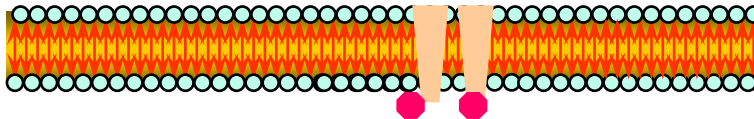


Fig. 1-2. Representação esquemática de membrana organizada em bicamada de lipídeos, intercalada de moléculas de proteínas e colesterol em posição diversa, formando um canal iônico.

Movimento transmembrana de fármacos

A passagem de fármacos através das membranas celulares se processa de diferentes modos. Os mecanismos envolvidos no transporte de fármacos são os seguintes: difusão passiva, facilitada e por troca; transporte ativo; difusão através de poros; endocitose e exocitose.

Difusão passiva. A difusão passiva é também chamada difusão simples e é processo através da qual, muitos fármacos atravessam a membrana celular.

A velocidade de transferência das moléculas segue os vetores físico-químicos, isto é, ela se relaciona com a magnitude dos gradientes de concentração e de potencial elétrico através da membrana. A agitação térmica molecular e a diferença de concentração entre os dois lados da membrana formam a força que move a substância.

Difusão facilitada. É um tipo de transporte mediado por carregador no qual o substrato se move a favor do gradiente de concentração.

A força motriz é a diferença de concentração entre os dois lados da membrana. Nesse processo, a velocidade de difusão é consideravelmente maior que na difusão simples.

Transporte ativo. O transporte ativo é o processo no qual a substância é movida através de carregadores contra gradiente de concentração, ou contra gradiente-elétrico, ou uma combinação de ambos (i.e., contra gradiente eletroquímico), com gasto energético.

Mais raro é o transporte realizado na ausência de gradiente de concentração. Esse tipo de transporte ocorre em diversos tecidos.

Difusão por troca. Conforme descrito por Ussing (1949), a difusão por troca é processo no qual o complexo carregador move o substrato de uma superfície da membrana para a outra oposta. E ao liberar o substrato, reage com outra molécula, a qual é então trazida à superfície original.

Difusão através de poros. Em algumas circunstâncias, verifica-se que moléculas hidrossolúveis atravessam a membrana lipoproteica, algumas de forma mais rápida que outras.

Nessa situação, a membrana parece funcionar como se fosse uma “peneira de poros muito finos”. Entre tais moléculas, cita-se a água, o metanol, a ureia.

Endocitose e exocitose. A **endocitose** é processo pelo qual partículas sólidas ou líquidas entram em contato com a membrana celular, a qual se invagina e se estrangula em seguida, para largar o material englobado dentro de um vacúolo de membrana no interior da célula, restituindo-se a fração de membrana celular utilizada.

Os processos endocíticos podem ser dois:

1. Fagocitose;
2. Pinocitose.

Essencialmente, os processos diferem no sentido de que a **fagocitose** ocorre frente a partículas sólidas e por isso se chama “comer celular”, enquanto a **pinocitose** ocorre com partículas em solução e por isso é conhecida como o “beber celular”.

A **exocitose** é processo pelo qual a membrana que envolve um vacúolo (ou grânulo de secreção) se funde com a membrana plasmática. Nesse ponto, ocorre a cisão das membranas, descarregando o conteúdo vacuolar (ou granular) para o exterior, reconstituindo-se em seguida a membrana celular nesse ponto. Esse processo é conhecido também como emiocitose, pinocitose inversa ou “vômito celular”.

O processo de exocitose é importante na secreção de histamina pelos mastócitos, de acetilcolina ao nível de junção neuromuscular, de noradrenalina no axônio adrenérgico entre outros.

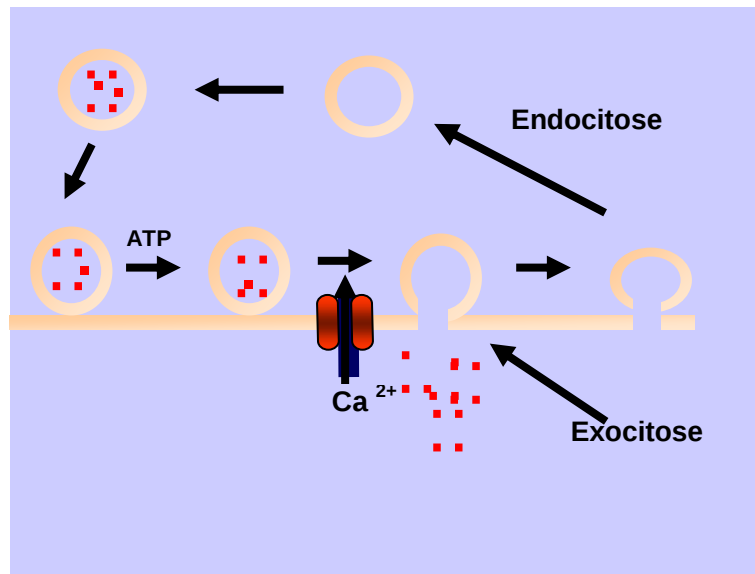


Fig. 1-3. Representação esquemática da endocitose e exocitose.

Fatores modificadores do transporte

Importância do pH. A concentração hidrogeniônica – geralmente dada em unidades de pH – é um índice fundamental no estudo do transporte, da distribuição, da excreção, das interações e reações adversas de fármacos.

Também a *isoidria*, isto é, a constância do pH para os líquidos orgânicos, passa a ser de máxima importância no estudo dos processos envolvidos na farmacocinética.

A concentração de íons H^+ é variável nos diversos compartimentos, determinando, portanto, transformações químicas de natureza ácida (p. ex., suco gástrico) ou alcalina (p. ex., osteoblasto).

É preciso considerar ainda que certos líquidos apresentem ampla faixa de variação, como a urina,

enquanto em outras áreas há estabilidade considerável, como no líquido extracelular (Quadro 1-1).

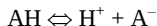
Quadro 1-1. Variação do pH normal no sítio de absorção		
	Compartimento	pH
	Sangue	7,36 a 7,45
	Saliva	6,20 a 7,20
	Suco gástrico	1,20 a 3,00
	Suco pancreático	7,40 a 8,30
Líquidos	Suco duodenal	6,50 a 7,60*
	Suco jejuno-íleo	7,50 a 8,00
	Suco intestinal (cólon)	7,90 a 8,00
	Urina	4,50 a 8,00
	Bile	6,20 a 8,50
Células	Eritrócitos	7,28
	Trombócitos	7,00
	Célula muscular esquelética	6,90
	Placa dentária	5,50
	Célula prostática	4,50
	Osteoblasto	8,50
Secreções	Vaginal	3,40 a 4,20
	Uretral	5,00 a 7,00
	Conjuntival	7,30 a 8,00

Importância do pKa. Em alguns tipos de transporte é importante considerar que os fármacos podem comportar-se como eletrólitos fracos, ou seja, dissociam-se em solução segundo o pH do meio.

Segundo Brønsted, os ácidos são caracterizados como doadores de prótons e as bases como receptores de prótons.

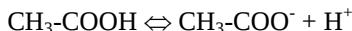
Assim, um ácido fraco (AH) em solução aquosa fornece apenas uma parcela de seu contingente de prótons

(H^+), liberando a base (A^-). Essa dissociação, é portanto incompleta e pode ser expressa da seguinte forma:

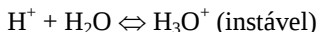


onde AH é o ácido e A^- , a base conjugada.

É o que acontece com ácidos orgânicos, que são eletrólitos fracos:



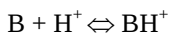
Os prótons liberados não permanecem livres, mas ligam-se à água, que é a molécula receptora, formando íons hidrônio:



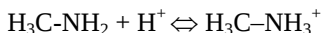
Assim, se considerarmos determinado fármaco como ácido fraco, em solução aquosa parte dele estará na forma ionizada (base conjugada) e parte em forma não-dissociada (forma molecular), que é o ácido.

*É de interesse lembrar que o pH duodenal pode chegar a assumir valores francamente ácidos (5,50) junto à bordadura em escova das células do duodeno (ver texto).

Analogamente, de acordo com Brönsted, para as bases, teremos:



onde B é a base e BH^+ , o ácido conjugado. Os eletrólitos fracos representados pelas aminas fornecem um exemplo:



sendo que o H^+ provém da reação de dissociação da água.

Assim, para os fármacos considerados bases fracas, em solução aquosa, parte deles estará na forma ionizada (ácido conjugado) e parte em forma molecular, que é a base.

Para qualquer eletrólito fraco considerado, é de sumo interesse a observação de que a fração ionizada constitui a fração hidrossolúvel do fármaco, enquanto a não-ionizada é a fração lipossolúvel.

A primeira é responsável pela difusão através de meios aquosos (plasma, líquido intersticial, meio

intracelular etc) e a segunda, pela difusão através de meios lipídicos (gorduras, membrana celular etc).

Disso se depreende a importância do grau de ionização de uma substância (isto é, de quanto se apresenta em forma molecular e ionizada em determinado pH) para o reconhecimento de seu perfil farmacocinético (absorção, distribuição, eliminação etc).

A equação de Henderson-Hasselbach é o meio mais conveniente de expressar a relação entre a concentração de formas ionizada e molecular para dada substância em função do pH.

Tomando a fórmula geral de um ácido fraco (HA), em meio aquoso haverá dissociação de acordo com a lei da ação das massas. A constante de dissociação deste ácido (K_a) pode ser representada da seguinte forma:

$$\text{onde } K_a [\text{HA}] = [\text{H}^+] [\text{A}^-]$$

e, rearranjando,

Resolvendo logaritmicamente,

Expressando o logaritmo negativo ($-\log$) pela letra “p”, assumirá a forma.

Da mesma forma, para uma base fraca, partiríamos da equação e chegaríamos à seguinte expressão:

As equações 1 e 2 são as clássicas equações que relacionam as quantidades de formas molecular e ionizada de determinada substância de acordo com o pH do meio.

Mais simplificada, pode-se escrevê-las da seguinte maneira:

Para ácidos fracos

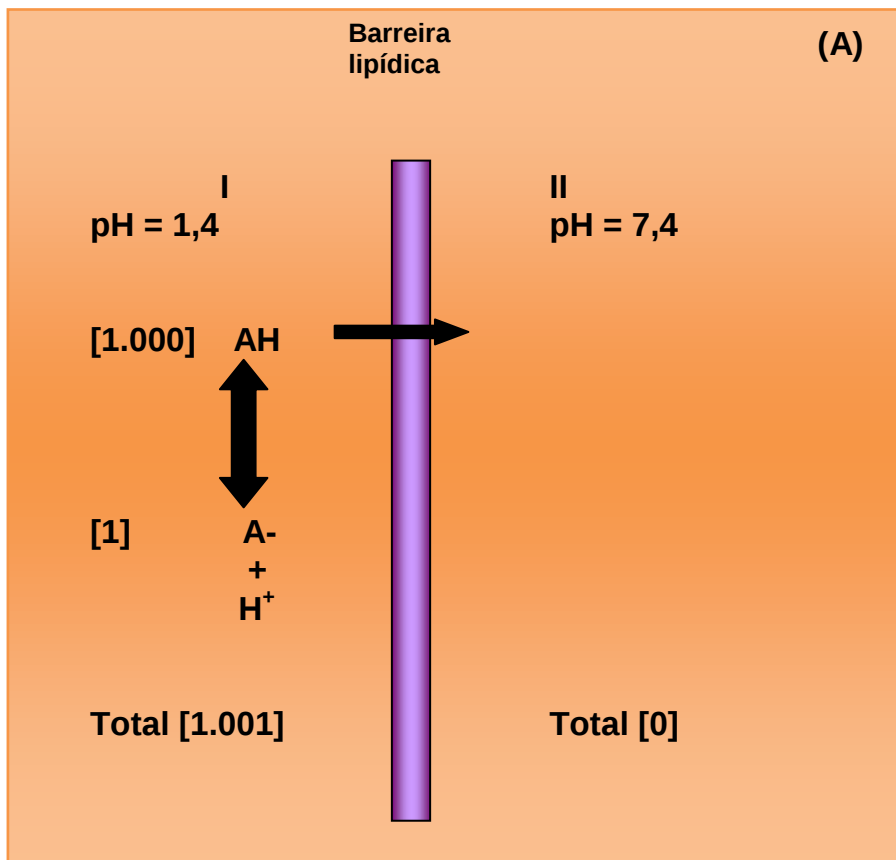
$$(3) \text{ pH} - \text{p}K_a = \log [\text{íons}] / [\text{moléculas}]$$

e, para **bases fracas**,

$$(4) \text{ pH} - \text{p}K_a = \log [\text{moléculas}] / [\text{íons}]$$

O **esquema 1.2 (A)** mostra a influência do pH sobre a distribuição de um ácido fraco. À esquerda vemos a situação inicial (p. ex. imediatamente após a ingestão do fármaco) em que a relação $[\text{íons}] / [\text{moléculas}]$ no meio I é de 10^{-3} , isto é, para um total de 1.001 partículas, 1.000 se apresentam não dissociadas e 1 na forma iônica. Esta

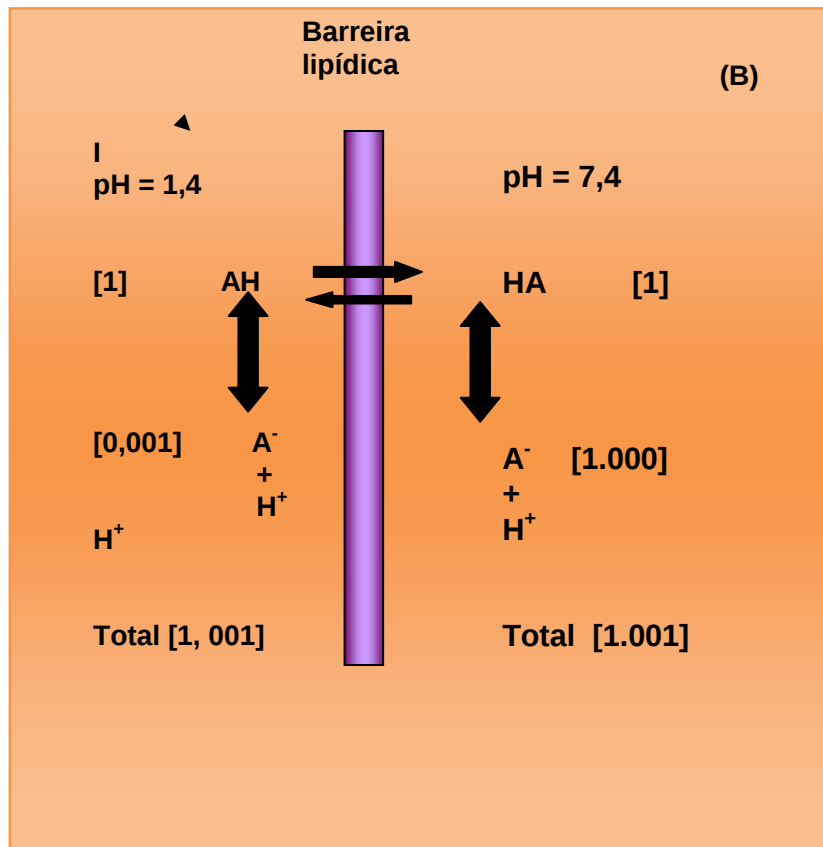
última não consegue atravessar a barreira (apesar do gradiente favorável), mas a forma molecular, mais lipossolúvel, começa a passar para o lado II de acordo com seu gradiente de concentração.



Esquema 1-2 (A) Influência do pH na distribuição de ácido fraco.

No **esquema 1-2.(B)**, adiante, vemos a situação de equilíbrio, em que o fármaco se distribuiu entre I e II de acordo com os respectivos pH. Note-se que apenas a forma molecular (não ionizada, lipossolúvel) é que consegue

atravessar a barreira lipídica e está em concentração igual em I e II. No meio II, porém, a relação $[\text{íons}] / [\text{moléculas}]$ é de 10^3 , e, portanto, o fármaco estará predominantemente ionizado (e, por isso, concentrado, visto que a fração ionizada, mais hidrossolúvel, não pode evoluir de acordo com o gradiente de concentração de volta para o meio I). Assim, o fármaco se difunde do meio I para o meio II graças à sua forma molecular e se concentra no meio II por sua forma ionizada.



Esquema 1-2. (B) Influência do pH na distribuição de ácido fraco.

Estaticamente considerando, o equilíbrio é atingido quando a forma molecular do fármaco atinge

concentrações iguais em ambos os meios, e, nesse momento, o processo de transferência se interrompe e dá lugar a um estado de equilíbrio. No organismo, tal situação praticamente nunca chega a ocorrer, pois o meio II (representado pelo sangue) sofre contínua renovação, mantendo o gradiente de concentração através da membrana e o fármaco é transferido continuamente até não restar nenhuma molécula do lado I.

É oportuno ressaltar que é errônea a ideia de que os ácidos terão valor de pK_a sempre inferior a 7,0 e as bases sempre superior.

O **Quadro 1-2** fornece uma série de fármacos distribuídos de acordo com seus pK . Como exemplo, note-se que os anestésicos locais (que são bases fracas) têm pK_a desde 3,5 (benzocaína) até 9,3 (hexilcaína). Igualmente, as sulfas (que são ácidos fracos) têm pK_a desde 6,5 (sulfadiazina) até 10,5 (sulfanilamida).

Importância da polaridade do fármaco. Muitos fármacos são administrados na forma de sais ionizados, visto serem polares (hidrossolúveis). São exemplos, o cloridrato de lidocaína e a difenidramina (bases) e o ácido acetilsalicílico (ácido).

O grau de polaridade é de grande importância tanto na distribuição do fármaco pelos diferentes compartimentos do organismo quanto na atividade. Fármacos insolúveis em água são quase todos destituídos de capacidade de modificar índices fisiológicos, porque não são absorvidos.

A polaridade, ou hidrofília, de uma estrutura é função da presença de grupos chamados polares, tais como OH^- , $-NH_2$, $-COOH$, O^{2-} , $-OOCCH_3$, $-CONH_2$, OCH_3 , $-SO_2NH_2$, $-SO_2H$ etc, os quais possibilitam a formação de pontes de hidrogênio com a água

Por outro lado, as formas apolares (neutras), ou menos polares, serão as formas não-ionizadas (moleculares) dos fármacos e, portanto, mais lipossolúveis. A diminuição da polaridade do fármaco pode ser dada pela presença dos chamados grupos alquilas, também designados lipofílicos, apolares ou hidrofóbicos. Assim, a lipossolubilidade aumenta da seguinte maneira:



Verifica-se, também, certo grau de equivalência entre determinados grupamentos químicos, no tocante à propriedade de induzir lipossolubilidade.

Coefficiente de partição ou distribuição. É um índice que avalia a distribuição de uma substância (fármaco) entre dois meios não miscíveis. A quantidade de substância que estará presente em cada meio pode ser prevista pela lei de Nernst, que se aplica tanto a compostos gasosos como não gasosos.

Quando uma substância se distribui entre dois solventes não miscíveis em condições de temperatura constante e volumes iguais para ambos os solventes, a relação entre a concentração nos dois meios é constante e se denomina coeficiente de partição para este sistema.

Em farmacocinética, não somente é importante o coeficiente de partição óleo/água, mas, dependendo da classe de fármacos considerada, também o são os coeficientes de partição tecido/sangue,

água/gás, óleo/gás e sangue/gás, este último conhecido como coeficiente λ de Ostwald (ver Capítulo 33).

Quadro 1-2. Valores para as constantes de ionização (pK_a) de fármacos ácidos (formadores de ânions) e fármacos básicos (formadores de cátions)(*)		
Valores de pK_a	Fármacos ácidos	Fármacos básicos
0,2		Ureia
0,7		Teofilina ^B
1,8	Penicilinamina ^{A,1}	Ác. aminossalicílico ^B , fisostigmina ²
2,2	Metildopa ^{A,1}	
3,5	Aspirina	Benzocaína
5,0	Varfarina, Clorpropamida	Piridoxina ^B
6,5	Sulfadiazina	
9,3		Hexilcaína
10,5	Sulfanilamida	Ciclopentamina
10,6	Dopamina ^A	Tolazolina
11,2	Pentazocina	
11,8		Esparteína ¹

*Os números (1, 2) indicam que o fármaco possui mais que um grupo formador de ânion (para os ácidos) ou de cátion (para as bases). A letra (A) indica que o fármaco também possui grupo formador de cátion; a letra (B) indica também presença de grupo formador de ânion.

NOMECLATURA DOS FÁRMACOS

Os fármacos apresentam os seguintes nomes: a) nome químico; b) nome codificado c) nome registrado; c) nome genérico, nome oficial ou nome comum; e) nome não patentado; f) nome comercial e g) outros nomes.

O nome **químico** é o que descreve a estrutura química do fármaco, e às vezes, por sua complexidade, é inadequado para fins práticos.

O nome **codificado** é atribuído ao fármaco pelo fabricante durante as fases de estudo clínico, deixando de ser utilizado quando for escolhido o nome definitivo do fármaco.

O nome **registrado** é aquele dado a um fármaco pelo fabricante, quando o agente entra na fase de comercialização.

Ao contrário, o nome **não patenteado** é de direito público, enquanto que o nome registrado recebe a proteção do direito privado, sendo propriedade exclusiva do fabricante.

Entretanto, pode ocorrer muita confusão entre a nomenclatura de fármacos, uma vez que um fármaco pode apresentar vários nomes registrados por diferentes fabricantes.

O nome **genérico** refere-se ao nome comum pelo qual o fármaco é reconhecido (p. ex., penicilinas), esta nomenclatura é adotada para maioria dos fármacos neste livro.

Medicamentos essenciais

Os medicamentos essenciais são catalogados de acordo com a nomenclatura genérica dos respectivos fármacos recomendada pela OMS.

Isso ocorre não só como forma de simplificação do trabalho nas farmácias hospitalares e dos órgãos de saúde pública e de facilitação do receituário médico, desobrigando o profissional da saúde do fardo de memorizar as incontáveis marcas registradas, mas como meio de reduzir a manipulação comercial envolvida com o nome de fantasia dos produtos farmacêuticos.

A relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) pode ser consultada (<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/>).

A INFORMAÇÃO EM FARMACOLOGIA¹

A finalidade é fornecer uma visão sucinta dos recursos informacionais disponíveis para a área da Farmacologia na literatura científica especializada.

Assim, são arroladas publicações seriadas e monográficas, bem como fontes de informação que permitam selecionar, a partir de um conjunto muito maior de registros bibliográficos, aqueles de interesse para determinado (a) trabalho/pesquisa em um determinado momento.

A busca em índices e bases de dados recuperará as referências bibliográficas, com ou sem resumos.

O acesso aos documentos ou a cópias dos mesmos dever-se-á através da localização/solicitação de sua reprodução a outras entidades, através do empréstimo entre bibliotecas e da comutação bibliográfica (COMUT), serviços estes normalmente mantidos pelas bibliotecas/centros de documentação.

Antes de começar um levantamento bibliográfico, procure orientação na Biblioteca de sua instituição ou

¹ Em colaboração com Maria Socorro da Biblioteca do ICB-USP.

nas bibliotecas que integram a rede de bibliotecas biomédicas.

Entre os materiais de acervos para consulta livre, destacam-se:

A) Livros de texto de Farmacologia;

B) Periódicos especializados na área de Farmacologia;

C) Bibliografias (BIOLOGICAL ABSTRACTS-B.A., CHEMICAL ABSTRACTS-C.A.);

D) Farmacopeias (FARMACOPEIA Brasileira, The UNITED STATES PHARMACOPEIA-USP, MARTINDALE, W.H. The extra pharmacopeia);

E) Dicionários e guias terapêuticos (DICIONÁRIO das Especialidades Farmacêuticas, GUIAMED, P.R. Vade Mécum, The MERCK Index);

F) Filmes, vídeos, diapositivos etc.

Base de dados. *Em geral, as universidades mantêm o serviço de acesso a bases de dados; como exemplo a Universidade de São Paulo, através do seu Sistema Integrado de Bibliotecas (SIBI/Biblioteca Virtual, <http://www.usp.br/sibi/biblioteca/revistas/>).*

- *ProBE (Programa Biblioteca Eletrônica, (<http://www.probe.br>);*
- *MEDline (<http://www.ncbi.nlm.gov>)- base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela nlm, National Library of Medicine, EUA. Inclui o index Medicus, index Dental, Literature e Nursing index. responsabilidade: Bireme;*
- *Web of Science – base de dados sobre citações em, e de, artigos científicos, produzida pelo Institute for Scientific Information-ISI, EUA;*
- *SciELO (A Scientific Electronic Library Online, <http://scielo.br>) - biblioteca virtual que abrange uma coleção de selecionados periódicos científicos brasileiros. Projeto FAPESP/BIREME;*
- *(CAPES) periódicos (<http://www.periodicos.capes.gov.br>). O portal oferece acesso a revistas nacionais e estrangeiras e às bases de dados.*

BIBLIOGRAFIA

- ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001.
- AVDEEF, A. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). **Curr. Top Med. Chem.**, v.1, p.277-351, 2001.
- KOROLKOVAS, A. **Fundamentos de farmacologia molecular**. São Paulo: Edart/Edusp, 1974.
- LINDNER, R.; NAIM, H.Y. Domains in biological membranes. **Exp. Cell Res.**, v.315, p.2871-2878, 2009.
- HEINZ, E. Transport through biological membranes. **Ann. Rev. Physiol.**, v.29, p.21-58, 1967.
- OH, D.M.; AMIDON, G.L. Overview of membrane transport. **Pharm. Biotechnol.**, v.12, p.1-27, 1999.
- RANG, H.P. The receptor concept: pharmacology's big idea. **Br. J. Pharmacol.**, v.147, S9-16, 2006.
- SCHERRMANN, J.M. Transporters in absorption, distribution, and elimination. **Chem. Biodivers.**, v.6, p.1933-1942, 2009.
- SHUGARTS. S., BENET. L.Z. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. **Pharm. Res.**, v.26, p.2039-2054, 2009.
- SINGER, S.J.; NICOLSON, G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. **Science**, v.175, p.720-731, 1972.
- VALLE, J.R. **A farmacologia no Brasil. Antecedentes e perspectivas**. (Acadêmia de Ciências de São Paulo (Publicação nº.13). São Paulo: Dag Ltda, 1978.
- WHO. **The use of essential drugs**. **Tech. Rep. Ser.**,895, p.1-61, 2000.

Capítulo 2

Farmacodinâmica – Mecanismo de Ação

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta, Ricardo M. de Oliveira Filho

INTRODUÇÃO

Mecanismo de ação. O modo pelo qual os fármacos produzem, nos seus sítios de ação, alterações que resultam nos seus efeitos terapêuticos e tóxicos é denominado ***mecanismo de ação***, sendo de fundamental importância para o uso terapêutico racional dos fármacos e para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Levando-se em conta a especificidade dessas interações, os fármacos podem ser classificados em dois grandes grupos: fármacos estruturalmente específicos e fármacos estruturalmente inespecíficos.

Fármacos estruturalmente específicos. A maioria dos fármacos apresenta alto grau de seletividade e especificidade de ação, pois, para produzir os seus efeitos característicos, atuam apenas em sítios definidos, enquanto que sua presença em outros tecidos do organismo não leva a nenhum efeito mensurável. Os fármacos desse grupo exercem seus efeitos em concentrações de até 1×10^{-11} g/mL. Isso indica que o efeito farmacológico produzido por essas substâncias deve-se à sua interação com pequeníssimas áreas reativas de certas células do organismo.

Esses fármacos são ditos estruturalmente específicos, e sua ação pode ser devida a interações com enzimas, proteínas carregadoras, ácidos nucleicos ou receptores farmacológicos. Grande número de fármacos utilizados em terapêutica exerce sua função por interagir com os **receptores farmacológicos** (ver adiante).

Fármacos estruturalmente inespecíficos. Existem muitos fármacos cuja ação não é devida a uma interação com macromoléculas específicas do organismo (receptores), mas resulta de interações inespecíficas entre moléculas de fármaco e tecidos vivos.

Sua atividade pode resultar de transformações químicas com pequenas moléculas ou íons do organismo, como é o caso dos antiácidos gástricos, que agem por neutralizarem o HCl do estômago.

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

A classificação dos receptores com base nas respostas farmacológicas continua a ser uma abordagem valiosa e largamente utilizada. Os ensaios de interação fármaco – receptor e as técnicas de hibridização *in situ* levaram ao estabelecimento de outros critérios nos quais se baseia a classificação de receptores. Ademais, os estudos de Biologia molecular permitiram avanços no sentido de classificar os receptores através de uma sequência de aminoácidos e a associação com a Bioquímica permite ainda uma abordagem que leva em conta as vias de transdução sináptica.

Os mecanismos de sinalização transmembrana de muitos ligantes extracelulares (p. ex. linfocinas) não são ainda conhecidos. Contudo, os modelos estruturais de proteínas receptoras podem ser organizados em quatro classes individuais, de modo a fornecer importantes subsídios para entendimento dos sinais transmitidos através da membrana celular.

Canais iônicos dependentes de ligantes

Os canais iônicos são constituídos de várias subunidades que podem conter muitas sequências transmembrana, as quais delimitam um canal iônico específico no qual ocorre o fluxo de íons do meio extracelular para o interior da célula. Os neurotransmissores rápidos, como a acetilcolina, o ácido β -aminobutírico (GABA), os aminoácidos excitatórios (glutamato, aspartato etc.), e vários fármacos que mimetizam ou bloqueiam as ações destes ligantes endógenos, atuam nesses receptores. O receptor colinérgico nicotínico é exemplo típico de canal iônico (Fig. 2-1).

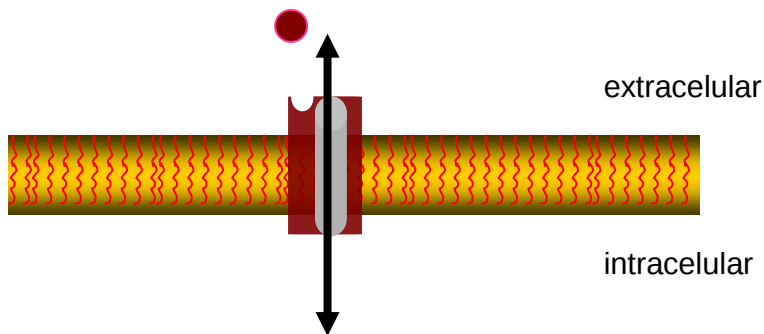


Fig. 2-1. Representação esquemática de canal iônico.

Em geral, os canais iônicos são seletivos para cátions ou ânions. Os canais seletivos para cátions podem exibir ainda uma especificidade para um dado cátion, por exemplo, Na^+ , Ca^{2+} ou K^+ , ou podem não ser seletivos e permeáveis a todos os cátions. Os canais de ânions são em geral permeáveis aos íons Cl^- , embora existam outros

tipos de canais aniônicos.

Receptores transmembrana ligados a enzimas intracelulares.

Esta classe é constituída de vários receptores de membrana com domínios de ligantes extracelulares e uma atividade enzimática intrínseca representada principalmente pelas proteína-quinases, que exercem seus efeitos reguladores fosforilando proteínas efetoras na superfície interna da membrana citoplasmática (Fig. 2-2).

O alvo mais comum para a fosforilação é o aminoácido tirosina, seguido pela rina e treonina. Geralmente, a transdução de sinais envolve dimerização de receptores. Estas macro-moléculas receptoras mediam ações de diversas citocinas, fatores de crescimento e hormônios.

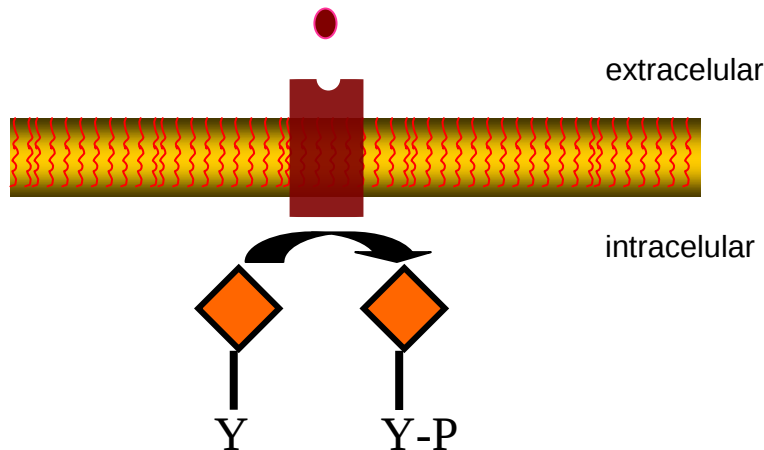


Fig.2-2. Representação esquemática do receptor de atividade proteína-quinases.

Entre os receptores correlatos podem ser incluídos os receptores do tipo Toll e doTNF- α que estão associados a resposta inflamatória.

Os principais tipos de receptores são os seguintes:

Receptores da tirosina-quinase (RTKs). Neste grupo do RTKs estão incluídos receptores para os hormônios como a insulina e vários fatores de crescimento, tais como fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento do fibroplasto (FGF) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF). Estruturalmente, apresentam um domínio extracelular de ligação ao ligante e um domínio catalítico na superfície citoplasmática da membrana plasmática, interligados através de uma sequência hidrofóbica de polipeptídeos transmembrana.

Receptores ligados serina-treonina quinase. Os ligantes proteicos como fator transformador de crescimento (TGF- β), ativinas e inibinas ativam duas isoformas da proteína receptora monomérica tipo I (7 formas) e tipo II (5 formas). Após ativação do receptor é fosforilada uma proteína reguladora gênica denominada de Smad, que se combina com fatores de transcrição gênica relacionados aos processos de regulação da morfogênese e transformação celular. Cabe mencionar a existência de Smad inibitórias que competem com SMAD ativadas durante a sinalização.

Receptores JAK-STAT e via de sinalização. Esses receptores medeiam também as ações de hormônio do crescimento e prolactina e de diversas citocinas como γ -interferon. Os receptores são desprovidos de atividade enzimática intrínseca, porém no domínio intracelular, ligam-se a uma tirosina-quinase intracelular distinta, da família Janus-quinase (JAK, Janus-cinase) que fosforilam outras proteínas como o transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT), formando a via completa, conhecida como JAK-STAT. Em células de mamíferos existem quatro JAKs e seis STATs. Considerando a prolactina como exemplo, JAK-2 e STAT5 estão envolvidos no desenvolvimento de alvéolos da glândula mamária (ver, Capítulo 59).

Receptores Toll (TLR). Constituem uma família com mais de 10 receptores transmembranas que se acham expressos em células hematopoiéticas relacionadas ao sistema imune. Os receptores TLR reconhecem diversos ligantes originados de patógenos (bactérias e vírus) de natureza lipídica, lipopeptídica e peptidoglicana que participam na resposta inflamatória do organismo às infecções causadas por micro-organismos. Esses receptores tem muitas características dos receptores JAK-STAT por apresentar na região citoplasmática o domínio, denominado TIR, desprovido de atividade enzimática intrínseca. A ligação do ligante ao TLR leva à dimerização que recruta proteínas “adaptadoras” ao domínio TIR intracelular, desencadeando a cascata de quinases associadas às interleucinas (IRAKs). A autofosforilação das IRAKs forma complexo estável com a participação também da proteína TRAF6. No final da cascata, o complexo interage com TAK1, proteína-quinase da família MAP (do inglês, mitogen-activated protein) que ativa as quinase NF- κ B e a subsequente fosforilação do fator nuclear de transcrição do NF- κ B que tem importante papel nas respostas inflamatórias.

Receptores do TNF- α . Estruturalmente, os receptores do fator de necrose tumoral (TNF- α) possuem um domínio extracelular acoplado ao ligante, domínio transmembrana e domínio citoplasmático denominado de “domínio de morte”. Estes receptores do TNF- α possuem domínio intracelular desprovido de atividade enzimática intrínseca. Em razão disso, o mecanismo de ação de sinalização é semelhante aos fatores de transcrição do NF- κ B quando utilizados pelos receptores Toll (TLR). Cabe ressaltar que os anticorpos monoclonais contra TNF- α são

usados no tratamento de artrite reumatoide e doença Crohn.

Receptores Nucleares

Diversas substâncias lipofílicas capazes de atravessar a membrana plasmática podem ativar receptores nucleares (RNs) (Fig. 2-3).

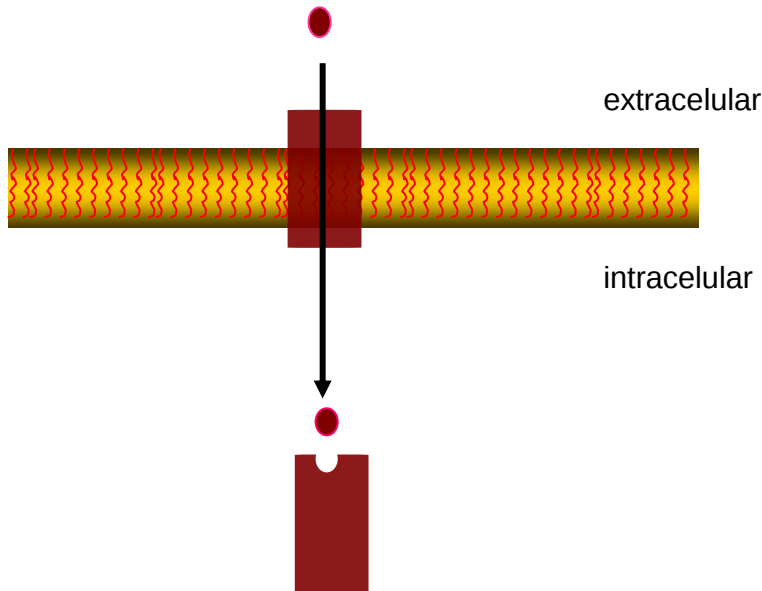


Fig. 2-3. Representação esquemática de receptor nuclear.

Após a ligação do ligante (agonista), esses receptores geralmente formam dímeros que se ligam a sequências específicas do DNA e regulam a transcrição de determinados genes.

Do ponto de vista estrutural, esses receptores apresentam quatro domínios independentes:

- 1) O domínio amino N-terminal possui uma região de ativação (AF1), a qual é essencial para atividade reguladora do receptor sobre a transcrição gênica;
- 2) O domínio central do receptor é muito conservado com “dois dedos de zinco” que se ligam a sítios específicos do DNA (DNA-binding domain), possibilitando o reconhecimento e a ligação do hormônio ou ligante;
- 3) O domínio de dobradiça caracteriza-se por elevada flexibilidade molecular que permite maior

alteração conformacional na estrutura helicoidal e afeta a capacidade de ligação ao DNA; 4) Por último, o domínio C-terminal possui uma região de ligação ao hormônio ou ligante e uma segunda região de ativação (AF2) para ligação de coativadores e correpresores.

Os receptores NR constituem uma superfamília de 48 receptores que é constituída de dois grupos:

I) O grupo I consiste de receptores para os hormônios esteroides como os receptores de glicocorticoides e mineralocorticoide, esteroides sexuais, incluindo os receptores para estrógeno, progesterona e andrógeno, os hormônios tireoidianos e a vitamina D.

II) Nos receptores nucleares do grupo II, os ligantes são geralmente de natureza lipídica como os ácidos graxos, ácidos biliares e metabólitos lipídicos. Como exemplo de RNs que atuam na função de sensor do metabolismo celular, incluem o receptor oxisterol hepático (LXR) que atua como sensor de 22-OH colesterol, o receptor de farnesoide (FXR, ligante ácido biliar), o receptor ativador de proliferação do peroxissomo (PPAR) que reconhece ácido graxos e o receptor do ácido retinoico (RXR).

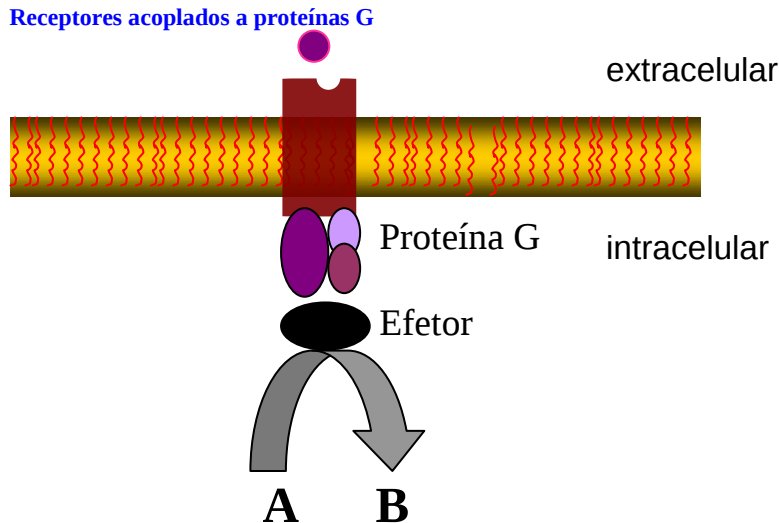


Fig. 2-4. Representação esquemática do receptor acoplado a proteína G.

Esses receptores inserem-se na membrana citoplasmática através de um feixe de 7 hélices transmembrana.

A ligação do ligante se dá numa fenda da porção extracelular do feixe ou num domínio globular da porção N-aminoterminal. A proteína G liga-se à face citoplasmática do receptor (Fig. 2-4).

Geralmente, a proteína G ativada tem capacidade de modificar a atividade de enzimas como a adenilil ciclase ou de canais iônicos de Ca^{2+} ou K^+ . Por conseguinte, a ativação de outras enzimas (p. ex. proteína-quinase) resulta num efeito cascata que amplifica o sinal (ver adiante).

Os receptores acoplados à proteína G constituem uma grande classe de receptores para transmissores lentos e hormônios, podendo ser representados tipicamente pelos receptores β -adrenérgicos.

A ligação da adrenalina ou noradrenalina (ligantes endógenos) ao receptor β -adrenérgico ativa a proteína Gs, esta por sua vez ativa a enzima adenilil ciclase (AC) que catalisa, a partir do ATP, a síntese de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), que atua como segundo mensageiro.

Proteínas G e suas funções

A proteína G é uma família de proteínas transdutoras dos sinais, com os seguintes tipos: Gs, Gi, Gt, Gq, Go etc. Tais proteínas são heterotrímeros, constituídas por subunidades (α , β e γ). Conquanto a subunidade de dupla β . γ , seja muito similar nos diferentes componentes regulatórios da adenilil ciclase e possa ser intercambiada, a subunidade α , que apresenta diferentes pesos moleculares e sequências moleculares.

Quando ligada ao nucleotídeo difosfato (GDP), as subunidades α β γ (forma um heterotrímero inativo com as subunidades) que permanece ligado ao receptor. A estimulação do receptor causa uma alteração conformacional na subunidade α diminuindo a sua afinidade pelo nucleotídeo GDP que é, então, substituído pelo nucleotídeo trifosfato (GTP).

Uma vez ligada ao GTP, a subunidade α assume sua forma ativa, dissociando-se do receptor e do complexo. Na sua forma ativa, a subunidade α interage com os efetores. Desse modo, a subunidade α s ativa, enquanto a subunidade α i inibe a enzima adenilil ciclase.

Proteína Gs. Obtidas de diferentes tecidos e de diferentes espécies são muito semelhantes entre si, embora não sejam idênticas.

Em toda escala animal, inclusive no homem, a proteína Gs tem os seguintes atributos fundamentais: permite a interação receptor-AC; regula a atividade do sítio catalítico através de interações com nucleotídeo guanina ou via hormonal; regula o sítio receptor através de nucleotídeos guanínicos.

Proteína Gi. Assim como certos hormônios (gonadotrofinas) e neurotransmissores (agonistas α -adrenérgicos) estimulam a AC, outros agentes determinam inibição ou atenuação da enzima da ordem de 50-60%.

Quando o efeito estimulante obtido pela ação agonista dá-se através de receptor, diz-se que o receptor é estimulante da AC, e quando tal efeito é inibição, diz-se que o receptor é inibidor de AC. As proteínas Gi estão também envolvidas na degradação do fosfatidilinositol e na regulação de canais de K^+ e Ca^{2+} .

A obtenção de efeitos inibitórios sobre a AC tanto como os estimulantes, depende da presença de Mg^{2+} e nucleotídeo guanina e, do mesmo modo que a estimulação, a inibição (ou atenuação) é um evento intrínseco. Particularmente, a atenuação resulta da potenciação negativa do efeito GTP. Para que ocorra inibição, há necessidade de concentrações muito elevadas de GTP, bem maiores do que aquelas necessárias para ocorrer estimulação.

Proteínas G_{i1} , G_{i2} . Os bastonetes do segmento externo da retina também possuem um sítio regulador G ligante de nucleotídeo guanina. A função dessa proteína é transduzir sinais mediando a ativação fotorreceptor-dependente da fosfodiesterase de GMPc específica naquelas células.

A atividade deste componente denominado G_i ou transducina é dependente do GTP e Mg^{2+} e, ao que parece, possui atividade GTPásica, tal como ocorre com Gs e G_i .

Tal como para outras proteínas G, a transducina compreende a estrutura heterotrimérica (α β e γ). Suas subunidades (α, β) apresentam peso molecular menor que as subunidades α e γ de Gs e G_i .

Proteína Gq. É proteína ligante GPT envolvida na degradação fosfatidilinositol, distinta G_i . Gq medeia a estimulação de receptores muscarínicos, serotonina (5-HT_{1c}) e outros.

Outras proteínas G. Estudos recentes em cérebro mostraram a ocorrência de outra proteína da família Go, com estrutura oligomérica similar à das outras proteínas G conhecidas. A toxina pertussis ribosila a subunidade α de Go.

Embora os pormenores sobre a função de Go ainda não sejam conhecidos, sabe-se que é capaz de modular a união de agonistas a receptores muscarínicos, o que sugere que Go deve ter papel fisiológico e deve estar implicada na degradação do fosfatidilinositol. Uma proteína Gg, gustiducina está associada a transdução do paladar.

Regulação de receptores

Os receptores não estão só envolvidos no controle das funções fisiológicas ou bioquímicas, mas estão sujeitos aos controles homeostáticos. Esses controles envolvem síntese ou degradação de receptores por diferentes tipos de mecanismos que serão vistos adiante. As proteínas transdutoras e efetoras são reguladas de modo semelhante aos receptores.

As variações na sensibilidade do receptor a agonistas podem ocorrer tanto no sentido de diminuição (dessensibilização) como de aumento (supersensibilização).

A **dessensibilização** se caracteriza pela perda de responsividade do receptor ao agonista, consequente a continuada exposição ao fármaco. Isso pode ocorrer pela presença permanente do agonista ou pela dissociação lenta do complexo fármaco-receptor.

Para a dessensibilização são descritos dois tipos:

a) *heteróloga*, a exposição prolongada ao agonista termina por acarretar redução generalizada do receptor a outras categorias de agonistas;

b) *homóloga*, é a perda, induzida por agonista, da resposta específica para o agonista ao qual o receptor foi exposto. Os agonistas β -adrenérgicos geralmente induzem esse tipo de dessensibilização (Fig. 2-5).

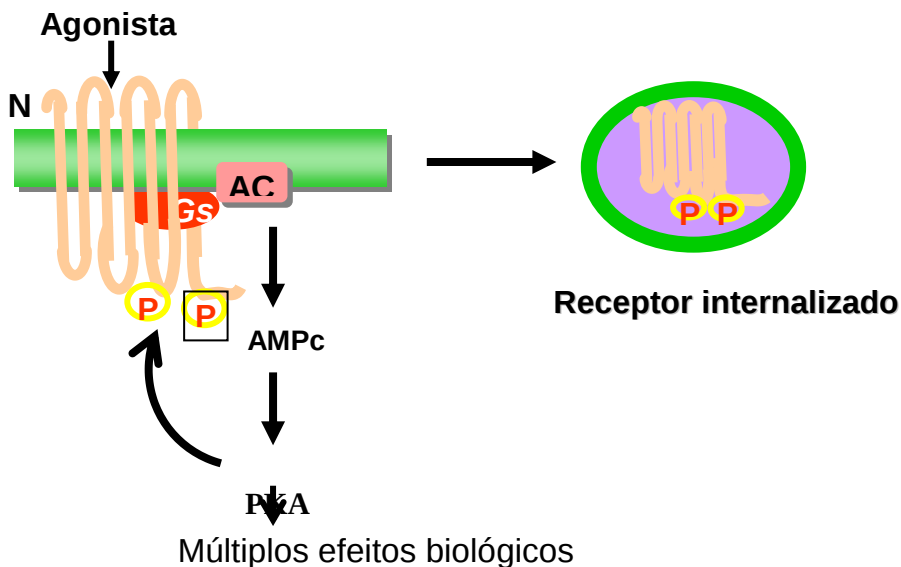


Fig. 2-5. Receptor β -adrenérgico dessensibilizado.

Essas mudanças que ocorrem nos receptores podem ser divididas em: **regulação para cima (up regulation)** e **para baixo (down regulation)**. Esses termos referem-se a fenômenos farmacológicos para cuja compreensão é importante conhecer a distribuição topográfica dos receptores.

Os receptores para a maioria dos hormônios e outros agonistas estão ligados à superfície externa da membrana celular. Entretanto, numa célula em condições de repouso, nem todos os receptores estão nessa situação parecem estar distribuídos entre a superfície da membrana plasmática e estruturas contendo

membranas “lisas” intracelulares, semelhantes às que constituem o aparelho de Golgi.

Dessa forma, quando um agonista como o LH é colocado para estimular uma célula, cineticamente observa-se um rápido e transitório aumento dos receptores LH da superfície. Isso é denominado *regulação para cima*, isto é, recrutamento de novos receptores para superfície celular. Nesse processo estão envolvidos elementos do citoesqueleto celular, porém o mecanismo íntimo ainda não foi totalmente esclarecido.

Na *regulação para baixo* (com ou sem dessensibilização) há internalização de receptores. Estes seriam coletados ao nível de depressões profundas (*coated pits*) da membrana, ou em suas proximidades, admitindo-se que a via de internalização seja similar àquela seguida pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

O destino final desses receptores parece ser os lisossomas, onde são submetidos a degradação proteolítica. Pode-se considerar a possibilidade de que alguns receptores internalizados possam ser lentamente reciclados a partir dos lisossomas em direção ao citoplasma, aguardando nova estimulação.

A supersensibilização associada a receptores β é caracterizada pela supersensibilidade do efector à ação β -adrenérgica. O fenômeno tem características pós-juncionais e decorre, p. ex. de administração crônica de antagonistas β -adrenérgicos, como propranolol. São vários os mecanismos responsáveis pela supersensibilidade, sendo que na vigência do fenômeno ocorre aumento do número de receptores β -adrenérgicos e síntese elevada de AMPc, indicando aumento da atividade AC.

Na *regulação para baixo* (com ou sem dessensibilização) há internalização de receptores. Estes seriam coletados ao nível de depressões profundas (*coated pits*) da membrana, ou em suas proximidades, admitindo-se que a via de internalização seja similar àquela seguida pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL). O destino final desses receptores parece ser os lisossomas, onde são submetidos a degradação proteolítica. Pode-se considerar a possibilidade de que alguns receptores internalizados possam ser lentamente reciclados a partir dos lisossomas em direção ao citoplasma, aguardando nova estimulação.

A supersensibilização associada a receptores β é caracterizada pela supersensibilidade do efector à ação β -adrenérgica.

O fenômeno tem características pós-juncionais e decorre, p. ex. de administração crônica de antagonistas β -adrenérgicos, como propranolol. São vários os mecanismos responsáveis pela supersensibilidade, sendo que na vigência do fenômeno ocorre aumento do número de receptores β -adrenérgicos e síntese elevada de AMPc, indicando aumento da atividade AC.

Disfunção de receptores

O recente avanço a nível molecular da função dos receptores tem possibilitado o entendimento de agentes considerados patogênicos em diversas doenças.

Os mecanismos responsáveis pela disfunção de receptores podem ser caracterizados pela presença de autoanticorpos para receptores celulares de superfície ou através das mutações em genes relacionados à codificação de proteínas receptoras e de sinalização transmembrana.

Um exemplo do primeiro mecanismo é a doença de Graves, causa comum de hipertireoidismo, caracterizando-se pela tríade clínica: bócio difuso, exoftalmo e dermopatia infiltrativa.

Os anticorpos IgG detectados e com especificidade para receptores de TSH, bloqueiam a ligação deste hormônio à glândula e mimetizam a ação do próprio TSH.

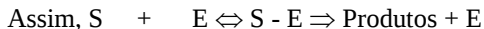
A interação receptor-anticorpo estimula a produção AMPc, levando à secreção de hormônios tireoidianos e, portanto ao hipertireoidismo (ver Capítulo 60). Ademais, outros autoanticorpos também podem estar implicados na etiopatogenia do diabetes insulino-resistente e miastenia gravis entre outras.

A ocorrência de mutações em receptores foi primariamente descrita no polimorfismo genético do receptor β_2 -adrenérgico que pode desempenhar papel patogênico no desenvolvimento da asma. Além disso, mutações ocorrem em genes codificadores de receptores do fator de crescimento e proteínas sinalizadoras da transdução, podendo causar transformação neoplásica de células.

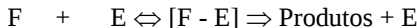
QUANTIFICAÇÃO DA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR E EFEITO BIOLÓGICO

Existem muitas teorias ou modelos que procuram explicar o efeito biológico como consequência da interação fármaco-receptor. O modelo clássico, que foi primeiro desenvolvido por Clark (1933), descreve a situação em que uma molécula de fármaco reage com uma de receptor.

Teoria da ocupação de Clark e Gaddum. Segundo a teoria, a intensidade do efeito farmacológico é proporcional à fração de receptores ocupados e será máxima quando todos os receptores estiverem ocupados. Clark aplicou a lei da ação das massas à reação entre fármaco e receptor, comparando-a com a transformação química de uma enzima com o seu substrato, havendo inicialmente formação de um complexo e depois dos produtos da transformação química, regenerando-se a enzima.



No caso da transformação química de um fármaco com o seu receptor, o complexo formado dará origem a um efeito:



Nas transformações químicas enzimáticas, a velocidade de formação dos produtos é proporcional

à quantidade de complexo enzima-substrato formado. Da mesma maneira, na interação fármaco-receptor, a intensidade do efeito produzido é proporcional à quantidade de complexo F-R formado. No equilíbrio, tem-se:

$$\frac{[F][R]}{[FR]} = \frac{k_1}{k_2} = K_D \quad (1)$$

onde K_D é a constante de dissociação do complexo.

A constante de associação do complexo (K_A) é igual a $1/K_D$ e mede a afinidade do fármaco pelo receptor, sendo chamada também de *constante de afinidade*.

Pode-se calcular a fração de fármaco ligado, ou seja, a concentração do complexo F-R, tendo em mente que o número total de receptores R_t é igual ao número de receptores livres (R) mais o número de receptores ligados (FR), isto é:

$$R_t = [R] + [FR], \text{ donde } [R] = R_t - [FR]$$

Substituindo-se na equação (1),

$$[F] (R_t - [FR]) = K_D [FR]$$

$$[F] \cdot R_t - [F] \cdot [FR] = K_D \cdot [FR]$$

$$[F] \cdot R_t = [FR] \cdot (K_D + [F])$$

$$\frac{[FR]}{[R_t]} = \frac{[F]}{[F] + K_D} = K_D \quad (2)$$

Onde $\frac{[FR]}{[R_t]}$ = fração de receptores ocupados.

Supondo que o efeito (que é uma porcentagem do efeito máximo) seja proporcional a essa fração, pode-se escrever

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[FR]}{[R_t]}$$

Substituindo em (2), resulta em

A equação (3) é semelhante à clássica equação de Michaelis-Menten.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot [F]}{[F] + K_D} \quad (3)$$

Trata-se de funções hiperbólicas onde E (ou V) = 0 quando [F] (ou [S]) = 0, e E tende para $E_{\max}$ quando [F] é suficientemente grande. Como o número de receptores é limitado, aumentando-se adequadamente a concentração do fármaco todos os receptores ficarão ocupados. O gráfico que relaciona efeito e concentração do fármaco é uma hipérbole retangular. Quando a resposta obtida for igual à metade da resposta máxima que pode ser conseguida (isto é, quando a metade dos receptores estiverem ocupados), a concentração do fármaco tem o mesmo valor de K_D , como se pode deduzir a partir de (3):

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[F_{50\%}]}{[F_{50\%}] + K_{D_2}}$$

A equação acima é igual 1/2

Donde $[F_{50\%}] + K_D = 2 [F_{50\%}]$

e portanto $K_D = [F_{50\%}]$

Onde $[F_{50\%}]$ é a concentração do fármaco que produz 50% da resposta.

Não é fácil trabalhar com esse tipo de curva, usando-se em Farmacodinâmica, de preferência, curvas que relacionam o efeito com o logaritmo da concentração do fármaco. Essas curvas são sigmóides cujas partes centrais dão linhas aproximadamente retas. Há outras maneiras de transformar a curva dose-resposta em linha reta. Uma delas é a equação de Lineweaver-Burk, mais usada em estudos bioquímicos. A equação relaciona o inverso do efeito com o inverso da concentração do fármaco. Ademais, a curva de Scatchard permite determinar K_D e também o número de sítios ligantes de uma proteína.

Teoria de Ariëns. Agonistas e Antagonistas. A teoria de ocupação de Clark não explica por que certos fármacos jamais produzem a resposta máxima que pode ser obtida de um tecido, por mais que suas concentrações sejam aumentadas, nem por que algumas substâncias são capazes de se ligarem a receptores sem, entretanto, ativá-los. Ariëns (1954) modificou a teoria de ocupação postulando

que, para a produção de um efeito biológico, o fármaco deve possuir duas propriedades: *afinidade* pelo receptor, isto é, a capacidade de formar com ele um complexo, e *atividade intrínseca*, que é a capacidade de ativar o receptor depois de ligado.

Para Ariëns, o efeito seria proporcional à fração de receptores ocupados, mas também dependeria da atividade intrínseca do fármaco (α), que pode variar de 0 a 1:

$$\text{Efeito} = \alpha \cdot [\text{FR}]$$

Esta teoria permite distinguir entre *agonistas fortes* e *agonistas parciais* (Fig. 2-6).

Os **agonistas fortes** ou *plenos* são aqueles que podem evocar o efeito máximo com doses adequadas. Além de possuir afinidade pelo receptor, eles possuem atividade intrínseca igual a 1.

Os **agonistas parciais**, chamados por Ariëns de *dualistas*, são os que não conseguem produzir a resposta máxima que pode ser obtida, por mais que se aumente a dose, e caracterizam-se por possuir afinidade pelo receptor e atividade intrínseca menor que 1 e maior que 0.

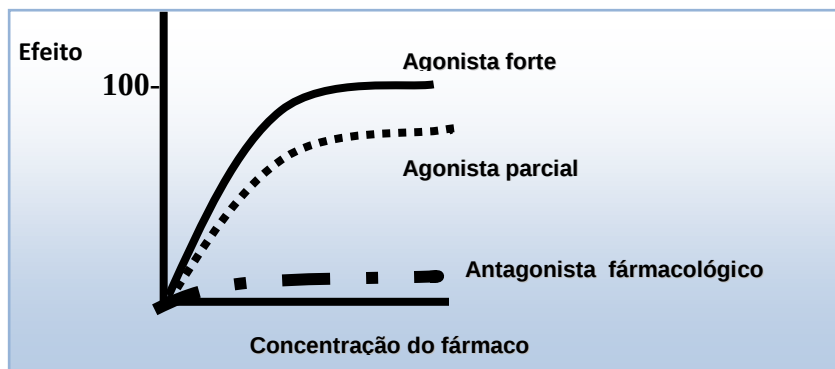


Fig. 2-6. Representação esquemática de agonistas e antagonistas.

O conceito de atividade intrínseca pode também explicar a ação de certas substâncias que, embora não produzam uma resposta direta, podem interferir com a resposta de outras, diminuindo-a ou anulando-a. Tais fármacos são os **antagonistas farmacológicos**. A explicação mais provável é a de que o antagonista se combina com o receptor, formando também um complexo que, no entanto, é inativo; parte dos receptores estaria assim ocupada pela molécula da substância antagonista, não podendo reagir com as moléculas do agonista. Teriam assim afinidade pelo receptor, mas a sua atividade intrínseca seria nula.

Os agonistas parciais funcionam também como antagonistas parciais, pois ocupando parte dos

receptores, impedem que se liguem mais proveitosamente com os agonistas fortes.

Curvas dose-resposta graduadas. Em Farmacologia, é convencional mostrar a curva dose-resposta graduada com a concentração do fármaco em escala logarítmica, onde há correlação linear entre os log das doses (dentro de certos limites) e as intensidades dos efeitos correspondentes (ver Capítulo 3). Quando se compara as curvas log dose-resposta de diversos fármacos, que agem em um mesmo receptor verifica-se que fármacos de mesma atividade intrínseca, mas com afinidades diferentes, dão curvas paralelas. A posição da curva sobre o eixo dos x dará a afinidade do fármaco pelo seu receptor.

Curvas dose-resposta quantais. As respostas farmacológicas do tipo tudo ou nada são caracterizadas pela presença ou ausência de um efeito ou parâmetro, como por exemplo, convulsão, arritmias e morte. Não é possível estabelecer uma graduação de resposta como foi descrito anteriormente. O efeito quantal pode ser mensurado em termos de expectativa de resposta em um grande número de pacientes ou animais, e representado graficamente em curva de distribuição de frequência de resposta ou resposta cumulativa (%) dos indivíduos que respondem versus log da dose. A curva dose-resposta quantal possibilita frequentemente o cálculo da dose eficaz 50% (DE_{50}), isto é a dose de um fármaco que causa em 50% dos indivíduos um determinado efeito quantal. Em caso de um efeito tóxico, por ex. morte, calcula-se a dose letal 50% (DL_{50}). A relação entre as doses letal e eficaz e define o índice terapêutico (IT) que é usado na avaliação da segurança de um fármaco (ver Capítulo 3).

Em síntese, as curvas-dose-resposta quantais são importantes para tomadas de decisões terapêuticas e refletem a variabilidade potencial de responsividade entre os indivíduos.

Eficácia e receptores de reserva. Stephenson (1956) modificou a teoria de Clark introduzindo o conceito de eficácia. Estipulou que a atividade de um agonista seria o produto de sua afinidade pela sua eficácia (e), isto é,

$$S = e \cdot [FR]$$

Ao contrário da atividade intrínseca de Ariëns, a eficácia pode ter qualquer valor acima de zero. Agonistas fortes diferentes podem possuir eficácias diferentes e, portanto, para produzirem o mesmo efeito, ocuparão número diferente de receptores. Assim, se um fármaco tiver uma eficácia muito grande, pode evocar a resposta máxima ocupando apenas parte dos receptores, podendo assim existir receptores de reserva desocupados.

Ao contrário, fármacos de pequena eficácia não conseguem produzir a resposta máxima, mesmo quando ocupam todos os receptores.

Outras teorias. A interação fármaco-receptor é muito mais dinâmica do que a sugerida por um modelo de receptor rígido.

Atualmente, sabe-se que a ligação de pequenas moléculas a biopolímeros pode levar a alteração conformacional nas estruturas terciárias ou quaternárias destes últimos. Acredita-se, pois, que, quando um fármaco se liga, ele induz variações na conformação do receptor, e esse rearranjo já pode constituir em si o estímulo que desencadeia o efeito.

Muitos dos modelos propostos podem ser reduzidos, de maneira bastante simplificada, a um modelo de

ocupação-ativação (Ariëns, 1979).

Compreende-se que o fármaco ligue-se ao receptor R formando um complexo $F-R$ que, em seguida, é ativado ($F-R^*$) pela alteração na sua conformação. O estímulo gerado é definido como sendo proporcional à fração de receptores no estado ativado. Quando o fármaco se desliga, deixa o receptor num estado não receptivo R que, em seguida, volta ao seu estado inicial R .

Desse modo, postula-se que a proteína receptora, mesmo na ausência do fármaco, já existe em duas formas, inativada (R_i) e outra em estado ativado (R_a), que permanecem em equilíbrio dinâmico. Um agonista pleno possuirá alta afinidade pelo receptor na conformação R_a e, quando ele se liga, deslocará o equilíbrio, fazendo com que a maioria dos receptores fique nessa conformação (R_a), produzindo o efeito. O antagonista competitivo tem igual afinidade por R_a e R_i , não deslocando o equilíbrio entre elas e consequentemente não tem efeito. Agonista parcial possui maior afinidade por R_a do que R_i , o efeito será menor em relação ao do agonista pleno, mesmo em concentrações de saturação. Por último, o **agonista inverso** possui afinidade por R_i e produzirá um efeito oposto ao agonista pleno.

A quantificação do sinergismo e antagonismo entre fármacos serão apresentados em Interações Medicamentosas (ver Capítulo 14).

SEGUNDOS MENSAGEIROS E VIAS DE TRANSDUÇÃO

Segundo Baulim (1975), algumas substâncias biologicamente ativas, como os hormônios, podem ser extremamente potentes, de modo que a ligação de apenas algumas moléculas ao receptor pode provocar uma resposta maciça através de um sistema de amplificação.

A unidade amplificadora mais simples consiste de uma proteína receptora acoplada a uma molécula de enzima, denominada *sítio efetor* do receptor.

A interação da molécula de hormônio com o sítio receptor vai causar uma perturbação conformacional no centro ativo da enzima, tomando-a apta a converter centenas de moléculas de substrato em moléculas de produto.

Se essas unidades estiverem acopladas, o produto formado, que é chamado de *segundo mensageiro* (em contraste com o hormônio, que é o *primeiro mensageiro*), irá iniciar uma “cascata” de eventos característica da resposta hormonal.

Na lista dos segundos mensageiros mais estudados incluem-se o AMPc, GMPc, Ca^{2+} , fosfatidilinositol (FI), diacilglicerol (DG) e óxido nítrico (NO) entre outros.

Sistema adenilil ciclase (AMPc)

O AMPc é protótipo dos segundos mensageiros, sendo que a atividade da adenilil ciclase (AC) tem papel fundamental na sua formação que passa a converter de ATP no segundo mensageiro AMP cíclico (Fig. 2-7).

O AMPc ativa proteínas-quinases denominadas AMPc-dependentes que catalisam reações de fosforilação em algumas proteínas da célula-alvo.

A inativação do AMPc é rápida e ocorre à custa de complexos enzimáticos denominados fosfodiesterases, os quais hidrolisam o AMPc para um nucleotídeo não cíclico, a adenosina-5'-monofosfato (5'-AMP). As metilxantinas (caféina, teofilina) são fármacos que inibem as fosfodiesterases, resultando no aumento do conteúdo intracelular de AMPc.

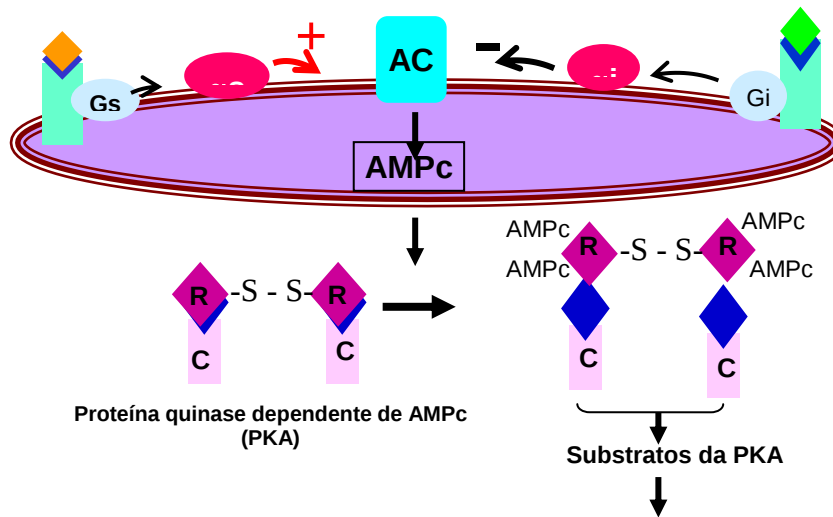


Fig. 2-7. Via de transdução-AMPc-PKA (ver texto).

Cálcio e adenilil ciclase. Entre vários candidatos à interação com o AMPc estão o Ca^{2+} e sua proteína receptora, calmodulina (CaM).

O sistema Ca^{2+} /CaM pode também influir sobre os níveis intracelulares de AMPc através de um mecanismo dual: interferindo na síntese, ou na degradação do nucleotídeo.

O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular ocorre via mobilização de estoques intracelulares e aumento da

permeabilidade da membrana.

Aparentemente, o sistema $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ atuaria em respostas celulares mais prementes ou mais rápidas do que aquelas envolvendo AMPc.

O sistema $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ pode potencializar o efeito do AMPc através de estimulação de certas quinases de proteínas, como a quinase de fosforilase.

Sistema fosfolipase C-fosfatoinositol

O efeito fosfoinositídeo é um mecanismo multirregulador que envolve a liberação de várias partes de moléculas “semelhantes”, os quais servem como segundos mensageiros para inúmeras alterações celulares determinadas pela ativação de diferentes receptores. São segundos mensageiros importantes do efeito fosfoinositídeo os seguintes compostos: inositol trifosfato (IF_3), diacilglicerol (DG), araquidonato (Aq^-) e derivados eicosanoicos.

As hipóteses da participação do Ca^{2+} como segundo mensageiro e de que a hidrólise prévia do fosfoinositol (FI) favorecia a elevação de $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular foram propostas inicialmente por Mitchell (1975, 1977) e depois revista por Berridge (1982).

A geração intracelular de IF_3 pela ação de uma fosfodiesterase (fosfolipase C) sobre o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (FIF2) da membrana plasmática constitui um dos principais eventos do efeito fosfoinositídeo. O IF_3 como segundo mensageiro é necessário para transduzir sinal do receptor até o sítio de liberação de Ca^{2+} no retículo endoplasmático. Como o IF_3 , o DG é outro produto primário, com atividade mensageira, gerado pela ação da fosfolipase C sobre fosfoinositídeos. O IF_3 é rapidamente inativado por desfosforilação enquanto que o DG por fosforilação (Fig. 2-8).

Em plaquetas humanas ativadas, a fosfolipase C e a diacilglicerol-lipase se mostram muito ativas e podem liberar ácido araquidônico (precursor de prostaglandinas). Tanto o ácido graxo como seus metabólitos (no caso, prostaglandinas e endoperoxídeos) são capazes de ativar a guanililciclase e gerar GMPc, o qual ativa sua proteína-quinase (“PK-G”), que fosforilará diversos substratos necessários para a biorregulação.

Também pode originar-se fluxo de fosfolipídeos a partir de um sinal extracelular em receptores β -adrenérgicos de eritrócitos, astrocitoma, glioma, ou células HeLa. Nessa situação, a fosfatidiletanolamina (FEA) se converte (após algumas transformações intermediárias) em fosfatidilcolina (FQ, a qual estimula a adenilil ciclase; isso origina AMPc a partir do ATP e posterior ativação da proteína-quinase específica para AMPc (aqui designada “PKA”). Ainda, decorrente de sinal em receptores α , muscarínico (para acetilcolina), 5-HT_1 (para serotonina), V_1 (para vasopressina) e H_1 (para histamina), também aparece a resposta fosfolipídica geradora de DG a partir do FI. Nessa circunstância, o DG formado ativa uma proteína-quinase que determina aumento de fosforilações e consequentemente ativação de processos de contração e secreção.

Cálcio e efeito fosfoinositídeo. Em muitos órgãos (fígado, glândula salivar, musculatura lisa) e certos tipos celulares (linfócitos, macrófagos), está suficientemente demonstrado que a ação de determinados agonistas leva à hidrólise de fosfoinositídeo, liberação de cálcio intracelular localizado nos diferentes compartimentos (por IF_3 e Aq^-) e aumento posterior do influxo transmembrana de Ca^{2+} .

A resposta fosfoinositídea é resposta específica, associada à unidade discriminatória (receptor), e não resposta inespecífica (ligada à atividade celular geral).

A resposta independe do tipo de efeito, que vai surgir, isto é, secreção, contração, relaxamento etc. É tendência, portanto, considerar o efeito fosfoinositídeo como evento que identificaria os receptores de membrana que operam, em termos de transdução, via cálcio.

Também é importante considerar que o “sinal Ca^{2+} ” é gerado a partir do cálcio intracelular, e a resposta pode ser prolongada à custa do influxo de Ca^{2+} externo.

No fígado, a ativação de receptor por norepinefrina estimula a fosforilase-quinase em ausência de $[\text{Ca}^{2+}]$ e, portanto, usando Ca^{2+} intracelular.

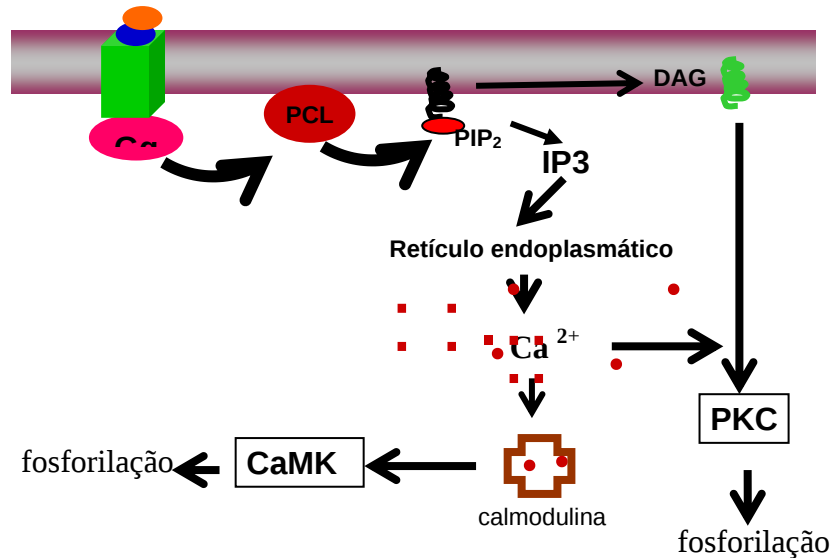


Fig. 2-8. Vias de transdução PLC, IP_3 e cálcio-calmodulina.

No pâncreas, há liberação de Ca^{2+} interno em associação com a resposta fosfoinositídica. Outros exemplos são, a angiotensina II, a vasopressina e a norepinefrina induzem aquela resposta com mobilização do cálcio interno

da célula hepática. Assim, receptores de superfície celular liberam Ca^{2+} dos reservatórios intracelulares (Fig. 2-8).

A geração de sinal Ca^{2+} associada à hidrólise de fosfoinosítídeos de membrana é particularmente observada com fármacos que comprovadamente exercem efeito através de receptores, independentemente de exercerem ações, em mais de uma população de receptores.

Sistema guanilil ciclase – GMPc

Na década de 60, vários pesquisadores determinaram as concentrações de GMPc em diversos tecidos de mamíferos e relacionaram sua presença com atividade enzimática da guanilil ciclase (GC), que gerava GMPc (guanosina-3', 5'-monofosfato cíclico) a partir de guanosina trifosfato (GTP), que age através da estimulação de proteínas quinases dependentes (PK-G).

Os mecanismos de transdução de sinais na musculatura lisa vascular e na mucosa intestinal baseados no GMPc apresentam um paralelismo íntimo com aqueles mecanismos mediados pelo AMPc.

Assim, p. ex., o aumento da concentração de GMPc resulta no relaxamento vascular através de quinases, o que acarreta a desfosforilação das cadeias leves miosínicas de células da musculatura lisa vascular. A síntese de GMPc pode ser aumentada por mecanismos diferentes que podem envolver o fator natriurético atrial (FNA) e óxido nítrico (NO), os quais estimulam GC distintas. O NO e muitos fármacos lipofílicos com estrutura NO interagem com GC citoplasmática estimulando-a (ver capítulo 21). Por último, as ações do GMPc são inativadas por ação enzimática e desfosforilação de substrato das quinases.

Interações com GC/GMPc. Em vários tecidos, onde agonistas específicos aceleram o metabolismo dos fosfoinosítídeos, os níveis de GMPc intracelulares se elevam, sem aumento concomitante de AMPc (**Quadro 2-1**).

Os receptores que operam através de sinal Ca^{2+} geralmente estimulam a formação de GMPc através da ativação da GC por mecanismo pouco conhecido. Assim, a redução de Ca^{2+} no meio poderia, portanto, incapacitar vários agonistas (como a ACh) de ativarem a GC.

A ativação da GC por Aq^- e ácidos graxos é o mecanismo mais provável pelo qual a enzima é ativada, uma vez iniciada a ativação do ciclo fosfoinosítídeo.

O sistema GC/GMPc requer Ca^{2+} para ser ativado, e dessa forma, na sua ausência, não há elevação da [GMPc] intracelular. Comprova-se esse fato pela observação de que o ionóforo de cálcio A-23187 restaura a ativação do sistema. É válido dizer-se que a necessidade de Ca^{2+} para a formação de GMPc é, na realidade, uma dependência do sistema fosfoinosítídeo para liberar Aq^- , uma vez que várias enzimas envolvidas no processo são Ca^{2+} -dependentes.

A lipase de DG é também enzima Ca^{2+} dependente, responsável pela liberação (estimulada por agonista) de Aq^- não esterificado a partir do DG liberado de fosfoinosítídeos.

A hidrólise de FI e PFI aumenta a $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular que, associada ou não à CaM, ativaria a fosfolipase A_2 para liberar Aq^- a partir da posição 2 de fosfolipídeos. O Aq^- dá origem a eicosanóides e a PGs, as quais estimulam a GC. Bloqueadores da ciclooxigenase como ácido acetilsalicílico e indometacina bloqueiam a elevação da [GMPc] em plaquetas estimuladas por colágeno. A própria GC poderia ser também ativada pelo Aq^- livre

liberado ou por fosfolipídeos como a lisofosfatidilcolina.

Em alguns modelos biológicos (p. ex. pâncreas), a hidrólise de fosfoinositídeo para gerar Aq^- é sequencial, envolvendo ativação de fosfolipase C e DG-lipase, ambas dependentes de Ca^{2+} . Entretanto, em outros sistemas (p. ex. receptores de neurotransmissores), que operam via fosfoinositídeos para mediar a formação de GMPc através de Aq^- e lipoxigenase, fazem-no sem elevação da $[Ca^{2+}]$ intracelular.

A renovação, de fosfoinositídeos e a elevação da [GMPc] são eventos mediados por vários agonistas farmacológicos, incluindo colinérgicos, adrenérgicos e polipeptídeos.

O papel exercido pelo GMPc nessas circunstâncias não é muito claro. O GMPc gerado via estímulo da GC pelo Aq^- pode atuar como retrorregulador negativo. Em ácinos pancreáticos, o acoplamento da colecistocinina/pancreozimina para estimular a renovação fosfoinositídica é inibido pelo GMPc.

Quadro 2-1. Renovação do fosfatidilinositol (FI) e variações da concentração intracelular de GMPc (Segundo Takai et al., 1982)			
<i>Estímulo</i>	<i>Tecido</i>	<i>Renovação de FI</i>	<i>GMPc</i>
β -adrenérgicos	Diversos	↑	↑
Colinérgicos muscarínicos	Diversos	↑	↑
Vasopressina	Fígado	↑	↑
Trombina	Plaquetas	↑	↑
PheMet-Leu-fen	Granulócitos	↑	↑
Glicose	Ilhotas de Langerhans	↑	—*
Lecitina de plantas	Linfócitos	↑	↑

— * = Não altera.

Ciclo Fosforilação-Desfosforilação

A fosforilação e desfosforilação de proteínas regulam a função de diversos processos celulares. O estado fosforilação de uma proteína está na dependência da atividade de quinases de proteínas, denominadas fosfoproteína fosfatases, dotadas de função dual, isto é de incorporar ou retirar grupos fosfato de substratos proteicos.

Um “ciclo de fosforilação-desfosforilação” intracelular atende continuamente às demandas fisiológicas da célula. As consequências destes processos dependem da localização e função dos respectivos alvos:

1) nos constituintes da membrana plasmática → variações de permeabilidade; 2) nas enzimas-chave limitantes → variações de atividade; 3) proteína ribossômica → aumento ou diminuição da tradução; 4) proteína nuclear → aumento ou diminuição da transdução; 5) proteína microtubular → efeito secretor ou motor.

Vale lembrar que a visão atual mais importante para os receptores envolve um complexo que possibilita que um mesmo receptor se associe a múltiplas proteínas intracelulares, levando a ativação de diversas cascatas, as quais sempre foram consideradas isoladas. As múltiplas interações que existem nessas vias de sinalização podem resultar em estratégias fantásticas para o desenvolvimento de novos fármacos bastante seletivos no tratamento de inúmeras doenças.

Neste sentido, os inibidores das proteínas-quinases são bastante promissores no tratamento das doenças neoplásicas, por ex., o trastuzumabe (anticorpo) que inibe a sinalização dos receptores de fatores de crescimento foi indicado na terapia do câncer de mama.

BIBLIOGRAFIA

- ARIËNS, E.J. Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. Problems and theory. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, v 99, p.32-49, 1954.
- BERRIDGE, M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. **Biochim. Biophys. Acta**, v.1793, p.933-940, 2009.
- BIRNBAUMER, M. Mutations and diseases of G-protein-coupled transmitter receptors. **Recept. Signal Transduct**, v.15, p.131-160, 1995.
- CAMPBELL, A.K. **Intracellular calcium: its universal role as regulator**. Chichester: Wiley, 1983.
- CHANGEUX, J.P. Allosteric receptors: from electric organ to cognition. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.50, p.1-38, 2010.
- FREDHOLM, B.B.; HÖKFELT, T.; MILLIGAN, G. G-protein-coupled receptors: an update. **Acta Physiol (Oxf)**, v.190, p.3-7, 2007.
- FURCHGOTT, R.F. Receptor mechanisms. **Ann. Rev. Pharmacol**, v.4, p.21-50, 1964.
- GREENGARD, P. The neurobiology of slow synaptic transmission. **Science**, v.294, p.1024-1030, 2001.
- LEMMON, M.A.; SCHLESSINGER, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**, v.141, p.1117-1134, 2010.
- ROSS. E.M. Coordinating speed and amplitude in G-protein signaling. **Curr. Biol.**, v.18, p.R777-778, 2008.
- SANTOS-FILHO, O.A.; HOPFINGER, A.J.; CHERKASOV, A.; DE ALENCASTRO, R.B. The receptor-dependent QSAR paradigm: an overview of the current state of the art. **Med. Chem.**, v.5, p.359-366, 2009.
- STEINBERG, S.F. Structural basis of protein kinase C isoform function. **Physiol. Rev.**, v.88, p.1341-1378, 2008.
- TAKAI, Y.; KISHIMOTO, A.; NISHIZUKA, Y. Calcium and phospholipid as transmembrane signaling for protein phosphorylation. In: CHEUNG N.Y (Ed.). **Calcium and cell function**. New York: Academic Press, 1982, p.386.
- TALLARIDA, R.J. Interactions between drugs and occupied receptors. **Pharmacol. Ther.**, v.113, p.197-209, 2007.

Capítulo 3

Farmacocinética Clínica - Controle Terapêutico

Silvia Regina C. J. Santos

INTRODUÇÃO

A farmacocinética clínica é uma disciplina que foi inicialmente introduzida por Torsten Tiorell na década dos anos 20. O termo “farmacocinética” foi primeiramente utilizado há cerca de 40 anos atrás e é definido como o estudo da absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco no decurso do tempo. A farmacocinética clínica está envolvida com a aplicação dos princípios da farmacocinética à terapêutica farmacológica efetiva e segura num determinado paciente.

A principal aplicação da farmacocinética clínica é aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade do fármaco no paciente em terapia medicamentosa. O estabelecimento de estreita correlação entre concentrações do fármaco e a respectiva resposta farmacológica torna possível ao clínico aplicar os princípios da farmacocinética ao paciente numa situação real.

Conceitos. *O efeito do fármaco está relacionado a sua concentração no sítio de ação. Uma vez que os receptores são de forma geral inacessível a observação ou então estão largamente distribuídos no organismo, torna-se difícil ou até mesmo impossível se determinar a concentração do fármaco no sítio receptor. Como exemplo, temos que o sítio receptor da digoxina, conhecido digitalico de larga utilização em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, se encontra no miocárdio e não se pode obviamente determinar a concentração do fármaco nesse tecido. Entretanto, podem-se medir as concentrações da digoxina no sangue total, plasma ou soro, urina, saliva e outros líquidos de mais fácil acesso para a coleta.*

O termo “homogeneidade cinética” descreve com previsibilidade a correlação entre a concentração do fármaco no plasma e a concentração do fármaco nos tecidos de forma geral e também no sítio receptor. Desta forma é possível se estabelecer uma correlação linear direta entre as concentrações do fármaco no plasma e nos tecidos incluindo-se o sítio receptor, isto é, a medida que a concentração plasmática aumenta, deve aumentar

proporcionalmente a concentração do fármaco nos tecidos, e a medida que as concentrações plasmáticas diminuem, se reduzem proporcionalmente as concentrações do fármaco nos tecidos.

Espera-se, portanto, que as alterações que ocorrem nas concentrações plasmáticas reflitam alterações proporcionais do fármaco nos tecidos (Fig.-3.1).

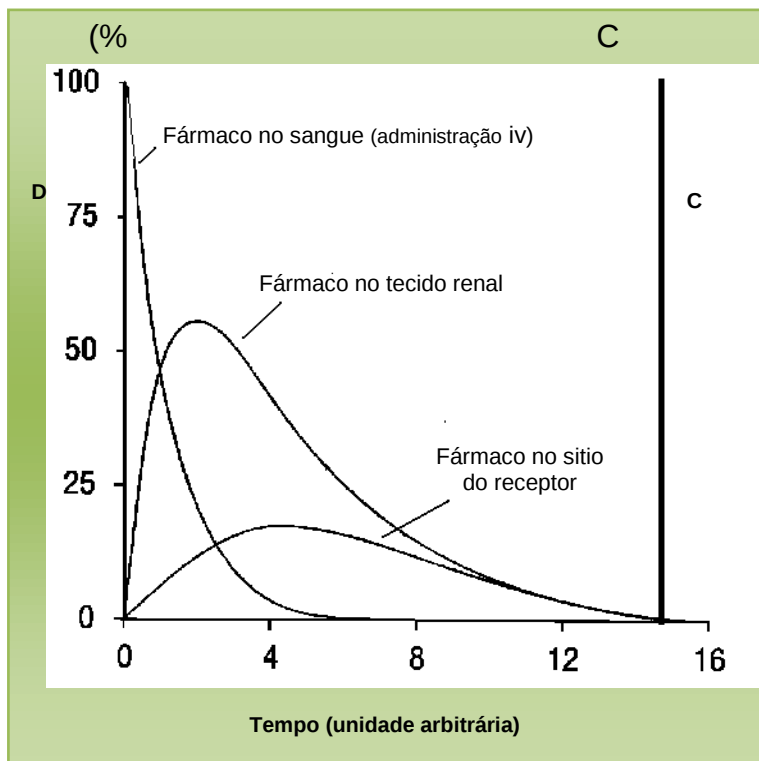


Fig. 3-1. Curvas de decaimento das concentrações de fármaco no sangue, tecido renal e no sítio do receptor em função do tempo. D (% dose injetada); C (concentração plasmática).

Entretanto as concentrações plasmáticas de um fármaco não são iguais numericamente às concentrações nos tecidos, mas indicam com boa aproximação como elas alteram em função do tempo. De forma geral, após administração de uma dose intravascular e com base no princípio da homogeneidade cinética, a concentração do

fármaco no plasma decai exponencialmente em função do tempo, bem como as concentrações desse mesmo fármaco nos tecidos e no receptor farmacológico também decaem exponencialmente, conforme ilustrado sumariamente na Figura 3-1.

É importante ressaltar que o princípio da homogeneidade cinética é a base na qual está fundamentada a terapêutica e estabelecidas as faixas de doses bem como as faixas de concentrações terapêuticas e tóxicas para determinado fármaco. Quando se investigam as concentrações do fármaco no plasma, assume-se que estas concentrações plasmáticas estão diretamente relacionadas às concentrações nos tecidos, onde o processo patológico ocorre, e vai ser modificado pelo fármaco, por exemplo, o sistema nervoso central na doença de Parkinson ou o osso na osteomielite. Assume-se, entretanto que isso pode não ocorrer para todos os fármacos.

A relevância clínica desses achados permite afirmar ainda que o fármaco pode se concentrar em determinados tecidos em função de suas propriedades físicas ou químicas, como por exemplo, a digoxina se concentra no miocárdio, enquanto fármacos lipossolúveis como os benzodiazepínicos podem se acumular na gordura periférica.

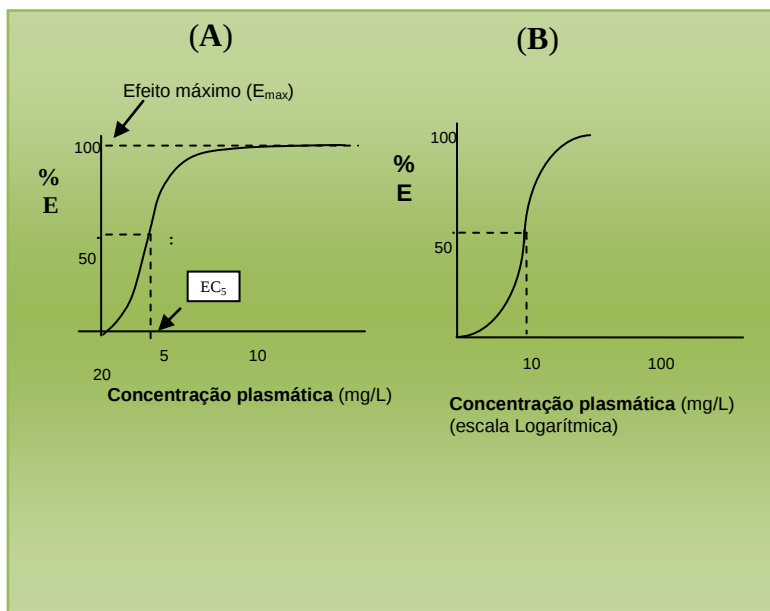


Fig. 3-2. Correlação da concentração do no sítio receptor e efeito expresso em (% E; do efeito) máximo (E max): (A) escala linear de concentração e (B) escala logarítmica A de concentração do fármaco no sítio receptor. EC₅₀ = concentração efetiva para obtenção de metade do efeito máximo.

A farmacocinética se correlaciona com a farmacodinâmica que investiga a correlação da concentração do fármaco do sítio de ação com o efeito resultante, incluindo o decurso do tempo e a intensidade dos efeitos terapêuticos e adversos. O efeito do fármaco presente no sítio de ação é determinado pela ligação do fármaco com o receptor. Os receptores podem ocorrer nos neurônios, sistema nervoso central, por exemplo, na depressão da dor, no músculo cardíaco afetando a intensidade e/ou a força da contração, ou mesmo no interior da bactéria proporcionando o rompimento da sua parede celular. A curva de correlação entre a concentração do fármaco no sítio receptor e o efeito, expresso em percentagem do efeito máximo evidencia a concentração efetiva para alcançar a metade do efeito máximo (EC_{50}) conforme ilustrado na Figura 3.2 (prancha A). Já a correlação da transformação logarítmica da concentração do fármaco no sítio receptor e o respectivo efeito, expresso em percentagem do efeito máximo (prancha B) evidencia uma curva sigmoidal conforme a Figura 3-2.

Para a maioria dos fármacos, a concentração no sítio de ação determina a intensidade do efeito. Entretanto, outros fatores alteram a resposta ao fármaco. O efeito do fármaco pode ser ainda determinado pela densidade dos receptores na superfície celular, o mecanismo pelo qual um sinal é transmitido para a célula por um segundo mensageiro (substâncias no interior da célula que transmitem sinais dos receptores) ou fatores regulatórios que controlam a tradução do gene e a produção de proteína. Esta regulação complexa do efeito do fármaco pode resultar numa variação da sensibilidade do receptor ao efeito do fármaco de um para outro e também determinar o aumento de tolerância ao efeito do fármaco conforme ilustrado.

A tolerância pode ocorrer com muitos fármacos comumente utilizados. Um exemplo de tolerância hemodinâmica é aquela que ocorre após várias administrações de nitratos orgânicos, tal como com a nitroglicerina. Para esse fármaco, mesmo no uso crônico, a tolerância pode ser revertida pelo espaçamento dos intervalos de tempo entre as doses para a administração da medicação.

Outro exemplo interessante é o caso de pacientes com diabetes melito, nos quais os números de receptor de insulina estão reduzidos na superfície da célula utilizando a glicose. Esses pacientes se tornam relativamente insensíveis à insulina requerendo aumento da dose. Consequentemente, a resposta farmacológica para determinado paciente pode ser bastante diferente daquela de outro paciente, mesmo com as mesmas concentrações de insulina no sítio receptor.

A relevância clínica na forma de se comparar potência de dois fármacos que pertencem a mesma classe farmacológica é comparar os EC_{50} . O fármaco que evidenciar menor EC_{50} será considerado o de maior potência, uma vez que menores doses serão requeridas para fornecer menores concentrações no plasma e no sítio receptor.

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA

No tratamento farmacológico devemos considerar ainda a melhor via de administração do medicamento para o paciente.

Apesar da grande diversidade de formulações farmacêuticas disponíveis para serem administradas aos pacientes nos tratamentos de prevenção, controle ou cura da doença, as vias peroral, oral, sublingual, intramuscular, intratecal, subaracnoidea e peridural.

Dentre outras, perdem seu significado específico frente a finalidade de estudo farmacocinético e ajuste terapêutico sendo consideradas apenas como administração extravascular, uma vez que o fármaco

necessita ser absorvido se transferindo do sítio de administração até a corrente circulatória para a ocorrência da distribuição e da eliminação.

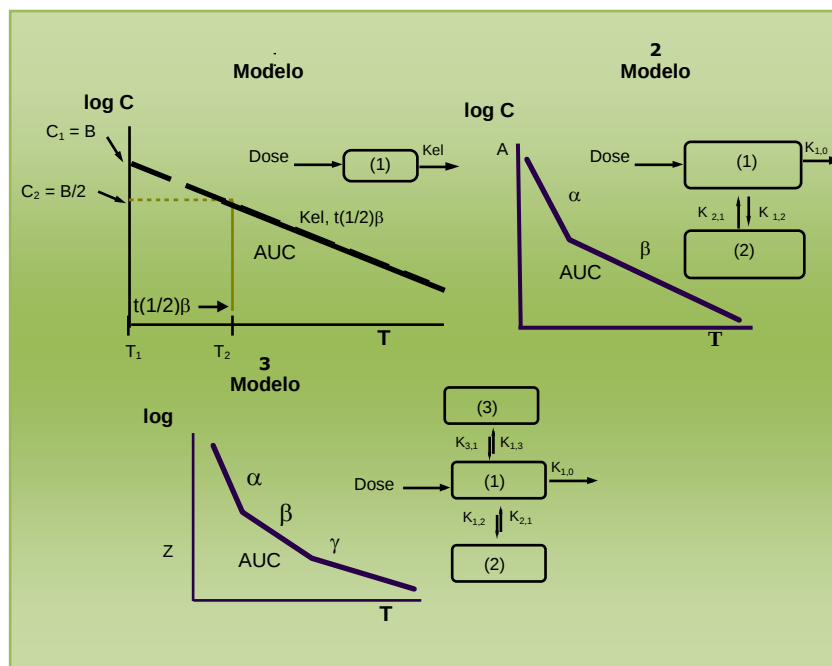


Fig. 3-3. Modelagem farmacocinética: 1, 2, 3 compartimentos. Curvas da transformação logarítmica das concentrações plasmática do fármaco no decurso do tempo (T). Parâmetros: área sob a curva de concentração versus tempo (AUC_T), meia-vida biológica ($t_{(1/2)}\beta$), K_{el} é a constante de velocidade associada ao processo de eliminação no moledo (1) no compartimento aberto. K é constante de velocidade do processo em questão e t é o momento considerado. Microconstantes associadas aos processos de distribuição ($K_{1,2}$ e $K_{2,1}$) e eliminação lenta ($K_{1,3}$ e $K_{3,1}$). Constantes híbridas relacionadas com a velocidade dos processos de distribuição (α), eliminação rápida (β) e eliminação lenta (γ). (ver Texto).

Da mesma forma, denominamos de intravascular à administração do medicamento efetuada diretamente na corrente circulatória, seja ela intravenosa, intra-arterial ou intracardial.

O estudo da farmacocinética nos permite estimar a meia-vida, e a respectiva constante de

velocidade ou taxa de transferência associada ao processo que estamos considerando, esteja ele relacionado à absorção, ou à distribuição ou ainda à eliminação de um fármaco. Esses parâmetros modelo dependentes estão intimamente relacionados. Além desses, podem-se estimar ainda os parâmetros não compartimentais tais como a depuração plasmática e o volume aparente de distribuição.

O termo compartimento obedece a um modelo matemático que foi introduzido para explicar a transferência do fármaco dentro do organismo. A escolha do modelo cinético depende da finalidade do estudo, ou seja, do problema que a se resolver, e sendo assim, consideram-se em farmacocinética os modelos abertos de 1, 2 e 3 compartimentos ilustrados abaixo; as equações das exponenciais são referidas no APÊNDICE (3ª edição deste livro)

No modelo monocompartimental, o organismo é simplificado a um compartimento representado por bloco único, onde se avalia fundamentalmente a perda da dose anteriormente administrada. Neste modelo, considera-se que a distribuição seja “instantânea”, uma vez que a taxa de sua transferência e a respectiva meia-vida associada ao processo de distribuição não podem ser medidas. Nestas condições, a curva de decaimento exponencial ($C \times T$) é simplificada a uma reta, ao se plotar nos eixos Y:X, a transformação logarítmica das concentrações em função do tempo, ($\log C$ versus T). Assim, é possível se estimar os parâmetros da eliminação, isto é, a meia-vida biológica $t_{(1/2)\beta}$ (tempo requerido para a concentração plasmática se reduzir em 50%), e a taxa de transferência, ou constante de velocidade de eliminação (kel) ambos associados ao processo de perda do fármaco administrado conforme termos nas equações abaixo.

Eq. 1 $kel = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_2 - T_1)$ (unidade: hora⁻¹)

A relação entre esses dois parâmetros é indicada na equação 2:

Eq. 2 $t_{(1/2)\beta} = 0,693 / kel$ (unidade: hora)

A depuração plasmática (CL_T) de um fármaco é por definição o volume hipotético de plasma depurado do fármaco na unidade de tempo. É estimada, a partir da razão entre a dose administrada e a respectiva área sob a curva integrada, estimada a partir dos pares de concentração e tempo (ASC_T). O cálculo do parâmetro exige previamente a integração ponto a ponto para a estimativa de ASC_{0-t} (método dos trapezoides) somada a $ASC_{t-\infty}$ obtida pelo método da extrapolação. Esse parâmetro representa a disponibilidade sistêmica do fármaco após administração da dose.

Eq. 3 $CL_T = \text{Dose} / ASC_T$ (unidade: Litros/hora)

O volume aparente de distribuição é por definição o volume hipotético de líquido extravascular requerido para dissolver o fármaco de forma a igualar a sua concentração no compartimento central. É um parâmetro que mede a extensão da distribuição, sendo estimado a partir da razão entre a depuração plasmática e a taxa de eliminação.

Eq. 4 $Vd = CL_T / k_{el}$

(unidade: Litros)

EQUAÇÕES DAS EXPONENCIAIS DOS MODELOS CINÉTICOS

Processo	Y ₀	k	Modelo/via	Equação da exponencial (Y:X) $Y = Y_0 \cdot e^{-k \cdot X}$
Eliminação	B	k _{el}	1C, IV	$C = B \cdot e^{-k_{el} \cdot T}$
Absorção Eliminação	Co B	k _{el}	1C, EV	$C = B \cdot e^{-k_{el} \cdot T} - Co \cdot e^{-k_{a} \cdot T}$
Distribuição Eliminação	A B	α β	2C, IV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T}$
Absorção, Distribuição Eliminação	Co A B	k _a α β	2C, EV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T} - Co \cdot e^{-k_{a} \cdot T}$
Distribuição Elim. Rápida Elim. Lenta	A B Z	α β γ	3C, IV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T} + Z \cdot e^{-\gamma \cdot T}$
Absorção Distribuição Elim. Rápida Elim. Lenta	Co A B Z	k _a α β γ	3C, EV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T} + Z \cdot e^{-\gamma \cdot T} - Co \cdot e^{-k_{a} \cdot T}$

Y: concentração, T: tempo.

Y₀: intercepto (C₀, A, B e Z)

k: constante de transferência (k_a, k_{el}, α , β e γ)

Compartimento (C).

Administração intravascular (IV) e extravascular (EV)

Eliminação (Elim.)

Os parâmetros de relevância na equação das exponenciais que caracterizam esses processos são o intercepto, a meia vida e a constante de velocidade associada ao processo de transferência.

No modelo bicompartimental, o organismo é representado por dois compartimentos ou por dois blocos, neles se avaliam fundamentalmente a distribuição do fármaco do sangue (compartimento central) para os tecidos (compartimento periférico) e seu retorno para o sangue. Através desse modelo podemos diferenciar os tecidos mais perfundidos (fígado rim coração) daqueles menos perfundidos (músculo, pele e osso). A curva de decaimento exponencial ($C \times T$) é simplificada a 2 retas, uma representativa de cada processo. Na fase distributiva, ou alfa as concentrações decaem rapidamente em função do tempo, seguida pela eliminação, beta ou fase terminal onde as concentrações plasmáticas decaem mais lentamente em função do tempo, consequência da perda ou retirada irreversível do fármaco através da depuração plasmática por biotransformação e/ou excreção urinária. Na fase alfa estimam-se os parâmetros relacionados a taxa de transferência de distribuição (α e a respectiva meia-vida associada ao processo, $t_{(1/2)\alpha}$).

Finalmente, no modelo de 3 compartimentos, após a transformação logarítmica das concentrações plasmáticas, função do tempo, evidencia-se inicialmente um declínio rápido das concentrações, já caracterizado no modelo anterior como distribuição ou fase alfa. Subsequentemente, registra-se a eliminação bifásica, uma vez que duas retas de decaimento plasmático são observadas para o fármaco após o equilíbrio de distribuição. Isto se deve a eliminação rápida do fármaco devido a biotransformação e/ou excreção, que ocorre na fase beta, representada pela taxa de eliminação β , e a respectiva meia-vida, $t_{(1/2)\beta}$. Subsequentemente, registra-se na curva de $\log C$ vs T , um decaimento mais lento das concentrações plasmáticas em função do tempo, conhecido por eliminação lenta, decorrente da transferência do fármaco do sangue para o compartimento profundo ou sítio de alta afinidade, onde ele tende a se armazenar num tecido específico. À saída do fármaco do sangue (1) para o compartimento profundo (3) e retorno para o compartimento central (1) denomina-se fase gama, caracterizada pela taxa de transferência γ , e a respectiva meia-vida associada ao processo de eliminação lenta: $t(1/2)\gamma$.

REGIME POSOLÓGICO

A maneira pela qual um fármaco é administrado na forma de medicamento é denominada de regime posológico. Tanto, a duração do tratamento como o regime de dose previsto depende do alvo terapêutico, isto é, a cura, o controle ou a prevenção da doença. Dada a complexidade do gerenciamento terapêutico do paciente devem-se considerar os fatores relacionados à administração da medicação, obedecendo determinado regime posológico, dado pela dose e o respectivo intervalo entre doses, às transferências do fármaco no organismo, e ao efeito farmacológico, ressaltando-se a necessidade de um balanço desses fatores para a manutenção da eficácia.

Se os pacientes em tratamento prolongado ou em farmacoterapia de dose múltipla, exigem um monitoramento para a garantia da eficácia e a minimização da toxicidade do fármaco, deve-se considerar também aqueles pacientes que recebem, por exemplo, uma ou mais doses de determinado medicamento analgésico, para o alívio de uma eventual dor de cabeça ou mesmo após uma intervenção cirúrgica odontológica. A duração dos tratamentos farmacológicos, em sua maioria, está usualmente situada entre

estes dois extremos.

É importante salientar que o intervalo entre duas doses consecutivas, denominado de intervalo entre doses (τ) é fundamental na caracterização da dose única e da dose múltipla, bem como na diferenciação entre as duas. Isto significa que se doses idênticas (D) são administradas ao paciente em intervalos de tempo regulares (τ : intervalo de dose) dois eventos podem acontecer.

Se pela administração de várias doses, não se registrar resíduo da 1ª sobre a 2ª, da 2ª sobre a 3ª, nem da 3ª sobre a 4ª, ou da 4ª sobre a 5ª dose, e assim por diante, podemos considerar que nesse regime posológico não ocorreu acúmulo do fármaco no paciente pela administração de inúmeras doses. Trata-se, portanto nesse caso de terapia de dose única, uma vez que as concentrações máximas e mínimas apresentam valores superponíveis desde a primeira até a última dose administrada ao paciente (Fig. 3-4).

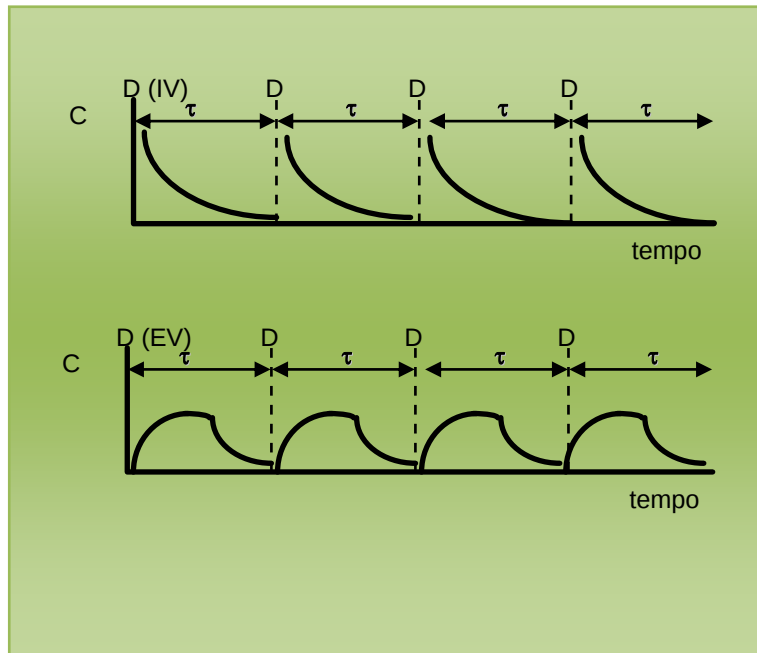


Fig. 3-4. Curva C versus T pela administração de dose (D) única intravascular (IV) e extravascular (EV) quando são administradas em intervalos regulares sem gerar acúmulo. O intervalo entre dose (τ) é igual ou superior a $10 t_{(1/2)\beta}$.

Por outro lado, após a 1ª dose (ataque) ao se administrar a dose subsequente (manutenção) havendo resíduo da dose anterior, pode-se esperar um acúmulo do fármaco pela administração de doses consecutivas gerando a impregnação do paciente para aquele regime posológico da terapia de dose múltipla. Evidencia-se então durante a impregnação, o aparecimento de uma curva para as concentrações médias em função do tempo de tratamento que obedece a função assintótica, conhecida como curva de acúmulo ou impregnação da dose múltipla.

Observa-se um aumento das concentrações mínimas e máximas até chegar ao platô. A ocorrência de um ou outro evento, isto é, dose única ou dose múltipla, se deve ao período de tempo requerido para a eliminação total do fármaco do organismo após a administração de uma ou inúmeras doses. Este período de tempo requerido para a eliminação total de uma dose equivale a 10 vezes a meia-vida biológica sendo denominado ainda de período de washout, devendo-se considerar a grandeza do τ (intervalo de dose) tomando por base esse parâmetro.

Quando o intervalo entre doses consecutivas é superior a 10 vezes a meia-vida biológica, $\tau > 10 t_{(1/2)}\beta$, não ocorre acúmulo e a curva das concentrações médias é uma reta paralela ao eixo do tempo de tratamento, uma vez que os valores máximos e mínimos se sobrepõem desde a 1ª até a última dose administrada. Entretanto, se o intervalo entre doses consecutivas é inferior a 10 vezes a meia-vida biológica, $\tau < 10 t_{(1/2)}\beta$, ocorre acúmulo e a curva das concentrações médias cresce em função do tempo de tratamento até atingir o platô (Fig. 3-5).

Nesta situação, o paciente se encontra impregnado ou no estado de equilíbrio, isto é, a dose administrada subsequentemente apenas repõe a dose anterior perdida pelo organismo em função do processo de eliminação. Então, qual seria o tempo requerido para atingir as concentrações (C^{ss}) do estado de equilíbrio (platô)?

Sabe-se que se a duração do tratamento equivale ao valor da meia-vida biológica, a concentração plasmática máxima atingida é 50% da C^{ss} , 88% após tratamento com duração equivalente a 3 vezes a meia-vida e 97% após tratamento com duração equivalente a 5 vezes a meia-vida.

Portanto, como regra geral, o tempo requerido (T^{ss}) para se atingir C^{ss} é da ordem de 5 vezes a meia-vida biológica, uma vez as concentrações plasmáticas do fármaco atingidas se aproximam daquelas previstas no equilíbrio.

O acúmulo do fármaco pela administração de doses consecutivas em intervalos de tempo $\tau < 10 t_{(1/2)}\beta$, envolve alguns conceitos adicionais tais como a retenção ou a perda do fármaco em função da frequência de dose relacionada ao τ , e a taxa de eliminação (kel).

Sendo assim a retenção, de uma dose administrada a um paciente, expressa através do fator de retenção ($F_{retenção}$) será função relacionada ao kel ou β e τ equação 5, enquanto a perda da dose administrada pelo mesmo paciente dependerá da diferença entre o valor absoluto da dose administrada e a dose retida, expressa através do fator de perda (F_{perda}) equação 6.

$$\text{Eq. 5} \quad F_{retenção} = e^{-kel \cdot \tau}$$

$$\text{Eq. 6} \quad F_{perda} = 1 - e^{-kel \cdot \tau}$$

A medida do acúmulo do fármaco na terapia de dose múltipla está relacionada a esses dois parâmetros anteriores, sendo estimado o fator de acúmulo através do inverso da perda, conforme indicado na equação 7.

$$\text{Eq. 7} \quad F_{acúmulo} = 1 / (1 - e^{-kel \cdot \tau})$$

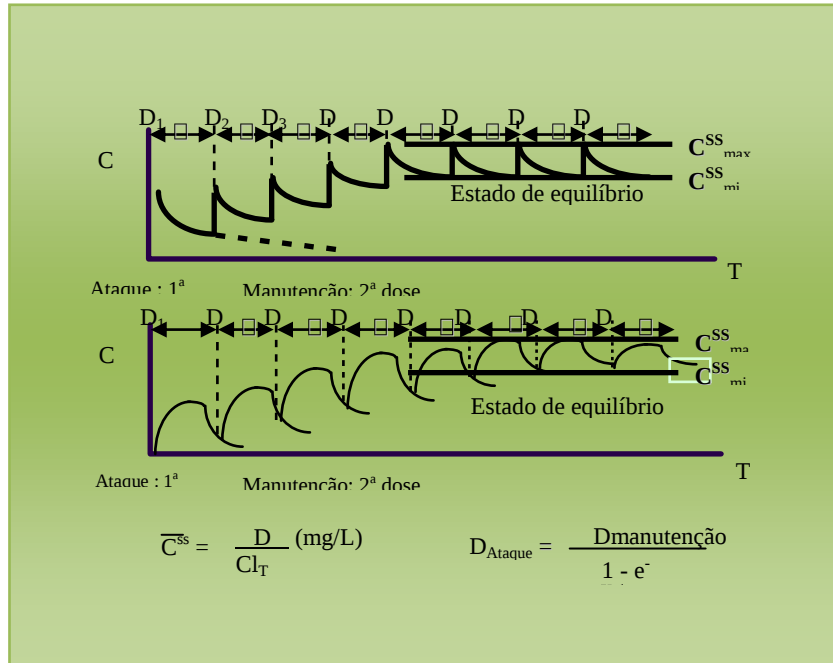


Fig. 3-5. Curvas C versus T pela administração dose (D) múltipla intravascular (IV) e extravascular (EV) quando doses idênticas são administradas em intervalos regulares gerando acúmulo. O intervalo entre dose (τ) é inferior a $10 t_{1/2\beta}$. A curva de impregnação é caracterizada pelas concentrações máximas (C^{ss}_{Max}) e mínimas (C^{ss}_{min}) no estado de equilíbrio ou platô.

Outro conceito importante na dose múltipla é o entendimento bem como o significado do parâmetro flutuação. Após administração de várias doses da medicação gerando o acúmulo previsto na dose múltipla (ataque e manutenção), e atingido o equilíbrio ou estado de impregnação, pode-se determinar a flutuação das concentrações no intervalo de dose através da diferença entre a concentração máxima e mínima atingidas naquele intervalo (τ); portanto a flutuação ($C^{ss}_{\text{max}} - C^{ss}_{\text{min}}$) mede a variabilidade da concentração no intervalo de dose para o paciente impregnado, submetido a terapia de dose múltipla.

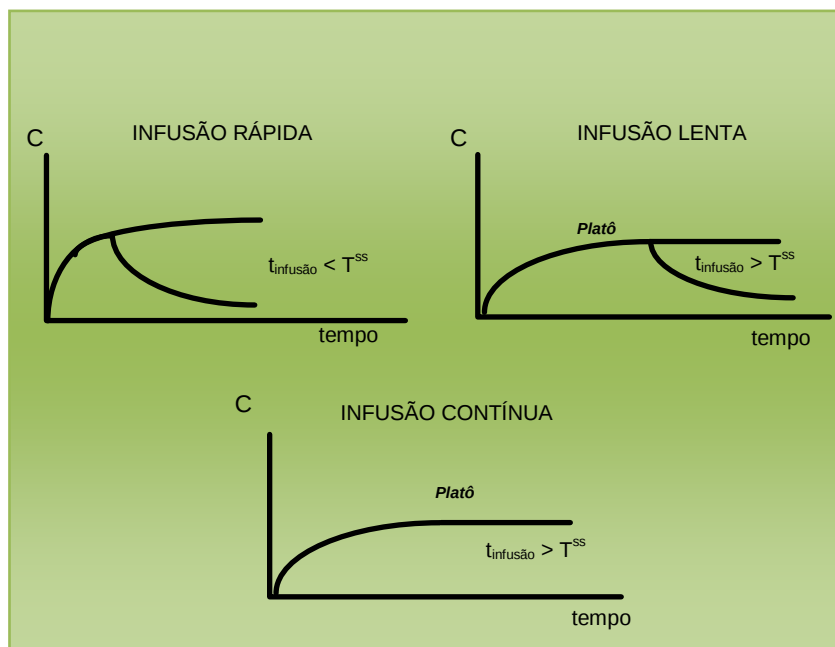


Fig. 3-6. Racionalização da farmacoterapia i.v. através da infusão.

Adicionalmente, quando se considera a administração de dose múltipla intravascular (bolus) para aqueles fármacos que apresentam curta meia-vida biológica, e evidência de alta flutuação das concentrações plasmáticas no intervalo de dose, a manutenção da eficácia e a segurança do tratamento exigem uma racionalização da terapia intravascular de forma a se reduzir a frequência de injeções (IV, bolus). No caso, a administração intravascular “bolus” é substituída pela infusão que prevê a administração de mini doses em reduzidos intervalos de tempo, através de um gotejamento ou bombeamento da solução contendo a medicação (bomba de infusão), de forma a garantir a eficácia e reduzir os efeitos tóxicos.

De acordo com o tempo requerido para infundir a medicação, a infusão ilustrada na Figura 3-6 pode ser rápida, lenta ou contínua. O período de tempo requerido para infundir a medicação denomina-se de tempo de infusão, t_i .

A infusão será rápida ou intermitente naqueles casos em que a situação de emergência do paciente requer a administração de dose IV no período de tempo que seja o menor possível para garantir que a efetividade seja atingida sem o aparecimento dos efeitos indesejáveis. Este é o tipo de administração realizada geralmente nos Serviços de Atendimento de Emergência, como por exemplo, a “digitalização” de um paciente com insuficiência

cardíaca congestiva grave, ou mesmo a infusão requerida na “hidantalização” ou “gardenalização” do paciente pediátrico em crise convulsiva no Pronto Socorro Infantil.

A administração intravascular de agentes antimicrobianos potentes aos pacientes infectados ou ainda de medicamentos antineoplásicos aos pacientes em quimioterapia nos hospitais-dia, também requerem uma série de cuidados, sendo recomendada a infusão rápida em substituição ao bolus para garantir a eficácia, e minimizar os efeitos tóxicos desses medicamentos.

No caso da infusão lenta, a medicação deve ser administrada também através de gotejamento ou bomba de infusão durante um período de tempo suficiente para atingir o estado de equilíbrio. Como exemplo, desse tipo de infusão, é a administração de lidocaína durante 48 horas efetuada nos pacientes após o infarto agudo do miocárdio na Unidade de Terapia Intensiva. Esses pacientes, nas primeiras 48 horas apresentam alto índice de aparecimento de disritmias, risco de reinfarto com complicações evoluindo à óbito; desta forma eles devem receber uma infusão lenta de lidocaína, antiarrítmico indicado no caso, como terapia farmacológica profilática ou curativa, respectivamente para a prevenção ou na supressão das arritmias cardíacas.

Já no caso da infusão contínua, a administração da medicação se faz através da bomba de infusão e está prevista durante todo o período de tratamento, Como exemplo temos o paciente cirúrgico após troca de válvula mitral, e requer a penicilina G potássica durante o período de internação, isto é, durante 20 a 30 dias de infusão contínua.

Exceto para o caso da infusão rápida ou intermitente, o estado de equilíbrio é atingido tanto na infusão lenta quanto na contínua durante o ataque, ou seja, na 1ª dose. Observa-se que o tempo de infusão ($t_i \geq T^{SS}$) nesses casos é suficiente para atingir o estado de equilíbrio já a partir da primeira infusão, isto porque foi atingido o período de tempo requerido para atingir o platô (C^{SS}) equivalente a 5 vezes a meia vida biológica (T^{SS}).

Na infusão rápida, ao contrário, o estado de equilíbrio nunca é alcançado pela administração de primeira infusão ($t_i < T^{SS}$), uma vez que na situação emergencial em que se encontra paciente, o alvo terapêutico é atingido antes do tempo requerido para atingir o platô. Ressalta-se que nesse caso apesar de se tratar de dose múltipla, o objetivo não é atingir o platô na primeira dose e sim atingir no menor período possível o alvo terapêutico. No caso de administração de antimicrobianos a pacientes de UTI, por exemplo, uma série de infusões intermitentes são requeridas no controle das infecções nosocomiais. Nestes casos, o platô é atingido após uma série de infusões intermitentes e, obviamente nessa situação observamos uma curva de impregnação do antimicrobiano no período de tratamento da sepse que pode levar de 2 até 4 semanas.

Após administração do fármaco através de infusão, o estabelecimento de correlação entre ($C \times T$) prevê a aplicação das equações abaixo após a infusão rápida para a estimativa do pico (eq. 8) e do vale (eq. 9), isto é, das concentrações máximas e mínimas após cada administração.

$$\text{Eq. 8} \quad C_{\text{pico}} = \frac{K_0}{V \cdot k_{el}} \cdot \frac{(1 - e^{-k_{el} \cdot t_i})}{(1 - e^{-k_{el} \cdot \tau})}$$

$$\text{Eq. 9} \quad C_{\text{vale}} = C_{\text{pico}} e^{-k_{el} \cdot (\tau - t)}$$

A equação 10 deve ser aplicada durante a infusão lenta ou contínua, antes de ser atingido o platô e a equação 11 deve ser aplicada durante a infusão após ser atingido o platô.

Eq. 10

$$C_t = \frac{k_0}{V.kel} \cdot (1 - e^{-kel.t})$$

Eq. 11

$$C^{SS} = \frac{k_0}{V.kel} = \frac{k_0}{CL_T}$$

De forma geral, monitoramos a eficácia pela medida do efeito farmacológico que se busca pelo tratamento, após administração de dose múltipla, entretanto observamos outros efeitos muitas vezes não desejados. Se o objetivo do tratamento é o sucesso terapêutico, porque os fármacos evidenciam um ou mais efeitos indesejáveis? Podem-se evidenciar pelo tratamento com alguns fármacos antidepressivos e sedativos, por ex., sinais como secura da boca, irritação gastrointestinal, constipação, náusea ou hipotensão, conhecidos efeitos colaterais ou reações adversas.

A terapia farmacológica de sucesso é alcançada com a otimização do tratamento pelo balanço dos efeitos desejados sobre os indesejados. Para se alcançar este objetivo, o fármaco mais conveniente precisa ser selecionado. Esta seleção implica num exato diagnóstico da doença, conhecimento do estado clínico do paciente e o gerenciamento farmacoterapêutico do tratamento. Então, torna-se fundamental responder as questões: “quanto?” “com que frequência?” e “durante quanto tempo?” deve-se tratar o paciente. A questão “QUANTO?” reconhece que a magnitude das respostas terapêutica e tóxica é função da dose administrada. A questão “COM QUE FREQUÊNCIA?” reconhece a importância do tempo, em que a magnitude ou intensidade do efeito declina em função do tempo. A questão “POR QUANTO TEMPO?” encerra um custo real para o tratamento, considerando-se ainda os efeitos indesejáveis do fármaco decorrentes da administração crônica da medicação. Na prática, estas questões não podem ser dissociadas umas das outras.

Em termos de aderência (concordância) e sucesso do tratamento, seria mais conveniente para o clínico prescrever uma dose maior ao paciente menos frequentemente; por outro lado, tal medida poderia resultar num aumento da incidência dos efeitos tóxicos do fármaco decorrente de acúmulo maior do que o previsto, principalmente no caso de pacientes geriátricos.

No passado, as respostas para muitas questões terapêuticas importantes foram obtidas a partir do empirismo por tentativa e erro. A dose, intervalo entre doses e a via de administração eram selecionadas, sendo ainda acompanhada a evolução do paciente. O efeito desejado e quaisquer sinais de toxicidade eram cuidadosamente observados e reportados, e se necessário, o regime posológico era ajustado empiricamente até ser alcançado o balanço aceitável entre o efeito terapêutico e a toxicidade do fármaco.

A partir da observação em grande número de pacientes, tentativa e erro, possibilitou a aquisição de experiência clínica de valor inestimável, estabelecendo-se regimes de dose mais convenientes que funcionaram para

a maioria dos pacientes. Entretanto, alguns desses regimes produziram toxicidade excessiva, como no caso da digoxina buscando-se a manutenção dos níveis plasmáticos na faixa terapêutica estreita compreendida entre 1 e 2 ng/mL. O acúmulo no paciente será maior para aquele regime posológico que utiliza maior dose fracionada e mesma frequência de dose, por exemplo, 0,25mg ao dia (A) e 0,375 ao dia (B) ou então mesma dose de 0,25 mg , alterando-se o intervalo entre doses. Por outro lado, na presença de um fator fisiopatológico associado tal como a insuficiência renal, o mesmo paciente acumulará mais digoxina, após utilizar com sucesso o mesmo regime posológico anterior de 0,25 mg ao dia, na ausência de falência renal (Fig. 3-7).

Em outras situações, como no caso da tetraciclina, optou-se pela administração de 250 mg a cada 6 ou no máximo 8 horas para garantia da manutenção da atividade bactericida nesse intervalo. Apesar disso, o acesso do Clínico aos regimes posológicos empíricos deixou ainda muitas questões sem resposta, tais como “por que a ocitocina necessita ser infundida na dose de 0,2 a 4 mU/min intravenosamente?”, ou ainda, “por que a morfina é mais efetiva quando administrada 10 mg através da via intramuscular ao invés da via PO ?” Para superar algumas das limitações da terapia farmacológica empírica e responder algumas das questões levantadas é necessário compreender e considerar os eventos que se seguem à administração do fármaco. Os estudos *in situ* e *in vivo* mostram que a intensidade da resposta é função da concentração do fármaco no líquido que banha os locais de ação. A partir destas observações sugere-se que o alvo possa ser alcançado na terapia farmacológica através manutenção de concentração adequada do fármaco nos locais de ação.

Entretanto, raramente um fármaco pode ser administrado diretamente no seu local de ação e a maioria dos fármacos independentemente de seu local de ação (cérebro, coração, junção neuromuscular e outros tecidos) é administrada pela via extravascular por meio de formulações enterais ou parenterais. Desta forma, o fármaco precisa deslocar-se do sítio de administração para o sítio de ação através de processos de transferência incluindo absorção, distribuição do fármaco do sangue para os tecidos e para o sítio de ação, bem como eliminação do fármaco pela chegada aos órgãos depuradores, geralmente fígado e rins.

FARMACOTERAPIA: CONSIDERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

A correlação entre dose administrada, efeito farmacológico obtido, concentrações do fármaco no plasma e no líquido que banha o sítio de ação, possibilita o gerenciamento do tratamento farmacológico. A manutenção da eficácia, pela utilização de determinado regime posológico, nas doses terapêuticas usuais, pode ser garantida pelo estabelecimento de correlação “efeito e as concentrações plasmáticas efetivas”. Na prática, é oportuno, portanto associar as concentrações plasmáticas e eficácia no tratamento farmacológico, ao invés de forma muito invasiva estabelecermos correlação entre efeito e a concentração do fármaco que banha o sítio receptor.

Desta forma, para a otimização da terapia farmacológica deve-se considerar basicamente a ocorrência de três fases: biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (Fig.3-8).

A fase biofarmacêutica envolve o monitoramento da liberação do fármaco da formulação farmacêutica, e é nesta fase que o fármaco se torna disponível para a absorção. Uma série de fatores físico-químicos relacionados ao fármaco, à formulação farmacêutica e fatores fisiológicos, fisiopatológicos relacionados ao paciente interferem nesta fase. É importante salientar que a fase biofarmacêutica só ocorre após a administração extravascular da medicação, isto é, quando o fármaco liberado é transferido do sítio de absorção para a corrente circulatória utilizando diversos mecanismos de transporte: ativo, passivo, facilitado, par iônico e pinocitose, dentre outros

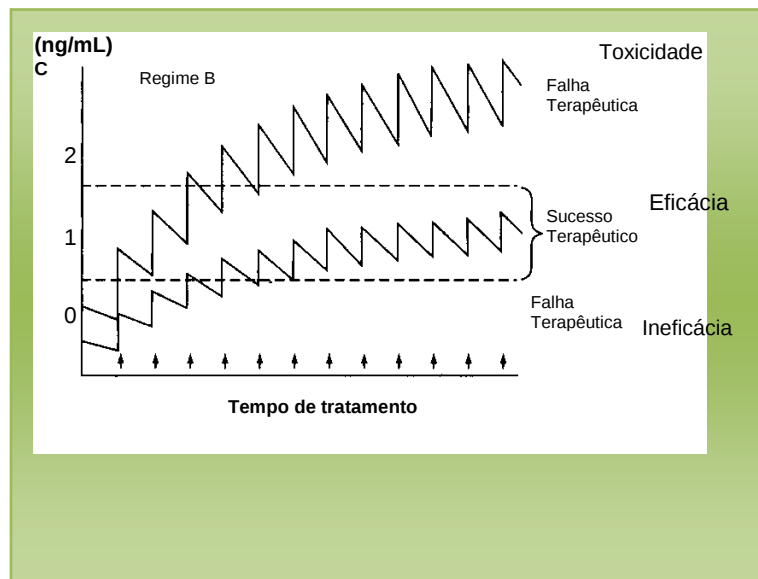


Fig. 3-7. Regimes posológicos para digoxina e registro de falha terapêutica, representada por toxicidade ou ineficácia. Concentração plasmática (C).

Ao monitoramento dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco no organismo, denominam-se de farmacocinética, em que o fármaco se torna disponível para a ação farmacológica. Ela está relacionada a curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo, variando com a dose administrada, a formulação farmacêutica, a frequência de dose e a via de administração. A associação das fases biofarmacêutica e farmacocinética possibilita o monitoramento dos processos do sistema LADME.

O monitoramento do efeito farmacológico após a administração da medicação ocorre na fase farmacodinâmica, pela variação das concentrações do fármaco no local de ação em função do tempo, se relacionando a instalação do efeito e magnitude do efeito máximo produzido, duração do efeito máximo e tempo requerido ao desaparecimento do efeito.

A correlação entre as fases farmacocinética e farmacodinâmica permite que o objetivo terapêutico seja alcançado a partir do estabelecimento de um regime de dose adequado. Esta abordagem apesar de complexa requer maior número de informações, mas tem inúmeras vantagens sobre a abordagem empírica, uma vez que uma resposta não esperada do paciente a determinado fármaco, pode ser convenientemente justificada através de alterações farmacocinéticas com consequências farmacodinâmicas, devendo o regime posológico ser ajustado

convenientemente.

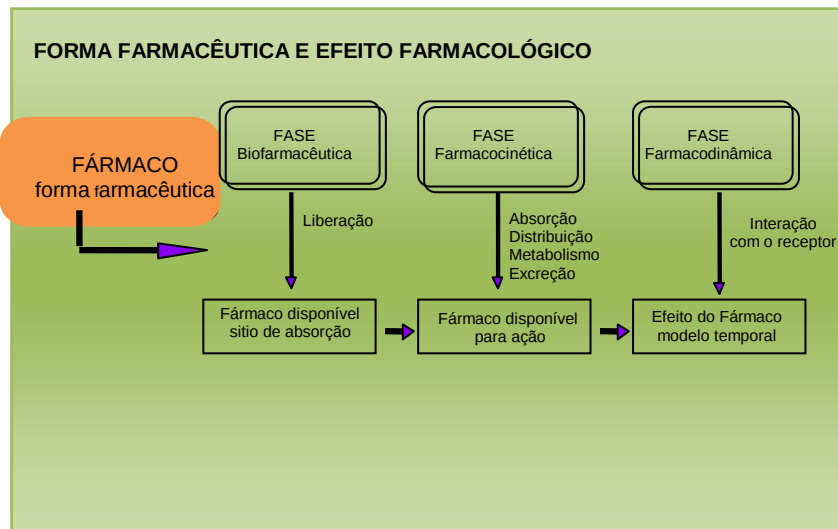


Fig. 3-8. Transferência do fármaco do sítio de administração para o sítio de ação: fases biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica.

CONTROLE TERAPÊUTICO, A FERRAMENTA INDISPENSÁVEL DA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

A utilidade dos resultados de concentração plasmática de um fármaco está baseada no conceito de que a resposta farmacológica está estreitamente relacionada a concentração desse fármaco no sítio receptor. Para alguns fármacos, os estudos em pacientes têm fornecido informação sobre a faixa de concentração que é segura e efetiva no tratamento de doenças específicas. Esta faixa de concentração do fármaco no plasma é denominada de faixa ou janela terapêutica para o fármaco, conforme ilustrado na Figura 3-9.

Dentro dessa faixa terapêutica, os efeitos adversos do fármaco também são observados, mas podem ser considerados desprezíveis. Entretanto abaixo do limite inferior dessa faixa verifica-se que os efeitos benéficos terapêuticos não se manifestam, estando o paciente em subterapia.

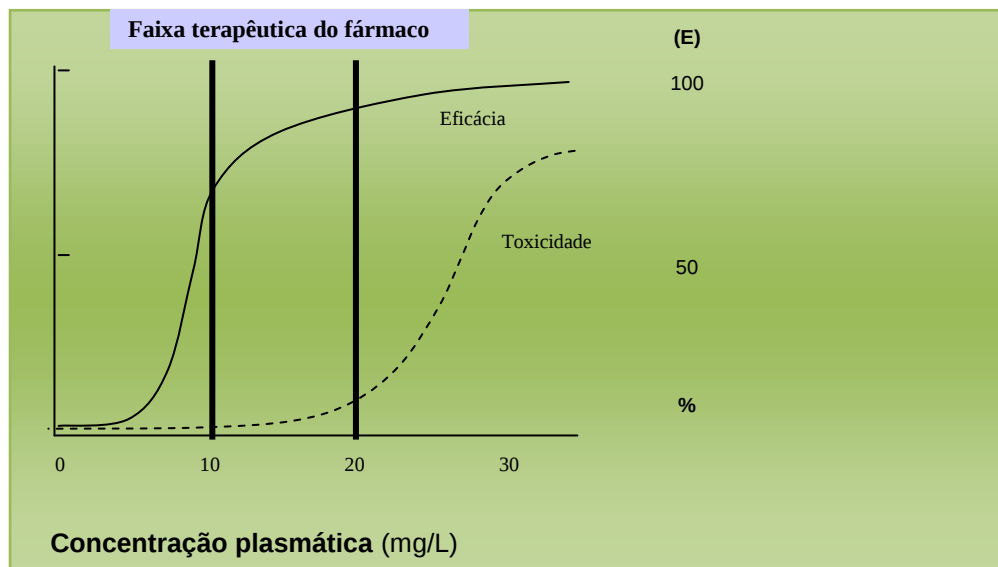


Fig. 3-9. Correlação entre a concentração do fármaco no plasma e efeito farmacológico (E), expresso em probabilidade (%) de ocorrência do evento.

Por outro lado, acima do limite superior dessa faixa há grande probabilidade de que os efeitos terapêuticos sejam superados pelos efeitos adversos. Nesta situação, os pacientes manifestam os efeitos indesejáveis do fármaco, e a toxicidade é proporcional aos níveis plasmáticos muito aumentados no paciente. Não há uma linha divisória definitiva e absoluta que divide as concentrações subterapêuticas, das terapêuticas e das tóxicas para o fármaco. Desde que a resposta individual do paciente muitas vezes desempenha papel muito importante, há uma área onde essas concentrações se sobrepõem. A variabilidade na resposta do paciente é influenciada por fatores farmacocinéticos e por fatores farmacodinâmicos.

Embora esse assunto diga mais respeito a farmacocinética, é sempre importante ter em mente a correlação entre a farmacocinética e a resposta farmacológica do paciente a um fármaco. A farmacocinética determina a concentração plasmática atingida para um determinado regime de dose. Após administração de várias doses a

concentração do fármaco no plasma refletirá a concentração do fármaco no sítio receptor. Consequentemente, a farmacocinética e as características da resposta farmacológica de um fármaco e a correlação de ambos deve ser compreendida antes da predição da resposta do paciente a determinado regime de dose.

Quadro 3-1. Faixa Terapêutica para alguns fármacos comumente prescritos e que evidenciam baixo índice terapêutico. Fonte: Brunton et al. (2006).

Fármaco	Faixa terapêutica
Digoxina	0,9-2ng/mL
Fenitoina	10-20mg/L
Fenobarbital	15-40mg/L
Gentamicina	<2mg/L (vale), 5-10mg/L (pico)
Lidocaina	1,5-5mg/L
Lítio	0,6-1,4mEq/L
Quinidina	2-5mg/L
Procainamida	4-8mg/L
Teofilina	10-20mg/L
Vancomicina	5-10mg/L (vale), 18-26mg/L (pico)

A teofilina é um excelente exemplo de fármaco cuja farmacocinética e farmacodinâmica são bem conhecidas. Quando ela é administrada numa determinada dose a uma população de pacientes, a concentração plasmática varia muito em função da variabilidade disposicional desse fármaco. As concentrações plasmáticas abaixo de 5-8mg/L são geralmente consideradas inadequadas e o paciente se encontra em subterapia, exigindo do Clínico, com modificação do regimen posológico no sentido de aumentar a dose total diária. Algumas faixas terapêuticas para fármacos de baixo índice terapêutico são exemplificadas no quadro 3-1.

Por outro lado, os efeitos adversos tais como náusea e vômitos, taquicardia e nervosismo estão relacionados a concentrações plasmáticas superiores a 20 mg/L.

Os fármacos como a teofilina possuem estreito índice terapêutico uma vez que concentrações requeridas para produzir efeito terapêutico são muito próximas daquelas necessárias para produzir os efeitos tóxicos.

Muitos fatores farmacocinéticos causam variabilidade na concentração de fármacos e consequentemente a resposta farmacológica no regimen de dose dentre desses fatores destacamos:

- Diferenças na capacidade individual de metabolizar e eliminar o fármaco (fatores genéticos);

- Variações na absorção, estados de doença estados patológicos, tais como extremos de idade que afetam em sobremaneira, absorção distribuição e eliminação de fármacos;
- Interação de fármacos

Um grande grupo de pacientes pode ser estudado pela medida do pico de concentração plasmática resultante da administração de o mesmo esquema de dose para cada paciente.

Para muitos fármacos a variabilidade interindivíduos, resulta em diferentes concentrações plasmáticas. Esta variabilidade e primeiramente atribuída a fatores que influenciam o sistema LADME (liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção).

Estados de doença tais como insuficiência renal ou hepática e outras condições como a obesidade e idade avançada podem alterar esses processos e devem ser considerados para individualização de regimes posológicos.

A determinação das concentrações plasmáticas do fármaco para otimizar a terapia farmacológica do paciente e conhecida como “controle terapêutico”. Se realizado apropriadamente este controle permite a manutenção de concentrações seguras e eficazes dentro da faixa ou janela terapêutica. Os resultados laboratoriais devem ser sempre interpretados em relação com o efeito clínico no paciente.

O controle terapêutico compreende a realização de ensaios laboratoriais para determinação da concentração do fármaco no plasma do paciente e a interpretação dos resultados frente à faixa de referência ou à janela terapêutica para um regime terapêutico efetivo.

A maior vantagem do controle terapêutico e a maximização dos efeitos terapêuticos bem como a minimização dos efeitos tóxicos do fármaco. A formulação de regimes terapêuticos pelo através de controle terapêutico envolve processos de tomada de decisão.

Alguns fármacos pelas suas características farmacocinéticas mostram alta correlação entre as concentrações plasmáticas no intervalo de dose e a resposta farmacológico, como por exemplo, as concentrações de teofilina estão estreitamente relacionadas ao efeito farmacológico. Entretanto para outros fármacos isto não ocorre como é o caso das concentrações plasmáticas de um anti-hipertensivo que não se correlacionam bem com os efeitos farmacológicos; nesses casos é muito mais vantajoso se medir a pressão arterial do que monitorar a concentração plasmática do anti-hipertensivo.

Alguns exemplos de fármacos frequentemente monitorados no plasma são citados a seguir: aminoglicosídeos, antidepressivos, ciclosporina A, digoxina, fenitoína, fenobarbital, lidocaína, lítio, metotrexato, procainamida, quinidina, teofilina, valproato e vancomicina.

Monitoramento terapêutico é indicado quando:

- *Existe boa correlação entre resposta farmacológica e concentração plasmática, esta correlação nos permite prever os efeitos farmacológicos com base na alteração das concentrações plasmáticas.*
- *Alta variabilidade interindivíduo para as concentrações plasmáticas do fármaco após a mesma dose. Ocorrência de produtos de biotransformação de relevância clínica devem ser monitorizados com o fármaco inalterado.*

- *O fármaco tem índice terapêutico estreito isto é as concentrações terapêuticas estão muito próximas das concentrações tóxicas, e finalmente quando os efeitos farmacológicos desejados não podem ser obtidos rápida e facilmente como e o caso da medida da pressão arterial para os anti-hipertensivos.*

O valor do controle terapêutico está limitado nas seguintes situações:

- *A faixa de concentração plasmática terapêutica não está bem definida.*
- *Quando a formação de metabólitos ativos dificulta o ajuste de dosagem pela determinação da concentração do fármaco inalterado.*
- *Os efeitos tóxicos podem ocorrer tanto nas baixas quanto nas altas concentrações plasmáticas do fármaco.*

Para grande número de fármacos, o controle terapêutico é de grande utilidade quando alterações no pico e no vale podem ser relacionadas a alterações da farmacocinética e o ajuste de dose exige o conhecimento adicional de alguns parâmetros tais como meia-vida biológica, depuração plasmática e volume de distribuição.

BIBLIOGRAFIA

- BIRKETT, D.J. **Pharmacokinetics made easy**. Sidney: McGraw Hill, 1998.
- BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11 th ed. New York: McGraw Hill, 2006.
- DIPIRO, J.T.; TALBERT, R.L.; YEE, G.C.; MATZKE, G.R.; WELLS, B.G. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 5ª ed., New York: McGraw-Hill, 2002.
- DIPIRO, J.T.; SPRUILL, W.J.; BLOUIN, R.A.; PRUEMER, J.M. **Concepts in Clinical Pharmacology**. 3 ed., Bethesda: Am. Soc. Health-System Pharmacists, 2002.
- GIBALDI, M. **Drug therapy 2000: a critical review of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 2000.
- LAURENCE, D.R.; BENNETT, P.N.; BROWN, M.J. **Clinical Pharmacology**. 8ª ed., New York: Churchill Livingstone, 1997.
- ROWLAND, M.; TOZER, T.N. **Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications**. 3ª ed., Philadelphia: Lea and Febiger, 1995.
- SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 4ª ed., Connecticut: Appleton, 1999.
- WINTER, M.E. **Basic clinical pharmacokinetics**. 4ª ed., Philadelphia: Lippincott Williams, 2004.

Capítulo 4

Farmacoterapêutica. Desenvolvimento de Farmacos

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta, Lucilia Lepsch

INTRODUÇÃO

O extraordinário progresso da Farmacoterapêutica verificado nas últimas décadas está associado à descoberta e ao estudo clínico de novos fármacos. Este avanço possibilitou o aparecimento de uma nova divisão, a *farmacologia clínica*, cuja finalidade é estudar a eficácia e a segurança dos medicamentos. Destacam-se também os estudos da *farmacocinética* e *biofarmacêutica* no organismo humano sadio ou doente e da *farmacodinâmica* na avaliação do espectro da ação terapêutica dos medicamentos, visando o uso racional dos medicamentos.

Na prescrição de novos fármacos, recomenda-se aos clínicos, atitude de cautela em relação às informações de toxicidade e segurança fornecidas pelos fabricantes, na ocasião do lançamento de mercado de novos produtos. De modo geral, os novos fármacos representavam avanços terapêuticos mínimos em relação a outros medicamentos já existentes na prática médica. A aquisição crítica desses conhecimentos por parte dos clínicos possibilitará o emprego generalizado do novo fármaco.

Em síntese, a Farmacoterapêutica é arte e ciência de curar as doenças

EFEITO PLACEBO

Somente a partir de 1950 é que se iniciaram estudos sistematizados de que substâncias inertes, administradas da mesma forma que medicamentos conhecidos, exerciam influências no organismo semelhantes àsquelas que se pensava fossem provocadas por substâncias consideradas ativas. O conjunto de fatores não farmacológicos que influenciam a ação dos medicamentos passou a ser codificado sob a

denominação de efeito placebo.

A palavra **placebo** foi introduzida pelos autores anglo-saxões para designar uma “*terapêutica fictícia ou em branco*”. A palavra placebo é a primeira pessoa do futuro – do indicativo do verbo latino “*agradar*” –, sendo equivalente à oração “*eu agradarei*”. Com a evolução dos conhecimentos, outros fenômenos que não apenas agradáveis passaram a ser incluídos no efeito placebo, que pode atualmente ser definido como “o efeito psicológico, fisiológico ou psicofisiológico de qualquer medicação que não é devido à sua atividade farmacológica e cuja explicação pode ser dada como ‘fenômeno induzido por mecanismo de sugestão’”.

Segundo Coleman, o efeito placebo foi notado pela primeira vez em 1946 por Jellinek, o qual observou que, em 199 pacientes portadores de cefaleia, 120 obtiveram alívio ingerindo comprimidos que não continham, em sua formulação, ingredientes ativos. Contudo, o interesse atual pelo placebo é devido, em grande parte, a Beecher que, durante a Segunda Grande Guerra, observou que, dos feridos em combate, somente 25% necessitavam realmente de morfina. O mesmo autor verificou posteriormente que, em pacientes pós-operados, 80% necessitavam realmente de medicação analgésica. Neste contexto, foi observado que os mecanismos neurobiológicos de placebo analgesia envolvem regiões de regulação da dor e afetividade associadas ao sistema opiodérgico e dopaminérgico. Ademais, Beecher relata que entre 26 e 58% dos pacientes portadores de angina de peito, cefaleia, náuseas, tosse, febre comum e ansiedade melhoraram com o uso de placebo.

Os placebos são divididos em inertes e ativos, sendo os primeiros representados pelos comprimidos de açúcar ou amido, certas infusões de chá, água com açúcar e injeção de pequenos volumes de solução fisiológica. Os ativos são representados pelas vitaminas como a B₁₂, p. ex., para o tratamento “revigorante” em pacientes desprovidos de anemia perniciosa, os próprios analgésicos administrados em doses subterapêuticas, anti-inflamatórios enzimáticos em baixa concentração e que são indicados para secreções digestórias. Poderiam também ser incluídas, no grupo de placebos ativos, as substâncias farmacologicamente ativas presentes em doses adequadas, porém administradas em indicações diferentes da proposta. Ademais, fármacos administrados por vias inadequadas, como a administração oral de hormônios polipeptídicos que são destruídos pela bateria enzimática ao longo do aparelho digestório são também considerados como placebos.

Assim, uma resposta favorável à administração de dado princípio ativo não constitui, por si, garantia da eficácia do produto; o paciente ávido de cura e de alívio pode ser o único fator condicionante de uma determinada resposta terapêutica.

Segundo alguns autores, os pacientes respondem melhor ao placebo quando são jovens portadores de doença aguda; sem experiência medicamentosa prévia; possuidores de Q.I. baixo; reduzido nível educacional e socioeconômico e aqueles desprovidos de ansiedade severa ou moderada.

*O efeito placebo, entretanto, também pode se manifestar sob a forma de reações desagradáveis, consideradas geralmente como efeitos adversos da medicação. A detecção do efeito placebo negativo (**nocebo**) depende, fundamentalmente, do modo como é conduzido o ensaio clínico; pode-se considerar que, quando se pergunta ao paciente o que ele sentiu, aproximadamente 5% relatam efeitos adversos; contudo, quando se pergunta pelo sintoma, essa porcentagem eleva-se para cerca de 20%. Por outro lado, até a cor da forma farmacêutica de apresentação pode influenciar a resposta terapêutica.*

Estudos recentes realizados em voluntários adultos normais demonstraram que cápsulas de cor vermelha e

branca induzem maior estimulação da atividade mental.

O uso do placebo pode ser justificado em ensaios clínicos em que se procura determinar o verdadeiro efeito do fármaco, procurando-se excluir o fenômeno de sugestão. Contudo, o uso de placebo é bastante discutível em terapia, pelo fato de retardar o uso de recursos terapêuticos e prejudicar a relação de confiança entre o paciente e o clínico.

ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos podem ser classificados em *controlado* e *não controlado*. O ensaio clínico não controlado é o tipo mais simples, consistindo basicamente na administração do fármaco a um pequeno número de pacientes, sem grande rigor de seleção de diagnóstico e sem grupo controle. Existem poucos exemplos de ensaios clínicos não controlados cujos resultados sejam confiáveis, excetuando-se os antibióticos, nos quais as experiências anteriores per se definem padrões de bons resultados.

Ensaio clínico comparativo. O ideal metodológico para avaliação de resultados obtidos em distribuição randômica de pacientes ou voluntários entre os grupos controle e experimental (novo fármaco) é o ensaio clínico controlado. Vale destacar que a metodologia de distribuição randômica é limitada por condutas normativas ou éticas, por exemplo, em crianças ou disfunções de evolução terminal. Nesses casos, se faz necessário o emprego de registro de controle histórico das doenças.

Formação dos grupos e mascaramento. *Os ensaios controlados que pode ser **aberto** e **cego**. No ensaio aberto, tanto o pesquisador como o paciente ou voluntário conhecem o medicamento que está sendo administrado aos grupos componentes do ensaio clínico. Sua finalidade é identificar as características do fármaco e os seus resultados obtidos necessitam ser confirmados posteriormente através de ensaio controlado cego, conhecido como mascaramento ou ocultação.*

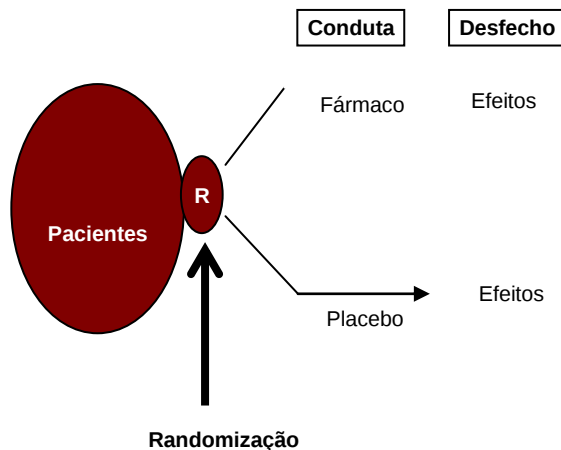
*Os ensaios clínicos do tipo cego são subdivididos em **simples cego** e **duplo-cego**. No simples cego apenas os pacientes não conhecem a medicação administrada, enquanto que no ensaio duplo-cego tanto o pesquisador como o paciente desconhecem o fármaco (ou placebo) que está sendo administrado.*

Em suma, mais importante que estas técnicas de mascaramento são o planejamento racional de ensaios clínicos controlados mais simples e objetivos para avaliação dos resultados obtidos.

Os ensaios clínicos controlados constituem a melhor forma de corrigir eventuais vieses tanto do pesquisador como do paciente nos resultados obtidos. No caso do uso de placebo, a observação reflete a eficácia do fármaco em estudo e avalia ainda, de forma correta, a incidência real de efeitos adversos (ver adiante). Nesses estudos, a comprovação do planejamento da pesquisa pode ser feita comparando os resultados observados com placebo e aqueles obtidos com fármaco padrão (fármaco de eficácia e segurança bem conhecidas). A não utilização de placebo pode ser justificada quando há comprovação de tratamento que melhore o prognóstico da doença. Por fim, as informações sobre o valor do fármaco em estudo podem ser obtidas comparando com as do fármaco padrão.

Dessa forma, as avaliações clínicas são mais completas quando se utilizam, em estudos comparativos, grupos que recebem o fármaco em estudo, fármaco padrão e placebo. Na prática, tais estudos exigem um grande número de pacientes que tornam difícil a realização dos mesmos. Além disso, o pesquisador pode sentir certa dificuldade em interpretar testes estatísticos quando se compara eficácia de novo fármaco com a de outro em ensaios pequenos. Nesses casos, é muito comum concluir sem rigor, que os dois tratamentos medicamentosos são iguais, quando não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre eles. Vale lembrar que a diferença significativa entre os tratamentos é considerada válida quando não é devida ao acaso e obtida geralmente em experimentos maiores.

Avaliação dos resultados clínicos. Depois de observada a adequação das comparações, analisa-se os critérios adotados na avaliação dos resultados clínicos, que podem ser direto quando está relacionado com a doença (aumento da sobrevida) ou sintomático (alívio da dor) ou indireto quando as decisões terapêuticas são baseadas em sinais clínicos (pressão arterial, no caso de anti-hipertensivos) ou dados laboratoriais (glicemia, antidiabéticos).



Esquema 4-1. Ensaios clínicos randomizados.

O importante é que os critérios sejam bem definidos antes do começo das observações e que não sejam modificados ao longo do ensaio clínico.

Amostragem. *Antes de iniciar seleção dos sujeitos para o estudo clínico é fundamental estabelecer o diagnóstico em bases sólidas e verdadeiras. Sabe-se também que a seleção dos sujeitos da amostra não representa a população de pacientes acometidos pela doença.*

Crítérios de inclusão e exclusão. *Depois de estabelecida a hipótese bem definida do estudo clínico, processa-se a seleção das características dos pacientes, os quais serão incluídos ou excluídos da avaliação para que a amostragem permaneça a mais homogênea possível.*

Em relação aos critérios de inclusão de pacientes, destacam-se:

- a) diagnóstico da doença;*
- b) peso, idade, sexo e etnia do paciente;*
- c) grau de severidade da doença;*
- d) tempo em que o paciente está acometido pela doença;*
- e) número de crises anteriores.*

Entre os critérios de exclusão, destacam-se:

- a) pacientes grávidas ou que desejam engravidar;*
- b) lactantes; c) pacientes dependentes de substâncias psicoativas;*
- d) pacientes acometidos de hepatopatias, nefropatias e cardiopatias;*
- e) pacientes acometidos de outras doenças que possam influenciar a resposta do fármaco em estudo.*

Outro aspecto muito importante é observar o número de pacientes selecionados que iniciaram o estudo clínico e os pacientes que não terminaram. Nos casos de interrupção de tratamento é fundamental saber as razões: não concordância ao tratamento, efeitos adversos e a deterioração do quadro clínico.

Em síntese, a avaliação da eficácia e segurança é um procedimento contínuo, baseado geralmente em resultados clínicos obtidos em ensaios controlados duplo-cegos e randomizados.

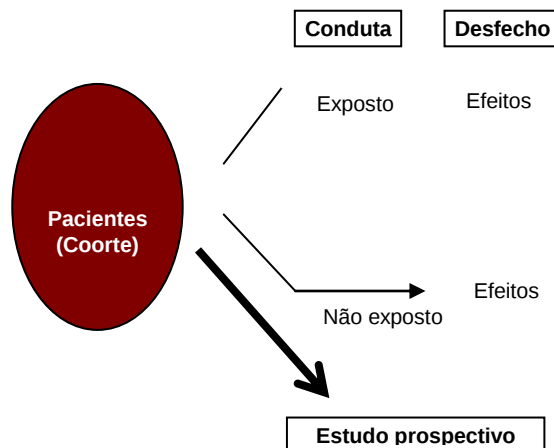
Neste contexto, as metanálises de estudos podem ser utilizadas para avaliação mais precisa do potencial de tratamento medicamentoso.

Estudos observacionais

Os efeitos adversos podem não ser detectados durante a realização de estudos clínicos controlados e randomizados (aleatórios) cuja finalidade é a avaliação da eficácia de novo fármaco para posterior aprovação, objetivando sua comercialização. Além disso, alguns efeitos adversos apresentam latência prolongada ou não se manifestam em pacientes incluídos nos ensaios controlados.

Nos estudos observacionais, a informação é colhida sistematicamente sem a intervenção ativa do pesquisador. Vale destacar que a otimização dessas informações varia com o tipo de desenho do estudo clínico e são dependentes da utilização do fármaco e da seleção dos controles.

Os **estudos de coorte** são do tipo prospectivo e os grupos de usuário ou não de um medicamento são acompanhados e comparados por algum tempo.



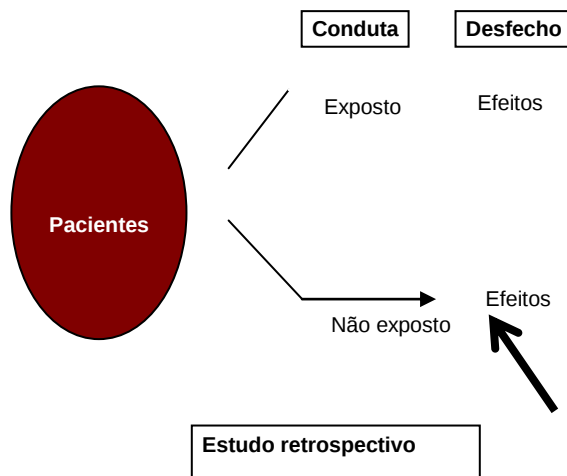
Esquema 4-2. Ensaio clínico de coorte.

Os estudos de **caso-controle** identificam inicialmente, os pacientes expostos ao fármaco que apresentam efeitos adversos (casos) e os sem efeitos adversos (controle). Depois, o desfecho é de casos de pacientes (efeitos adversos) vs controle.

Outros estudos secundários são feitos com análise farmacoeconômica (custo-efetividade, custo-benefício, custo-utilidade, qualidade de vida), estabelecendo uma interface com a farmacoepidemiologia.

Em razão disso, são utilizados os ensaios observacionais, não aleatórios, para investigar os

efeitos adversos que podem ocorrer ao longo do tempo e uso generalizado.



Esquema 4-3. Ensaio clínico caso-controle.

DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS.

Os *novos fármacos* compreendem todas as substâncias químicas de origem sintética, vegetal ou animal, ainda não administradas no homem ou mesmo, quando já administradas, não tenham sua eficácia e segurança ainda de todo conhecidas, para as seguintes indicações terapêuticas: a) associação de fármacos conhecidos; b) novas indicações terapêuticas; c) alterações na posologia, d) mudanças nas formas farmacêuticas; e) fármacos utilizados *in vitro* que podem influenciar diagnósticos ou tratamentos.

É importante destacar que o desenvolvimento de um novo fármaco, desde sua descoberta até o lançamento no mercado farmacêutico, demora em média um tempo nunca inferior a 5 anos. O custo da pesquisa para

desenvolvimento de novos fármacos tem aumentado ao longo dos anos. Nos Estados Unidos (EUA), p. ex., a indústria farmacêutica gastou 1,2 milhões de dólares em 1940 na busca de novos fármacos. Em anos mais recentes ocorreu elevação brusca nos custos, na ordem de 150 a 500 milhões de dólares para um novo fármaco, pelas exigências legais e sofisticação para realização dos estudos clínicos.

O investimento global das empresas farmacêuticas é da ordem de 2 a 3 bilhões de dólares por ano. Em contrapartida, o mercado mundial de produtos farmacêuticos éticos movimentou cifras acima de 300 bilhões de dólares em 2001. O Brasil ocupa o 10º lugar dentre os principais mercados do mundo.

Esses fatores de custo e de tempo para desenvolvimento de novos fármacos, entre outros, fazem com que cada vez mais esse processo seja realizado nas empresas farmacêuticas. Assim, nos EUA, 90% de novos fármacos desenvolveram-se em laboratórios farmacêuticos com ampla participação acadêmica, 9% em Universidades e 1% nos laboratórios de pesquisa governamental nos últimos 30 anos.

Concluindo, a descoberta de novos fármacos pode ser vista como um funil, em que 100.000 moléculas de compostos entram, mas apenas cinco delas realmente atingem as fases finais de desenvolvimento ou seja o mercado farmacêutico.

TESTES PRÉ-CLÍNICOS

Após a descoberta de um novo fármaco promissor é obrigatória a realização de uma bateria de ensaios de triagem, antes de serem iniciados os estudos clínicos de Fase I em seres humanos. Esses testes são denominados de pré-clínicos e compreendem as seguintes áreas de estudos: 1) biofarmacotécnica (formulação), 2) estudos farmacológicos *in vitro*, 3) provisão e fabricação do novo fármaco e 4) estudos *in vivo* em modelos animais para avaliação do potencial de eficácia clínica (ver 3ª. edição deste livro).

ESTUDOS CLÍNICOS

Os estudos clínicos são divididos em quatro fases:

Fase I. São os primeiros ensaios realizados geralmente em voluntários sadios para avaliação preliminar da segurança e toxicidade. Em doenças específicas, como AIDS, neoplasias ou certos transtornos mentais, os pacientes são mais indicados que os voluntários sadios. Nesta fase estão incluídos estudos farmacocinéticos, interações medicamentosas e determinação de segurança da dose e respectivas concentrações plasmáticas do fármaco.

Na maioria dos casos, os ensaios de fase I são realizados em pequeno número de voluntários adultos normais (10-100 participantes), excluindo-se mulheres grávidas. Os voluntários são avaliados clinicamente antes e após a administração do fármaco em estudo. A dose inicial em humanos é um décimo da dose em camundongo (ex. LD₁₀), podendo ser cautelosamente escalonada, segundo as concentrações plasmáticas do fármaco. Geralmente os voluntários selecionados permanecem nos

hospitais, onde a pesquisa está sendo realizada, excetuando-se: a) teste de associação de fármacos conhecidos; b) novas indicações clínicas; c) novas formas farmacêuticas; d) fármacos de uso local. Nos casos (a) e (b), a fase I pode ser dispensável, procedendo-se de imediato à fase II. A duração da fase I é de meses até 1 ano e os custos são da ordem de 10 a 20 milhões de dólares.

Fase II. São os primeiros estudos clínicos realizados em número reduzido de pacientes (usualmente ensaios de 24 a 300 sujeitos). Os objetivos dessa fase são determinar a variação da dose terapêutica e a formulação ótima do fármaco experimental e a eficácia. Nesta fase, são realizados os mesmos exames clínicos e laboratoriais da fase I. e os ensaios clínicos são controlados e randomizados. A duração é de 1 a 2 anos e os custos podem atingir 50 milhões de dólares.

Fase III. Semelhante à fase II, porém o número de pacientes é significativamente maior (250-1000 pacientes). É considerada a fase final da pesquisa clínica, onde é avaliada a segurança e eficácia do fármaco experimental. A amostra maior de pacientes possibilita a aprovação do uso generalizado do medicamento. A duração de 3 a 5 anos e os gastos podem ser superiores a 100 milhões de dólares.

Quando os ensaios clínicos de fase III estão completos, a empresa farmacêutica patrocinadora geralmente requer da ANVISA aprovação para comercialização do fármaco, mediante apresentação de relatório técnico contendo informações sobre os pacientes que receberam o medicamento. O relatório é revisado por comitê de especialistas internos e externos da ANVISA.

Fase IV. É caracterizada pela vigilância pós-comercialização sem duração determinada. Costuma-se incluir aos estudos clínicos de fármacos aprovados a participação de milhares de pacientes, com a finalidade de obter informes adicionais que refletem a realidade do médico ou cirurgião-dentista frente à doença e o seu tratamento em seu consultório ou hospital. Dessa forma, visam-se através de estudos clínicos sem protocolos rígidos obter do clínico, em curto prazo, suas impressões sobre o fármaco aprovado. Quanto a segurança e tolerabilidade, a fase IV tem ainda outras finalidades como, adesão (“concordância”), estabelecer novas indicações e esquemas posológicos e dando-se maior ênfase as reações adversas e as interações medicamentosas (Farmacovigilância, ver adiante).

Ética na pesquisa clínica. *Maiores dificuldades para realização dos ensaios clínicos relacionam-se com a Ética em avaliações de fármacos em seres humanos. Em 1964, a World Medical Association postulou uma série de normas éticas que foi denominada de Declaração de Helsinki, destacando-se os seguintes princípios: 1) Existência de dados prévios em animais de laboratório; 2) protocolo a ser examinado por Comitê; 3) qualificação científica do pesquisador; 4 e 5) relação risco-benefício; 6) respeito ao direito e à privacidade do indivíduo; 7) segurança sobre riscos; 8) fidelidade aos resultados obtidos; 9, 10, 11) consentimento consciente, de preferência por escrito; 12) declaração de obediência às normas éticas. É dada ênfase especial aos tipos de pesquisa, separando-os em pesquisa clínica (ou pesquisa médica combinada com cuidados profissionais) e pesquisa biomédica não clínica*

(pesquisa não terapêutica).

No Brasil, a regulamentação de ensaios clínicos é do Conselho Nacional de Saúde (resolução CNS nº 196/96; resolução CNS nº 251/97). Em 1999, ANVISA passou a autorizar e projetar projetos de pesquisa clínica e emissão de registro de medicamentos.

Os aspectos éticos são da Comissão Nacional de Ética em pesquisa (CONEP)-Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996.

FARMACOVIGILÂNCIA

A farmacovigilância inicia quando o fármaco experimental é administrado pela primeira vez a um voluntário sadio e persiste durante toda permanência do medicamento no mercado farmacêutico. Seu principal objetivo é descobrir, com maior brevidade possível, as reações adversas causadas pelos fármacos e registrar suas características. Neste contexto, as reações adversas idiossincrásicas raras e imprevisíveis constituem o maior desafio epidemiológico.

Esses dados podem ser obtidos por informações espontâneas de médicos, dentistas e de outros profissionais sanitários em hospitais e clínicas ou mesmo por técnicas epidemiológicas que facilitem a compilação sistemática dos informes por Centros de Farmacovigilância, como emplos:

Organização Mundial de Saúde (OMS) ou da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://www.anvisa.gov.br/form/farmaco/index.htm>).

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) ou **efeitos adversos** representam importante problema de saúde pública. Apesar dos esforços de reduzir a sua incidência é considerada alta, por ex., nos EUA, a incidência de RAMs é estimada de 3 a 15% em todas as admissões hospitalares. As RAMs são responsáveis por aumento da permanência hospitalar dos pacientes de 2,2 dias e custo de 2.500 dólares por evento. Em relação ao custo-benefício, estima-se que 30% a 60% de RAMs poderiam ser evitadas, resultando numa economia de bilhões de dólares anuais.

Contudo, as RAMs geralmente não são bem estudadas e os mecanismos de algumas permanecem pouco descritos. Infelizmente, o problema agrava-se pela falta de treinamento adequado em Farmacologia e Terapêutica para os profissionais sanitários.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a RAM como sendo aquele que é não desejável, prejudicial, e ocorre em doses terapêuticas normalmente empregadas no homem. Essa conceituação exclui os casos de intoxicação por superdosagem e de suicídios. Karch e Lasagna complementam a definição da OMS considerando os insucessos terapêuticos com um medicamento como sendo reações adversas.

Os conhecimentos desta conceituação e do modo de avaliar os efeitos adversos contribuirão para

o clínico decidir sobre a continuidade do tratamento medicamentoso. Essas considerações são extensivas aos fármacos empregados profilaticamente ou de uso diagnóstico. Portanto, o conhecimento e estudo dos efeitos desejáveis e indesejáveis dos fármacos são importantes na clínica para avaliação da relação risco/custo/benefício para os pacientes.

Classificação. As RAMs podem ser classificadas de acordo com a gravidade em:

- *Agudas:* os eventos ocorrem dentro de 60 minutos após administração da medicação e incluem choque anafilático, broncoconstrição grave e náusea ou vômito.
- *Subagudas:* ocorrem dentro de 24 horas e incluem erupção maculopapular, vasculite alérgica, doença do soro, diarreia ou colite associada a antibiótico.
- *Latente:* requer mais de ou mais dias para tornar aparente e incluem erupção eczematosa, toxicidade orgânica, discinesia tardia.

As RAMs podem ser classificadas como leve, moderada ou grave. As reações leves são incomodas, mas não requer alteração na terapia. A sialose causada por anticolinérgicos é um dos exemplos de RAM leve. As reações moderadas, tal como a hipocalcemia induzida pela anfotericina, usualmente requer uma alteração na terapia, tratamento adicional ou hospitalização continuada. Reações que incapacitam ou colocam a vida em risco ou prolongam a hospitalização são classificadas como grave. Algumas dessas reações estão agrupadas no Quadro 4-1.

A classificação de Rawlins e Thompson divide as RAMs em duas categorias:

- *Tipo A:* reações diretamente relacionadas aos efeitos farmacológicos de fármacos. Elas são previsíveis e dose-dependentes. Como exemplo, a hipotensão causada por β -antagonistas adrenérgicos.
- *Tipo B:* reações frequentemente raras e imprevisíveis. A anemia aplástica causada por cloranfenicol é um dos exemplos.

Uma extensão desta classificação foi desenvolvida por Gell e Coombs para as reações de hipersensibilidade Tipo I a IV). Costuma-se também listar as RAMs causadas por classes de medicamentos. Por exemplo, muitos antibióticos podem causar diarreia, erupção e prurido. Outra possibilidade é listar os sistemas orgânicos comumente afetados por RAMs, por ex. hematológico (discrasias sanguíneas, anemias e trombocitopenia).

Para exemplificar alguns dos critérios de classificação de RAMs, foram notificadas ao Centro de Farmacovigilância do Estado de São Paulo (CVS-SP) no período de 2002 a 2003, as seguintes classes de medicamentos: anti-infecciosos (33%), anestésicos (11,5%) analgésicos (9,2%), cardiovasculares (6,7%) entre outros. Em relação aos sistemas orgânicos, destacam-se: pele e anexos (35,1%), digestório (17,9%), SNC (11,3%), cardiovascular (10,7%) entre outros. Maior informação sobre assunto, consultar [Figueras et al. (Eds).

Farmacovigilância em Ação. CVS-SP, 2003].

Fatores de risco. *Visto que muitas das RAMs são previsíveis, o reconhecimento e entendimento do potencial dos fatores de risco pode ser uma etapa crítica para prevenção das RAMs. Entre os vários fatores de risco incluem-se:*

- *Uso de medicação múltipla*
- *Condições de comorbidade múltipla*
- *Dose e duração de exposição*
- *Idade (neonatos, criança e idosos)*
- *Sexo feminino*
- *Predisposição genética*
- *Histórico de RAMs e hipersensibilidade*
- *Falta de educação do paciente*

Quadro 4-1. Alguns exemplos de reações adversas que podem ser produzidas por fármacos			
Reações Adversas	Fármacos	Reações adversas	Fármacos
Lesão renal	Anfotericina B	Urticária	Penicilina
Anemia aplástica	Cloranfenicol	Sensibilização	5-Fluoracil
Trombocitopenia	Bussulfano	Alopecia	Ciclofosfamida
Agranulocitose	Pirazolonas	Acneforme	Metiltesterona
Anemia	Clofibrato	Lesãohepática	Halotano
Púrpura	Clorpromazina Griseofulvina	Anemia hemolítica	Fenelzina Quinacrina
Hemorragia digestória	Salicilatos	Ototoxicidade	Gentamicina
Hiperglicemia	Clortiazida	Asmatiformes	Aspirina
Síndrome de Stevens-Johnson	Codeína Penicilina	Icterícia colestática	Clorpromazina Noretinodrel

Métodos de detecção. *Algumas vezes, as RAMs não são reconhecidas e frequentemente não são relatadas. De modo geral, são utilizadas notificações espontâneas para os órgãos controladores, fabricantes, centro de vigilância sanitária (pós-comercialização) e dados obtidos de estudos observacionais e ensaios clínicos para as RAMs não detectadas durante a fase de desenvolvimento.*

Vale mencionar que a detecção das RAMs durante os ensaios clínicos requer cuidadosa e sistemática avaliação dos participantes antes, durante e após a exposição aos medicamentos, visando à inclusão e exclusão dos

sujeitos nos ensaios. Além de testes de diagnóstico e laboratorial padrão são utilizados questionários contendo uma lista de sintomas dos diversos sistemas orgânicos (ver adiante).

Outro aspecto interessante é a avaliação da causalidade das RAMs, ou seja, a relação causa e efeito entre o medicamento e reação adversa específica.

Vários métodos foram descritos e comparados, sendo que o mais comumente aceito é dos algoritmos de Naranjo como instrumento de avaliação da causalidade. A partir da aplicação de questionário de 10 perguntas com escores pertinentes, as RAMs são classificadas em: 9 alta probabilidade, 5-8 provável, 1-4 possível e 0 duvidoso.

Em síntese, é importante mencionar que os efeitos de fármacos relacionados à indicação terapêutica devem ser acompanhados de efeitos relacionados às RAMs e devem ser listadas as possíveis interações medicamentosas.

Índice terapêutico. Expressa a margem de segurança que um determinado fármaco apresenta em relação aos seus efeitos tóxicos e terapêuticos.

O índice terapêutico é a relação entre a dose letal (DL50) e a dose efetiva (DE50) para produzir um determinado efeito farmacodinâmico. O novo fármaco será mais seguro quanto maior for o índice terapêutico. O valor ideal do índice terapêutico é sempre superior à unidade.

Apesar do uso em estudos animais, o índice terapêutico tem suas limitações para avaliar o potencial benéfico de um fármaco em seres humanos. O índice terapêutico de um fármaco nos seres humanos não apresenta precisão conhecida como também não leva em conta a variabilidade dos indivíduos e a gravidade da doença.

Em resumo, o índice terapêutico é uma medida de pouca utilidade clínica na avaliação da segurança de um fármaco.

LEGISLAÇÃO SOBRE O CONTROLE DO USO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

A Lei nº 6.360/1976 dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as “drogas”, os insumos farmacêuticos e correlatos, os cosméticos e saneantes e outros produtos.

A legislação sobre medidas de prevenção e repressão ao tráfico ilícito e ao uso de substâncias entorpecentes ou que determinem dependência física ou psíquica foi incluída no rigor da Lei nº 6.368/1976.

Vale destacar que o controle de entorpecentes e psicotrópicos por ações nacionais e internacionais foi definido pela Resolução 36/168 da Assembleia Geral das Nações Unidas, de 16 de dezembro de 1981, intitulada “Estratégia Internacional do Controle do Abuso de Drogas”. Mais tarde foi editada no livro “Guidelines for Control of Narcotic and Psychotropic Substances”, OMS, 1984.

Mais recentemente, a Lei nº 9.789/1999, que estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos (Informações adicionais: <http://www.anvisa.gov.br>).

BIBLIOGRAFIA

- AGNEW, B. When pharma merges R & D is the dowry. **Science**, v.287, p.1952-1953, 2001
- BEECHER, H.K. The powerful placebo. **JAMA**, v.159, p.1602, 1955.
- CALIS, K.A.; YOUNG, L.R. Clinical analysis of adverse drug reactions. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p. 319-332.
- CORSONELLO, A.; PEDONE, C.; INCALZI, R.A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. **Curr. Med. Chem.**, v.17, p.571-584, 2010.
- DREWS, J. Drug discorey: a historical perspective. **Science**, v.287, p.1960-1964, 2001.
- EDWARDS, T.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v.356, p.1255-1259, 2001
- FIGUERAS, A.; NAPCHAN, B.M.; BERGESTEN-MENDES, G. **Ação na reação**. São Paulo: CVS, 2002.
- HUGHES, D.A.; ARONSON, J.K. A systematic review and empirical analysis of the relation between dose and duration of drug action. **J. Clin. Pharmacol.**, v.50, p.17-26, 2010.
- HUMAN EXPERIMENTATION. Declaration of Helsinki. **Ann. Int. Med.**, v.65, p.367, 1966.
- JOHNSON, T.N. Modelling approaches to dose estimation in children. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.59, p.663-669, 2005
- KARCH, F.E.; LASAGNA, I. Adverse drug reactions: a critical review. **JAMA**, v.234, p.1236-1241, 1975.
- KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. **Drug Metab. Rev.**, v.41, p.67-76, 2009.
- KIENLE, G.S.; KIENLE, H. The powerful placebo effect: fact or fiction? **J. Clin. Epidemiol.**, v.12, p.1311-1318, 1997.
- MALIK, V.S. Recombinant DNA technology. **Adv. Appl. Microbiol.**, v.27, p.1-84, 1981.
- RICHEL, K. Placebo therapy. **Int. Pharmacopsychiatr.**, v.3, p.196-202, 1969.
- TAKIMOTO, C.H.; KHLEIF, S.N. Preclinical drug development. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.373-385.
- ZUBIETA, J.K.; STOHLER, C.S. Neurobiological mechanisms of placebo responses. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.1156, p.198-210, 2009.

SEÇÃO 2

FARMACOCINÉTICA

Capítulo 5

Vias de Administração de Fármacos

Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

A via de administração bem como o padrão de distribuição pode interferir de maneira direta sobre a duração e extensão da ação de um fármaco. Ao se considerar a administração de um fármaco, é fácil prever que a situação ideal seria administrá-lo diretamente no local onde sua ação é desejável. Essa estratégia não somente aumenta a eficácia farmacológica, mas também diminui a dose do fármaco necessária para a obtenção do efeito desejado e tende a atenuar sua toxicidade.

Existem, no entanto, fatores que dificultam a aplicação direta de fármacos no local de ação. São exemplos, a pequena cooperação do paciente (pelo eventual desconforto causado pela via de administração e/ou pela habituação prévia com outras vias) bem como a dificuldade de acesso ao local específico de ação etc.

Por outro lado, a administração de um fármaco a distância implica sua absorção e distribuição pelo organismo ou em parte dele. O volume de distribuição desse fármaco irá ditar a concentração inicial a ser obtida. Na maioria das vezes, elege-se uma dose do fármaco que permita manter níveis sanguíneos terapêuticos, em geral elevados, de maneira a fazer com que quantidade suficiente do fármaco atinja o seu sítio de ação.

A frequência da administração e a dose necessária irão depender fundamentalmente dos processos de perda (metabolização e excreção) que começam a ocorrer simultaneamente à absorção do medicamento.

A concentração do fármaco depende ainda do fluxo sanguíneo regional e local, bem como de sua capacidade de difusão. A ligação às proteínas plasmáticas é mais um fator limitante à ação do fármaco. Quando esses processos deixam de ocorrer, ou passam a ocorrer de maneira inadequada, imprevista ou

anormal, manifestam-se os efeitos tóxicos ou a ausência do efeito desejado.

Inicialmente é abordado as principais de vias de administração de fármacos, ou seja, os sítios de entrada de fármaco no organismo. Na segunda parte do capítulo são apresentados os sistemas de liberação de fármacos que foram desenvolvidos pela moderna Farmacotécnica e introduzidos recentemente em Farmacologia no sentido de aumentar a efetividade e segurança dos fármacos.

PRINCIPAIS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

Modernamente, a administração de fármacos é encarada do ponto de vista do local onde ele irá atuar. Dessa forma, a administração de fármaco pode ser dividida em duas maneiras principais: administração de fármacos próximo e distante do local de ação (Fig. 5-1).

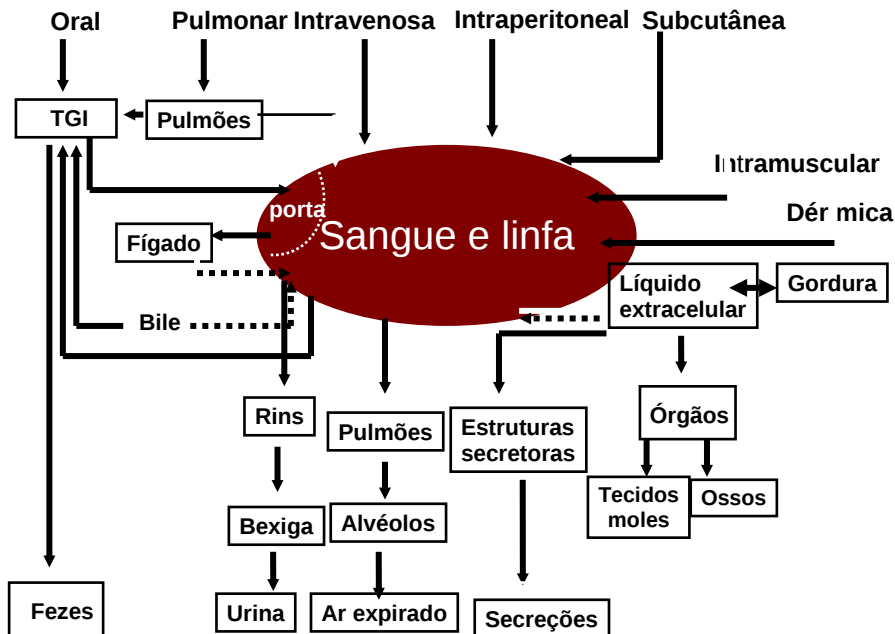


Fig. 5-1. Principais vias de administração, absorção e destino dos fármacos no organismo.

No Quadro 5-1 estão as principais vias de administração dos fármacos, como são classicamente conhecidas.

<i>Quadro 5-1.</i> Principais vias de administração de fármacos
Enteral: oral (per os, p.o.); retal
Parenteral: intramuscular; intravenosa; intra-arterial; subcutânea; intradérmica; intracardiaca; intrapleural; intra-articular; intra-esternal; intraperitoneal; intratecal ou raquidiana; intrassinusal, intracanal
Parenteral transmucosa: conjuntival; rinofaríngea; traqueobrônquica; geniturinária; alveolar (pulmonar); orofaríngea
Enteral transmucosa: sublingual ou perlingual
Transcutânea ou pele
Excepcionais: cárie dental; lesões cutâneas; membrana timpânica

No Quadro 5-2 estão algumas características das vias mais comumente utilizadas.

<i>Quadro 5-2.</i> Algumas características das principais vias de administração de fármacos			
<i>Vias</i>	<i>Absorção</i>	<i>Utilização especial</i>	<i>Limitações</i>
Intravenosa	Não há	Emergência, grandes volumes, soluções de ação específica no sistema cardiovascular	Administrar lentamente. Oleosos ou insolúveis
Subcutânea	Lenta	Algumas suspensões insolúveis	Pequenos volumes; nunca usar substâncias irritantes; dor
Intramuscular	Variável	Volumes moderados, veículos oleosos, substâncias irritantes	Interferência em certos testes diagnósticos; dor
Oral	Variável	Mais econômica e segura	Requer a cooperação do paciente

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS PRÓXIMO AO LOCAL DE AÇÃO

As formas e apresentações farmacêuticas, desenvolvidas para os fármacos a serem administrados diretamente no local de ação, variam na dependência do respectivo sítio de aplicação. Assim são utilizados *aerossóis* para inalação, *gotas* para olhos, ouvidos e nariz, *cremes e loções* para a pele.

Existem formulações especializadas que permitem controlar o tempo de permanência do fármaco no local de ação. Desejam-se, neste caso, somente os efeitos tópicos do medicamento, não havendo necessidade de absorção, o que implica uma redução na concentração do fármaco no local específico de aplicação. Encontram-se nessa situação, p. ex. os medicamentos utilizados para o tratamento dos processos inflamatórios da conjuntiva. No entanto, outras preparações, para exercerem sua ação, dependem em parte da absorção como, por exemplo, os medicamentos mióticos e midríaticos e mesmo fármacos; anti-inflamatórios com ação nos diferentes segmentos do globo ocular.

De forma geral, a biodisponibilidade (ver adiante) de um fármaco introduzido próximo ao local de ação é de difícil mensuração, ao contrário dos medicamentos que agem a distância (via circulação sistêmica), que podem ser facilmente monitorizados através do seu nível plasmático. Assim, para fármacos introduzidos diretamente no local de ação, o nível plasmático do fármaco representa uma distribuição para fora do ponto de atuação, e, em muitos casos, pode indicar sobredose do medicamento. Em se tratando dos fármacos administrados junto ao local de ação, a eficácia clínica necessariamente deve servir como avaliação da efetividade da forma e do regime medicamentoso.

A via oral passa a ser considerada como um sítio de aplicação direta de fármacos no local de ação, quando medicamentos inabsorvíveis são utilizados com a finalidade de controlar distúrbios gastrintestinais. São exemplos desses medicamentos os antiácidos e os catárticos. Outro exemplo, são os aerossóis são também formas de administração bastante convenientes, no que diz respeito à introdução de fármacos próximo ao seu local de ação.

Em virtude do desconforto e da falta de tolerância dos pacientes a certas formas farmacêuticas, tais como cremes, óleos e pomadas, surgiram novas formas terapêuticas dirigidas no sentido de liberarem o fármaco de maneira constante no local de ação. São exemplos destas novas formas os discos de plástico similares às lentes de contacto, que liberam o medicamento lentamente quando colocadas nos olhos, e anéis de plástico que, quando colocados no útero, liberam quantidades determinadas de progesterona, por tempo prolongado.

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS A DISTÂNCIA

Via transcutânea ou pele

Em tempos idos, a administração de medicamentos na pele era precedida de *vesicatórios* (irritantes) como a pomada de cantárida ou tintura de iodo, com a finalidade de retirar a epiderme e expor

a derme (intensamente vascularizada), facilitando assim a absorção do fármaco.

O interesse em se utilizar a pele como local de aplicação de fármacos para agirem a distância, portanto alcançando a via sistêmica, levou à procura de substâncias que promovessem a penetração de fármacos por via percutânea. Dentre eles encontram-se os solventes dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona e enzimas que debridam os tecidos, tais como a hialuronidase.

A pele de neonatos é muito mais permeável que a dos adultos a um grande número de fármacos. A utilização desta propriedade para a administração de fármacos resultou em formulações a serem aplicadas topicamente com a finalidade de atingir níveis sistêmicos do medicamento. A teofilina (embalada em pequenas bolsas de papel celofane), por seu extensivo uso na terapia com prematuros, tem sido administrada por esta via, resultando em níveis terapêuticos satisfatórios.

*Mais recentemente foram introduzidos sistemas de liberação de fármacos (**patch adesivo**) para a absorção percutânea, contendo nitroglicerina para o tratamento da angina pectoris, nicotina para alívio dos sintomas de abstinência e estrógenos na terapia de reposição hormonal. Procura-se assim evitar a metabolização hepática (eliminação pré-sistêmica), o que representa uma das inúmeras vantagens dessas formulações. Entretanto, vale lembrar que a pele contém várias enzimas metabolizadoras de fármacos, incluindo CYPs, epóxido hidrolase, transferases e sulfatases.*

Via intravenosa

Das vias descritas na Figura 5-1, a administração intravenosa (ou “endovenosa”) é aquela que fornece a mais rápida e completa disponibilidade do fármaco. Entretanto, quando se deseja atingir especificamente um órgão, pode-se lançar mão da via intra-arterial. A via intravenosa é utilizada com frequência bem maior que a intra-arterial, em função principalmente do acesso e da pequena margem de segurança apresentada pelo fármaco, quando administrado por esta última.

Quando da utilização da via intravenosa, deve-se levar em conta que os fatores concernentes à absorção são evitados e que os fármacos introduzidos por essa via irão atingir obrigatória e diretamente o coração e em seguida os pulmões.

Os pulmões, em virtude de sua localização, recebem o total do débito cardíaco, tendo influência direta sobre a disponibilidade dos fármacos administrados por via intravenosa. Os medicamentos administrados intravenosamente, ao chegarem aos pulmões, irão encontrar uma superfície de 70 m² de células endoteliais da circulação pulmonar passando por elas com uma baixa pressão de perfusão. Os pulmões possuem “função depuradora”, pois participam da eliminação de substâncias voláteis. Possuem função de “reservatório” quando recebem altas concentrações de fármacos após injeção intravenosa, liberando-os, após o acúmulo inicial, lentamente para a circulação geral. Também funcionam como “filtros”, retirando partículas resultantes da precipitação de fármacos pouco hidrossolúveis na corrente sanguínea, retraindo-as e assim possibilitando sua dissolução posterior. Além disso, levando-se em conta o papel metabólico dos pulmões, podemos antever que suas ações podem manter diferenças arteriovenosas nos níveis dos fármacos administrados por via intravenosa. O conjunto das células

endoteliais pulmonares representa um importante sistema de captação (propranolol), metabolização (serotonina, noradrenalina e prostaglandinas) e mesmo de ativação (transformação de angiotensina I em angiotensina II) farmacológicas.

Apesar do efeito protetor dos pulmões, quando da administração intravenosa de fármacos, é necessário cuidado especial com a utilização desta via, principalmente pela rapidez de ação do fármaco e da dificuldade de contornar uma sobredose do medicamento.

Os perigos da utilização da via intravenosa são: alterações bruscas de pH; alteração da pressão osmótica; lise de hemácias; coagulações extensas; liberação de substâncias endógenas (histamina, serotonina, prostaglandinas, bradicinina), com tendência ao colapso ou choque circulatório.

Por outro lado, as partículas que ultrapassam as dimensões coloidais, e as suspensões oleosas, são contraindicadas por via intravenosa, pois obliteram mecanicamente os vasos de pequeno e médio calibre, levando a extensas aglutinações dos elementos figurados do sangue, com a possibilidade de formação de trombos. Recentemente, apesar dos riscos, substâncias pouco solúveis em água estão sendo administradas intravenosamente através novas formulações. Os próprios substituintes do plasma como a dextrana e a polivinilpirrolidona podem produzir acidentes anafilactoides (urticária, edema e choque) em razão da liberação de histamina.

Via intra-arterial

Esta via é raramente utilizada, em virtude dos perigos que oferece. Sua utilização está limitada a experimentos, especialmente aqueles que procuram estabelecer a atividade do endotélio pulmonar.

Clinicamente esta via pode ser utilizada para perfundirem-se áreas específicas com contraste para raios X ou radiofármacos ou com a finalidade de se alcançar concentração elevada de fármacos em determinado local, antes de ocorrer a diluição por toda a circulação.

Esta via tem sido ainda utilizada para a introdução de substâncias quimioterápicas em determinadas regiões do corpo, visando ao tratamento local de neoplasias.

Via intramuscular e subcutânea

Deve-se levar em conta que os medicamentos administrados por essas vias também sofrem a influência de passagem pela circulação pulmonar, porém o nível sanguíneo dos fármacos neste caso está intimamente relacionado ao grau de absorção e mais ainda ao fluxo sanguíneo local. Dessa forma, o músculo deltoide pode ser utilizado para proporcionar níveis terapêuticos de uma forma rápida. Para liberação prolongada e mantida de fármacos devem ser utilizados músculos com fluxo sanguíneo menor, e dentre eles o glúteo é um dos mais adequados. A administração de medicamentos na forma de depósitos leva a um nível sanguíneo que estará sujeito em maior grau aos processos de perda (metabolização e excreção) do que os medicamentos administrados por via venosa. As formas de depósito não são absorvidas na sua totalidade, levando a crer que certo grau de decomposição química ou enzimática pode ocorrer no sítio de aplicação. Além disso, a própria reação tecidual pode dificultar a passagem do fármaco para a corrente circulatória.

O músculo é mais vascularizado e menos sensível que o tecido subcutâneo, por isso as soluções irritantes são mais bem toleradas pela via intramuscular. Quando da utilização dessas vias (particularmente a subcutânea), certas formulações farmacêuticas podem ser escolhidas para promover um depósito, a partir do qual o fármaco é lentamente drenado. São exemplos os complexos formados pela insulina e protamina ou penicilina e procaína. Mais recentemente, as microesferas biodegradáveis são um dos melhores sistemas de liberação parenteral de fármacos para longa ação (Lupron Depot®).

A absorção pode ainda ser retardada com a utilização de vasoconstritores, como a adrenalina, com a finalidade de alterar uma das principais variáveis que limitam a absorção por essa via, ou seja, a irrigação sanguínea.

As enzimas proteolíticas, como a hialuronidase, podem também ser administradas conjuntamente com determinados medicamentos, para facilitar a absorção, a partir do subcutâneo.

Via oral

Existem muitos fármacos, sob diversas formas farmacêuticas, que são passíveis de administração por via oral. Esta via é utilizada como uma forma de acesso à circulação sistêmica através do trato gastrointestinal. Uma das principais vantagens dessa via é a comodidade para o paciente, que em geral a prefere em detrimento de outras vias. No entanto, existem algumas desvantagens para esta forma aparentemente simples de terapia. Inicialmente o medicamento só será efetivo após sofrer alguns processos biofarmacêuticos dos quais a dissolução é uma etapa fundamental. Em contato com a água, um comprimido sofre desintegração e dissolução, liberando o fármaco disponível em solução. Esse processo que ocorre no trato gastrointestinal é extremamente variável, pois depende de inúmeros fatores, tais como: quantidade de alimento presente, motilidade das vísceras com a consequente alteração do tempo de passagem através do sistema, pH local e pKa do fármaco, temperatura etc. Muitas dessas variáveis podem estar alteradas pela condição patológica do paciente, por sua dieta e outras circunstâncias.

Durante a dissolução da forma farmacêutica, a concentração do fármaco no local de liberação varia, levando por sua vez a uma variação do pH local, na dependência da concentração. Dessa forma, cria-se uma relação de interdependência, isto é, a concentração do fármaco depende do pH e o pH local depende da concentração do fármaco.

No sentido de diminuir o número de comprimidos a serem administrados e consequentemente prolongar o efeito do medicamento, a substância ativa pode ser formulada de tal maneira que a sua liberação seja retardada.

Para isso, são utilizados sistemas de liberação oral de fármacos constituídos por diversos tipos de polímeros. Um dos mecanismos consiste em diminuir o processo de dissolução mantendo as partículas ligadas a polímeros solúveis em água.

Por outro lado, uma série de fármacos são inativados quando administrados por via oral. São exemplos os hormônios peptídicos (insulina, ACTH, ocitocina) e alguns antibióticos (bacitracina, polimixina, tirotricina). As penicilinas ácido-lábeis (penicilina G, carbenicilina etc.), quando administradas por via oral, devem ser dadas em

altas doses. Outros medicamentos, apesar de serem resistentes à ação do suco gástrico, não são absorvidos por essa via, como é o caso da estreptomicina. Outras substâncias, como adrenalina, acetilcolina, histamina e serotonina, possuem baixa atividade quando administradas por via oral, em parte pela ação das secreções digestórias e em parte pela ação de enzimas específicas, as quais se encontram em concentrações elevadas tanto na mucosa gástrica como na intestinal. A P-glicoproteína responsável pelo transporte e a CYP3A4 isoenzima metabolizadora, ambas localizadas no intestino, podem reduzir a absorção oral de uma variedade de fármacos lipofílicos (ciclosporina).

Dentre as inúmeras vantagens da utilização da via oral, destacam-se ainda o preço do medicamento e a possibilidade de assistência no caso de doses excessivas.

A via oral é contraindicada quando na presença de vômitos ou irritações graves do trato digestório, pela inativação ou eliminação pré-sistêmica do fármaco por enzimas digestórias ou intestinais, interações com alimentos ou nutrientes que podem formar complexos insolúveis com o fármaco e as propriedades organolépticas (sabor e odor) do fármaco dificultem a ingestão.

Via sublingual e bucal

Uma das maneiras de evitar certas desvantagens da administração de medicamentos pelo trato gastrointestinal, via oral, mas com as vantagens proporcionadas por essa via, é a administração pela via sublingual ou bucal. Estas são vias de administração de fármacos extremamente simples, que proporcionam níveis sanguíneos não depurados precocemente pela metabolização hepática (Fig. 5-1), ou pelo processo de degradação que ocorre nos conteúdos intestinais.

A via sublingual é de preferência para a introdução de nitratos orgânicos em pacientes portadores de angina pectoris. O acesso direto e rápido à rede vascular é uma das vantagens no tratamento das crises de angina pectoris. No entanto, o uso de nitratos supostamente de longa ação é questionável em função de estudos com animais de laboratório, que demonstraram ser os mesmos totalmente metabolizados em uma única passagem pelo fígado. Os fármacos absorvidos através da via sublingual ou bucal devem possuir elevado coeficiente de partição óleo/água.

Muitos fármacos em diversas formulações farmacêuticas profiláticas (bochechos, cremes dentais e colutórios) são administrados por via bucal e outros como a nicotina na forma de goma de mascar e o oxazepam em comprimidos liofilizados.

Via Retal

Os *supositórios*, principal forma farmacêutica utilizada para a administração retal, e os *enemas* são utilizados há muito tempo. Os supositórios são formas sólidas à temperatura ambiente, passando para a fase líquida quando na temperatura corporal. Os enemas são formas líquidas e a ação terapêutica de seus constituintes pode ser obtida localmente ou a distância.

Os *supositórios*, principal forma farmacêutica utilizada para a administração retal, e os *enemas* são utilizados há muito tempo. Os supositórios são formas sólidas à temperatura ambiente, passando para a fase líquida quando na temperatura corporal. Os enemas são formas líquidas e a ação terapêutica de seus

constituintes pode ser obtida localmente ou a distância.

A via retal é uma alternativa de grande utilidade quando, por diversos motivos, a administração oral não é possível. Isso é verificado em situações de intolerância gástrica (irritação estomacal ou vômitos) ou estados de inconsciência do paciente.

As formas farmacêuticas para administração retal são utilizadas na pediatria, psiquiatria e geriatria.

No entanto, existem alguns fatores que interferem com a administração de fármacos pela via retal. O volume de líquido no local de aplicação e a motilidade intestinal possuem influência direta sobre a viabilidade do medicamento.

A administração de fármacos pela via retal apresenta uma vantagem em relação a algumas das outras vias. Na parte inferior e praticamente em toda a parte mediana do reto, as veias afluem diretamente para a circulação sistêmica através da veia cava inferior. Dessa maneira, os fármacos administrados por essa via podem evitar a eliminação hepática (efeito de primeira passagem pelo fígado).

Entretanto, os supositórios tendem a mover-se para uma região acima do reto, onde as veias, tal como a hemorroidal superior, afluem diretamente à circulação porta, e, além disso, existem extensas anastomoses entre as veias hemorroidais média e superior. Foi sugerido que apenas 50% de uma concentração de fármaco no reto conseguiriam contornar o fígado e, portanto, evitar a eliminação pré-sistêmica hepática.

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

A eficácia limitada das formas farmacêuticas tradicionais, caracterizada por uma cinética de liberação de primeira ordem, os limites da duração da ação do fármaco e a intolerância de certos pacientes a determinadas formas farmacêuticas como cremes, pomadas e linimentos, como já foi dito, levaram ao estudo e ao desenvolvimento dos sistemas de liberação do fármaco.

Os sistemas de liberação de fármacos foram introduzidos recentemente em Farmacologia no sentido de aumentar a margem de segurança de certos fármacos, bem como permitir a utilização terapêutica daqueles que possuem alta toxicidade ou meia-vida curta.

Há uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação principalmente na área da indústria farmacêutica.

Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, microesferas biodegradáveis, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros.

*Os **lipossomas** são vesículas de fosfolípides (fosfatidilcolina) e água produzidas por energia ultrassônica (sonicação). Estas estruturas podem conter fármacos encapsulados de baixa lipossolubilidade para administração oral. A anfotericina é um antimicótico usado no tratamento de micoses sistêmicas. Na forma de lipossomas, a anfotericina é menos nefrotóxica, conseqüentemente mais tolerada que na formulação tradicional.*

*As **microesferas biodegradáveis** são constituídas por polímeros que encapsulam várias moléculas de*

farmacos, incluindo substâncias de alto peso molecular. Além de facilitar a absorção oral, as microesferas são as melhores alternativas, em relação aos lipossomas na liberação parenteral controlada de fármacos durante período pré-determinado de dias, semanas ou meses.

*Outros sistemas como os **pró-fármacos** como é o caso da levodopa, que é o precursor da dopamina no tratamento da doença de Parkinson, e o **conjugado de anticorpo-fármaco** que está sendo usado experimentalmente na quimioterapia de neoplasias para aumentar a seletividade de fármacos antineoplásicos em tumores.*

BIBLIOGRAFIA

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistema de liberação de fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Editorial Premier, 2001.

BALL, A.M.; SMITH, K.M. Optimizing transdermal drug therapy. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, 65, p.1337-1346, 2008.

BENET, L.Z. Effect of route administration and distribution on drug action. **J. Pharmacokinet. Biopharm.**, v.6, p.559-585, 1978.

BOUWSTRA, J.A.; PONEC, M. The skin barrier in healthy and diseased state. **Biochim Biophys. Acta**, v.1758, p.2080-2095, 2006.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Psychichemical principles of pharmacy**. London: Mac Milan, 2003.

GOLDSTEIN, A.; ARONOW, L.; KALMAN, J. **Principles of drug action. The basis of pharmacology**. 2ª ed, New York: J. Willey, 1974.

GOSWAMI, T.; JASTI, B., LI, X. Sublingual drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.**, v.25, p.449-484, 2008.

GUPTA, H.; BHANDARI, D.; SHARMA, A. Recent trends in oral drug delivery: a review. **Recent Pat. Drug Deliv. Formul.**, v.3, p.162-173, 2009.

HOFFMAN, A.S. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. **J. Control Release**, v.132, p.153-163, 2008.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas modificadas: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.41, p.143-155, 2005.

RIEGELMAN, S.; ROWLAND, M. Effect of route administration on the disposition. **J. Pharmacokinet. Biopharm.**, v.4, p.419-434, 1973.

SHI, Y.; PORTER, W.; MERDAN, T.; LI, L.C. Recent advances in intravenous delivery of poorly water-soluble compounds. **Expert. Opin. Drug Deliv.**, v.6, p.1261-1282, 2009.

WALTON, R.P. Sublingual administration of drugs. **JAMA**, v.124, p.138-143, 1944.

Capítulo 6

Absorção e Biodisponibilidade de Fármacos

Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

O fenômeno da absorção compreende as diversas passagens dos fármacos através das membranas biológicas (barreiras) desde o local de administração até os líquidos de distribuição do organismo, que são constituídos pelo plasma ou pela linfa. Em muitos casos, um determinado fármaco passa através das membranas antes de atingir seus sítios de ação.

Por exemplo, um fármaco administrado por via oral inicialmente atravessa as membranas gastrintestinais (estômago e intestino delgado e grosso), difunde-se pelos líquidos extracelulares e cai na circulação geral, passa para o órgão ou tecido onde o fármaco tem afinidade, entra no tecido e penetra em suas células individuais.

A importância da absorção de fármaco, do ponto de vista prático, reside em grande parte na determinação do período entre o aparecimento do efeito farmacológico e a administração do fármaco e também na determinação das doses dos medicamentos. Em muitas situações, a absorção pode influenciar a escolha da via de administração de fármacos. Além disso, o estudo da absorção de fármaco é de importância crítica no desenvolvimento de novos fármacos e no estabelecimento da equivalência terapêutica de novas formulações ou de medicamentos genéricos.

ABSORÇÃO E FATORES

Muitos fatores físico-químicos discutidos anteriormente e outras variáveis podem influenciar na absorção dos fármacos.

Solubilidade. Os fármacos, para serem bem absorvidos, necessitam ser hidrossolúveis para difundirem-se em líquidos do organismo, como o suco gástrico, p. ex. e também lipossolúveis para atravessarem as membranas biológicas. Os fármacos em solução são mais rapidamente absorvidos oralmente que na forma sólida de comprimidos ou cápsulas; a dissolução dessas formulações torna-se um fator limitante, em sua absorção. Substâncias pouco solúveis, como sulfato de bário, não são absorvidas no trato gastrointestinal. Outro exemplo é o sulfato de magnésio, que é hidrossolúvel, porém apresenta baixa difusibilidade, ficando praticamente retido na luz intestinal onde exerce o efeito laxativo

Área da superfície de absorção. É um dos fatores mais importantes na determinação da velocidade de absorção dos fármacos. Evidentemente quanto maior a área da superfície de absorção, mais rapidamente os fármacos são absorvidos. Em grande parte, área de superfície é determinada pela via de administração, sendo o endotélio pulmonar, a mucosa intestinal e a cavidade peritoneal áreas de maior superfície absorvente.

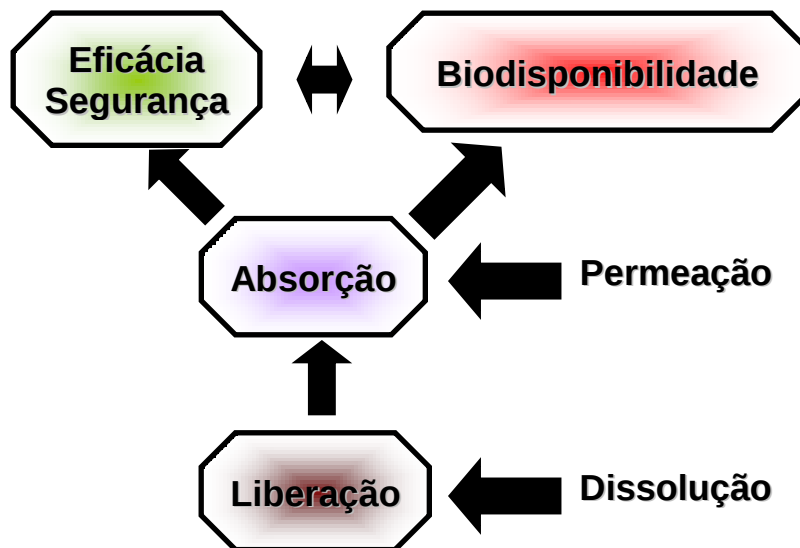
Circulação local. A passagem dos fármacos para os líquidos de distribuição do organismo é intensamente afetada pela circulação local. A absorção de fármacos pode ser aumentada por recursos que provocam vasodilatação, como massagens ou aplicações locais quentes, ao passo que a diminuição da circulação local por vasoconstritores retarda a absorção de fármacos, como os anestésicos locais, a fim de prolongar o efeito anestésico e evitar efeitos sistêmicos indesejáveis do fármaco.

pH no sítio de absorção. Trata-se de fator dos mais relevantes quando se consideram fármacos de caráter ácido ou básico, de pequena constante de ionização. Nesses casos, pode-se dizer de maneira ampla que as bases fracas serão mais bem absorvidas em ambiente de pH mais elevado e os ácidos fracos, em ambientes de pH mais baixo. (ver Capítulo 1). O ácido acetilsalicílico, p. ex., será mais bem absorvido no estômago (pH 1 a 3) do que no duodeno (pH 5 a 7), enquanto com a estricnina (base fraca) sucederá o inverso. Vale lembrar que o estômago não parece ser o maior sítio de absorção para os ácidos fracos. No caso específico do ácido acetilsalicílico, mesmo em pH 3,5, a velocidade da absorção gástrica é menor que a observada na absorção intestinal.

pKa do fármaco. Visto que o pH do meio (ver acima) influi, através do pKa, nas proporções relativas de formas ionizada e molecular de eletrólitos fracos (ver Capítulo 1), decorre naturalmente que o valor do pKa pode determinar alterações importantes na velocidade de absorção de fármacos, conforme o pH do meio onde forem administrados).

Concentração do fármaco. O aumento da concentração de um fármaco de um dos lados da membrana (p. ex. do lado externo de um sítio de absorção), o que ocorre é aumento do gradiente respectivo e aumento do trânsito transmembrana do fármaco. Em outras palavras, em termos de administração de fármacos, quanto maior a concentração administrada da substância, correspondentemente maior será a absorção.

Interação com alimentos. A influência de alimentos na absorção oral de fármacos envolve os seguintes mecanismos: hidrossolubilidade e lipossolubilidade do fármaco, natureza e temperatura do alimento, formação de complexo fármaco-alimento precipitável e também o efeito do alimento no pH, motilidade e fluxo sanguíneo gastrointestinal (ver Capítulo 15).



Esquema 6-1. Eventos na absorção e biodisponibilidade de fármacos.

ABSORÇÃO E DISSOLUÇÃO

É condição essencial para um fármaco ser absorvido, ser previamente dissolvido no líquido situado no local de absorção. Por exemplo, um fármaco que é administrado na forma de cápsula ou comprimido não poderá ser absorvido, a menos que suas partículas se solubilizem nos líquidos presentes ao longo do trato gastrointestinal. Dissolução é, portanto, o processo pelo qual uma partícula de fármaco se dissolve.

Se o processo de dissolução é rápido, a velocidade de absorção obviamente dependerá apenas da capacidade absorviva no local de administração. Por outro lado, se o processo for lento, outras implicações de ordem farmacocinética e farmacodinâmica passarão a intercorrer (ver Capítulos 1-3). O estudo da velocidade de dissolução dos fármacos incluídos em formas farmacêuticas tem, portanto, repercussões importantes em terapêutica.

A dissolução de um fármaco pode ser intensificada aumentando-se a superfície de contato soluto-solvente (p. ex., diminuindo-se o tamanho das partículas de soluto), ou aumentando-se a solubilidade do fármaco na camada de difusão, ou ainda por fatores englobados dentro da constante K (p. ex., aumentando a intensidade de agitação do solvente ou interferindo no coeficiente de difusão do fármaco). Nem sempre, entretanto, é desejável aumentar a velocidade de absorção de determinados fármacos. A manipulação biofarmacêutica dos fatores físicos envolvidos nesse processo é de competência da indústria farmacêutica ou de pesquisadores a ela associados.

BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

A biodisponibilidade depende da absorção de um fármaco e da entrada na circulação geral na forma inalterada e subseqüentes medidas do fármaco absorvido ou seus metabólitos biotransformados. O termo *biodisponibilidade* é usado para descrever a quantidade e a velocidade de absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica. A biodisponibilidade é avaliada *in vitro* através de testes dissolução/permeação e *in vivo* pela determinação de curvas de concentração do fármaco *versus* tempo em tecidos ou líquidos biológicos (p.ex., sangue ou urina).

Os estudos de biodisponibilidade são usados para determinar: a) a quantidade ou proporção de fármaco absorvido a partir da formulação farmacêutica; b) velocidade na qual o fármaco foi absorvido; c) a duração da presença do fármaco nos líquidos biológicos (sangue e linfa) ou tecido, correlacionada com as respostas do paciente; d) a relação entre níveis sanguíneos do fármaco e eficácia clínica ou efeitos tóxicos.

Como os conceitos descritos implicam em comparação. Desta forma, se a comparação é feita entre uma formulação oral e uma intravenosa de um fármaco, que por definição tem 100% biodisponibilidade, a medida é a biodisponibilidade absoluta. Se comparação é feita entre duas formulações diferentes, é determinada a biodisponibilidade relativa dessas formulações.

A aplicação dos conhecimentos de biodisponibilidade em estudos comparativos de produtos, contendo o mesmo princípio ativo, administrados pela mesma via, é denominada de bioequivalência. Dois produtos são considerados bioequivalentes quando ao serem administrados nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentarem diferenças significativas em relação à quantidade de fármaco absorvida e à velocidade do processo de absorção (Storpiertis, Consiglieri, 1995).

Até o presente momento, a maioria dos estudos de biodisponibilidade foi realizada para fármacos contidos em formas sólidas administradas por via oral, pelo fato de apresentarem mais problemas de biodisponibilidade em relação a outras formas de dosagem. Contudo, isso não exclui os estudos de biodisponibilidade para outras vias de administração ou outras formas farmacêuticas.

Biodisponibilidade *in vivo*

Parâmetros farmacocinéticos para avaliação ou comparação da biodisponibilidade

Na curva de concentração sanguínea vs. tempo do fármaco podem ser considerados três parâmetros farmacocinéticos na avaliação comparativa de duas formulações diferentes, que possuam o mesmo princípio ativo, sendo os seguintes:

A) Concentração sanguínea (plasmática ou sérica) máxima ($C_{máx}$);

B) Tempo de concentração máxima ($T_{máx}$);

C) Área sob a curva de concentração sanguínea em função do tempo (ASC).

Concentração sanguínea (plasmática ou sérica) máxima. Representa a concentração mais elevada no compartimento intravascular após administração oral do fármaco. Para formas farmacêuticas convencionais como cápsulas e comprimidos, a $C_{máx.}$, geralmente ocorrerá para somente um simples tempo, relacionado ao T_{max} .

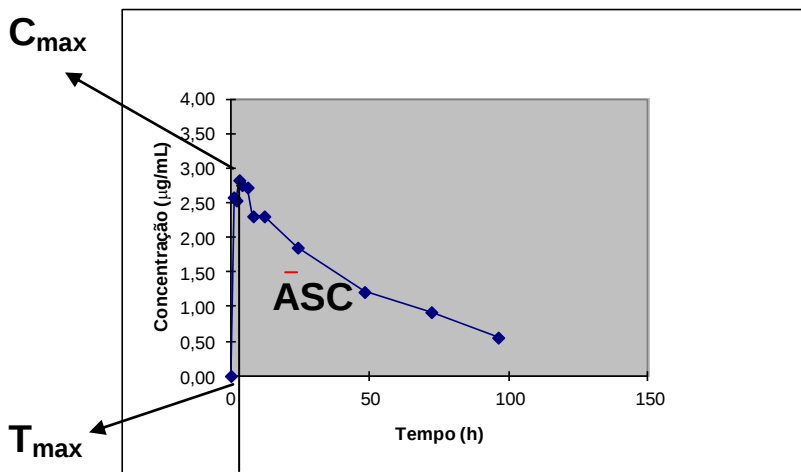


Fig. 6-1. Parâmetros farmacocinéticos para avaliação da biodisponibilidade de um fármaco. C_{max} (concentração sanguínea máxima); T_{max} (tempo de concentração máxima) e ASC (área sob curva de concentração sanguínea) (V. Porta, FCF-USP) (ver texto).

Tempo de concentração máxima. O intervalo de tempo necessário para que ocorra o pico da concentração máxima ($T_{máx.}$) representa o segundo parâmetro de grande importância a ser determinado. Esse parâmetro está intimamente relacionado com a velocidade de absorção do fármaco presente na formulação.

Área sob a curva de concentração sanguínea em função do tempo. Constitui-se,

provavelmente, no mais importante parâmetro de avaliação, representando a quantidade de fármaco absorvido após administração de dose única, isto é, a quantidade de fármaco potencialmente ativo presente no organismo durante um determinado intervalo.

O cálculo da área sob a curva de concentração sanguínea é matematicamente avaliado pela determinação da área trapezoidal e é expresso em quantidade/volume tempo.

A quantidade do fármaco é expressa em termos de concentração com relação a um volume específico de sangue, soro ou plasma. Por exemplo, a concentração pode ser expressa como g/100 mL, µg/ml ou mg % (mg/100 mL).

Biodisponibilidade in vitro

Antes dos ensaios in vivo, iniciam-se os estudos de biodisponibilidade in vitro através de testes de *equivalência farmacêutica* entre um determinado produto farmacêutico quando comparado a um medicamento referência (fixado pelo Ministério da Saúde). Os produtos são considerados equivalentes quando atendam aos parâmetros farmacopeicos e apresentam resultados dentro de um limite de variação específico em relação ao medicamento de referência.

Importância. Os estudos da biodisponibilidade são importantes para avaliar as diferenças quanto à absorção de um mesmo fármaco, presentes em diferentes formulações, ou de mesmas formulações, industrializadas por diferentes laboratórios farmacêuticos, podem deixar os pacientes sub ou supermedicados, o que resulta, respectivamente, em insucesso terapêutico ou maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Este último fato torna-se mais dramático com fármacos de pequeno índice terapêutico, como ocorre com os antineoplásicos de modo geral e o carbonato de lítio (normalizador psíquico) em particular.

Bioequivalência

A determinação da bioequivalência entre duas formulações com o mesmo fármaco consiste no estudo comparativo entre suas biodisponibilidades. Esses estudos estão dirigidos mais recentemente para problemas de avaliação da equivalência, entre produtos farmacêuticos de fabricantes competitivos ou alterações de uma formulação. Já foram demonstradas diferenças na biodisponibilidade de numerosas formulações contendo vários fármacos. Variações na biodisponibilidade de determinados produtos farmacêuticos resultaram em algumas falhas terapêuticas em pacientes que receberam produtos inequivalentes ao longo de suas terapias.

O planejamento experimental mais comum para comparação da biodisponibilidade de dois produtos farmacêuticos é o método cruzado simples (crossover). Por esse método, cada indivíduo em um grupo de sujeitos

selecionados cuidadosamente recebe ambos os produtos farmacêuticos na mesma dose molar (em diferentes sequências e em diferentes tempos).

De tal forma que há uma comparação da absorção de cada produto no mesmo indivíduo, qual é determinada com base em valores da concentração sanguínea máxima (C_{max}) e área sob a curva (ASC) traçadas pelas variações de concentração sanguínea do fármaco versus tempo. Segundo a ANVISA, dois produtos (referência e teste) serão considerados bioequivalentes, quando o intervalo de confiança de 90% paras as razões entre os seus parâmetros farmacocinéticos (C_{max} e ASC) estiverem compreendidos entre 80 a 125%.

As diferenças na biodisponibilidade entre produtos farmacêuticos de um mesmo princípio ativo podem ser devidas às diferenças na formulação de ingredientes empregados, aos métodos de manufatura utilizados, ao rigor no procedimento de controle de qualidade do produto e mesmo aos métodos de manipulação, embalagem e estocagem do produto. As variáveis que podem influenciar a biodisponibilidade dos produtos são muitas (Quadro 6-1).

Quadro 6-1. Fatores que podem influenciar a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral	
I. Propriedades físico-químicas do fármaco	b) Velocidade de desintegração (comprimidos)
a) Tamanho da partícula	c) Tempo de dissolução do princípio ativo na forma farmacêutica
b) Forma cristalina ou amorfa	d) Condições de armazenamento e estabilidade
c) Sais do fármaco	
d) Hidratação	
e) Solubilidade óleo/água	
f) pH e pKa	
II. Ingredientes farmacotécnicos e características das formas farmacêuticas	III. Fatores fisiológicos e características do paciente
a).Ingredientes farmacotécnicos	a) Tempo de esvaziamento gástrico
1) Aglutinantes	b) Trânsito intestinal
2) Lubrificantes	c) Condições patológicas ou anormais
3) Diluentes	d) Conteúdo gástrico
4) Adsorventes	1) Outros fármacos
5) Desintegrantes	2) Alimentos
6) Estabilizantes	3) Líquidos gastrintestinais
7) Flavorizantes	e) pH gastrintestinal
8) Corantes	f) Metabolismo de primeira passagem

Importância. Os estudos de bioequivalência são importantes para identificar aqueles fármacos ou produtos para os quais resultaram falhas terapêuticas e quanto à prudência da seleção inicial do produto e cuidado de alterações do produto.

Nesses estudos, os produtos farmacêuticos são considerados equivalentes se eles contiverem o mesmo princípio ativo e for idêntica em intensidade, dosagem e via de administração.

Os produtos farmacêuticos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles forem equivalentes farmacêuticamente e se puderem ser esperados os mesmos efeitos terapêuticos quando administrados em pacientes sob condições especificadas

Em nosso meio esses estudos são fundamentais para o uso racional de medicamentos genéricos. O crescente número de medicamentos genéricos no mercado atual tem importante valor comercial na diminuição de custo para os usuários. Outro aspecto importante é a intercambialidade do produto genérico e de referência.

BIBLIOGRAFIA

ARMANDO, Y.P.; SCHRAMM, S.G.; SILVA, M.D.E.; F.; KANO, E.K.; KOONO, E.E.; PORTA, V.; SERRA, C.H. Bioequivalence assay between orally disintegrating and conventional tablet formulations in healthy volunteers. **Int. J. Pharm.**, v.366, p.149-153, 2009.

ATKINSON, A.J. Jr. Drug absorption and bioavailability. In: ATKINSON, A.J. Jr et al. (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.31-41.

BRODIE, B.B. Physicochemical factors in drug absorption. In: BINNS, T.B. (Ed.). **Absorption and distribution drugs**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988, p.16-48.

CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. **Rev. Farm. Bioquím. São Paulo**, v.36, p.13-21, 2000.

DE SOUZA, J.; BENET, L.Z.; HUANG, Y.; STORPIRTIS, S. Comparison of bidirectional lamivudine and zidovudine transport using MDCK, MDCK-MDR1, and Caco-2 cell monolayers. **J. Pharm. Sci.**, v.98, p.4413-4419, 2009.

LENNERNÄS, H. Modeling gastrointestinal drug absorption requires more in vivo biopharmaceutical data: experience from in vivo dissolution and permeability studies in humans. **Curr Drug Metab.**, v.8, p.645-657, 2007.

MOURÃO, S.C.; DA SILVA, C.; BRESOLIN, T.M.; SERRA, C.H.; PORTA, V. Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. **Int. J. Pharm.**, 386, p.201-207, 2010.

ROE, D.A. Diet-drug interactions and incompatibilities. In: HATHCOCK, J.N.; COON, J. (Eds.). **Nutrition and Drug Interactions**. New York: Academic Press, 1978, p.319-345.

ROWLAND, M.; TOZER, T.N. **Clinical pharmacokinetics: concepts and applications**. 2^a ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.

RUMEL, D.; NISHIOKA Sde, A.; SANTOS, A.A. Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view. **Rev. Saude Publica**, v.40, p.921-927, 2006.

Capítulo 7

Distribuição de Fármacos

Ricardo M. de Oliveira-Filho, Douglas A Zago

INTRODUÇÃO

Após administração e absorção, o fármaco encontra condições de se distribuir por diversos compartimentos do organismo. A variabilidade de distribuição e a extensão em que este fenômeno ocorre dependem em grande parte da solubilidade em água do fármaco, sendo essa condição fundamental para o aparecimento do efeito farmacológico. A solubilidade em água é relevante, pois:

- A) A água é o solvente universal;
- B) O volume de água que banha as células é extremamente grande;
- C) A água está distribuída de maneira não uniforme por vários compartimentos anatômicos, os quais podem variar sob diversas circunstâncias.

COMPARTIMENTOS HÍDRICOS

De modo geral, o total de água do organismo de um homem adulto hígido de 70 kg pode ser distribuído em “água de fácil acesso” (60%), representada pela água do líquido extracelular (20%) e água do líquido intravascular (40%). A membrana plasmática separa os compartimentos intra e extracelulares, enquanto o endotélio separa o vascular (5%) do intersticial (15%). A “água pouco acessível” é representada pela espécie contida em osso (7,5 %), tecido conjuntivo denso (7,5%) representado por tendões, ligamentos e cartilagem, e pela água transcelular (2,5%) em dentina, esmalte e cimento. A porcentagem de água total do organismo varia em função da idade (Quadro 7-1).

Esse é fator dos mais importantes quando se considera que o fármaco tem distribuição por este compartimento. A relação média entre a água do líquido intracelular (LIC) e a do líquido extracelular (LEC) é de 55:45, variando geralmente em função da idade.

Assim, é maior nos primeiros anos de vida em relação à fase adulta; em termos absolutos, o volume do

LEC é menor na criança. Como se pode prever, esse fator é de grande importância na distribuição e concentração de fármacos, com consequências para o nível plasmático, para a meia-vida de eliminação (ver Capítulo 3) e, em última instância, para a toxicidade do fármaco.

Quadro 7-1. Variação da água total do organismo (em termos percentuais do peso corpóreo) em função da idade	
Idade	Água total
Ao nascimento	75%
1 mês	65%
Após 1 ano	60%
Acima de 60 anos	
• Homem	50%
• Mulher	45%

A importância da quantidade de água total e da idade se reflete pela concentração atingida por fármacos como o álcool.

Após ingerir 8,2 g de álcool, um organismo jovem (42 litros de água) terá uma concentração de álcool da ordem de 0,20 g/L e no plasma (93% de água), de 0,198 g/L.

Já em organismo de um idoso, supostamente de 50 kg, onde apenas 50% do peso é água, a mesma quantidade de álcool ingerida atingiria a concentração de 0,33 g/L (no plasma, 0,31 g/L).

O **Quadro 7-2** mostra um exemplo de distribuição de um fármaco pelos diversos compartimentos hídricos de um homem adulto.

Quadro 7-2. Relações fracionais entre os diversos compartimentos hídricos e concentração de um dado fármaco administrado em dose única (200 mg) a indivíduo adulto normal			
Compartimento	Fração do organismo	Volume (litro)	Concentração (mg/100 mL)
Intracelular	2/3	28,0	0,71
Extracelular	1/3		
Intersticial		10,5	1,90
Plasmático		3,5	5,71
Água total do organismo	3/3	42,0	0,48

FATORES QUE ALTERAM A DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

A variabilidade na distribuição dos fármacos e a extensão com que esse fenômeno ocorre dependem de fatores ligados ao organismo (Quadro 7-3).

Os fatores ligados aos fármacos que influenciam a distribuição são os seguintes: solubilidade, difusibilidade, grau de ionização, estado físico, tamanho molecular, forma farmacêutica etc.

Quadro 7-3. Alguns fatores relacionados ao organismo importantes na distribuição do fármaco	
Via de administração/absorção	Eliminação pré-sistêmica
Variação de pH	Fatores genéticos
Local de absorção	Idade
Processos biofarmacêuticos	Estados fisiológicos especiais
Ligação com proteína	Estados patológicos (acidose)
Barreiras biológicas	Estresse (cirurgia)
Água total do organismo	Farmacopexia
Fluxo sanguíneo dos órgãos	Transporte
Capacidade de metabolização	

Proteínas ligadoras de fármacos.

Os fármacos deslocam-se do sítio de absorção (a menos que administrados diretamente na corrente circulatória), dirigindo-se para os sítios de ação e daí para os de eliminação através do sangue. Aqui, o fármaco pode estar dissolvido na água plasmática ou unido aos constituintes do sangue, especialmente proteínas (Quadro 7-4).

Quadro 7-4. Dados relativos a algumas proteínas plasmáticas	
Proteína	Peso molecular
Albumina	65.000
β-globulina	90.000
γ-globulina	156.000
α ₁ -globulina	200.000
β ₁ -lipoproteína	1.300.000

Os fármacos circulam no sangue livres ou unidos principalmente a várias proteínas, como a albumina, lipoproteínas e α_1 -glicoproteína ácida, e a glóbulos vermelhos. No Quadro 7-5 estão representados alguns exemplos de fármacos que se unem a essas diversas proteínas.

Albumina. A concentração de albumina no plasma é de 4,0 a 5,0 g/100 mL ($6,2$ a $7,7 \times 10^{-4}$ M), sendo que cerca de 10% por dia são degradados e repostos por síntese hepática (120 a 200 mg/kg por dia).

Fármacos ligam-se à albumina plasmática, que é quantitativamente a proteína mais importante: da quantidade total existente no organismo, o plasma contém 40 % de albumina e o fluido intersticial, 60 %.

De modo geral tem-se que os fármacos fracamente ácidos unem-se predominantemente, ou exclusivamente, à albumina, enquanto fármacos básicos e fármacos lipofílicos não ionizáveis ligam-se primariamente a lipoproteínas, e fármacos fracamente básicos podem também se unir à α_1 -glicoproteína ácida (α -GA).

Quadro 7-5. Exemplos de fármacos que se unem de forma mais intensa a certos tipos de proteínas plasmáticas e alguns fatores determinantes de sua depuração

<i>Fármaco</i>	<i>Proteína ligante</i>	<i>% de ligação</i>	<i>Relação de extração hepática* (ϵ)</i>
Naproxeno	Alb	100	Baixa
Salicilato	Alb	84	< 0,3
Propranolol	Alb; α -GA, Lip.	93	0,6-0,8
Quinidina	Alb; α -GA, Lip.	71	0,27
Fenobarbital	Alb	51	< 0,3
Primidona	Alb	19	Baixa
Ácido valproico	Alb	93	0,05

*Uma relação de extração < 0,3 é considerada “baixa”. Dados em parte de Wandell; Willcox-Thole (1983). Abreviaturas: Alb = albumina; α -GA = α -glicoproteína ácida; Lip. = lipoproteína.

BARREIRAS BIOLÓGICAS

As barreiras biológicas que limitam a entrada de fármacos ou outras substâncias no organismo são sempre representadas por membranas epiteliais.

As membranas epiteliais estão presentes revestindo praticamente todas as cavidades do organismo; assim, estão presentes ao longo de todo o trato gastrointestinal, na árvore respiratória, na pele e no aparelho circulatório, onde forma praticamente toda a parede do capilar. O tipo e o comportamento

funcional da célula epitelial presente nessas membranas variam muito, e esse fato é responsável pelas diferenças observadas na velocidade, no volume e no tipo de substância absorvida pelas diferentes membranas epiteliais.

Barreira hematencefálica. *A barreira hematencefálica reside na parede dos capilares, os quais são estruturas contínuas e apresentam poucas vesículas de pinocitose e suas células endoteliais são unidas por extensas junções íntimas. Além disso, esses capilares exibem uma característica distintiva em relação aos demais capilares presentes em outros locais do organismo; além das células endoteliais, pericitos e lâmina basal (estruturas presentes em todos os capilares), observa-se que os capilares do SNC são revestidos por pequenas expansões das células da glia. Estas células são os astrócitos, presente na substância branca e cinzenta. As expansões são chamadas pés vasculares e, por sua peculiar localização, foram consideradas como as responsáveis pela barreira hematencefálica.*

A parede endotelial do capilar é, pois, a responsável pela barreira hematencefálica, de modo que o comportamento desta vai depender das propriedades da célula endotelial ou, mais precisamente, da membrana plasmática dessa célula. De modo geral, as moléculas lipossolúveis como álcool, nicotina e atropina, atravessam facilmente a barreira, enquanto as moléculas hidrossolúveis não devem atravessar. Entretanto, um número muito grande de compostos hidrossolúveis, como proteínas, aminoácidos, sais e glicose, são necessários para o metabolismo dos neurônios. A entrada desses compostos vai se processar segundo diversos mecanismos que aumentam a seletividade da barreira.

Barreira placentária. *A placenta é formada por tecidos fetais, derivados do zigoto, e por tecidos maternos provenientes do endométrio. A parte fetal compreende o cório, formado precocemente no desenvolvimento e constituído por uma lâmina epitelial chamada trofoblasto, que repousa sobre tecido conjuntivo (mesênquima) muito vascularizado.*

A placenta é basicamente um órgão de troca entre o organismo fetal e materno, criando condições que suportam o desenvolvimento intrauterino. Esta troca de substâncias dá-se através dos tecidos interpostos entre o sangue materno e o fetal; na placenta humana, que é do tipo hemocorial, estes tecidos são todos de origem fetal e constituem a barreira placentária: trofoblasto, tecido conjuntivo e parede do capilar.

Barreira hematotesticular. *A formação de espermatozoides ocorre no epitélio seminífero presente nos túbulos seminíferos. Este apresenta duas populações celulares distintas: células da linhagem germinativa e células de Sertoli.*

A linhagem germinativa compreende os espermatozoides e seus precursores, a saber, espermatogônias, espermatócitos e espermátides, todas elas de aspecto globoso. A célula de Sertoli, ao contrário, é alta, indo desde a lâmina basal até a luz do túbulo seminífero; sob esse aspecto, o epitélio seminífero pode ser considerado como sendo um epitélio do tipo simples. A célula de Sertoli é muito versátil, realizando várias funções, tais como suporte e nutrição da célula germinativa, liberação do espermatozoide para luz. Além disso, as células de Sertoli são responsáveis pela barreira hematotesticular.

Barreira renal. *Na cápsula de Bowman, as camadas de células interpostas entre o meio intramuscular e o filtrado glomerular constituem a chamada “barreira renal”, cuja abordagem será feita mais adiante (v. Capítulo 8).*

VOLUME REAL E APARENTE DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS

Uma vez que o fármaco tenha sido administrado, sua tendência é seguir em direção ao líquido intersticial e meio intracelular. A velocidade e a extensão com que ocorre essa distribuição é função do fluxo sanguíneo para a região, das características do leito capilar, de propriedades físico-químicas do fármaco (lipossolubilidade, tamanho e forma da molécula, grau de ionização, pKa etc.), do pH da região, e de outros fatores (fisiológicos ou não) relacionados ao organismo.

Após certo intervalo de tempo, o fármaco poderá estar distribuído homogeneamente no volume do líquido extracelular (14 litros), ou seja, líquido intersticial e plasma. No decorrer do tempo, o fármaco poderá vir a diluir-se também pelo volume do líquido intracelular (28 litros) ou, em outras palavras, por todo o líquido do organismo. Dessa forma, teoricamente, um dado fármaco pode em princípio distribuir-se pela água total do organismo (LEC + LIC = 42 litros).

Volume real de distribuição. Chamamos *volume real de distribuição do fármaco* o volume anatômico a ele acessível. Fármacos ionizados (que, portanto, não podem penetrar na célula) têm volume de distribuição restrito ao LEC; já aqueles que são lipossolúveis têm a possibilidade de se distribuírem pelos 42 litros totais. Tais fármacos tendem a exibir queda mais rápida do nível plasmático. Em conclusão, o volume real de distribuição em indivíduo adulto sadio de 70 kg não ultrapassa o valor máximo de aproximadamente 40 litros.

Volume aparente de distribuição. Por outro lado, existe o *volume aparente de distribuição*, que não corresponde ao espaço anatômico líquido pelo qual o fármaco se distribui. Conceitualmente, segundo Domínguez, seu idealizador, é o volume no qual o fármaco teria de se dissolver para que sua concentração se igualasse à do plasma.

Quadro 7-6. Exemplos de valores de Vd e t _{1/2} de fármacos		
Fármaco	Vd L/kg)	t _{1/2}
Penicilina G	0,3	30-50 min
Dicloxacilina	0,1	42 min
Fenilbutazona	0,1	3 dias
Indometacina	0,9	2,5 a 11 horas
Antipirina	0,6	10-15 min
Lidocaína	0,6-1,9	75 min

Este volume estabelece uma relação entre a concentração (ou a quantidade total) do fármaco no organismo e sua concentração plasmática, ou seja, onde [Q] é a concentração do fármaco no organismo (p. ex. mg/kg), Q a quantidade total (p. ex., mg) e [P] a concentração plasmática (p. ex., mg/ litro). Suas dimensões serão,

portanto, respectivamente, volume/peso (p. ex. litros/kg) ou apenas volume (litros). Neste último caso, leva-se em consideração o “peso-padrão” de indivíduo adulto normal, i.e., 70 kg. Por exemplo, o volume aparente de distribuição do manitol é em média 160 mL/kg, ou seja, 11,2 litros (Quadro 7-6.).

BIBLIOGRAFIA

- AYRTON, A.; MORGAN, P. The role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. **Xenobiotica**, v.31, p.469-497, 2001.
- GANONG, W.F. Princípios fisiológicos e líquidos circulantes do organismo. In: GANONG, W.F. (Ed.). **Fisiologia Médica**. 4ª ed., São Paulo: Atheneu, 1983, p.1; p.424.
- GOLDSTEIN, G. W.; BETZ, A. L. The blood-brain barrier. **Sci. Am.**, v.255, p.70-79, 1986.
- GRANDISON, M.K.; BOUDINOT, F.D. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. **Clin Pharmacokinet.**, v.8, p.271-290, 2000.
- GREENBLATT, D.J.; ABERNETHY, D.R.; DIVOLL, M. Is volume of distribution at steady state a meaningful kinetic variable? **J. Clin. Pharmacol.**, v.23, p.391-400, 1983.
- HANLEY, M.J.; ABERNETHY, D.R.; GREENBLATT, D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. **Clin. Pharmacokinet**, v.49, p.71-87, 2010
- OSHIKOYA, K.; SAMMONS, H.M.; CHOONARA, I. A systematic review of pharmacokinetics studies in children with protein-energy malnutrition. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, 2010 (in press).
- PACIFI, G.M.; NOTOLLI, R. Placental transfer of drugs to the mother. **Clin. Pharmacokinet.**, v.28, p.235-269, 1995.
- SU, L.; CHENG, C.Y.; MRUK, D.D. Drug transporter, P-glycoprotein (MDR1), is an integrated component of the mammalian blood-testis barrier. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v.41, p.2578-2587, 2009.
- TAMAI, I.; TSUJI, A. Transported-mediated permeation of drugs across the blood-barrier. **J. Pharm. Sci.**, v. 89, p. 1371-1388, 2000.

Capítulo 8

Excreção de Fármacos

Valquiria A. C. Dorce, Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Entende-se por *excreção* de fármacos a saída dos mesmos do organismo. Em termos de espaço físico, o trato digestório e toda região intraluminal renal e das glândulas exócrinas são considerados o meio externo em relação ao organismo. O termo *eliminação*, usado muitas vezes como sinônimo de excreção, compreende, além da excreção, o processo metabólico de fármacos. A excreção ocorre tanto na forma original do fármaco como na forma de seus metabólitos. Entre as vias de excreção, destacam-se por sua importância a renal, a biliar, a pulmonar e a fecal, enquanto as outras, tais como a salivar, a mamária, a sudorípara e a lacrimal, são consideradas secundárias. A hemodiálise é considerada uma via excepcional.

EXCREÇÃO RENAL

O sistema renal é responsável por uma das principais vias de excreção de fármacos, e os rins desempenham importante papel através do suprimento sanguíneo adequado e mecanismos de filtração e secreção. A estes mecanismos se opõe um terceiro, que é a reabsorção tubular.

Filtração glomerular. *É um processo físico não influenciável por temperatura nem por inibidores celulares como cianeto. A formação do filtrado glomerular é dependente da pressão de filtração e de fatores que intervêm para sua determinação, que são:*

a) força motriz representada pela pressão sanguínea (P_s) no capilar do glomerular, a qual é da ordem de 70 mm Hg, b) a pressão no interior da cápsula glomerular (P_c), que está por volta de 15 mmHg, c) a pressão

osmótica (P_o) exercida pelas proteínas plasmáticas, que alcança 30 mmHg.

Como as forças b e c opõem-se à força a, a equação que descreve a pressão de filtração (P_F) pode ser escrita.

$$P_F = P_s - (P_o + P_c)$$

e o valor da P_F é da ordem de 25 mmHg.

Considerando a restrição geométrica e eletrostática oferecida pela barreira representada pelo endotélio-cápsula – membrana basal – podócito, pode-se dizer que fármacos de baixo peso molecular são filtrados desde que não estejam unidos às proteínas. Assim, apenas a fração livre do fármaco dissolvido na água do plasma encontra condições de ser excretada por filtração glomerular. Sua taxa de excreção depende diretamente da taxa de filtração glomerular.

Um fármaco para ser filtrado depende da sua concentração livre na água do plasma e por isso as concentrações no filtrado e no plasma se equivalem, ao contrário do que ocorre com a secreção tubular.

Secreção tubular. *Secreção tubular de substância consiste na passagem dessa substância do capilar para o lúmen tubular. A secreção tubular de fármacos e metabólitos é um processo ativo, que envolve gasto de energia e ocorre ao nível do túbulo contorcido proximal. As células epiteliais dos túbulos proximais são ricas em mitocôndrias e dotadas de estrutura denominada “bordadura em escova”, o que lhes confere grande extensão de área.*

É importante lembrar que os fármacos que sofrem secreção são também filtrados. Na realidade, parte do fármaco é removida do sangue por filtração (fração de filtração) antes de se apresentar ao túbulo para ser secretado.

Reabsorção tubular. *As células do túbulo distal apresentam, entre outras características, uma superfície luminal grande e bastantes mitocôndrias. A acidificação urinária ocorre ao nível dos túbulos proximal, distal e nos ductos coletores. Especialmente as duas últimas estruturas, em que pese a menor capacidade secretória de H^+ , são capazes de gerar, com sua secreção, grande diferença de pH entre a luz tubular e o interior celular. Esse fato é de grande importância na reabsorção e excreção de fármacos.*

A reabsorção tubular de fármacos é influenciada predominantemente pelas propriedades físico-químicas do fármaco (pKa, coeficiente de partição óleo/água, afinidade às proteínas) e pH urinário.

Transporte de fármacos. *No túbulo contorcido proximal existem dois mecanismos de transporte pouco específicos que transportam separadamente cátions e ânions orgânicos para o interior do túbulo.*

A topologia da expressão de transportadores é similar aos transportadores presentes em determinadas células da barreira renal. Assim, a P-glicoproteína, da família MRD1 (múltipla resistência a fármacos) está expressa na superfície apical de células do ducto tubular renal, sendo consistente com o papel na excreção de fármaco.

Transporte de ânions. *Aparentemente o sistema tubular secretor de ânions visa, entre outras finalidades, depurar o organismo de metabólitos conjugados, glicuronatos, sulfatos e glicínicos. A secreção de ânions é um*

processo saturável frente a elevadas concentrações do substrato e, portanto, esses substratos apresentam a taxa de secreção máxima também denominada máxima tubular (T_m).

EXCREÇÃO BILIAR

É a passagem de fármacos do plasma para bile e posteriormente intestino, através das células hepáticas. Com base na relação de concentração bile/plasma, a excreção biliar de fármacos pode ser classificada em três categorias:

A) **Excreção elevada**, quando a relação é maior que a unidade, como ocorre com sais biliares, glicuronatos, bromossulfaleína e fluoresceína.

B) **Excreção moderada**, quando a relação é aproximada, ou seja, a concentração do fármaco na bile equivale àquela do plasma, como observado para a glicose e os sais de Cl^- , K^+ e Na^+ .

C) **Excreção baixa**, quando a relação é nitidamente menor que a unidade, como ocorre com inulina, proteínas e fosfatos.

Fatores que interferem na excreção biliar

Barreiras. *Na excreção hepática dos fármacos é de importância fundamental as barreiras representadas pelo endotélio dos capilares sinusoides (espaço de Disse) e pela membrana plasmática das células parenquimais hepáticas. Nestas células, os transportadores como MDR1 tem importante papel na excreção de fármacos dos hepatócitos para o canal bilifeno.*

Os fatores relacionados aos fármacos que interferem na excreção biliar: peso molecular, polaridade, estrutura molecular, indução enzimática.

Patologias. *A insuficiência excretora da bile determina retenção de seus constituintes e elevação nas concentrações sanguíneas de pigmentos biliares, colesterol, sais biliares e fosfatase alcalina e dos fármacos que sofrem excreção biliar. A eliminação de fármacos pode estar também prejudicada (ver Capítulo 11)*

Ciclo de retenção enteroepático

Este ciclo implica na passagem do fármaco do sangue para fígado, bile e intestino. A partir deste o fármaco é novamente absorvido. Esse ciclo se renova e uma das suas consequências é a retenção do fármaco por períodos prolongados no organismo, alterando vários parâmetros farmacocinéticos bem como o esquema posológico.

Estudo farmacocinético da ciclosporina, mostrou um pico na curva nível plasmático vs tempo em torno de 3,1 h após a administração da dose e o segundo pico (5,6 h) foi observado em 36% dos pacientes.

EXCREÇÃO FECAL DE FÁRMACOS

Depois do rim e do pulmão, o cólon constitui uma das principais vias de excreção de fármaco. Uma das características dessa via é a lentidão do processo eliminatório, porque, via de regra transcorre em dias até que as fezes atinjam o reto.

Através do cólon são eliminados:

Fármacos que não são absorvidos ao longo do tubo intestinal e são inativados no trato digestório (insulina, glucagon, bradicinina etc); sulfa (succinilsulfatiazol), antibiótico (neomicina); adsorventes (carbonato de cálcio, carvão), sais (sulfato de magnésio e de bário insolúvel), pectina, celulose etc.

A precipitação de substâncias orgânicas é também um mecanismo que impedindo a absorção incrementa a eliminação fecal de fármacos.

O carvão adsorve e concorre para eliminação de outros fármacos, como atropina, antipirina, cocaína, paration, penicilina, antimônio, arsênico, fosfato, chumbo, iodo, prata etc.

A capacidade do carvão ativo em adsorver fármacos e impedir sua absorção é grande, e, por isso, é considerado antídoto para muitos agentes tóxicos.

Patologias. *Diversas patologias que envolvem o movimento do aparelho digestório comprometem também a excreção de fármacos junto às fezes; entre elas, a estase ileal; espasmo reflexo do esfíncter ileocólico; doença de Hirschsprung, também chamada megacólon, que afeta mais as crianças (decorrente das degenerações das células do plexo de Auerbach na região pelvi-retal); constipações (cólica e disquesia).*

A absorção está alterada também após extirpações extensas do intestino, lesão medular espinhal (destruição do cone terminal) e em várias enfermidades, onde ocorre má absorção denominada sprue em adultos ou enfermidade celiaca em crianças.

Muito frequente é a alteração pela diarreia, condição em que há grande alteração do trânsito de matéria fecal no intestino grosso.

EXCREÇÃO PULMONAR DE FÁRMACOS

A excreção pulmonar de fármacos envolve dois aspectos de interesse farmacológico: a excreção pelas glândulas de secreção brônquica e através dos alvéolos.

Além de anestésicos, outros fármacos administrados sistematicamente são excretados pelos pulmões.

Esses fármacos e seus metabólitos alcançam pressão de vapor suficientemente alta para que haja partição com o ar expirado. Esta pressão de vapor é definida como a pressão parcial em equilíbrio com a fase líquida.

O benzeno é uma das substâncias em que, se administradas oralmente, cerca de 40% da quantidade absorvida é excretada pelos pulmões.
O etanol presente nas bebidas alcoólicas, embora pouco, é eliminado pelos pulmões.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DO LEITE

A excreção de fármacos pelo leite depende de muitos fatores, tais como pH do plasma e do leite, coeficiente de partição óleo/água e pKa do fármaco (ver Capítulo 1).
O pH sanguíneo está entre 7,35 e 7,45 e o do leite materno entre 6,5 e 7,4 com valor médio de 6,8.
Em geral, fármacos básicos são excretados em alta concentração no leite enquanto fármacos ácidos em menor concentração (Quadro 8-1).

Quadro 8-1. Fármacos excretados no leite materno			
Fármaco	Efeitos	Fármaco	Efeitos
Álcool etílico	Sedação no lactente. Doses acima de 1 g/kg inibem o reflexo de ejeção do leite e acima de 2 g/kg bloqueiam a liberação de ocitocina	Ergot (alcaloides)	90% dos lactentes desenvolvem ergotismo
		Fenindiona	Hemorragia
		Fenobarbital	Sonolência
Diazepam	Letargia, sedação, diminuição do peso, possibilidade de icterícia neonatal por inibição do metabolismo da bilirrubina	Heroína	Síndrome de neuroplasticidade
		Quinina	Possibilidade de causar trombocitopenia
		Sulfametoxipiridazina	Hemólise e icterícia em recém-nascido com deficiência de G6PD

Os fármacos utilizados pela mãe podem passar para o lactente através do leite. Dessa maneira, a criança pode estar exposta a uma variedade de substâncias medicamentosas. Entretanto, na maioria dos casos, o teor de fármacos que atinge o lactente é insuficiente para causar efeitos.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

Várias substâncias, incluindo ácidos e bases, são excretadas pelas glândulas sudoríparas.

Entre essas substâncias estão: cloretos, iodetos, ácido salicílico, álcool, sulfas, e metais (chumbo, ferro, mercúrio). A transferência de fármacos para as glândulas sudoríparas se faz através de difusão passiva.

O pH do suor varia entre 4 e 6,8. O grau de ionização do fármaco no pH 7,4 é de importância na excreção do fármaco, uma vez que a relação suor/plasma é a maior para as substâncias não ionizadas no plasma. Demonstra-se que a presença de fármaco no suor não depende da concentração plasmática nem da taxa de sudorese, em condições basais ou mesmo após estimulação com metacolina.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS PELAS GLÂNDULAS LACRIMAIS

As glândulas lacrimais excretam pequenas quantidades de fármacos, e o mecanismo responsável pela passagem do fármaco do plasma para as glândulas lacrimais é a difusão não iônica. Os fármacos eliminados podem exercer ação local de pequena monta, salvo nas condições em que aparecem efeitos tóxicos.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS POR DIÁLISE

A diálise consiste na partição de soluções difusíveis e de água através de membranas semipermeáveis, de acordo com gradiente osmótico e de concentração.

São finalidades fundamentais da diálise: a) manter o equilíbrio de água e eletrólitos nos limites compatíveis com a normalidade; b) possibilitar a eliminação de produtos tóxicos do metabolismo, quando a função renal estiver insuficiente; c) acelerar a taxa de excreção de diversos fármacos e de seus metabólitos.

Diálise peritoneal. *Na técnica de diálise peritoneal, através de paracentese, é introduzido um cateter na cavidade abdominal, sob anestesia local e rigorosa assepsia, que permite um fluxo contínuo de líquidos. Difundem-se na cavidade peritoneal de 1,5 a 2,0 litros de solução para diálise que permanecem aí de 15 a 30 minutos. Após esse período, o líquido é drenado.*

A diálise peritoneal é mais lenta e menos eficiente na retirada de fármacos e tóxicos do organismo que a hemodiálise. Pode-se acrescentar albumina ao líquido de diálise para melhorar o processo.

Hemodiálise. Na hemodiálise, o sangue do indivíduo circula através de um circuito extracorpóreo, sob heparinização. No hemodialisador, o sangue é separado de uma solução, cuja composição aproxima-se da do líquido extracelular por uma membrana sintética, semipermeável.

Os dois tipos de diálise podem ser usados para a remoção de fármacos em pacientes anúricos ou para o

tratamento de intoxicações medicamentosas, como por antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, salicilatos, etanol, metanol, teofilina etc.

A composição de dialisador é:

Sódio	132 mEq/L
Potássio	0,1 mEq/L
Magnésio	1,5 mEq/L
Cálcio	3,5 mEq/L
Acetato	33 mEq/L
Cloreto	103-104 mEq/L
Glicose	0-200 mEq/L

BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC. Transfer of drugs and other chemical into human milk. **Pediatric**, v.108, p.776-789, 2001.
- ATKINSON, A.J. Jr. Effects of renal disease on pharmacokinetic. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.43-49.
- AYRTON, A.; MORGAN, P. The role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. **Xenobiotica**, v.31, p.468-497, 2001.
- CHOI, M.K.; SONG, I.S. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.23, p.243-253, 2008.
- DALE, O.; BROWN, B.R. Jr. Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v.12, p.145-167, 1987.
- FAGERHOLM, U. Prediction of human pharmacokinetics-biliary and intestinal clearance and enterohepatic circulation. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.60, p.535-542, 2008.
- GHIBELLINI, G.; LESLIE, E.M.; BROUWER, K.L. Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: an updated review. **Mol. Pharm.**, v.3, p.198-211, 2006
- MASEREEUW, R.; RUSSEL, F.G. Therapeutic implications of renal anionic drug transporters. **Pharmacol. Ther.**, v.126, p.200-216, 2010.
- PREUSCH, P.C. Equilibrative and concentrative drug transport mechanisms. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.201-222.
- RONCO, C. Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency. **Contrib. Nephrol.**, v.150, p.1-12, 2006.

Capítulo 9

Biotransformação de Fármacos

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

Biotransformação ou metabolismo de fármacos, segundo conceito moderno, é toda alteração na estrutura química que os fármacos sofrem no organismo, geralmente por processos enzimáticos. A maioria das transformações químicas ocorre na intimidade dos tecidos e dos órgãos; a neutralização do bicarbonato de sódio no estômago e a degradação do iodeto de potássio na pele constituem exemplos de algumas transformações observadas antes mesmo de sua absorção.

É importante lembrar que nem sempre os fármacos administrados sofrem metabolização total. Dependendo do fármaco, pode ser excretado parcialmente ou quase na totalidade sem modificação na sua estrutura química. No homem, a atropina é excretada pelos rins em grande quantidade inalterada.

Locais de biotransformação e enzimáticas atuantes. *O principal local de biotransformação, sem dúvida, é o fígado, um órgão que encerra numerosas enzimas. Outros locais, tais como pulmão, intestino, sangue, participam também, em grau variável, dessa função.*

Quanto às enzimas atuantes, existem em número elevado e distribuído em diversas porções das células de diferentes tecidos. Fazendo-se a homogeneização do tecido hepático e, em seguida, a separação fracionada do homogeneizado, podem-se obter três frações de interesse farmacológico:

- a) fração **mitocôndrica**, que contém a monoaminoxidase (MAO);*
- b) fração **microssômica**, as enzimas que constituem o sistema citocromo P-450;*
- c) fração **solúvel**, as enzimas que são encontradas: glicose-6-fosfato desidrogenase, amidases, desidrogenases e certas transferases.*

No sangue, encontram-se numerosas enzimas que catalisam a transformação química de fármacos, p. ex., as esterases que degradam os ésteres, como acetilcolina, procaina etc.

Principais transformações químicas. Basicamente, todas as transformações de fármacos podem ser agrupadas em quatro tipos: oxidação, redução, hidrólise e a conjugação ou de síntese. Um fármaco pode sofrer uma simples transformação, porém, na maioria das vezes, sofre transformações sucessivas, até chegar a seu metabólito final. Assim, a biotransformação costuma ser dividida em duas fases:

A) **Fase I:** envolve as transformações químicas (oxidação, redução e hidrólise) em que as moléculas dos fármacos sofrem primariamente alterações químicas covalentes;

B) **Fase II:** envolve várias transformações químicas, onde ocorrem biossíntese de moléculas polares endógenas, as quais são conjugadas tanto com o produto polar da fase I ou fármaco matriz.

Ainda, muitos fármacos sofrem, simultaneamente, numerosas transformações químicas, isto é, degradação por via metabólica múltipla, existindo sempre uma via predominante e outras chamadas secundárias ou alternativas. Os produtos finais dessas transformações são, em geral, farmacologicamente inativos e de pronta eliminação por vias normais de excreção.

BIOTRANSFORMAÇÕES DE FASE I **Monooxigenases do citocromo P-450**

Atualmente são conhecidas 1.000 enzimas pertencentes ao P450, dessas aproximadamente 50 são funcionais em seres humanos e são classificadas em 17 famílias e várias subfamílias. Essa classificação baseia-se nas semelhanças das sequências de aminoácidos das proteínas. A abreviatura CYP é utilizada para a identificação das enzimas. As enzimas nas quais as sequências são idênticas em mais de 40% pertencem à mesma família e são identificadas por um algarismo arábico. Dentro da mesma família, sequências idênticas em mais de 55% são agrupadas na mesma subfamília e identificadas com uma letra. As diferentes isoformas dentro de uma subfamília são identificadas com um algarismo arábico.

Mecanismo. *Os fármacos que são metabolizados pelo sistema citocromo P-450 (CYP) dos retículos endoplasmáticos são invariavelmente lipossolúveis (Fig. .9-1).*

Tal sistema enzimático, responsável pela maioria das transformações químicas oxidativas e algumas redutivas está situado no interior das células, associado ao retículo endoplasmático, predominantemente na porção lisa.

As enzimas acham-se envolvidas por membranas de natureza lipídica, razão por que somente os fármacos lipossolúveis conseguem entrar em contato com as enzimas e serem metabolizados após atravessarem a barreira lipídica. A função oxidativa é exercida pelo citocromo P-450, uma hemoproteína que, recebendo elétrons provenientes de NADPH ou NADH, através de outras enzimas do sistema, NADPH-citocromo C redutase, citocromo b5 redutase e citocromo b5, ativa a molécula de oxigênio. Esse oxigênio ativado é introduzido na molécula do fármaco (Fig. 9-1).

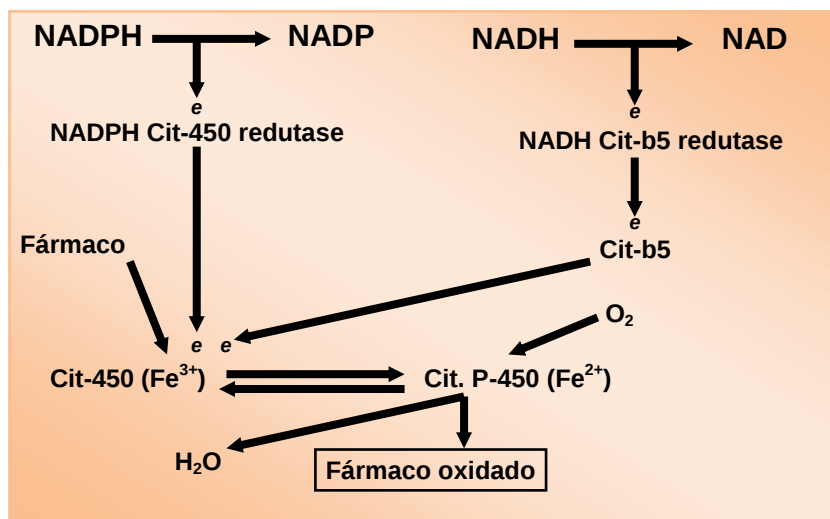
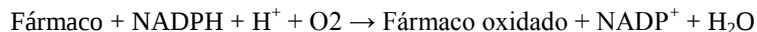


Fig. 9-1. Mecanismo oxidativo de fármacos pelo citocromo P450.

Quimicamente, o processo de oxidativo pode ser escrito como:



Tipos de transformação química. O sistema citocromo P-450 de microsomas catalisam várias

tipos de transformações químicas como a hidroxilação, N-desalquilação, desalogenação, oxidação desaminativa, N-oxidação, S-oxidação e também algumas reações redutivas, como a nitro e azorredução (Quadro 9-1).

Outras biotransformações de fase I. Vale lembrar que existem outras biotransformações de fase I que não são catalisadas pelo sistema P-450 como a hidrólise de ésteres ou amidas pelas ações das esterases e amidases, redução por ação de enzimas bacterianas anaeróbicas no intestino, oxidações pelas ações de flavina monooxigenases (FMOs), monoxidases (MAO) e álcool e aldeído desidrogenases.

Quadro 9-1. Principais transformações químicas catalisadas pelo sistema P-450			
<i>Tipos de transformação química</i>	<i>Alteração química</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Metabólito formado</i>
Hidroxilação	$RCH_2CH_3 \rightarrow CH_2CH_3 OH$	Pentobarbital	P-hidroxi-pentobarbital
N-Desalquilação	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$	Etilmorfina	Desmetil-etilmorfina
Desalogenação	$R_1R_2R_3-C-X \rightarrow [R_1R_2R_3]^+ + X^-$	Halotano	Radicais livres reativos
Oxidação desaminativa	$RCHNH_2CH_3 \rightarrow RCOCH_3 + NH_3$	Anfetamina	Cetona inativa
N-Oxidação	$R-NH_2 \rightarrow R-NH-OH$	Dapsona	Dapsona hidroxilamina
S-Oxidação	$\begin{array}{cc} R_1 & R_1 \\ & \\ S & \rightarrow S = O \\ & \\ R_2 & R_2 \end{array}$	Clorpromazina	S-óxido clorpromazina

BIOTRANSFORMAÇÕES DE FASE II
(Conjugações)

cnjugação mais frequente nos mamíferos é a glicurônica, ou seja, conjugação da molécula de fármaco com ácido glicurônico. O ácido glicurônico encontra-se em forma de ácido uridinodifosfato glicurônico (AUDPG), que é conhecido como doador do grupo glicuronila. A transferência deste grupo glicuronila, do doador ao fármaco, é catalisada por uma transferase, a glicuronil transferase. É, pois, essencial, numa

conjugação, a presença do doador e da transferase.

Entre outras transformações químicas de conjugação mais comuns no homem, têm-se: a sulfatação, a acetilação, a alquilação e a conjugação com aminoácidos, nas quais cada tipo de transformação química existe doador e transferase correspondentes (Quadro 9-2).

Quadro 9-2. Principais biotransformações de fase II (conjugações)		
<i>Tipo de reações</i>	<i>Doador</i>	<i>Molécula conjugada ao fármaco</i>
Glicuronilação	Ácido uridinodifosfato glicurônico (AUDPG)	Glicuronato
Sulfatação	3-fosfoadenosina 5'-fosfossulfato (PAPS)	Sulfato
Acilação	Coenzima de acetilação (CoA)	Acetato
Metilação	S-adenosilmetionina	Grupo metil
Formação de ácido mercaptúrico		Glutation, ativado

INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS ATIVIDADES ENZIMÁTICAS

Dois fenômenos bioquímicos de relevância farmacológica podem ser provocados por interferência de diversos compostos: a indução e a inibição enzimática.

Indução enzimática

As experiências laboratoriais têm mostrado que a atividade enzimática do sistema oxidase de função mista pode ser aumentada significativamente, quando os animais são previamente tratados com hormônios esteroides, inseticidas clorados, barbitúricos, hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos e muitos outros agentes químicos.

A lipossolubilidade é a propriedade comum de todos esses compostos. Esse fenômeno denominado indução enzimática não só acelera a biotransformação de outros fármacos lipossolúveis, mas também a sua própria, estimulando a síntese de enzimas microssômicas.

A indução enzimática no homem, ocasiona consequências às vezes prejudiciais, reduzindo a eficácia de

alguns medicamentos por acelerar a sua inativação.

Um exemplo desse tipo de interação medicamentosa é a administração concomitante de griseofulvina e varfarina, em que a griseofulvina age como indutor enzimático e reduz o nível plasmático do varfarina (ver Capítulo 14).

Inibição enzimática

É um fenômeno inverso da indução, em que certas substâncias, por mecanismos diversos, inibem as enzimas que metabolizam fármacos.

Indutores e inibidores seletivos do citocromo P-450. Os indutores e inibidores geralmente são seletivos para certas subfamílias e isoformas do CYP (Quadro 9-3).

Quadro 9-3. Indutores e Inibidores do sistema P450		
Isoenzimas	Indutores	Inibidores
CYP1A2	Insulina, omeprazol, tabaco	Cimetedina, norfloxacina, ticlopidina
CYP2B6	Dexametosona, fenobarbital, rifampina	Amiodarona, cetoconazol, troglitazona
CYP2C9	Rifampina, secobarbital	Amidarona, fluoxetina, teniposida
CYP2C19	Prednisona, rimfampina	Cimetedina, fluoxetina, topiramato
CYP2D6	Nenhum identificado	Amiodarona, cimetidina, ritonavir
CYP2E1	Etanol, isoniazida	Dissulfiram
CYP3A4	Barbitúricos, carbamazepina, fenotoína, fenobarbital, modafinil	Amiodarona, cetoconazol, cimetidina, fluoxetina, norfloxacina, saquinavir

Estudos recentes sobre a indução de isoformas por agentes específicos têm como finalidade a elucidação de mecanismos genéticos associados com a indução.

O mecanismo de indução da CYP3A4 por inúmeros agentes endógenos e xenobióticos tem recebido uma especial atenção. Neste particular, foi evidenciada a mediação da indução transcricional do gene CYP3A4 por rifampicina através de um potente aumento do gene modulador distal 8kb.

Para avaliar a relevância clínica dos inibidores seletivos são necessárias indagações sobre estas

interações como:

- a) avaliação do potencial tóxico do substrato;
- b) avaliar as vias metabólicas do substrato;
- c) o papel de metabólitos ativos ou inertes;
- d) perfil farmacogenético do paciente.

FATORES MODIFICADORES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os diversos fatores que influem na biotransformação de fármacos podem ter implicações clínicas. Os fatores modificadores constitucionais como, idade, sexo, genético, ritmos biológicos, estado nutricional, patologias são comentados nos Capítulos 11-15. Ademais, diversos fatores ambientais como, ritmicidade do ciclo de luz, temperatura e umidade contribuem também para variação individual observada na biotransformação de fármacos. Sabe-se que, p.ex., os tabagistas metabolizam mais a cafeína e outros fármacos quando comparados aos não-fumantes. Todas essas diferenças implicam em ajuste posológico de medicamentos, especialmente os com janelas terapêuticas estreitas.

BIBLIOGRAFIA

- ATKINSON, A.J. Jr *et al.*(Eds.). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001.
- BRIDGES, J.W. Metabolism and molecular interactions related toxicity. In: FOWLER, B.A, (Ed.). **Mechanisms of cell injury for implications human health**. New York: Wiley, 1987, p.353-382.
- CONNEY, A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. **Pharmacol. Rev.**, v.19, p.317-366, 1967.
- CRETTOLO, S.; PETROVIC, N.; MURRAY, M. Pharmacogenetics of phase I and phase II drug metabolism. **Curr Pharm Des.**, v.16, p.204-219, 2010.
- DALY, A,K. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. **Curr. Top Med. Chem.**, v.4, p.1733-1744, 2004.
- GOODWIN, B.; HODGSON, E.; LIDDLE, C. The orphan human pregnane X receptor mediates the transcriptional activation of CYP3A4 by rifampicin through a distal enhancer module. **Mol. Pharmacol.**, v.56, p.1329-1239, 1999.
- GRAHAM, M.J.; LAKE, B.G. Induction of drug metabolism: species differences and toxicological relevance. **Toxicology**, v.254, p.184-191, 2008.
- INGELMAN SUNDERG, M. Implications of polymorphic cytochrome P450-dependent drug metabolism for drug development. **Drug Metab. Dispos.**, v.29, p.570-573, 2001.

Capítulo 10

Eliminação Pré-Sistêmica de Fármacos

Ricardo M. Oliveira-Filho

INTRODUÇÃO

Para administrar-se racionalmente um fármaco, é necessário não só o conhecimento antecipado da sua eficácia e toxicidade, mas também do modo como o paciente absorverá e eliminará esse fármaco. Assim, toxicidade mínima e eficácia clínica máxima serão obtidas quando todos os conhecimentos estiverem associados.

A eliminação pré-sistêmica (EPS) é, portanto, um processo que consiste na captação e metabolização de um fármaco por um ou mais órgãos, antes de sua entrada na circulação geral. Essa remoção do fármaco ocorre em proporções variáveis segundo as propriedades físico-químicas da molécula e segundo os órgãos envolvidos. Por exemplo, o conceito de eliminação pré-sistêmica não se aplica muito bem a fármacos que são altamente extraídos (removidos) pelos rins porque eles alcançam o órgão de eliminação após haverem entrado previamente na circulação sistêmica.

Importância da eliminação pré-sistêmica

A EPS de um fármaco pode variar desde valor nulo até remoção completa. Portanto, dependendo da eficiência do processo, quando doses pequenas de um fármaco são administradas, praticamente não haverá nível plasmático relevante e, conseqüentemente, não haverá efeito terapêutico.

Neste caso, o problema pode ser resolvido ajustando-se a dose para cima ou optando-se por outra via de administração. Quando a EPS envolve o fígado e este apresenta distúrbios funcionais, os fármacos que sofrem EPS elevada tornar-se-ão disponíveis em concentração sistêmica muito mais elevadas do que as aguardadas e, portanto, a dose do fármaco deverá ser diminuída a fim de se prevenir efeitos tóxicos.

Outro aspecto importante da EPS está relacionado a toxicidade e metabolização do fármaco. Quando o metabólito do fármaco é o princípio ativo (e não o fármaco matriz), a administração oral pode ser mais eficaz ou mesmo mais tóxica do que a administração por via intravenosa.

Finalmente, cinéticas complexas e muitas vezes imprevisíveis podem decorrer da influência da EPS, dependendo da contribuição relativa de cada órgão envolvido, da ligação dos fármacos às proteínas, da intensidade de biotransformação pelo órgão comprometido, e das múltiplas associações de fármacos (como ocorre com grande parcela dos medicamentos atualmente disponíveis).

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA HEPÁTICA

A eliminação pré-sistêmica hepática é a que tem sido mais intensamente estudada. Vários fármacos sofrem esse processo no homem (Quadro 10-1).

Quadro 10-1. Fármacos que sofrem EPS hepática no homem		
Ácido acetilsalicílico	Lidocaína	Papaverina
Alprenolol	Metoprolol	Propoxifeno
Imipramina	Nortriptilina	Propranolol
Isoproterenol	Oxiprenolol	

Considerando que a diferença arterio-venosa é função da eficiência com que um órgão remove (“extrai”) fármaco do sangue à medida que este passa pelo tecido, em outros termos pode-se escrever:

$$D_H = Q \cdot E_H$$

ou seja, a depuração hepática é função do fluxo sanguíneo (Q) e da capacidade de extração hepática (E_H) do fármaco quando este é perfundido através dos capilares hepáticos.

Os fármacos que penetram nas células hepáticas através de difusão simples são fármacos de baixa extração intrínseca e sofrerão os processos de biotransformação e eliminação na razão inversa da intensidade de sua união com proteínas plasmáticas. Encaixam-se nesta categoria a fenilbutazona, os sulfonamídicos e os anticoagulantes cumarínicos.

O contrário ocorre com fármacos ativamente captados e se concentram nos hepatócitos, consequentemente denominados fármacos de elevada extração intrínseca. Para estes, a união a proteínas não representa impedimento para que ocorra biotransformação e eliminação hepática, pois estes fármacos são como que “arrancados” de seus sítios de união proteica. Assim, é a eficiência dos processos de eliminação que determina se a união fármaco-proteína tem a função de reservatório (estoque circulante) ou de transporte para descarga.

Por outro lado, o efeito do aumento do fluxo hepático sobre a depuração do fármaco é função da razão de extração desse fármaco.

Para fármacos com elevada razão de extração (e, portanto, elevada depuração hepática intrínseca), a

depuração real pelo fígado é fluxo-dependente e isto ocorrerá, in vivo, no intervalo de variações do fluxo sanguíneo para o órgão. Outrossim, quanto menor for a razão de extração, a depuração real será praticamente independente do fluxo.

Estes fatos mostram que interações hemodinâmicas importantes ocorrerão com fármacos que possuam elevada razão de extração e, portanto, que apresentem elevada depuração hepática.

Neste sentido, muitas vezes é difícil determinar o mecanismo pelo quais determinados fármacos influenciam a depuração pré-sistêmica de outros. É bastante conhecido, p. ex., o efeito indutor enzimático do fenobarbital. Entretanto, este barbitúrico também aumenta o fluxo sanguíneo hepático.

Devido a este duplo efeito, observa-se que a ação indutora enzimática do fenobarbital passa a ter muito mais relevância na depuração de fármacos com baixa extração intrínseca (p. ex., antipirina) do que daqueles de alta extração (p. ex., propranolol).

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA INTESTINAL

Na depuração pré-sistêmica intestinal há que se considerar se o fármaco é depurado ou metabolizado pela parede intestinal durante o período de absorção, pela microbiota intestinal, ou se a depuração ocorre após administração sistêmica (e, nesse caso, a depuração é sistêmica).

Para fármacos administrados sistemicamente, a depuração intestinal pode ser expressa em termos de fluxo mesentérico, razão de extração, depuração intrínseca, etc., tal como explicitado para o fígado. Quando ela ocorre ao nível da parede intestinal após administração oral ou exposição luminal do fármaco, o metabolismo pela mucosa passa a ser função também de outros fatores, sendo importante a velocidade de transferência do fármaco (a qual é função da permeabilidade da mucosa, de seu fluxo sanguíneo e da área de absorção).

Por outro lado, o metabolismo na luz intestinal é menos provável de ocorrer após administração sistêmica do fármaco, ou mesmo após haver ocorrido absorção completa. Não obstante, a secreção biliar do fármaco já absorvido e distribuído pode tornar essa alternativa viável. Por isso, a metabolização intraluminal é responsável pelo ataque a somente uma fração do fármaco absorvido.

Dois tipos de depuração pré-sistêmica intestinal (DPS_I) podem ser considerados (Routledge; Shand, 1979): pós-absortiva e pré-absortiva.

A DPS_I é pós-absortiva quando a fração do fármaco que é depurada pré-sistemicamente é igual à razão de extração obtida após a administração sistêmica. Sob o ponto de vista da cinética, ela é igual à que ocorre no pulmão e no fígado.

A DPS_I é pré-absortiva quando ocorre ao nível da parede ou da luz intestinal. Como consequência disso, uma fração da dose, diferente da razão de extração sistêmica intestinal, é eliminada pré-sistemicamente. A depuração pré-absortiva pode ser maior ou menor que a sistêmica, e isto depende das relações anatômicas entre os

sítios de absorção e biotransformação.

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA PULMONAR

O pulmão ocupa posição estratégica entre o sistema arterial e venoso, e, por possuir larga área de superfície (árvore vâsculo-alveolar), pode interferir significativamente na distribuição e biodisponibilidade de fármacos.

Por isso, fármacos administrados por vias oral, intravenosa ou inalatória passam inicialmente pelos pulmões antes de atingir a circulação arterial. Então, se tais fármacos são sujeitos a biotransformação, sua biodisponibilidade poderá estar reduzida.

Os fármacos administrados oral ou intravenosamente sofrerão transformações pós-absortivas a cada passagem pelos pulmões, enquanto que apenas os administrados por inalação sofrerão uma única vez depuração pré-absortiva (sendo as demais pós-absortivas).

Quando o fármaco administrado por via oral ou intravenosa atinge o pulmão, ele deverá atravessar o leito capilar pulmonar e estará, assim, exposto a uma grande superfície constituída pelas células endoteliais.

Dessa forma, eles estão submetidos a processos metabólicos de ativação ou inativação além de captura e armazenamento para eventual metabolização posterior (Quadro 10-2).

Quadro 10-2. Fármacos que sofrem diferentes processos farmacocinéticos no pulmão			
<i>Fármacos/substâncias ativados por sistemas enzimáticos pulmonares</i>	<i>Fármacos inativados por sistemas enzimáticos pulmonares</i>	<i>Fármacos que sofrem captação pelos pulmões</i>	<i>Fármacos que se acumulam no pulmão</i>
Angiotensina I	Serotonina (65-80%)	Aminas básicas e lipofílicas	Imipramina
Prostaglandina-sintetase	Noradrenalina (17-23%)	Clorpromazina	Mepacrina
Cardionatrina	Acetilcolina	Propranolol	Difenidramina
	Histamina	Imipramina	Tripelenamina
	Bradicinina (80%)	Mepacrina	
	Prostaglandinas	Quinina	
	Esteroides	Emetina	
	Vários peptídeos	Metadona	
		Serotonina	

BIBLIOGRAFIA

- BRANCH, R.A.; SHAND, D.G. Propranolol disposition in chronic liver disease: a physiological approach. **Clin. Pharmacokinet.**, v.1, p.264-279, 1976.
- BUR, M.; HENNING, A.; HEIN, S.; SCHNEIDER, M.; LEHR, C.M. Inhalative nanomedicine-opportunities and challenges. **Inhal Toxicol.**, v.21, p.137-143, 2009.
- GREENBLATT, D.J. Presystemic extraction: mechanisms and consequences. **J. Clin. Pharmacol.**, v.33, p.650-656, 1993.
- KATO, M. Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.23, p.87-94, 2008.
- ROUTLEDGE, P. A.; SHAND, D. G. Presystemic drug elimination. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.19, p.447-468, 1979.
- ROWLAND, M. Influence of route of administration on drug availability. **J. Pharm. Sci.**, v.61, p.70-74, 1972.
- VAN HERWAARDEN, A.E.; VAN WATERSCHOOT, R.A.; SCHINKEL, A.H. How important is intestinal cytochrome P450 3A metabolism? **Trends Pharmacol. Sci.**, v.30, p.223-227, 2009.
- VERBEECK, R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v.64, p.1147-1161, 2008.
- WILKINSON, G.R. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination oral drug bioavailability in humans. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.27, p.129-159, 1997.
- WILLIAMS, R.L.; BENET, L.X. Drug pharmacokinetics in cardiac and hepatic disease. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 20, p.389-413, 1980.

SEÇÃO 3

FARMACOTERAPÊUTICA

FATORES MODIFICADORES

Capítulo 11

Fatores Modificadores das Respostas Terapêuticas

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

A resposta terapêutica da grande maioria dos fármacos depende fundamentalmente de sua adequada concentração no sítio de ação, em última análise da interação entre suas moléculas com receptores farmacológicos específicos.

Contudo, é fato perfeitamente conhecido que a relação existente dose e efeito de fármacos são muito variáveis entre os indivíduos (Esquema 11-1).

Tais variações interindividuais dependem não só da dose, mas podem estar relacionadas ao estado patológico (distúrbios renais, hepáticos, cardiovasculares, endócrinos etc), gravidez, fatores constitucionais tradicionais (idade, sexo, fator genético e ritmos biológicos) e ao modo de administração de fármacos (interação medicamentosa). Ademais, a otimização da resposta terapêutica dependem também de fatores socioeconômicos e culturais e da qualidade de vida dos indivíduos.

ESTADO PATOLÓGICO

Depuração renal. A insuficiência renal traz várias consequências nocivas, particularmente pelo acúmulo de fármacos e outras substâncias que dependem dos rins para sua excreção. A dose de vários fármacos deve ser ajustada ou intervalo de dosagem aumentada para evitar o acúmulo no organismo

Um exemplo bastante significativo é a digoxina, cujas constantes de eliminação são 0,017 e 0,007 h⁻¹ respectivamente, em pacientes normais e anúricos. Na deterioração da função renal, a via renal é substituída por via extrarrenal, como as fezes. Eventualmente pode suceder que a função eliminatória renal e hepática sejam prejudicadas. Para pacientes anúricos relata-se para a digoxina um t_{1/2} de 4,4 dias, tendo-se relatado valores de até

oito dias para pacientes portadores de uremia e necrose centrolobular hepática. Para outros fármacos, após a administração normal, a dose de manutenção deve ser substancialmente ou medianamente reduzida. Entretanto, quando outras vias representam papel importante na excreção, a redução da dose não é necessária, como é o caso da digitoxina.



Esquema 11-1. Eventos relacionados a dose e efeito de fármaco.

Depuração hepática. A eliminação de fármacos está também prejudicada na obstrução portal e especialmente na insuficiência parenquimatosa, a qual pode ou não estar associada à insuficiência excretora. Insuficiência hepatocelular no homem (insuficiência das células hepáticas) pode ocorrer em várias formas de doenças hepáticas, sendo comum na cirrose portal e na hepatite aguda por vírus. Em ambas as condições, a metabolização e a excreção biliar estão alteradas. Outras patologias podem influenciar a depuração hepática.

Em cardiopatia (insuficiência cardíaca) pode ocorrer limitação do fluxo sanguíneo (insuficiência

circulatória secundária) para o fígado, podendo assim, afetar a rápida metabolização hepática de alguns fármacos como a imipramina, morfina e propranolol. Nas doenças pulmonares como a insuficiência respiratória pode ocorrer diminuição na hidrólise da procaína.

Alteração da união de fármacos às proteínas plasmáticas. O fígado é o principal local de síntese de albumina e de outras proteínas ligantes de fármacos; portanto, diversas patologias hepáticas podem influenciar em grau variável essa síntese e subsequente a união de fármacos às proteínas.

Na cirrose hepática, a união às proteínas do diazepam, lorazepam, clordiazepóxido, propranolol e quinidina está diminuída. A união da fenitoína à albumina é menor em presença de hepatite aguda a vírus, cirrose e insuficiência hepática e distúrbios provocados pelo alcoolismo.

Os distúrbios renais afetam de forma variável a união fármaco-proteína plasmática

De modo geral, na vigência de distúrbios renais os fármacos de natureza ácida têm sua união a proteínas diminuída, enquanto os fármacos básicos apresentam grau de união normal (propranolol, trimetoprima, d-tubocurarina) ou diminuído (diazepam, morfina, triantereno). Na uremia, fármacos como diazepam e fenitoína têm menor grau de interação com as proteínas do plasma.

Nas patologias endócrinas, como nos distúrbios tireoidianos podem ocorrer alterações da interação fármacos-proteínas plasmáticas.

No hipertireoidismo, a fração livre do anticoagulante varfarina (fármaco ácido de eliminação restritiva intensamente ligado à albumina) está aumentada em consequência da baixa concentração de albumina que ocorre em pacientes hipertireoideos. Em casos de hipotireoidismo, ocorre aumento da união do propranolol (fármaco de eliminação não-restritiva) às proteínas e nos de hipertireoidismo diminuição, o que condiciona flutuações na sua atividade farmacodinâmica desse β - bloqueador.

GESTACÃO E LACTAÇÃO

No uso racional de medicamentos, avaliação de risco/benefício na gestação é única e complexa, pelo fato dos efeitos de fármacos envolverem dois organismos - mãe e feto. A presença de patologias crônicas pré-existent e a ocorrência de doenças durante a gestação, dentre elas a hipertensão, diabetes, transtornos psiquiátricos (depressão) e epilepsia. Justifica às vezes o uso de farmacoterapia nessas patologias que pode comprometer a gestação e o desenvolvimento fetal.

No Brasil, estimativas mostraram que pelo menos, um fármaco é usado durante 90 % das gestações, sendo de 4 medicamentos em média por gestação. Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos de fármacos sobre gestante e o feto. Por esta razão se faz necessário uma avaliação criteriosa na escolha e

utilização de medicamentos pelos clínicos. Os riscos do uso de fármacos durante a gestação, segundo Food and Drug Administration (FDA) podem ser classificados em cinco categorias de risco:

- A) Estudos controlados mostram ausência de risco** – Estudos bem controlados em gestantes que não demonstraram risco ao feto, decorrente da exposição em qualquer trimestre da gestação;
- B) Estudos de não há evidências de risco** – Estudos controlados em gestantes não demonstraram aumento de riscos de malformações fetais, apesar de evidências obtidas em estudos animais. Ausência de estudos controlados em gestantes ou em animais que demonstraram algum risco e não foram confirmados em estudos controlados em humanos;
- C) O risco não pode ser descartado** - Há evidências de risco fetal em estudos animais ou ausência de estudos, apesar de faltar estudos controlados em humanos. O benefício potencial pode se sobrepor ao risco potencial de efeitos prejudicial ao feto;
- D) Evidência positiva de risco** - Estudos em humanos mostram risco ao feto. Entretanto, o benefício potencial pode se sobrepor ao risco. Exemplos de casos de tratamento de doenças graves, sem fármaco seguro ou risco de vida da gestante) e

X)-Contraindicado na gestação - Estudos em animais e humanos têm demonstrado anormalidades fetais. O risco do uso desses fármacos durante a gestação supera qualquer possível benefício à gestante.

Quando se prescreve um medicamento para uma gestante é importante considerar as alterações fisiológicas que podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica.

Alterações no trato gastrointestinal, por exemplo, aumento pH gástrico, redução do esvaziamento gástrico, podem modificar a absorção e a biodisponibilidade oral de fármacos. A distribuição pode ser afetada na 20^a semana gestacional, onde ocorre aumento no volume sanguíneo em torno de 50 %.. Outra alteração importante diz respeito à quantidade de albumina plasmática circulante. Hormônios, ácidos graxos livres e proteínas em geral têm seus níveis séricos alterados durante a gravidez. A concentração de albumina flutua no primeiro trimestre de gestação e a de ácidos graxos não essenciais se eleva a partir da 2^a metade da gravidez; isso concorre para alterar a união fármaco-proteína. Fármacos como ácido valproico, fenitoína e diazepam que possuem elevada afinidade pela albumina, apresentam menor grau de união com o evoluir da gravidez porque a concentração da proteína também decresce. Vários são capazes de deslocar os pigmentos biliares de sua união à albumina, e sua administração no último trimestre da gravidez, durante a lactação ou em recém-nascidos, deve levar em conta o alto risco envolvido (ver adiante, idade).

Alterações na biotransformação e excreção ocorrem pelo aumento da atividade metabólica hepática e da taxa de filtração glomerular renal, podendo ocasionar diminuição na concentração plasmática do fármaco. Por exemplo, as cefalosporinas apresentam concentrações plasmáticas menores em gestantes, quando comparadas com mulheres não grávidas com mesmo peso corpóreo.

Durante a lactação, o uso de fármacos pode ser prejudicial à lactante e ao desenvolvimento do recém-nascido e da criança.

Os fármacos mais comumente usados pelas lactantes são analgésicos, diuréticos, antimicrobianos, laxativos, antieméticos, antiácidos, ansiolíticos e antidepressivos; outras possibilidades incluem o álcool e barbitúricos. Outros fármacos exercerão efeitos na dependência da dose absorvida pelo lactente.

Ganha importância atual a excreção de pesticidas e antibióticos no leite bovino, os quais levam, respectivamente, a intoxicação e a efeito sensibilizante. Através do leite são excretados antitireoidianos como o propiltiouracil, o qual concorre para manter o lactente com atividade tireoidiana deprimida.

Corticosteroides e anticoncepcionais são excretados em quantidades que podem afetar a criança. Os estrógenos, apesar de excretados, suprimem a lactação e podem determinar crise estrogênica no recém-nascido.

IDADE

A grande maioria dos estudos de avaliação das respostas terapêuticas aos fármacos é realizada em indivíduos adultos jovens ou de meia-idade, sendo que as informações são escassas em indivíduos idosos e recém-nascidos e crianças. O fator etário nos dois extremos da vida é muito importante na clínica geriátrica e pediátrica. Além disso, na prática não existe nenhum princípio fidedigno ou fórmula para converter doses de fármacos utilizados em adultos em doses que sejam eficazes e seguras em idosos, recém-nascidos e crianças.

Recém-nascidos e infantes. Em recém-nascidos, a atividade metabolizadora dos sistemas enzimáticos de microsomas hepáticos está totalmente ausente ou aparece em nível muito reduzido, embora em algumas isoenzimas do sistema CYP (CYP3A4) surgem depois de uma semana.

Em razão disso, a biotransformação de fármacos é incipiente e praticamente não ocorre em recém-nascidos. Exemplo típico é o do cloranfenicol, que, quando administrado em recém-nascidos, provoca a chamada síndrome cinzenta (ver Capítulo 9).

O fator etário concorre de forma marcante para diferenciar a intensidade de interação entre fármacos e proteínas do plasma. De modo geral, tanto a fração livre quanto o volume de distribuição para o fármaco total e não ligado aumentam com a idade. No feto, a albumina é detectada a partir da 4ª semana de gestação e, a partir daí, a albuminemia eleva-se acompanhando a gestação para, em torno da 40ª semana, alcançar níveis equivalentes aos do adulto. Apesar disso, nessa idade as constantes de afinidade da albumina por diversos fármacos são baixas. Isso se observa com relação a sulfas, ácido acetilsalicílico, digoxina, fenilbutazona, fenitoína, fenobarbital, ampicilina, imipramina e outros. O inverso também é verdadeiro: fármacos ácidos são capazes de deslocar a bilirrubina unida à albumina, com o pigmento alcançando níveis tóxicos para o cérebro e determinando o aparecimento de kernicterus. Essa síndrome ocorre em recém-nascidos ou crianças com icterícia grave e está relacionada com a maior permeabilidade da barreira hematoencefálica nessas idades. Ademais, a eliminação renal é reduzida em recém-

nascidos. Por esta razão, o ajuste posológico de alguns fármacos (antibiótico aminoglicosídicos) se faz necessário para evitar efeitos adversos e tóxicos resultantes da acumulação desses medicamentos.

Vale destacar as alterações farmacodinâmicas observadas com alguns medicamentos quando administrados em crianças e adultos. Por exemplo, os anti-histamínicos H_1 clássicos são sedativos para os adultos e podem ser excitatórios para os recém-nascidos.

Idosos. O processo de envelhecimento reflete uma progressão de alterações nos processos biológicos que acarretam modificações estruturais e funcionais dos órgãos, as quais podem ser acompanhadas de mudanças graduais nos efeitos dos fármacos.

Assim, a farmacocinética de determinado fármaco pode sofrer alterações em decorrência da diminuição da concentração plasmática de albumina, da água total do organismo e do aumento percentual da massa gorda.

Como se podem prever, esses fatores são de grande importância para distribuição e concentração do fármaco, com consequências para o nível plasmático, para sua meia-vida de eliminação e, em última instância, para a toxicidade do fármaco. Observa-se sensível redução do fluxo sanguíneo hepático e da atividade dos sistemas enzimáticos dos microsossomos hepáticos que biotransformam grande parte dos fármacos lipossolúveis, permitindo maior permanência dos fármacos nos seus sítios de ação. Pela menor concentração de albumina no plasma do idoso, a fração livre de diazepam e fenitoína é sempre maior no idoso que no jovem. Além disso, no idoso ocorre queda da função renal de cerca de 50% quando comparada ao jovem adulto. Em todos esses casos, o ajuste na posologia se faz necessário para evitar efeitos adversos e tóxicos dos medicamentos.

Sexo. De importância particular são as interações medicamentosas entre as mulheres.

Devido ao uso de contraceptivos orais que aumentam a atividade glicuroniltransferase. Por isso alteram a depuração de vários fármacos entre outros, acetaminofeno, morfina e temazepam.

Ademais, o uso de produtos dietéticos e fitoterápicos (erva de S. João) são mais frequentes entre as mulheres de que nos homens. Esses produtos contem princípios ativos naturais com propriedade indutora enzimática que são responsáveis por interações medicamentosas.

Considerações finais para o uso racional de medicamentos

Na prática clínica, é importante levar em conta apenas a hipótese do que vai acontecer num paciente em particular e as possibilidades da resposta terapêutica pode não ocorrer num determinado paciente, efeitos adversos não previstos e de muitas respostas não serem relatadas na rotina clínica. Para isso, a prescrição médica deve contemplar os seguintes aspectos: a) diagnóstico (s); b) escolha das alternativas de tratamento medicamentoso; c) relação entre conhecimento sobre os medicamentos, diagnóstico e condições do paciente; d) possibilidade de interações entre os medicamentos; e) hábitos e alimentação que possam interferir na eficácia do medicamento ou no aparecimento de efeitos adversos; f) escolha dos medicamentos a serem prescritos e g) orientação ao paciente e redação da prescrição.

No caso de paciente não apresentar resposta terapêutica, as seguintes hipóteses podem ser admitidas: a) diagnóstico errado; b) escolha inadequada da dose ou dos intervalos de administração e c) ausência de adesão. No tocante à adesão, na sua grafia original significa, “a obediência participativa, ativa, do paciente à prescrição a ele dirigida”. Alguns autores preferem usar a grafia “concordância”, pois a decisão de ser medicado é prerrogativa exclusiva do paciente.

O fato de o paciente receber uma prescrição médica correta não garante a adesão, devidos aos seguintes obstáculos: a) tratamento longo; b) patologia é pouco sentida/entendida pelo paciente; c) posologia é complicada por várias doses diárias ou vários medicamentos; d) semelhança na aparência de diferentes medicamentos ou de suas embalagens e f) pacientes têm dificuldades em compreender instruções consideradas perfeitamente claras pelo profissional que as escreveu ou transmitiu oralmente.

Em resumo, todo o conhecimento sobre os fatores modificadores da resposta terapêutica são fundamentais para individualização da terapia aos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

BERG, M.J. Pharmacological differences between men and women. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds.). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.265-275.

NIELS, A.S.; SPIELBERG, S.P. Principles of therapeutics. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 9^a. ed. New York: McGraw Hill, 1996.

PLANETA, C.S. Uso racional de medicamentos na gestação e amamentação. In: Aizenstein, M.L (Ed). **Fundamentos para o uso racional de medicamentos**. São Paulo: Artes Médicas, 2010, p.116-134.

Capítulo 12

Farmacogenética e Farmacogenômica

Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

A existência de variações interindividuais na resposta aos fármacos constituiu, durante muito tempo, um fato frequentemente considerado como um acidente, idiosincrasia rara. No entanto, a observação mais sistemática dessas variações, trouxe evidências de que elas poderiam ocorrer muito mais frequentemente em determinadas famílias ou grupos populacionais. Essas observações, aliadas aos fatos conhecidos de que os efeitos farmacológicos de muitos fármacos no organismo dependem da ação em enzimas, as quais são codificadas por genes, e às evidências que sugeriam a existência de considerável polimorfismo enzimático nas populações humanas, fortaleceram a hipótese segundo a qual as variações na resposta aos fármacos teriam, muitas vezes, um importante componente genético.

O acúmulo gradual de pesquisas realizadas nesse sentido levou à definição de uma nova área de estudo para a qual Vogel, em 1959, propôs a denominação de **Farmacogenética**. A Farmacogenética, uma área de pesquisa interdisciplinar da Genética, Farmacologia e Bioquímica tem como objetivo investigar as bases genéticas na resposta aos fármacos (dando ênfase especial aos efeitos adversos).

Na década de 1980, as bases moleculares das diferenças individuais na resposta aos fármacos começaram a ser elucidadas. Desde então, a ênfase dos estudos farmacogenéticos foram a identificação de polimorfismos em um único gene principal ou número pequeno de gene.

Apesar da contribuição de genes individuais serem importante na determinação da ação de um fármaco, muitas das respostas aos fármacos é provavelmente determinado por perfis muito mais complexos que são o resultado de uma combinação de múltiplos fatores genéticos e também de fatores não genéticos ou ambientais. Interações poligênicas e ambientais que influenciam na resposta aos fármacos são mais difíceis de serem detectadas e quantificadas do que efeitos monogênicos. Contudo, com os recentes avanços em pesquisa molecular e com os dados gerados pelo Projeto Genoma Humanos,

análises mais globais das variações genéticas que influenciam na resposta aos fármacos têm se tornado possível.

O termo **Farmacogenômica** foi introduzido mais recentemente e se aplica justamente a esse espectro mais amplo da farmacogenética, que tem o objetivo de analisar o genoma e seus produtos e como eles se relacionam com a resposta a fármacos.

Atualmente as pesquisas em Farmacogenética e a Farmacogenômica têm sido conduzidas em duas direções principais: a) a identificação de genes que afetam a resposta dos pacientes aos medicamentos existentes no mercado; b) a identificação de genes envolvidos na fisiopatologia de doenças e que podem ser alvos para novos fármacos.

A Farmacogenética e a Farmacogenômica visam contribuir para a individualização da terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento correto e na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de fármacos.

VARIAÇÃO GENÉTICA, MUTAÇÃO E POLIFORMISMOS FARMACOGENÉTICOS

A variabilidade fenotípica entre os seres humanos é amplamente determinada por variações genéticas. Incluídos no espectro das variações fenotípicas geneticamente determinadas estão os estados de doença e a resposta aos fármacos.

*Toda a variação genética se origina de um processo conhecido como **mutação**, definido como qualquer alteração na sequência de nucleotídeos ou rearranjo do DNA no genoma. Em termos genéricos, as mutações podem ser classificadas em três categorias: **mutações genômicas** (que alteram o número total de cromossomos na célula), **mutações cromossômicas** (que alteram o número ou a estrutura de cromossomos individuais) e **mutações gênicas** (que alteram genes individuais).*

Nesse capítulo focalizaremos as mutações gênicas, principalmente aquelas que ocorrem na região codificadora ou em sequências regulatórias de genes envolvidos na resposta aos medicamentos. As mutações gênicas incluem duplicações, inserções, deleções ou substituições de nucleotídeos. Dentre essas últimas, as mais frequentes são as substituições de uma única base (SNPs, single nucleotide polymorphisms).

Os dados gerados pelo Projeto Genoma Humano fornecem uma estimativa de 1 SNP a cada 300-500 pares de bases do genoma. Somente uma fração dessa variação genética tem alguma influência sobre a suscetibilidade a doenças e a resposta aos fármacos

As diferentes sequências de um gene ou de um determinado trecho de DNA são ditas alelos. Defini-se **polimorfismo genético** como a ocorrência de pelo menos dois alelos em um locus, os quais aparecem com frequências superiores a 1% na população. Alelos com frequências inferiores a 1% são denominados variantes raras.

Denomina-se de polimorfismos farmacogenéticos aqueles que ocorrem nos genes que codificam proteínas que atuam na absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de fármacos (farmacocinética), e nos que codificam proteínas alvo dos fármacos (isto é, nos genes que influenciam a farmacodinâmica dos fármacos). Os exemplos mais bem explorados de polimorfismos farmacogenéticos são em genes que codificam enzimas que metabolizam fármacos. Menos extensivamente estudados são os papéis dos polimorfismos em genes que codificam transportadores e alvos dos fármacos (Quadro 12-1). Somente uma fração da variação genética tem alguma influência sobre a suscetibilidade a doenças (modificadores) e a resposta aos fármacos.

Os inúmeros polimorfismos são abordados primeiramente através de construção de mapa genômico de SNPs (genome-wide scan), onde são identificados polimorfismos de genes envolvidos na resposta a fármaco e polimorfismos em desequilíbrio de ligação com esses genes. Essa abordagem é utilizada pelas indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos. Outra abordagem envolve a seleção e identificação de polimorfismo em genes candidatos, os quais estão envolvidos tanto na resposta de fármacos e como na fisiopatologia da doença em tratamento.

Polimorfismos em genes que influenciam a resposta aos fármacos

Muitas proteínas, em particular enzimas e transportadores estão envolvidas na absorção, distribuição e eliminação de um fármaco. Atualmente, sabe-se que diversos fármacos são substratos de transportadores ativos, os quais são proteínas de membrana que mantêm a homeostase celular por transportar compostos endógenos. Devido à sua localização em células epiteliais do intestino, fígado e rim, esses transportadores são importante para a absorção, biodisponibilidade, distribuição e eliminação de muitos fármacos. Polimorfismos genéticos que alteram a expressão desses transportadores ou mudam suas afinidades pelos substratos podem alterar a absorção, distribuição e eliminação dos fármacos e a concentração do fármaco no sítio de ação.

ABSORÇÃO. A glicoproteína P (ou P-gp), produto do gene MDR1 (multidrug resistance gene) é a mais pesquisada dentre os transportadores da família ABC (ATP-binding cassette) devido ao fato de seus substratos incluírem muitos fármacos importantes (como digoxina, ciclosporina A, terfenadina, vários agentes retrovirais, e outros) (Quadro 12-1).

Atualmente mais de 50 variantes alélicas (principalmente do tipo SNP) foram identificadas no gene MDR1. Entre elas, 3435C>T no éxon 26 (a qual não altera aminoácido na proteína) e 2677G>T no éxon 21 (a qual altera aminoácido na proteína: Ala893Ser) são de particular interesse por alterarem a expressão ou função da P-gp. Indivíduos homozigotos 3435TT apresentam expressão reduzida da proteína P-gp.

Essa expressão reduzida no intestino pode levar à diminuição da quantidade de fármaco eliminada nas fezes e, consequentemente, maior é a quantidade disponível para absorção oral (biodisponibilidade).

De fato, estudos relatam que indivíduos homozigotos 3435TT apresentaram concentrações plasmáticas maiores de digoxina (usada no controle de taquicardias supraventriculares e no tratamento da insuficiência

cardíaca congestiva) quando comparados com indivíduos homozigotos 3435CC.

DISTRIBUIÇÃO. Estudos em camundongos deficientes nocautes para o gene MDR1 que codifica P-gp têm demonstrado importante papel desse transportador na distribuição de fármacos, em especial na barreira sangue-cérebro.

Por exemplo, o aumento da concentração plasmática de digoxina em camundongos nocautes MDR1 é acompanhado por alteração proporcionalmente maior de sua concentração no cérebro.

BIOTRANSFORMAÇÃO/ELIMINAÇÃO. A maioria dos fármacos possui características lipofílicas que permitem sua passagem através de membranas celulares para o sítio de ação. Essas características lipofílicas, entretanto, dificultam sua eliminação, e por isso esses fármacos são metabolizados para formas mais hidrossolúveis que permitam sua eliminação na urina ou bile (ver Capítulos 8 e 9).

A biotransformação geralmente ocorre em duas etapas. A primeira (biotransformação de fase I) envolve a introdução de pequenos grupos polares na molécula do fármaco que aumenta a sua hidrossolubilidade. A biotransformação de fase II consiste na biossíntese de moléculas polares que são conjugadas com o produto polar da primeira fase.

Enzimas CYP450. As enzimas da superfamília das monooxigenases citocromo P450 (CYP450) representam 70-80% das enzimas que atuam na biotransformação de fase I.

Essas enzimas, envolvidas nas reações de oxidação, são agrupadas de acordo com a homologia nas sequências de aminoácidos em famílias (homologia > 40%) e subfamílias (homologia 55%).

A variabilidade na atividade das enzimas CYP450 entre os indivíduos pode ser causada por diversos fatores, incluindo fatores fisiológicos, fisiopatológicos, ambientais (como alimentação, tabagismo, medicação), e genéticos.

A maioria das enzimas CYP450 é polimórfica e particularmente importante são as isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19, as quais afetam o metabolismo de cerca de 20-30% de todos os produtos farmacêuticos atualmente usados clinicamente e são as mais bem caracterizadas quanto a seus polimorfismos.

Classicamente quatro fenótipos podem ser identificados com base na atividade catalítica dessas enzimas: metabolizadores lentos, intermediários, extensivos (ou normais) e ultrarrápidos.

Os metabolizadores lentos apresentam dois alelos nulos do gene (isto é, alelos associados à ausência de função proteica), e tem maior risco de apresentarem reações adversas aos fármacos.

Os metabolizadores intermediários são heterozigotos para um alelo nulo e um alelo normal ou que são portadores de dois alelos que codificam enzimas funcionalmente comprometidas.

Os metabolizadores extensivos apresentam dois alelos que codificam enzimas com atividade normal e os ultra-rápidos apresentam múltiplas cópias ativas do gene.

Os alelos dos genes CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 mais frequentes entre Caucasoídes, Africanos e Orientais e os fenótipos associados.

Quadro 12-1. Exemplos de polimorfismos genéticos que influenciam a resposta aos fármacos		
Gene	Fármacos	Respostas alteradas
Enzimas metabolizadoras		
CYP2D6	β-bloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, opioides (codeína), debrisoquina, fenacetina	Discinesia tardia (antipsicóticos), ajuste dose (antidepressivos), efeitos adversos (opioídes), diminuição da eficácia (codeína)
CYP2C19	Omeprazol, mefenitoína, hexobarbital, diazepam, propranolol	Úlcera péptica: melhor resposta de cura ao omeprazol em portadores de deficiência enzimática
CYP2C9	Varfarina, tolbutamida, fenotóina, anti-inflamatórios não-esteroidais	↑ do efeito anticoagulante do varfarina em indivíduos com baixa atividade enzimática
Aldeído desidrogenase (ALDH2)	Etanol	↑Reação acetaldeídica e rubor em indivíduos com deficiência enzimática

Diidropirimida deidrogenase (DPD)	5-Fluorouracil	Neurotoxicidade
N-acetiltransferase (NAT)	Isoniazida, hidralizina, cafeína, dapsona	Neurotoxicidade
Tiopurina metiltransferase (TPMT)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidade e eficácia para tioguanina, risco de neoplasia secundária
UDP-glicuronosil-transferase (UGT1A1)	Irinotecano, bilirrubina	Toxicidade
COMT	Levodopa	↑ do efeito do fármaco
Transportador		
MDR1 (P-glicoproteína)	Digoxina, ciclosporina, terfenadina, verapamil, inibidores da protease HIV	↓ biodisponibilidade da digoxina,
Gene Alvo		
β_2 -receptor adrenérgico	β_2 -antagonistas (albuterol)	Broncodilatação, indução de dessensibilização a agonistas, taquicardia
5-Lipoxigenase	Antagonistas de leucotrieno	Resposta asmática
Enzima conversora de angiotensina (ECA)	Inibidores da ECA (enalpril)	Efeitos renoprotetores hipotensão, tosse
Estrógenos (receptor α)	Estrógenos (substituição)	Lipoproteína de alta densidade-Colesterol

Estatinas (HMG-Co A redutase)	Pravastatina	Redução da colesteremia
Receptores DA (D ₂ , D ₃ e D ₄)	Antipsicóticos (haloperidol, clozapina)	Resposta antipsicótica (D ₂ , D ₃ e D ₄), efeitos adversos (discinesia tardia)
Serotonina (receptor 5HT _{2A})	Antipsicóticos (clozapina)	Resposta antipsicótica a clozapina, discinesia tardia
Serotonina (5-HTT, transportador)	Antidepressivos (fluoxetina, paroxetina)	Resposta antidepressiva,
Modificadores de doenças		
Aducina	Diuréticos	Infarto do miocárdio e derrame
Apoliproteína E	Estatinas	Hipolipidemia, melhora clínica na doença de Alzheimer
Parkinson	Levodopa	Resposta da doença de Parkinson
Antígeno leucócito humano	Abacavir	Hipersensibilidade

A isoenzima CYP2D6 participa do metabolismo oxidativo de diversos fármacos, incluindo (agentes antidepressivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, β -bloqueadores e opioides). O gene CYP2D6 é altamente polimórfico e mais de 80 variantes alélicas têm sido descritas; entre as variantes mais importantes estão: CYP2D6 *2 -*5, *9, *10, *17, *41 e x2. A CYP2D6 metaboliza a maioria dos antidepressivos tricíclicos (como p.ex., imipramina) e dados farmacocinéticos têm sugerido que pacientes com fenótipo metabolizador lento necessitam apenas de cerca de 10%-60% da dosagem normalmente administrada desses medicamentos para alcançar as concentrações plasmáticas suficientes para se obter resposta terapêutica desejada, enquanto que os metabolizadores ultrarrápidos necessitam de cerca 140-350% da dosagem normal para alcançar concentrações plasmáticas efetivas. Assim sendo, sem o conhecimento prévio do genótipo ou fenótipo do paciente, certamente metabolizadores lentos serão superdosados e

têm altos riscos de sofrer efeitos adversos, enquanto que metabolizadores ultrarrápidos serão subdosados e não se beneficiarão do tratamento. Ainda, alguns agentes terapêuticos necessitam da isoenzima CYP2D6 para ativar um precursor a se tornar o agente terapêutico ativo. Se esta transformação química não estiver funcionando corretamente, como no caso dos metabolizadores lentos e intermediários, o efeito do medicamento, como uma analgesia por codeína ou supressão da arritmia cardíaca por encaínaida, não é mais observado e o fármaco não tem eficácia na dosagem padrão.

A isoenzima CYP2C9 também está envolvida na metabolização de vários medicamentos. Mais de 50 polimorfismos já foram descritos no gene que codifica essa isoenzima, mais apenas duas variantes funcionais, CYP2C9 *2 e *3, são mais comuns. Um dos exemplos mais bem explorados é o da associação dos alelos CYP2C9 *2 e *3, os quais codificam enzimas com atividade bastante reduzida, com risco aumentado de hemorragia após tratamento com as doses recomendadas do anticoagulante oral varfarina. Indivíduos homozigotos para os alelos CYP2C9 *2 e *3 apresentam redução da atividade enzimática em cerca de 40% e 90% respectivamente quando comparada aos indivíduos homozigotos para o alelo selvagem. Indivíduos portadores dos alelos mutantes também apresentam metabolismo alterado de outros substratos da CYP2C9, tais como fenitoína (antiepilético), tolbutamida (antidiabético) e losartana (antagonista do receptor da angiotensina II).

A isoenzima CYP2C19 catalisa o metabolismo de vários grupos importantes de fármacos, incluindo os inibidores de bomba de prótons (como omeprazol, lansoprazol e pantoprazol). Esses medicamentos são usados no tratamento de úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico por inibirem a secreção gástrica ácida e aumentarem o pH intragástrico. Ainda, quando combinados com antibióticos, são administrados para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Diversos polimorfismos já foram descritos no gene CYP2C19, sendo que alguns são alelos nulos (CYP2C19 *2 -*8). Entre eles, CYP2C19 *2 é a principal variante responsável pelo fenótipo metabolizador lento, com frequências de aproximadamente 13% nos Caucasóides, 19% nos Africanos e 28% nos Orientais (ver bibliografia).

Indivíduos deficientes para CYP2C19 (metabolizadores lentos) apresentam supressão ácida mais eficaz e prolongada quando tratados com doses convencionais de inibidores de bomba de prótons. Ainda, o fenótipo metabolizador lento foi associado a uma erradicação mais eficiente do *Helicobacter pylori* com tratamento em curto prazo com omeprazol. Entretanto, este mesmo grupo está mais suscetível a apresentar deficiência de vitamina B₁₂ (e ter como resultado anormalidades hematopoiéticas e neuropsiquiátricas) se o tratamento for realizado por longos períodos (superior a 1 ano). Isso ocorre porque, em circunstâncias normais, a vitamina B₁₂ presente nos alimentos é liberada na presença de acidez gástrica, e como os metabolizadores lentos exibem maior supressão ácida, podem também apresentar menor absorção da vitamina B₁₂. Outros exemplos de polimorfismos de enzimas metabolizadoras consultar as referências do capítulo.

GENES ALVOS DE FÁRMACOS. Um número crescente de polimorfismo que influenciam a resposta dos pacientes aos fármacos tem sido investigado em genes que codificam proteínas alvos de fármacos (receptores, transportadores e enzimas) e de outras proteínas intracelulares envolvidas na resposta do segundo mensageiro (proteínas de transdução do sinal) e nos sítios de ação intranuclear de hormônios e substâncias exógenas. Em razão disso, o conjunto desses genes são denominados de alvos de fármacos ou simplesmente genes alvos.

Desde a primeira descrição do polimorfismo de gene receptores β_2 -adrenérgicos (ADBR2) que podem ter um papel patogênico no desenvolvimento da asma, um número grande de pesquisadores mostrou uma associação entre essas mutações e a resposta de pacientes asmáticos ao tratamento farmacológico. Em humanos, numerosas mutações foram identificadas no gene receptor β_2 -adrenérgico do cromossomo 5q31. Dentre eles, estão os polimorfismos no gene ADBR2, o qual codifica o receptor β_2 -adrenérgico uma proteína de membrana celular que interage com catecolaminas endógenas e vários fármacos (incluindo agonistas utilizados em diferentes situações clínicas, como broncodilatadores). Dois polimorfismos são mais frequentes, e resultam na troca de aminoácidos na região extracelular aminoterminal da proteína: Arg16Gly e Gln27Glu (frequências alélicas em caucasóides 0.4-0.65). Alguns estudos mostraram que indivíduos homozigotos para Arg16 quando tratados com fármacos agonistas do receptor adrenérgico β_2 , como o albuterol, apresentam dessensibilização (isto é, redução da resposta em presença do agonista), com diminuição da vasodilatação; por outro lado, pacientes homozigotos para Glu27 apresentam vasodilatação máxima em resposta ao fármaco.

Outros exemplos de polimorfismos em alvos de fármacos e relacionados ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neuropsiquiátricas e neoplásicas estão descritos sucintamente no Quadro 12-1.

PERSPECTIVAS

Investigação farmacogenômica

A farmacogenômica utiliza-se das informações geradas pelo Projeto Genoma Humano e das novas metodologias de análise genômica para estudar a resposta aos fármacos.

Desenvolvimentos de novos fármacos. Uma das abordagens utilizadas é o estudo da expressão diferencial de genes para a identificação de alvos plausíveis para o desenvolvimento de novas classes de fármacos. Por exemplo, muitos tipos de cânceres podem parecer idênticos, mas responder diferentemente a um mesmo medicamento (como um agente quimioterápico, por exemplo), levando as diferentes consequências para os pacientes. Utilizando metodologias genômicas de análise global da expressão gênica (como *microarrays* de expressão), os pesquisadores têm comparado os perfis de expressão de tumores fenotipicamente parecidos. Tem sido observado com certa frequência, que muitos desses tumores expressam genes diferentes. Esses genes diferencialmente expressos, além de poderem ser usados para classificar esses tipos de cânceres e fornecer informações para um prognóstico mais preciso, podem servir como alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas classes de fármacos que terão novos mecanismos de ação e, possivelmente, menos efeitos adversos e maior segurança.

Aplicação clínica. Outra abordagem promissora, ainda muito pouco utilizada na prática clínica, é o estudo de como marcadores polimórficos espalhados pelo genoma (em especial SNPs) que podem ser usados para construir perfis genéticos associados a tipos de resposta ao tratamento farmacológico. Ou seja, ao se tratar pacientes com um determinado fármaco em estudos bem conduzidos, as respostas clínicas favoráveis ou desfavoráveis são descritas de maneira estruturada e relacionada aos genótipos dos pacientes para a identificação de genótipos que respondam de maneira específica ao tratamento. Isto facilitará muito a escolha de fármacos para determinado paciente e certamente revolucionará a prática médica.

Em conclusão, Farmacogenética e Farmacogenômica têm o potencial de descobrir novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas classes de fármacos e de individualizar o tratamento farmacológico. Sem dúvida, tais avanços repercutirão imensamente na prática e no ensino de ciências biomédicas, farmacêuticas e médicas, mas existem ainda grandes obstáculos a serem superados tanto metodológicos, como éticos, econômicos e legais.

BIBLIOGRAFIA

- BEIGUELMAN, B. **Genética médica**. São Paulo: EDART-EDUSP, 1977.
- DALY, A.K. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. **Biochem. J.**, v.429, p.435-449, 2010
- DEVERKA, P.A.; VERNON, J.; MCLEOD, H.L. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**; v.50, p.423-437, 2010.
- HUTZ, M.H.; FEIGENBAUM, M. Farmacogenômica. In: MIR, L. (Ed.) **Genômica**. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 663-676.
- MANCINELLI, L.; CRONIN, M.; SADEE, W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. **AAPS Pharm. Sci.**, v.356, p.1667-1671, 2000.
- RELLING, M.V.; GIACOMINI, K.M. Pharmacocogenetic. In: BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.93-115.
- STEIMER, W.; POTTER, J.M. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. **Clin. Chim. Acta**, v.315, p.137-155, 2002.
- WEINSHILBOUM, R. Inheritance and drug response. **N. Engl. J. Med.**, v.348, p.529-537, 2003.
- WHO Pharmacogenetics. **Tech. Rep.** (524), 1973.

Capítulo 13

Cronofarmacologia e Cronoterapêutica

Cleopatra S. Planeta, Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Os seres vivos, desde seu surgimento e durante o processo de evolução, estiveram submetidos a fenômenos ambientais periódicos e recorrentes, representados pelos ciclos geofísicos: as estações do ano, os ciclos lunares, as marés e o ciclo dia e noite.

Em 1814, Virey sugeriu que quer os efeitos terapêuticos, quer os indesejáveis de um determinado fármaco, podem variar de acordo com o seu período de administração, ou seja, hora, dia ou mês.

Estudos cronobiológicos posteriores mostraram que, dependendo da hora do dia, o mesmo organismo pode apresentar parâmetros fisiológicos, bioquímicos e comportamentais diferentes. Na década de 60, a designação adotada para esses estudos foi de Cronofarmacologia, termo introduzido por Halberg (1971).

Nesse contexto, a cronofarmacologia considera a ritmicidade circadiana (do latim: *circa* = cerca de; *dies* = dia) como sendo um fator importante na avaliação dos efeitos dos fármacos. Ademais, vários congressos internacionais realizados sobre a elucidação dos mecanismos cronofarmacológicos e a aplicação de princípios cronobiológicos no tratamento de diversas patologias constituem boa prova do progresso nesse campo, em especial da Cronoterapêutica.

RITMOS BIOLÓGICOS

Os fenômenos fisiológicos e comportamentais constituem uma série de eventos que se sucedem no tempo. Alguns se repetem em intervalos de tempo mais ou menos regulares, mantendo, em geral, uma relação de fase constante com eventos periódicos do meio exterior, constituindo os chamados ritmos biológicos.

Classificação dos ritmos biológicos. Dentre os vários critérios utilizados para se classificar um ritmo

biológico, o mais comumente usado é o da frequência. Consideram-se, assim, os ritmos circadianos que apresentam um período de aproximadamente 24 horas, os ritmos infradianos com períodos maiores do que 24 horas e os ritmos ultradianos com períodos menores que 24 horas.

Os ritmos circadianos constituem característica de quase todos os organismos vivos. Os ritmos biológicos podem ser encontrados em todos os organismos: desde uma alga unicelular até a espécie humana.

De caráter comprovadamente endógeno, expressam-se através da ação coordenada entre as diversas atividades fisiológicas e comportamentais de manutenção do meio interior e o evento ambiental exterior, propiciando, assim, uma adaptação individual e populacional efetiva.

Vários parâmetros fisiológicos e psicológicos humanos apresentam ritmo circadiano. Deve-se ter em mente que as características desses ritmos podem mudar em função de uma composição com ritmos de outras frequências. Por exemplo, algumas das variáveis apresentadas além do ritmo circadiano apresentam, também, um ritmo circanual (sazonal); isto é, neste caso, a acrofase circadiana varia circanualmente.

CRONOFARMACOLOGIA

Toda vez que se estuda as variações temporais dos efeitos de fármacos, torna-se absolutamente necessário avaliá-las ao longo do tempo e não num único instante ou baseados numa única medida. Impõe-se assim o chamado estudo cronofarmacológico.

Atualmente, a cronofarmacologia compreende estudos de:

- A) Efeitos de fármacos como função do ritmo biológico;
- B) Efeitos de fármacos sobre os parâmetros da bioperiodicidade endógena (período, amplitude, acrofase etc.);
- C) Perfis rítmicos na administração programada de fármaco com finalidade de otimizar sua eficácia clínica.

Para melhor compreensão das alterações dos efeitos de fármacos como função do ritmo biológico são aconselháveis três conceitos complementares:

- A) cronofarmacocinética de um fármaco,
- B) cronestesia dos biossistemas alvos para ação do fármaco e
- C) cronergismo ou seus efeitos totais integrados.

Cronofarmacocinética

A cronofarmacocinética refere-se às alterações rítmicas na biodisponibilidade, no metabolismo e/ou na excreção de um dado fármaco.

São demonstráveis ritmos circadianos em parâmetros farmacocinéticos como, p. ex., no pico de concentração plasmática ($C_{máx.}$), tempo do pico, meia-vida, velocidade de desaparecimento etc. (Quadro 13-1).

Quadro 13-1. Cronofarmacocinética de alguns fármacos obtidos em voluntários sincronizados com atividade diurna e repouso noturno (Adaptado de Reinberg e Smolensky, 1982)			
<i>Fármacos em dose oral/24 horas</i>	<i>Horário de administração (horas)</i>	<i>Parâmetros</i>	<i>Alterações circadianas em parâmetros farmacocinéticos</i>
Ácido acetilsalicílico (1,5 g)	6 h 10 h 18 h 22 h	Concentração plasmática	$C_{máx.}$ após administração a 6 h
Etanol (0,67 g/kg)	7 h 23 h	Concentração plasmática	$C_{máx.}$ após ingestão a 7 h Velocidade de desaparecimento após ingestão a 7 h
Corticosteroide (hidrocortisona)	8 h 16 h	Meia-vida plasmática	Meia-vida mais curta p/16 h
Ampicilina (500 mg)	6 vezes/dia	Concentração plasmática	$C_{máx.}$ p/ 11 h

Considerando a curva de concentração plasmática de um determinado fármaco, pode-se inferir que ela resulta da interação de vários fatores farmacocinéticos.

Tomando-se como exemplo a curva da concentração plasmática da indometacina, verifica-se que os parâmetros obtidos a partir da curva de concentração apresentam variações circadianas (Fig. 13-1).

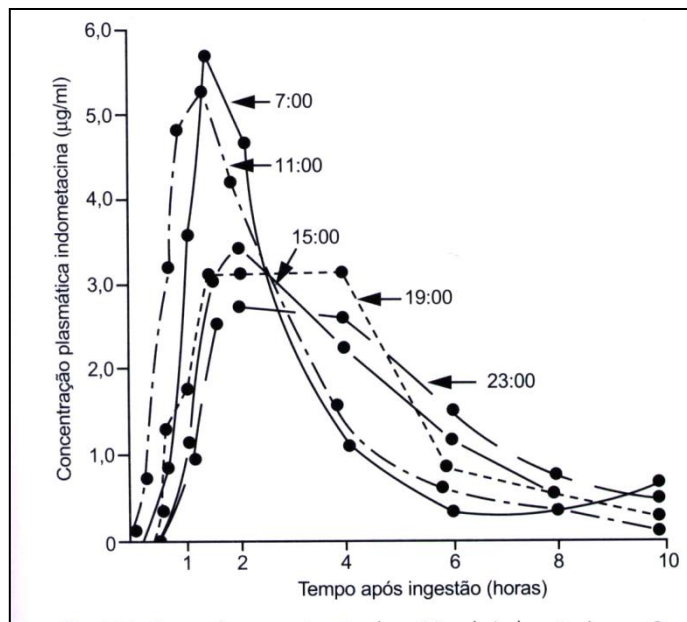


Fig. 13-1. Curvas de concentração plasmática de indometacina em 9 voluntários sincronizados com atividade de 7: a 24 h que receberam simples dose oral (100 mg) de indometacina, nos intervalos fixados de 7, 11, 15, 19 e 23 h. (Adaptado de Reinberg; Smolensky, 1982.).

Mecanismos cronofarmacocinéticos. Todas as vias afetadas pela administração de um fármaco podem exibir ritmicidade circadiana. Isso significa para um dado fármaco, dependendo do ritmo biológico, que um dado canal metabólico pode estar aberto, fechado e/ou a capacidade metabólica pode alterar de canal para canal.

Os principais mecanismos envolvidos nas alterações farmacocinéticas foram estudados em animais de experimentação, e existem poucos dados em humanos.

Cronofarmacocinética clínica

A interpretação da concentração plasmática e do fármaco é valiosa, somente quando o clínico

dispõe de informações complementares, como, p. ex., esquema de sincronização dos pacientes, ritmicidade posológica, ritmicidade da coleta de sangue relativa ao último tempo de administração e do fármaco e outras informações tradicionais, como dose, via, sexo, idade e peso.

Com relação ao sexo, por ex., na administração matinal de lorazepam (dose oral; 7 h), as mulheres exibiram maior velocidade de absorção e meia-vida que os homens.

Nas mulheres, é importante considerar a influência do ciclo menstrual sobre a farmacocinética. Durante a ovulação, a absorção de etanol e salicilatos estão diminuídas, enquanto que na fase lútea, por ex., ocorre redução da depuração de cafeína e teofilina.

Outro período importante na vida das mulheres é a menopausa, onde ocorre redução dos níveis de estrógenos e progesterona. Durante a menopausa, a eliminação de alfentanil, substrato da CYP3 A4 é reduzido em mulheres idosas, mas não está alterada em homens da mesma idade.

Cronestesia

É definida como alterações na sensibilidade de um biosistema, incluindo tanto fenômenos de membranas como processos metabólicos relacionados.

Um biosistema pode ser completamente irresponsível a um dado fármaco em certos tempos, enquanto que, para outros tempos, para mesma dose, pode ser altamente efetivo. A cronestesia pode ser quantificada em termos de alterações bioperiódicas do número de receptores de um dado biosistema para um dado fármaco.

A cronestesia pode ser empregada em humanos, quando, p. ex., um fármaco é administrado mais ou menos diretamente ao nível do sistema alvo, como no caso de substâncias inalantes na forma de aerossol para reatividade brônquica, injeção de alérgenos intradérmica para reatividade cutânea local e na administração de anestésicos locais na alteração da sensibilidade nervosa local. Neste último caso, ocorre variação circadiana na duração da anestesia local e do limiar para reação dolorosa. Esses dados podem sugerir que é preferível ir ao dentista após o almoço do que pela manhã

Cronergismo

Diante das definições expostas anteriormente, parece lógico supor que os efeitos de um fármaco resultam tanto da cronestesia dos biosistemas alvos quanto da cronofarmacocinética do fármaco a cada instante.

O cronergismo é definido como alterações no (s) efeito (s) de um agente químico (ou físico). Compreende tanto um efeito desejável (cronoeficácia) quanto indesejável (cronotoxicidade).

Considerando o cronergismo do etanol no homem, enfatiza-se inicialmente a demonstração das alterações

circadianas nos efeitos do fármaco. Desse modo o máximo da embriaguez, autoavaliada por voluntários sincronizados coincide com a ingestão de etanol às 23 h.

Em contrapartida, a diminuição máxima da temperatura oral induzida pelo etanol está associada à ingestão às 7:00 h.

Portanto, o cronergrismo não coincide necessariamente com a cronofarmacocinética de etanol e de outros fármacos.

CRONOTERAPÊUTICA

Os vários estudos cronofarmacológicos apresentados sugerem a necessidade de uma reavaliação dos conceitos adotados na terapêutica tradicional. Segundo Halberg (1980) a cronoterapêutica tem como objetivo o desenvolvimento de padrões rítmicos para a administração de medicamentos de forma a melhorar a eficácia clínica (cronoeficácia) ou reduzir os efeitos indesejáveis (cronotoxicidade). É fundamental acrescentar a esse conceito aplicação de princípios cronobiológicos no tratamento das doenças (Fig. 13-2).

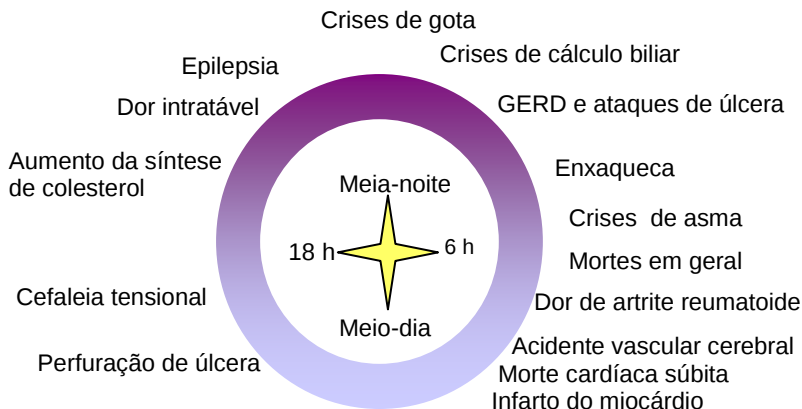


Fig. 13-2. Horários de maior ocorrência de algumas patologias. (Adaptado de Smolensky; Haus, 2001).

Atualmente, a utilização da cronoterapêutica nos tratamentos prolongados com corticosteroides, na quimioterapia das neoplasias e no tratamento de doenças cardiovasculares tem proporcionado uma redução de efeitos adversos associada a um aumento da eficácia desses medicamentos.

Na administração crônica de corticosteroides, a diminuição dos glicocorticoides endógenos é decorrente da inibição de secreção de ACTH induzida pelo corticosteroide exógeno. Quando o tratamento é interrompido, o paciente pode apresentar um quadro de insuficiência adrenal aguda.

O cortisol apresenta um ritmo de secreção marcante nas 24 horas do dia e o tratamento do ponto de vista cronoterapêutico consiste na administração em horários fixos de forma a não inibir a secreção endógena. (Fig. 13-3).

Recomenda-se na prescrição de corticosteroides a avaliação da ritmicidade da atividade adrenal de cada paciente em tratamento

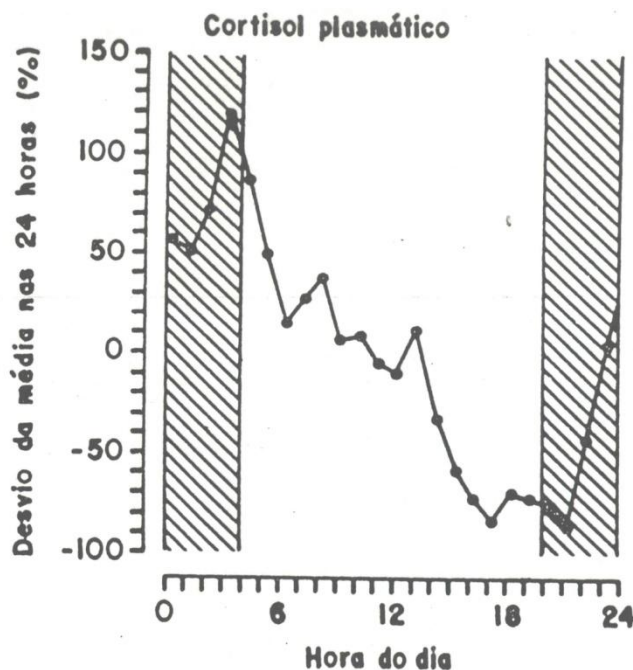


Fig. 13-3. Ritmo circadiano de secreção de cortisol plasmático nas 24 horas do dia. A cronoterapêutica recomenda a administração do cortisol exógeno no início da manhã, quando coincide com a acrofase do ritmo de cortisol plasmático (ver texto).

No tratamento de tumores com agentes quimioterápicos muitos estudos vêm sendo realizados com a

finalidade de melhorar a eficácia e reduzir a toxicidade destes agentes antineoplásicos. Mais uma vez, a abordagem cronoterapêutica tem contribuído para alcançar esses objetivos. Por exemplo, a redução da cronotoxicidade de pacientes tratados com cisplatina (ver cronofarmacocinética).

A ritmicidade circadiana na proliferação celular pode ser explorada de duas formas na cronoterapia das neoplasias: a) previsão dos momentos de máxima e mínima sensibilidade dos tumores; b) proteção dos tecidos sadios aos efeitos deletérios da radio ou quimioterapia.

Sabe-se que a maior incidência de enfarte do miocárdio ocorre no período matutino compreendido entre 6:h e 10 h. Esse período coincide com o início do aumento da pressão arterial e da coagulação sanguínea, considerados como fatores de risco. A terapia tradicional recomenda aos pacientes a administração de vasodilatadores na noite anterior por volta das 23 h. Pela depuração sofrida pelo fármaco durante o período do sono, o paciente fica desprovido da ação vasodilatadora, sendo assim, exposto a maior risco no período de despertar. A nova formulação farmacêutica de um antigo antagonista de cálcio (COER-24 verapamil) foi desenvolvida para iniciar a liberação no meio da noite e produzir o seu pico de concentração plasmática durante período de despertar. Recentemente, outros tipos de formulações para antiasmáticos e antihistamínicos H_2 foram discutidas por Lemmar (2005).

Estes avanços representam algumas das aplicações da Cronoterapêutica que possibilitam a escolha do melhor horário para a administração dos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

ASCHOFF, J. **Handbook of behavioral neurobiology**, v.4. **Biological rhythms**. New York: Plenum Press, 1981.

DELUCIA, R.; PLANETA, C.S. Cronofarmacologia. **Psicol. Teor. Invest. Prat.**, v.2, p.285-289, 2000.

HALBERG, F.; KATINAS, G.S. Chronobiology glossary. **Int. J. Chronobiol.**, v.1, p. 31-63, 1973.

LEMMER, B. Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease. **Clin. Ter.**, v.157, p.41-52, 2006.

LEVI, F. Chronopharmacology and chronotherapy of cancer. **Pathol. Biol.**, v.44, p. 631-644, 1996.

MOORE-EDE, M.C. Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.14, p.925-935, 1973.

PASCHOS, G.K.; BAGGS, J.E.; HOGENESCH, J.B.; FITZGERALD, G.A. The role of clock genes in pharmacology. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.50, p.187-214, 2010.

OHDO, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.62, p.859-875, 2010.

REINBERG, A.; SMOLENSKY, M.H. Circadian of drug disposition in man. **Clin. Pharmacokinet.**, v.7, p.401-420, 1982.

SKENE, D.; ARENDT, J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. **Ann. Clin. Biochem.**, v.43, p.344-353, 2006.

Capítulo 14

Interações Medicamentosas

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

Muitas vezes o uso de dois ou mais fármacos é necessário para que se obtenha uma resposta clínica desejada. A terapia múltipla de medicamentos é empregada correntemente no tratamento de doenças como a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca e a quimioterapia do câncer. A administração de dois ou mais fármacos pode ocorrer também quando da presença de várias patologias. Entretanto, isso pode também resultar em terapia ineficaz, ou mesmo em reações adversas com diferentes graus de gravidade. Essas últimas observações acarretam ao termo interação medicamentosa uma conotação negativa, apesar de que elas podem ser benéficas aos pacientes.

A interação é definida como a resposta farmacológica ou clínica para uma combinação de fármacos, sendo diferente dos efeitos conhecidos de dois agentes quando administrados isoladamente. Pode ser equacionada como:

$$\begin{array}{ccc} \text{Fármaco A} + \text{Fármaco B} & \rightarrow & \text{Efeito final} \\ (1) & (1) & (\neq 1) \end{array}$$

Sob o ponto de vista pragmático, interessa ao clínico saber se o uso de vários fármacos simultaneamente em um determinado paciente tem *potencial de interação*, ou seja, a possibilidade de um fármaco poder alterar a intensidade do efeito farmacológico de outro fármaco dado concomitantemente. Nesse sentido, o conhecimento dos mecanismos no processo interativo é de suma importância para o preparo do clínico em analisar os novos achados sistematicamente.

Epidemiologia. A primeira catalogação das interações medicamentosas foi registrada no *Index Medicus* em 1879. Atualmente, milhares de interações medicamentosas são estudados a cada ano, contribuindo enormemente

para a base de conhecimento sobre o uso de fármacos em combinações.

A incidência de interações medicamentosas em relação aos efeitos benéficos e adversos é pouco conhecida. Estima-se que a incidência clínica de interações medicamentosas varie entre 3 a 70% em pacientes tomando mais de um medicamento. A incidência está aumentada em pacientes geriátricos quando confinados nas enfermarias. Situações similares ocorrem em pacientes com falência múltipla de órgãos ou recebendo polifarmácia. Dados recentes mostram que em pacientes infectados com HIV, a incidência está acima 70% em pacientes tratados com inibidores de proteases. A incidência de sintomas devido as interações é de 0 e 1% em pacientes hospitalizados.

Classificação. As interações medicamentosas podem ser classificadas, segundo a gravidade em:

- **Leve:** usualmente tem consequência clínicas limitadas e não requer alteração na terapia. Por exemplo, o acetaminofeno pode reduzir os efeitos da furosemida.
- **Moderada:** pode causar deterioração no estado clínico do paciente (depende da dose). Um exemplo é o aumento da toxicidade na terapia combinada de rifampina e isoniazida, resultando em aumento na incidência de hepatite.
- **Grave:** pode causar dano permanente ou morte e requerer alterações na dose, fármaco ou esquema posológico. O clássico exemplo é a ocorrência de arritmia cardíaca quando a terfenadina é combinada com o cetozanazol.

Nesta primeira parte são comentados os mecanismos das interações medicamentosas e suas implicações clínicas.

MECANISMOS GERAIS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os mecanismos nem sempre são totalmente conhecidos, o que torna difícil a sua classificação precisa. Além disso, a interação muitas vezes é resultante de mais de um mecanismo.

A associação ou combinação de fármacos pode acarretar aumento ou diminuição do efeito farmacológico, terapêutico ou tóxico de fármacos concorrentes. O termo *antagonismo* refere-se à diminuição do efeito decorrente da interação entre dois ou mais fármacos.

Os fármacos antagonistas podem ser classificados em três categorias:

- **Antagonista farmacológico:** quando o fármaco diminui o efeito do agonista, pelo bloqueio do sítio receptor.
- **Antagonista fisiológico:** fármacos que se ligam a receptores diferentes produzindo efeitos opostos.
- **Antagonista químico:** fármaco que interage quimicamente com outro, diminuindo a sua concentração e consequentemente o efeito.

A combinação entre dois fármacos pode provocar também aumento do efeito desejado ou tóxico. Assim, diz-se que os efeitos são **aditivos** quando o efeito resultante corresponde à soma dos efeitos individuais dos fármacos. O termo **sinergismo** é utilizado quando o efeito resultante da interação é maior do que a soma dos efeitos individuais.

Conforme o mecanismo predominante, as interações podem ser denominadas: **farmacocinéticas** e **farmacodinâmicas**.

As *interações farmacodinâmicas* ocorrem nos receptores ou em estruturas intimamente associadas a eles e se enquadram dentro do conceito de antagonismo farmacológico. Os antagonistas farmacológicos podem ser divididos ainda em **antagonistas competitivos** ou **não competitivos**. O antagonista competitivo liga-se reversivelmente ao receptor e pode ser deslocado com o aumento da concentração do agonista. Por outro lado, os antagonistas não competitivos ligam-se irreversivelmente aos receptores e seus efeitos não podem ser revertidos pelo aumento da concentração do agonista. Neste livro serão comentados exemplos de antagonistas, como é o caso dos bloqueadores de receptores α e β -adrenérgicos, antagonistas muscarínicos e anti-histamínicos H_1 , dentre outros.

As *interações farmacocinéticas* envolvem modificações de parâmetros farmacocinéticos de um fármaco pela presença de outro fármaco. Essas modificações são decorrentes das alterações da absorção, distribuição ou eliminação dos fármacos.

ABSORÇÃO

As interações medicamentosas que afetam absorção de fármaco podem ser dramáticas. Os fármacos são absorvidos a partir do trato gastrointestinal através de processos complexos, os quais são frequentemente modificados por fatores físico-químicos e biológicos.

Esvaziamento gástrico e motilidade gastrointestinal. Um fármaco administrado por via oral deve encontrar condições para ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal em velocidade e extensão tais que permitam atingir concentração plasmática efetiva.

O estômago não é o principal sítio de absorção da maioria dos fármacos quanto é o intestino. Fármacos de natureza básica e substâncias que são absorvidas através de transporte ativo são pouco absorvíveis a partir da mucosa gástrica. Por outro lado, compostos caracteristicamente ácidos fracos como barbitúricos, aspirina e moléculas pequenas e neutras como o etanol são absorvidas, embora vagarosamente, no estômago.

A velocidade de esvaziamento gástrico é um fator limitante de grande importância na absorção de fármacos no intestino e consiste num processo no qual podem ocorrer interações medicamentosas.

De modo geral, as alterações na absorção incluem tanto a velocidade quanto a quantidade total absorvida, sendo que a magnitude das variações depende dos fármacos e do indivíduo. Além da velocidade de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal constitui fator de importância primária na absorção de fármacos.

Alteração do pH. As variações do pH exercem influência sobre o grau de ionização e consequentemente sobre a absorção e a compartimentalização dos fármacos. Alteração do pH pode alterar também a estabilidade de fármacos do tipo penicilina.

O ácido acetilsalicílico, p. ex., é mais rapidamente absorvido a partir de solução alcalina tamponada do que de solução não tamponada, isso porque a velocidade de dissolução da aspirina é maior e o esvaziamento gástrico é mais rápido frente à elevação do pH.

Alteração na circulação local. A circulação local exerce grande influência no efeito de fármacos através de modificação no grau de absorção e de distribuição. Com exceção feita à via intravenosa, as demais estão sujeitas a limitações diversas, tais como formulações farmacêuticas, pH local, fluxo sanguíneo, que determinam alterações na biodisponibilidade que são clinicamente importantes.

Os vasoconstritores como epinefrina, norepinefrina, octapressina, entre outros, quando associados aos anestésicos locais, exercem notável aumento do tempo de duração do efeito anestésico; este fato está relacionado à diminuição da circulação local.

Essa é uma interação altamente promissora porque prolonga o efeito do anestésico local, além de evitar a sua absorção rápida com consequente aparecimento de efeitos indesejáveis.

Formação de quelatos. O termo quelação se origina do grego “chelé” e significa garra, aprisionamento. A denominação é bastante sugestiva para indicar o aprisionamento de um íon metálico por anéis de cadeias carbônicas de moléculas orgânicas, formando, ao final, compostos anelares (quelatos) contendo 5 a 7 membros.

As tetraciclinas são agentes quelantes que formam complexos insolúveis com os cátions Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} resultando na diminuição da sua absorção.

DISTRIBUIÇÃO

Diversos mecanismos concorrem para que determinados fármacos localizados num compartimento do organismo se desloquem para outro. Alteração na compartimentalização em nível de partículas subcelulares é bastante frequente no sistema nervoso simpático (SNA).

As variações de pH causadas por alcalose ou acidose na urina (ver adiante) e nos líquidos de distribuição (plasma) são outros tipos de mecanismos envolvidos na alteração da compartimentalização de fármacos.

A natureza e a via de administração e o fluxo sanguíneo hepático são fatores importantes na compartimentalização de fármacos, como é o caso da antipirina e da lidocaína.

Ligação com proteínas. O grau de ionização das proteínas plasmáticas aumenta com a elevação do pH sanguíneo e, nesta situação, elas podem fornecer mais ânions para se associar a cátions.

Situações como acidose e alcalose de diversas origens são, portanto, capazes de modificar substancialmente a intensidade da ação dos fármacos.

As proteínas plasmáticas, especialmente a albumina, são sítios ligantes de vários fármacos, e o grau de ligação é função de diversos fatores, entre os quais o pH do plasma, a estrutura e concentração do fármaco, a

concentração de proteína no plasma e a afinidade do fármaco pelos sítios de ligação da proteína.

Especialmente, os fármacos de natureza ácida se ligam reversivelmente às proteínas plasmáticas e, portanto, podem sofrer competição por outros. A consequência imediata do processo de competição é o aumento da fração livre do fármaco, especialmente aqueles que se ligam a uma porcentagem de 80% às proteínas plasmáticas (Quadro 15-1).

Quadro 15-1. Deslocamento de fármacos de seus sítios de ligação proteica	
Fármaco deslocador	Fármaco deslocado
Ácido acetilsalicílico	Ácido úrico Naproxeno Penicilinas Varfarina
Clofibrato	Fenitoína Tolbutamida Cumarínicos
Furosemida	Clofibrato Hormônios tireoidianos
Fenilbutazona	Anticoagulantes orais Antidepressivostricíclicos Antidiabéticos
Tetraciclínas	Metotrexato
Varfarina	Barbitúricos

Interferência no transporte. Podem-se citar como exemplos de interferência no transporte de fármacos:

- Alopurinol x ferro: o alopurinol interfere com a mobilização do ferro e, nesta situação, deve-se evitar a administração de ferro durante o tratamento com o mesmo.
- Ácido acetilsalicílico x penicilina: a aspirina bloqueia o transporte da penicilina do líquido cérebro-espinal para o sangue.
- Probenicida x penicilina G : a probenecida inibe o transporte da penicilina G e metabólitos ácidos da serotonina (HIAA) do espaço subaracnoideo para o plasma.
-

Recentemente, tornou-se evidente que alguns fármacos podem ser substratos para vários tipos de sistemas de transporte que se encontram em muitas células. Um exemplo é a P-glicoproteína (Pgp) integrante do sistema de transporte de ânions orgânicos. A Pgp está presente em células da barreira hematoencefálica e tem a função de

eliminar fármacos do SNC, alterando assim a distribuição.

BIOTRANSFORMAÇÃO

Muitos fármacos sofrem biotransformação, via Fase I ou Fase II (ver capítulo 8).

Indutores enzimáticos. As interações que ocorrem no processo enzimático, quando dois fármacos são administrados simultaneamente, acarretam aumento ou diminuição da velocidade de biotransformação de um ou de ambos os fármacos. Sabe-se atualmente que a indução enzimática é desencadeada por muitos fármacos (Quadro 15-2).

Quadro 15-2. Exemplos de indutores enzimáticos e suas interações	
Indutor	Fármaco com a biotransformação induzida
Barbitúricos (principalmente fenobarbital)	Barbitúricos Varfarina Cloranfenicol Hormônios esteroides Doxorrubicina Fenitoína Clorpromazina
Clorciclizina	Hormônios esteroides
Griseofulvina	Varfarina
Fenilbutazona	Cortisol Digoxina
Fenitoína	Cortisol Dexametasona Digitoxina Teofilina
Rifampina	Varfarina Digitoxina Hormônios esteroides Metadona Metoprolol Propranolol Quinidina

Um dos aspectos relacionados à indução enzimática é a *autoindução*, fenômeno pelo qual o fármaco que está sendo administrado tem a propriedade de acelerar o próprio metabolismo. Estima-se em mais de duas centenas os fármacos que podem ser enquadrados nessa categoria; seu efeito de autoindução tem sido comprovado em várias espécies.

A indução enzimática por fármacos ocorre não somente para xenobióticos, mas também para constituintes do próprio organismo; citam-se como exemplos o cortisol e os hormônios sexuais.

As implicações da indução enzimática na espécie humana são de ordem variada e entre outras incluem: a) diminuição da atividade farmacológica (terapêutica e tóxica) devida à diminuição da concentração plasmática; b) tolerância cruzada entre fármacos; c) eventual aumento da atividade farmacológica ou tóxica (quando o metabólito formado é farmacologicamente ativo).

Inibidores enzimáticos. Alguns fármacos administrados isoladamente e que produzem inibição enzimática são utilizados na terapêutica como, p. ex., os inibidores da MAO, da acetilcolinesterase e da anidrase carbônica.

Por outro lado, fármacos que inibem enzimas responsáveis pelo processo de biotransformação, quando administrados conjuntamente com outros fármacos, podem acarretar importantes manifestações no homem, entre as quais citam-se: exacerbação de efeitos adversos devidos ao aumento das concentrações plasmáticas e aumento do $t_{1/2}$ plasmático (Quadro 15-3).

Indutores e Inibidores seletivos do CYP-450. As enzimas do sistema CYP450 são constituídas de 14 famílias. Entretanto, somente três dessas famílias (CYP1, CYP2 e CYP3) parecem ser importantes no metabolismo de fármacos (ver Capítulo 08). Exemplos de substratos seletivos para certas subfamílias e isoformas do CYP são agrupados em:

- CYP1A2: cafeína, propranolol e verapamil
- CYP2B6: diazepam, lidocaína e tamoxifeno
- CYP2C9A3/4: fluoxetina, piroxicam e varfarina
- CYP2C19: imipramina, omeprazol e fenitoína
- CYP2D6: codeína, haloperidol, e tramadol
- CYP2E1: etanol, halotano e teofilina
- CYP3A4 : buspirona, cafeína, estradiol, e ritonavir

A indução resulta no aumento da síntese das enzimas CYP450 e transcrição do DNA. Todas as isoenzimas do CYP-450 são induzíveis, exceção da CYP2D6. Alguns exemplos de indutores enzimáticos seletivos da CYP450 são agrupados: fenobarbital (CYP3A4), nicotina (CYP1A2), etanol (CYP2E1), rifampicina (CYP2C19), dexametasona (CYP2B6) e prednisona (CYP2C19).

Entre os vários inibidores enzimáticos seletivos da CYP450 estão listados: dissulfiram (CYP2E1), fenilbutazona (CYP2C9), cetoconazol (CYP2B6) e cimetidina (CYP1A2).

Quadro 15-3. Exemplos de inibidores enzimáticos e suas interações	
<i>Fármaco inibidor</i>	<i>Fármaco (biotransformação inibida)</i>
Cloranfenicol	Fenitoína Clorpropamida Varfarina
Isoniazida	Probenecida Anticoagulantes orais
Cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos e triazólicos	Antidiabéticos Fenitoína Ciclosporina
Cimetidina	Benzodiazepínicos Varfarina
Dissulfiram	Etanol Fenitoína

Em razão do grande número de indutores e inibidores de CYPs são exigidos estudos farmacocinéticos clínicos com interpretações consistentes na esperada variabilidade de atividade enzimática do CYP dos pacientes expostos.

EXCREÇÃO

A interação ao nível da excreção envolve de um lado, especialmente, o rim, o fígado, o intestino e o pulmão na assim chamada “eliminação interior de fármacos”.

Com relação ao rim, as interações estão de modo geral relacionadas ao:

- A) Efeito de um fármaco sobre a secreção tubular e subsequente excreção de outro;
- B) Efeito no pH urinário exercido por um fármaco modificando a excreção de outro;
- C) Aumento do volume urinário com consequente aumento na eliminação dos fármacos filtráveis.

Com relação às interações decorrentes de variações do pH urinário, é bem conhecido o efeito exercido por

farmacos que, modificando o pH da urina, alteram a eliminação de fármacos que são filtrados no glomérulo (ou secretados pelos túbulos) e reabsorvidos por difusão não iônica para a corrente circulatória. Muitas dessas variações no pH urinário decorrem de condições fisiológicas (“maré alcalina” pós-prandial), interferência por outros fármacos (bicarbonato de sódio e cloreto de amônio) ou de situações patológicas, como acidoses ou alcaloses (Quadro 15-4).

Quadro 15-4. Interferência do pH urinário na excreção renal de fármacos	
↑ do pH ↑ da excreção	↓ do pH ↓ da excreção
Alopurinol	Anfetaminas
Sulfametoxazol	Efedrina
Salicilatos	Metadona
Barbitúricos	Quinidina
Fenilbutazona	Morfina

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

É impossível estudar a previsibilidade de interações medicamentosas em cada possível associação de fármacos que pode ser usada na clínica. Embora, sejam usados testes de triagem *in vivo* em espécies não-humanas para as interações medicamentosas, diferenças na expressão e regulação das enzimas entre essas espécies e humanos dificultam a extrapolação desses resultados. Em razão disso, vários sistemas *in vitro* são usados para selecionar e avaliar as interações medicamentosas, tais como, microssomas, enzimas P450 purificadas e enzimas P450 recombinante humana.

Os métodos *in vitro* têm mostrado previsibilidade para interações *in vivo* para alguns fármacos (paclitaxel) e no desenvolvimento de novos fármacos. Apesar de serem vantajosos, os sistemas *in vitro* apresentam numerosas limitações dentre elas incluem: a) alguns sistemas avaliam somente a inibição enzimática e não são úteis para avaliar a indução; b) os resultados *in vitro* não podem ser necessariamente extrapolados para estudos clínicos de fármacos com múltiplas vias metabólicas e c) as concentrações do inibidor testadas *in vitro* não devem ser muitas vezes maior que as concentrações esperadas *in vivo*.

O conhecimento dos mecanismos básicos interativos é fundamental para a identificação e monitorização clínica das interações medicamentosas. Neste sentido, o conhecimento das principais classes de fármacos que afetam principalmente o metabolismo do sistema CYP450 combinado com uma revisão do perfil da medicação é de grande significância clínica na prevenção da ocorrência de interações indesejáveis. Entretanto, vários fatores adicionais podem ser responsáveis pela ocorrência e gravidade de uma interação em pacientes individualizados, tais como, genéticos, dietéticos, idade, estado patológico e fatores ambientais (fumantes). Esses fatores dificultam a previsibilidade da magnitude ou significância

clínica de uma interação medicamentosa em paciente individualizado.

Na prática, as estimativas da previsibilidade das interações medicamentosas podem ser consultadas pelos clínicos em diversas fontes (tabelas), conforme as seguintes informações: *altamente previsível* (ocorre em todos pacientes), *previsível* (ocorre na maioria dos pacientes), *não previsível* (ocorre em alguns pacientes) e *não estabelecida* (dados insuficientes para estimar a previsibilidade).

Conclusões. A análise em conjunto das informações permitem observar que o uso de associações medicamentosas na terapêutica pode causar alterações significativas dos efeitos desejáveis e indesejáveis. Entretanto, deve ser levada em conta, também, a variação individual dos pacientes frente às interações. As tabelas indicam interações potenciais, as quais são importantes em determinados casos e devem ser sancionadas pela experiência clínica.

BIBLIOGRAFIA

ALFARO, C. L.; PISCITELLI, S. Drug interactions. In: ATKINSON, A. J. Jr et al.(Eds.). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.167-180.

BAI, J.P. Ongoing challenges in drug interaction safety: from exposure to pharmacogenomics. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.25, p.62-71, 2010.

DU SOUICH, P. In human therapy, is the drug-drug interactions on the adverse drug reaction the issue. **Can J. Clin. Pharmacol.**, v.8, p.153-161, 2001.

GRENGERICH, F.P. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. **Adv. Pharmacol.**, v.43, p.7-35, 1997.

HANSTEN, P.D.; HORN, J.R. **Drug interactions analysis and management**. St.Louis: MO; Facts and Comparisons, 1999.

Capítulo 15

Interações Fármacos-Nutrientes

Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Os primeiros conhecimentos das interações fármacos e nutrientes surgiram nos meios farmacêuticos e médicos bem antes do uso racional dos medicamentos na terapêutica. Mais recentemente, ficou claro que a interação de nutrientes e a biodisponibilidade de fármacos são complexas e de difícil previsão. Frequentemente, os médicos incluem considerações clínicas sobre a influência de alimentos na absorção de medicamentos por via oral. No entanto, as alterações na biotransformação e excreção desses medicamentos ocorrem com grande frequência, e sem dúvida são muitas vezes desconhecidas. Ademais, aspecto que merece atenção dos clínicos é a influência da administração de medicamentos em pacientes, em especial os geriátricos, submetidos a tratamento de longa duração. Portanto, os efeitos terapêuticos e adversos podem afetar a ingestão, o metabolismo e as necessidades de nutrientes de um indivíduo e, em última análise, seu estado nutricional.

MECANISMOS FARMACOCINÉTICOS DAS INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES

ABSORÇÃO e DESTINO. As interações fármacos–nutrientes ou vice-versa no trato gastrointestinal são complexas e podem ocorrer através vários mecanismos (Quadro 15-1).

Por exemplo, os componentes alimentares podem interferir na passagem dos fármacos através das membranas da mucosa gastrointestinal, os alimentos podem alterar o pH, retardar o esvaziamento do conteúdo gástrico e reduzir a velocidade de passagem intestinal etc.

Assim, quando o medicamento é ingerido concomitantemente com alimentos ou nas refeições, sua absorção pode ser afetada por essas alterações. De modo geral, observa-se diminuição na velocidade de absorção do fármaco

sem que a quantidade absorvida seja afetada. Entretanto, dependendo de qual seja ele, a absorção lenta na presença de alimentos pode resultar na diminuição dos níveis efetivos plasmáticos ou atuar como fator de liberação constante, prolongando os efeitos do fármaco.

É fato bastante conhecido a influência de cálcio, magnésio, ferro e alumínio na absorção de diferentes formas de tetraciclina. Esses íons complexam-se com o antibiótico, dando origem a precipitados insolúveis, reduzindo consequentemente a absorção do fármaco. A administração de doses de 40 mg de ferro resulta em decréscimo dos níveis sanguíneos de 50% no caso da tetraciclina e de 90% no da doxiciclina.

A ingestão de leite ou derivados com doses terapêuticas de tetraciclina reduz a absorção desse fármaco, como também a sua eficácia clínica, em virtude da quelação das tetraciclinas com o cálcio presente no leite e derivados.

Quadro 15-1. Influência de alimentos na absorção oral de fármacos		
Fármacos	Nutrientes (alimentos)	Mecanismos
Tetraciclinas	Sais de cálcio, ferro e magnésio	Complexo químico precipitável
Griseofulvina	Gorduras	↑ lipossolubilidade
Haloperidol	Café, chá	Complexo químico precipitável
Levodopa	Dieta proteica (aminoácidos)	Inibição competitiva na absorção e na barreira hematencefálica
Álcool	Proteínas, carboidratos e lipídeos	Retardo do esvaziamento gástrico

Certos nutrientes, como as proteínas, carboidratos e lipídeos, influem na biodisponibilidade de determinados fármacos. A absorção de teofilina (broncodilatador) é mais rápida quando ela é administrada após uma refeição rica em proteínas do que após outra rica em carboidratos e gorduras. A griseofulvina (antimicótico) é absorvida intensamente na presença de dieta hiperlipídica, pelo aumento da sua lipossolubilidade.

O álcool etílico é bem tolerado quando administrado com alimentos. Em geral, isso é devido ao atraso no esvaziamento gástrico ou à difusão do fármaco nos componentes dos sucos gastrintestinais.

Certos nutrientes, como as proteínas, glicídeos e lipídeos, quando administrados isoladamente, apresentam efeito de retardamento da intoxicação aguda de etanol, embora, quando presentes numa refeição, o efeito seja consideravelmente mais eficaz (Quadro 15-2).

Vale a pena acrescentar que os fármacos podem prejudicar a absorção de nutrientes quando administrados com alimentos ou logo após a ingestão destes.

Os mecanismos de seus efeitos envolvem: adsorção de nutrientes por resinas (colestiramina), alterações na motilidade gástrica e má digestão induzida por fármacos, tais como os catárticos, a neomicina, as biguanidas e o

metotrexato

Quadro 15-2. Reduções médias na absorção de etanol (0,2 mg/mL) logo após refeições ricas em carboidratos, gorduras e proteínas		
<i>Dieta</i>	<i>% redução</i>	<i>Área sob curva concentração plasmática- tempo</i>
Jejum		1.090 ± 257
Proteína	77	249 ± 162
Gordura	90	105 ± 109
Carboidrato	96	47 ± 37

As interações fármacos e alimentos podem ser influenciadas nas seguintes circunstâncias especiais:

Formulação farmacêutica. A formulação farmacêutica exerce efeito sensível sobre o grau de absorção de fármacos. O tipo de formulação é também responsável pelo maior ou menor grau de interação com os alimentos. As suspensões e as soluções são menos vulneráveis à interação com alimentos do que outros tipos de formulações

Volume de líquido ingerido. Tanto íons quanto fármacos ácidos ou básicos orgânicos apresentam maior toxicidade e efeitos quando administrados em soluções diluídas do que em soluções concentradas. Os efeitos do pentobarbital e salicilato são sensivelmente maiores quando administrados em grandes volumes.

Volume e composição das secreções digestórias. O aumento das secreções de enzimas, bile e ácido clorídrico ocasionado pela ingestão de alimentos altera substancialmente a absorção de fármacos.

DISTRIBUIÇÃO. Após administração e absorção, o fármaco pode estar dissolvido na água plasmática ou unido aos constituintes do sangue, especialmente proteínas (albumina).

Em determinadas condições, pode ocorrer diminuição de proteínas plasmáticas, que é denominada de hipoproteinemias, e entre outras causas relacionadas ao estado nutricional contam-se inanição prolongada, síndrome de má absorção (“espru”) e Kwashiorkor. Nessas situações está aumentada a incidência de efeitos adversos de fármacos como diazepam, furosemida, morfina, quinidina, antibióticos, clofibrato, entre outros.

BIOTRANSFORMAÇÃO. A influência da dieta humana na biotransformação parece ser a mais variada e complexa, como fator na verificação de seu papel no aumento da toxicidade ou na redução de efeitos adversos da terapia medicamentosa (Quadro 15-3).

Os alimentos produzem substâncias protetoras, como glutatona, que são capazes de se conjugar com

substâncias tóxicas, inativando-as. Entretanto, quando os estoques orgânicos dessas substâncias são esgotados, a toxicidade é aumentada.

Um exemplo clássico de interação entre fármaco e alimento é a ingestão de alimentos contendo tiramina, tais como queijos, vinhos do tipo Chianti, pasta de fígado de galinha e arenque, que produzem crises hipertensivas em pacientes tratados com antidepressivos do tipo inibidor da MAO, como a tranilcipromina. A tiramina contida nos alimentos estimula a liberação de norepinefrina, que provavelmente resulta na elevação da pressão arterial. A liberação é também acelerada pelo próprio fármaco inibidor da MAO. A severidade dessas reações fármacos–nutrientes evocadas pelo IMAO tem limitado grandemente o uso clínico desses medicamentos.

Quadro 15-3. Influência de nutrientes na biotransformação de fármacos		
Fármacos	Nutrientes	Mecanismos
Inibidores da MAO	Queijos, leveduras, vinho, arenque, pasta de fígado	Crises hipertensivas causadas pela tiramina
Dissulfuram (antabuse)	Bebidas alcoólicas	Reações acetaldeídicas
Antiepilépticos	Folatos, vit. D	↑↑ de enzimas metabolizadoras
Agentes carcinogênicos	Indutores enzimáticos naturais	↑↑ o alcance com células-alvo

Outros aspectos mais recentemente estudados são os dos indutores de enzimas metabolizadoras hepáticas e gastrintestinais. Essas substâncias estão presentes em alimentos de origem vegetal ou são aditivos alimentares do tipo antioxidante. Os indutores naturais pertencem ao grupo das flavonas, indóis e rutina, os quais inibem ação carcinogênica de hidrocarbonetos policíclicos em animais. Uma explicação sugerida para essa ação inibitória seria que esses compostos exerceriam um efeito tipo barreira em relação ao alcance e a reação dos agentes carcinogênicos com as células-alvo. Mais recentemente, foi observado que fatores dietéticos podem modular a expressão de isoenzimas do CYP e como isso apresentam importante papel na patogênese de doenças como câncer, diabete e obesidade.

Por outro lado, vários tipos de fármacos podem atuar como antimetabólitos e antivitaminas. As antivitaminas mais comuns são as antagonistas de folato, metotrexato e pirimetamina.

EXCREÇÃO. Os ácidos fracos são rapidamente excretados após a ingestão de dietas alcalinas (leite).

Assim, p. ex., os barbitúricos (fenobarbital) tornam-se mais ionizáveis e menos reabsorvíveis com o aumento do pH urinário ocasionado pela ingestão de alimentos. O raciocínio ao contrário pode ser aplicado para as bases fracas, como anfetaminas, imipramina e morfina após a ingestão de dietas ácidas. Após a ingestão de dieta sem sal, pode ocorrer diminuição da reabsorção tubular renal de lítio pela falta de competição pelo transporte tubular com

íon sódio (Quadro 15-4).

Quadro 15-4. Influência de nutrientes na excreção de fármacos		
Fármacos	Nutrientes	Mecanismos
Bases fracas		
Anfetamina		
Imipramina	Dietas ácidas	↑ excreção renal
Morfina		
Ácidos fracos		
Barbitúricos	Dietas alcalinas	↑ ionização ↓ reabsorção tubular renal
Lítio	Dieta hipossódica	↓ reabsorção tubular renal

Os fármacos podem alterar a excreção de um nutriente por diversos mecanismos. Por exemplo, fármacos como a hidralazina, os purgativos e a isoniazida, aumentam a excreção de vitaminas.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A eficácia clínica e a toxicidade de medicamentos podem ser influenciadas pelas interações fármacos-alimentos (Quadro 15-5).

Quadro 15-5. Exemplos de manifestações clínicas que podem ser decorrentes das interações fármacos-nutrientes		
Fármaco	Nutrientes	Manifestação clínica
Colestiramina	Folato Vitamina B12	Anemia
Diuréticos (tiazídicos)	Potássio Sódio	Fraqueza muscular Hipotensão
Hidróxido de alumínio	Fosfato	Hipofosfatemia
Tetraciclinas	Cálcio	Pigmentação castanha dos dentes
Neomicina, metotrexato, etanol	Lipídeos	Esteatorreia

Normalmente, as informações sobre o assunto não são obtidas pelos clínicos, durante o tratamento dos pacientes, sendo que são necessários estudos clínicos acurados para entender essas relações.

Numerosas pesquisas enfatizam a variabilidade individual nas alterações provocadas pelas dietas humanas; algumas pessoas têm dramáticas alterações, outras têm poucas ou não apresentam resposta.

Aspectos igualmente importantes são as modificações dietéticas com finalidade de redução do peso corpóreo, as dietas vegetarianas, o uso de nutracêuticos, a hospitalização ou o regime pós-operatório. Caso essas dietas sejam utilizadas por período prolongado, podem resultar em alterações nos parâmetros farmacológicos de medicamentos e agentes tóxicos.

Portanto, é necessário o desenvolvimento de métodos de avaliação clínica para mensurar as diferenças individuais e populacionais a fim de estabelecer as influências das dietas sobre a biodisponibilidade de fármacos ou vice-versa.

A seguir, tópicos especiais das implicações clínicas são comentados.

Geriatría. As interações fármacos–nutrientes adquirem importância particular em pacientes geriátricos submetidos a tratamento medicamentoso por tempo prolongado, pela maior incidência de doenças crônicas.

Esse fato contribuiu para o elevado consumo de cerca de 30% dos medicamentos comercializados no mercado farmacêutico. O idoso em seu domicílio consome diariamente de 3 a 7 diferentes medicamentos e, hospitalizado, 10 ou mais tipos.

Além disso, a maioria dos tradicionais e novos medicamentos não foi desenvolvida ou especificamente avaliada em idosos. Na prática, não existe nenhum princípio fidedigno ou fórmula para converter doses de fármacos utilizados em adultos em doses que sejam eficazes e seguras em idosos.

As interações fármacos–nutrientes no idoso apresentam algumas peculiaridades que estão listadas abaixo:

- O uso por tempo prolongado de medicamentos pode acarretar déficits nutricionais.
- As doenças crônicas podem interferir no uso de fármacos e nutrientes.
- Alterações no estado nutricional de pacientes geriátricos podem alterar a biodisponibilidade dos fármacos.

O uso associado de vários medicamentos (polifarmácia) pode acarretar várias interações e efeitos adversos, os quais causam alterações no estado nutricional. Em última análise, essas peculiaridades podem determinar a magnitude das interações fármacos nutrientes nos idosos.

Portanto, uma avaliação criteriosa dos pacientes geriátricos se faz necessária na prescrição de associação múltipla de medicamentos, no tocante aos seus efeitos adversos e às suas interações medicamentosas e com os nutrientes (Quadro 15-6).

Quadro 15-6. Exemplos de interações fármacos–nutrientes e suas manifestações clínicas em pacientes geriátricos		
Fármacos	Nutrientes	Manifestação clínica
Analgésicos		
Ácido acetilsalicílico	Glicídeos Vitamina C	Acidose ↑ excreção renal
Anti-hipertensivos		
Captopril Propranolol	Sódio Potássio	Hiponatremia (confusão e irritabilidade) Hipercalcemia (fraqueza, arritmia)
Cumarina	Vitamina K	Hemorragia
Diuréticos		
Tiazídicos + amilorida Triantereno Furosemida	Sódio Potássio Cálcio	Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia (raramente tetania)
Purgativos		
Sene, cáscara sagrada Óleo mineral	Potássio Vitaminas A, D, K	Hipocalcemia (fraqueza, parestesias, náuseas etc.) Raquitismo
Repositores hidroeletrólíticos		
Cloreto de potássio	Vitamina B ₁₂	Anemia megaloblástica

Esses critérios se aplicam principalmente aos medicamentos usados rotineiramente nos hospitais e

ambulatorios, como purgativos, diuréticos, repositores de potássio, anti-hipertensivos, antiepiléticos, quimioterápicos, analgésicos e anti-inflamatórios

Nutrição parenteral. Uma solução típica para nutrição parenteral inclui carboidratos, aminoácidos, eletrólitos, vitaminas e oligoelementos. A adição de fármacos pode ocasionar significantes alterações nutricionais e farmacocinéticas.

Concluindo, os riscos de efeitos nutricionais adversos devem ser evitados nos enfoques terapêuticos de cada indivíduo pelos responsáveis da nutrição de pacientes sob tratamento medicamentoso. Nesse contexto, mais uma vez é oportuno lembrar a necessidade de pesquisa especificamente dirigida para o estudo das interações nutrientes e medicamentos mais prescritos em nosso meio. E, neste processo, os farmacologistas e os nutricionistas têm papel fundamental no sentido de conjugar os esforços de pesquisa e de divulgar amplamente os seus resultados.

BIBLIOGRAFIA

- AKAMINE, D.; FILHO, M.; PERES, C.M. Drug-nutrient interactions in elderly people **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v.10, p.304-310, 2007
- ATKINSON, A.J. Jr. Drug absorption and bioavailability. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p. 31-41.
- CABALLERO, B. Interacciones entre los componentes de la dieta. **Arch. Latinoamer. Nutr.**, v.3, p.656-684, 1988.
- CARR, C.J. Food and drug interactions. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.22, p.19-29, 1982.
- MURRAY, C. Altered CYP expression and function of dietary factors:potential roles in disease pathogenesis. **Curr. Drug Metabolism**, v.7, p.67-81, 2006.
- ROE, D.A. Diet-drug interactions and incompatibilities. In: HATHCOCK, J.N.; COON, J. (Eds.). **Nutrition and drug interactions**. New York: Academic Press, 1978, p.319-345.
- SANTOS, C.A., BOULLATA, J.I. An approach to evaluation drug-nutrient interactions. **Pharmacotherapy**, v.25, p.1789-1800, 2005.
- SINGH, B. N. Effects of food on clinical pharmacokinetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v.37, p.213-255, 1999.
- SOOD, A *et al.* Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. **Am. J. Med.**, v.121, p.207-211, 2008.

SEÇÃO 4

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

OUTROS MEDIADORES

Capítulo 16

Introdução ao Sistema Nervoso Autônomo - Neurotransmissão

Marcia Gallacci, Sandra Cordellini

INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão revistos inicialmente aspectos anatômicos, bioquímicos e fisiológicos do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica.

Anatomia e fisiologia do SNA. Tradicionalmente o sistema nervoso é dividido em sistema nervoso central (SNC), que compreende o cérebro e a medula espinhal, e o sistema nervoso periférico (SNP), que consiste de todos os neurônios aferentes (sensoriais) e eferentes (motores). A figura 16-1 mostra o arco do reflexo autonômico (ver legenda).

De modo geral, as fibras pré-ganglionares do SNA são mielinizadas, enquanto que as pós-ganglionares são destituídas de bainha de mielina.

Anatomicamente, o SNA é formado por duas divisões: simpática e parassimpática. Uma das diferenças entre essas duas divisões é a localização dos corpos celulares pré-ganglionares no sistema nervoso central.

Para atingir os gânglios autonômicos, as fibras pré-ganglionares do sistema simpático deixam a medula a partir das regiões torácica e lombar, enquanto que as fibras pré-ganglionares do parassimpático o fazem a partir dos nervos cranianos (III, VII, IX, X e XI) e da região sacral. As fibras pré-ganglionares simpáticas saem da medula espinhal com as raízes ventrais; ramificam-se nos nervos espinhais como troncos mielinizados e formam os gânglios da cadeia paravertebral simpática, que estão situadas em ambos os lados da medula espinhal.

As fibras pré-ganglionares podem fazer sinapse em outro gânglio adjacente ou ramificar-se e podem dirigir-se para cima ou para baixo da medula, a fim de fazer sinapse com gânglios pré-vertebrais a certa distância de seu sítio de emergência da medula. Algumas fibras simpáticas pré-ganglionares inervam diretamente as células cromafins da medula adrenal.

Esta glândula é considerada como um gânglio simpático modificado, visto que, embriologicamente, tem a

mesma origem das células ganglionares e tem como função reforçar a ação do sistema simpático. As fibras pré-ganglionares simpáticas fazem sinapse com várias fibras pós-ganglionares, permitindo assim uma distribuição difusa do simpático.

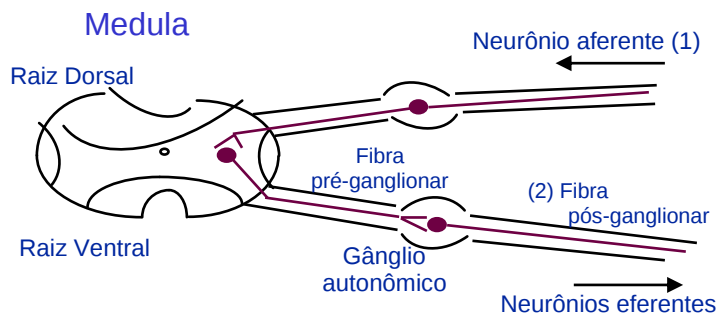


Fig. 16-1. Cada arco reflexo – no sistema somático e no sistema autonômico – consiste dos mesmos três componentes neuronais básicos:

(1) os neurônios sensoriais (aferentes), cujo corpo celular se situa nos gânglios pós-radulares (gânglios das raízes posteriores dos nervos raquidianos), estabelecem sinapses com os neurônios conectores nos cornos laterais da substância cinzenta da medula. No sistema autonômico, as fibras da célula conectora emergem da medula como fibras pré-ganglionares, as quais fazem sinapse nos gânglios autonômicos com os neurônios terminais (pós-ganglionares)

(2). As fibras pós-ganglionares que emergem dos gânglios autonômicos inervam finalmente os efetadores (p. ex.: musculatura lisa).

As fibras pós-ganglionares, provenientes dos gânglios simpáticos paravertebrais e pré-vertebrais, finalmente alcançam os tecidos efetores.

As fibras pré-ganglionares do sistema parassimpático, ao contrário, não fazem sinapses em gânglios próximos à medula espinhal. Os gânglios do parassimpático encontram-se próximos ou mesmo na intimidade do órgão dos órgãos inervados, as fibras pré-ganglionares influenciam apenas órgãos específicos, conferindo ao sistema parassimpático uma resposta mais localizada.

O sistema nervoso autônomo sofre influência de várias regiões do cérebro: córtex cerebral, hipocampo, tálamo, gânglios da base, cerebelo e formação reticular.

Cannon (1932) sugeriu que o sistema simpático e parassimpático desempenhava papel primordial na regulação do meio interno. Esse autor relacionou o sistema simpático com as reações de luta e fuga, e o sistema parassimpático com a digestão e o repouso sob condições normais, visando a conservação de energia. Dessa maneira, o sistema nervoso simpático é caracterizado como catabólico e o parassimpático como anabólico.

NEUROTRANSMISSÃO

O processo químico que possibilita a comunicação entre neurônios e entre estes e as células efectoras é denominado *neurotransmissão* (Fig-16-2).

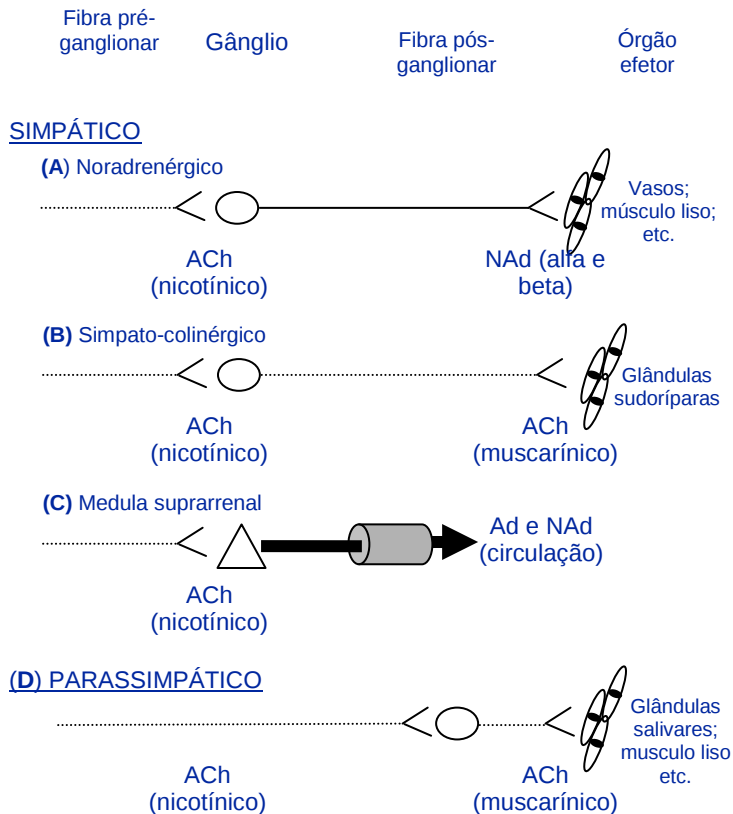


Fig. 16-2. Neurotransmissores do sistema nervoso autônomo. **(A)** Um nervo simpático pré-ganglionar

libera acetilcolina (ACh), a qual atua nos receptores nicotínicos dos gânglios. A maior parte dos nervos simpáticos pós-ganglionares libera noradrenalina (NAd) na junção neuroefetora (nervos noradrenérgicos). **(B)** Certo número de nervos simpáticos liberam ACh, que atua nos receptores muscarínicos na união neuroefetora (nervos simpáticos colinérgicos). **(C)** As células cromafins da medular suprarrenal são inervadas por fibras simpáticas pré-ganglionares que liberam ACh, atuando sobre receptores nicotínicos. As células cromafins liberam uma mistura de adrenalina (Ad) e (Nad) para a corrente circulatória. **(D)** No sistema parassimpático, a ACh é o neurotransmissor tanto na sinapse ganglionar (efeito nicotínico) como na união neuroefetora (ação muscarínica). _____ = fibras pré-ganglionares; - - - - = fibras pós-ganglionares.

As substâncias químicas envolvidas nesse processo são os *neurotransmissores*. Os princípios gerais da neurotransmissão química aplicam-se tanto ao SNC quanto ao SNP, contudo a relativa simplicidade anatômica e fisiológica deste último o transformou na base da maioria das importantes descobertas sobre a transmissão química.

A ação muscarínica e nicotínica da ACh e adrenérgica da Nad e Ad.

Subsensibilidade e supersensibilidade. *As terminações nervosas exercem influência sobre a atividade da célula efetora, modulando funções fisiológicas, bioquímicas e respostas a agentes farmacológicos. A destruição de neurônios eferentes e o bloqueio crônico de receptores pós-juncionais impõem maior sensibilidade a agentes químicos no órgão efector, sendo este processo denominado supersensibilidade. Por outro lado, um maior índice funcional das terminações nervosas determina uma diminuição na sensibilidade da célula efetora, o que é denominado subsensibilidade. Ambos os processos representam expressões opostas de um mesmo fenômeno básico.*

Os fenômenos de super e subsensibilidade ganham relevância principalmente após a interrupção abrupta de tratamentos crônicos, determinando respostas anômalas a fármacos, como, p. ex., a síndrome de abstinência e o efeito “rebote” a fármacos.

TRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

Síntese. *As etapas mais importantes da síntese de catecolaminas foram estabelecidas por Blaschko em 1939 e encontram-se ilustradas na Figura 16-3. A síntese é iniciada com os aminoácidos fenilalanina ou tirosina, provenientes da dieta. A fenilalanina pode sofrer a ação de uma hidroxilase plasmática dando origem à tirosina, que adentra a terminação nervosa simpática através de carregador específico. No citoplasma da célula nervosa ocorre a conversão da tirosina em diidroxi-fenilalanina (DOPA), através da ação da enzima tirosina hidroxilase que, ao contrário de outras enzimas envolvidas na síntese das catecolaminas, é bastante seletiva.*

Esta etapa da síntese é limitante na formação do mediador químico, pois sua velocidade é a menor nessa cadeia de transformações. A DOPA é rapidamente convertida a dopamina pela DOPA-descarboxilase, que se localiza no citoplasma, e requer fosfato de piridoxal como coenzima. Atuando sobre a α -metildopa, a DOPA-descarboxilase origina α -metil-dopamina, que, na sequência de reações, gera o falso mediador α -metil-noradrenalina.

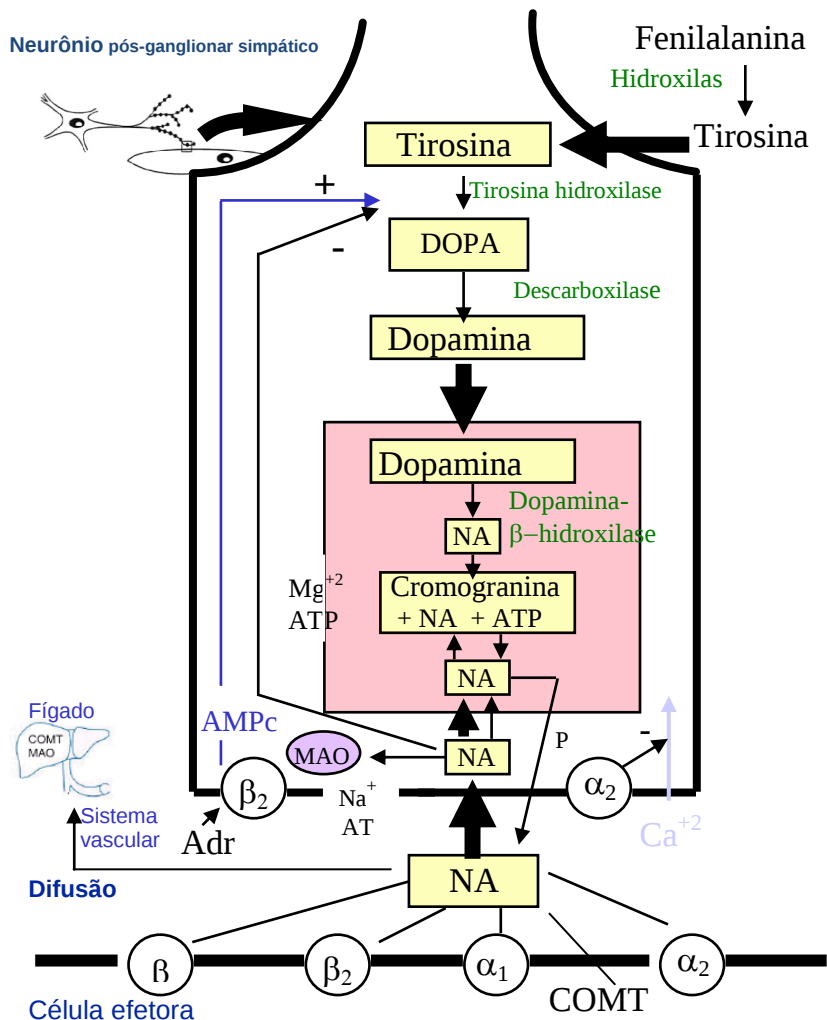


Fig. 16-3. Biossíntese, armazenamento, liberação de catecolaminas. A (-) tirosina é captada da circulação

pelos neurônios noradrenérgicos e pelas células cromafins da medular suprarrenal. Nas fibras noradrenérgicas a conversão de tirosina a L-DOPA e de L-DOPA a dopamina ocorre no axoplasma. A dopamina é captada pelas vesículas de armazenamento de NAd, onde finalmente ocorre a conversão a NAd. A conversão de NAd a adrenalina não se efetua nos axônios adrenérgicos, mas apenas nas células cromafins da medular suprarrenal que armazenam Ad.

O transporte ativo da dopamina para o interior dos grânulos é uma etapa essencial na síntese de noradrenalina. A dopamina se encontra armazenada em grânulos nas terminações nervosas dopaminérgicas do SNC e nas células cromafins do intestino

A conversão de dopamina em noradrenalina é catalisada pela enzima dopamina- β -hidroxilase (DBH), que contém Cu^{2+} como grupo prostético e requer ácido ascórbico como cofator. Ao contrário da noradrenalina, a DBH liberada não está sujeita à rápida degradação ou captação, de modo que sua concentração no plasma ou nos líquidos corpóreos pode ser utilizada como índice de atividade global do nervo simpático.

Uma vez formada, a noradrenalina vai para o citoplasma, e, nos tecidos que contém a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), é transformada em adrenalina, a qual é armazenada no interior de outras vesículas. Essa enzima requer como doador de radical metila a S-adenosilmetionina e é encontrada principalmente na medula da suprarrenal e em certas partes do cérebro, onde a adrenalina parece atuar como neurotransmissor.

Armazenamento. *O armazenamento das catecolaminas em vesículas assegura a regulação da liberação, diminui o metabolismo intraneuronal desses transmissores, bem como o extravasamento para fora da célula.*

Na terminação nervosa simpática pós-ganglionar, a noradrenalina encontra-se sob três formas em equilíbrio dinâmico: noradrenalina citoplasmática, que corresponde a uma pequena fração livre protegida da degradação pela monoaminoxidase (MAO). A pequena concentração de noradrenalina livre no citoplasma regula, por produto final, a síntese de noradrenalina; noradrenalina vesicular lábil, que corresponde à maior parte da noradrenalina liberada pelo potencial de ação, e a noradrenalina vesicular estável, que se constitui num complexo de cerca de quatro moléculas de ATP por molécula de noradrenalina em presença de magnésio. Este complexo está ligado a uma proteína granular solúvel, a cromogranina, constituindo uma reserva estável.

O equilíbrio, normalmente, está predominantemente deslocado para a noradrenalina vesicular estável.

Liberação do neurotransmissor. *A liberação de noradrenalina das terminações nervosas, evocada pelo potencial de ação, faz-se através de processo exocitótico. Nesse processo a membrana granular funde-se com a face interna da membrana do axônio, promovendo a abertura de um poro e subsequente liberação do conteúdo granular para o espaço sináptico. Para o acoplamento grânulo-membrana, é essencial a presença do íon cálcio e de outros processos, como a fosforilação proteica. Simultaneamente à noradrenalina, são liberados ATP e cromogranina, na mesma relação em que esses componentes se encontram no grânulo, além da dopamina β -hidroxilase.*

Em atividade orgânica normal, pequena quantidade de noradrenalina citoplasmática é liberada continuamente na circulação para manter a atividade tônica simpática.

A noradrenalina pode inibir sua própria liberação através da estimulação de receptores α_2 -adrenérgicos. Coerentemente, o bloqueio de receptores α_2 com antagonistas específicos acarreta incremento da liberação de A

liberação de noradrenalina também pode ser facilitada pela ativação de receptores β_2 -adrenérgicos. Esse mecanismo tem lugar particularmente quando há aumento de adrenalina circulante.

Captação neuronal e extraneuronal. As catecolaminas, liberadas ou exógenas, sofrem processo de captação pela própria terminação nervosa (captação neuronal) ou pelo tecido efetor (captação extraneuronal). Esses processos apresentam diferentes propriedades cinéticas, bem como especificidades distintas de substrato e inibidor. De modo geral, em tecidos densamente innervados, a captação neuronal prevalece sobre a extraneuronal. Esses processos representam os sítios de perda mais importantes para o neurotransmissor liberado e regulam, na biofase, a concentração eficaz de neurotransmissor no sítio receptor.

A captação neuronal se dá contra gradiente de concentração de 40, é dependente de Na^+ e ATP e apresenta estereoespecificidade para o isômero levógiro. Embora a noradrenalina captada possa ser acumulada nos sítios de depósito, a maior parte desta é preferencialmente metabolizada pela MAO. A cocaína, a guanetidina e os outros fármacos são inibidores do processo de captação neuronal (Quadro 16-1).

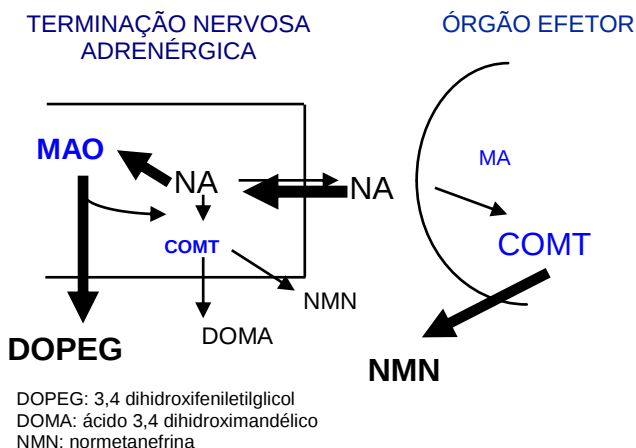


Fig. 16-4. Representação esquemática dos caminhos metabólicos da noradrenalina (NA) ao nível neuronal e extraneuronal.

A captação por estruturas extraneuronais como o músculo liso, músculo cardíaco, elastina e colágeno também é um processo saturável, porém exige concentrações de noradrenalina exógena 100 vezes maiores que aquelas suficientes para saturar a captação neuronal. Uma vez dentro da célula, a noradrenalina sofre, preferencialmente, a ação da enzima catecol-O-metil transferase (COMT).

Metabolismo. As duas principais enzimas envolvidas na biotransformação das catecolaminas são a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT).

A MAO catalisa a desaminação das catecolaminas e de um amplo número de aminas, formando aldeídos correspondentes e usando o FAD (flavina adenina-dinucleotídeo) como grupo prostético. Os aldeídos formados são rapidamente metabolizados na periferia pela aldeído desidrogenase em ácidos carboxílicos correspondentes. No caso da noradrenalina esse metabolismo leva à formação de ácido diidroxi mandélico (DOMA). A MAO ocorre sob duas formas, a MAO-A e a MAO-B.

Quadro 16-1. Aminas simpatomiméticas: relação de fármacos segundo sua afinidade por captação neuronal, em comparação com noradrenalina (Nad = 1,0)*	
Fármacos	Potência relativa
Metaraminol	3,54
Dopamina	1,60
(±)-Metildopamina, dexanfetamina, (-)- Metilnoradrenalina	1,50
Tiramina	0,60
Adrenalina	0,30
Feniletilamina	0,20
Efedrina	0,10
(-□)- Anfetamina	0,07
Isoprenalina	0,01

*A Nad produz 50% de inibição da captação na concentração de 0,07 µM.

Inibidores da MAO. Diferentes grupos de substâncias demonstram capacidade de inibir a MAO; tais substâncias têm sido utilizadas com propósitos terapêuticos (ver Capítulos, 25 e 28). A inibição da MAO resulta em aumento do conteúdo de catecolaminas e serotonina no cérebro e nos tecidos periféricos.

Os efeitos anti-hipertensivos, aparentemente contraditórios, relacionados aos inibidores da MAO são devidos ao acúmulo de compostos secundários, gerados durante a síntese de catecolaminas (p. ex., sinefrina e octopamina), que apresentam menor atividade adrenérgica em relação à noradrenalina. Esses compostos são liberados como falsos neurotransmissores, promovendo menor ativação do sistema cardiovascular.

Crises hipertensivas podem ser desencadeadas em pacientes tratados com inibidores da MAO, após a ingestão de determinados alimentos ricos em tiramina (certos queijos e vinhos) (ver Capítulo 15).

A COMT catalisa a transferência de um grupo metila da S-adenosil-metionina à hidroxila de posição meta (3) das catecolaminas ou catecóis, e requer Mg^{2+} ou outro cátion bivalente para sua atividade. Produto desaminado, como o DOMA, produzidos pela ação da MAO, também são substratos para a COMT. A O-metilação da

noradrenalina dá origem à normetanefrina (NMN).

A COMT é uma enzima citoplasmática, que se encontra amplamente distribuída nos órgãos inervados pelo sistema simpático. Sua atividade é muito alta no fígado e nos rins, onde é encontrada a maior atividade de O-metilação de fármacos em nível sistêmico. Os metabólitos metilados da noradrenalina e adrenalina (normetanefrina e metanefrina) têm efeito adrenérgico no órgão efetor e são inibidores da captação de noradrenalina.

Inibidores da COMT. Os inibidores da COMT mais conhecidos são catecóis, pirogalol, quercetina, rutina e tropolonas. Um novo grupo de compostos inibidores não competitivos da COMT são o ácido 3-hidroxi 4, 5-dimetoxibenzoico e o ácido 3, 5-diidroxi, 4-metoxibenzoico (U-0521). Esses compostos são muito efetivos in vivo e in vitro e não apresentam efeitos tóxicos.

Os produtos metabólicos das catecolaminas são o resultado da ação conjunta de ambas as enzimas, MAO e COMT. A natureza do metabólito depende da origem neuronal ou extraneuronal dessas enzimas.

Quando a MAO atua sobre a NMN, ou quando o DOMA sofre ação da COMT, o produto formado consiste em ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanilmandélico, VMA), que é o principal metabólito final da adrenalina e noradrenalina.

Pequena parcela de noradrenalina e adrenalina aparece inalterada na urina, entretanto a maior porção é metabolizada e os produtos do metabolismo excretados. As catecolaminas e seus metabólitos também aparecem na urina como conjugados.

Dosagens de adrenalina, noradrenalina e seus metabólitos na urina constituem valiosos auxílios diagnósticos, particularmente na detecção de tumores que sintetizam e secretam essas catecolaminas (p. ex. feocromocitoma).

Classificação dos receptores adrenérgicos

Os α -adrenoceptores têm alta sensibilidade à adrenalina e noradrenalina e são praticamente insensíveis ao isoproterenol, enquanto que os β -adrenoceptores têm alta sensibilidade ao isoproterenol e são mais sensíveis à adrenalina que à noradrenalina.

Os antagonistas que bloqueiam os efeitos das catecolaminas permitiram diferenciar não somente os receptores α e β , mas também definir os subtipos desses receptores. Por exemplo, Lands e colaboradores (1967) demonstraram que os receptores β -adrenérgicos não são homogêneos, podendo ser subclassificados em β_1 (p. ex. miocárdio) e β_2 (músculo liso e outros tecidos). A adrenalina e a noradrenalina são equipotentes em receptores β_1 , enquanto que a adrenalina é 10 a 50 vezes mais potente do que a noradrenalina nos receptores β_2 . Atualmente é reconhecido um terceiro subtipo de receptor β -adrenérgico (β_3). Esses receptores são dez vezes mais sensíveis à noradrenalina do que à adrenalina, e são relativamente resistentes ao bloqueio por antagonistas clássicos de receptores β_1 e β_2 (p. ex. propranolol). Assim sendo, os receptores β_3 poderiam mediar respostas a catecolaminas em sítios com características farmacológicas “atípicas” (p. ex. tecido adiposo e sistema cardiovascular). Os receptores β_3 foram

caracterizados no tecido adiposo de roedores e humanos. Exercem papel importante no controle da lipólise, do gasto energético e da termogênese em resposta à estimulação simpática, podendo ser úteis no tratamento da obesidade.

Os receptores β_3 estão também presentes no miocárdio, onde podem antagonizar os efeitos da estimulação sobre receptores β_1 e β_2 . Todavia, diferentemente dos receptores β_1 , os β_3 não sofrem dessensibilização (“down-regulation”) após estimulação em longo prazo. Os receptores β_3 são também encontrados no endotélio e na musculatura lisa vascular, onde medeiam a vasodilatação, através de mecanismos distintos: produção de óxido nítrico e aumento dos níveis de AMP cíclico, respectivamente..

A existência de um quarto subtipo de adrenoceptor- β foi recentemente revelada no tecido adiposo e cardíaco, com base nas respostas atípicas de agonistas β_3 específicos. Tais receptores têm sido denominados de adrenoceptores β_4 . A significância biológica de tais receptores permanecem sob investigação.

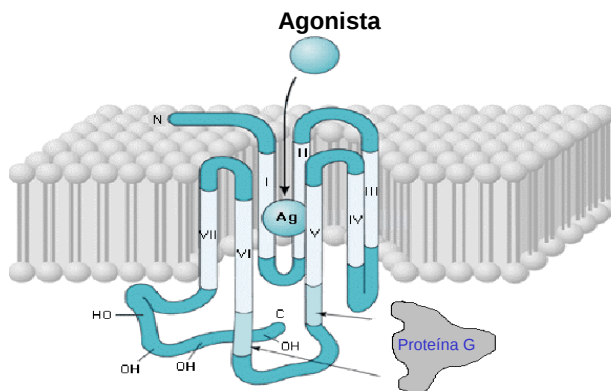


Fig. 16-5. Receptor adrenérgico de membrana (estrutura proteica 7 α -hélices transmembrana).

Os α -adrenoceptores também foram subclassificados em α_1 e α_2 . Essa distinção inicial foi baseada em considerações anatômicas e funcionais. Observou-se que a noradrenalina era capaz de inibir sua própria liberação atuando sobre a terminação nervosa. Ainda, na presença de certos antagonistas- α , a quantidade de noradrenalina liberada aumentava consideravelmente, indicando que este efeito de retroalimentação negativa é mediado por receptor farmacologicamente distinto do receptor α pós-sináptico clássico. Os receptores α pré-sinápticos foram designados α_2 e os pós-sinápticos α_1 (Langer,

1997).

Atualmente se reconhece a existência de receptores α_2 pós-sinápticos em vários tecidos, p. ex., no cérebro, a estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos está associada à redução do fluxo simpático e parece ser responsável pelos efeitos anti-hipertensivos de fármacos como a clonidina. Desta forma, o conceito anatômico de receptores α_2 pré-sinápticos e α_1 pós-sinápticos foi abandonado em favor de uma classificação farmacológica e funcional.

Técnicas de clonagem revelaram a existência de três adrenoceptores α_1 farmacologicamente definidos (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D}) com diferentes distribuições teciduais (Bylund et al., 1994). Contudo, as propriedades funcionais dos diferentes subtipos de receptores α_1 não foram ainda elucidadas. Existem também três subtipos de adrenoceptores α_2 clonados (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}). Esses receptores parecem estar distribuídos em diferentes regiões do cérebro, e é provável que pelo menos o subtipo α_{2A} atue como autorreceptor pré-sináptico. Todos os três tipos de receptores α_2 também são encontrados em neurônios pós-ganglionares simpáticos, onde atuam como autorreceptores.

Os receptores adrenérgicos pertencem à categoria de receptores de membrana, são estruturas proteicas com 7 α -hélices transmembranas (Fig. 16-5). O mecanismo de transdução de todos os receptores adrenérgicos parece resultar de efeitos mediados por proteínas G (excitatórias ou inibitórias) na geração de segundos mensageiros ou ativação de canais iônicos (Quadro 16-2) (ver Capítulo 1).

Quadro 16-2. Receptores adrenérgicos e seus sistemas de transdução		
Receptor adrenérgico	Proteína G	Mecanismos moleculares
β_1	G_s	↑ adenilil ciclase ↑ canais de Ca^{+2} tipo L
β_2	G_s	↑ adenilil ciclase
β_3	G_s	↑ adenilil ciclase
α_1	G_q $G_q G_q$, G_i/G_o G_q	↑ fosfolipase C ↑ fosfolipase D ↑ fosfolipase A_2 ? ↑ canais de Ca^{+2}
α_2	G_i 1, 2, ou 3 G_i (subunidades $\beta\gamma$) G_o ?	↑ adenilil ciclase ↑ K^+ ↑ canais de Ca^{+2} (tipos L e N) ↑ fosfolipase C e fosfolipase A

TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

Síntese. A acetilcolina é sintetizada no citoplasma do neurônio a partir da colina e da acetil-coenzima A, sob a ação catalítica da colina-acetil-transferase. A colina- acetiltransferase é uma enzima de localização fundamentalmente citoplasmática. A concentração plasmática de colina é cerca de 1 $\mu\text{g/mL}$ e, portanto, sua disponibilidade não é fator limitante para síntese de acetilcolina. A fonte primordial de colina é a síntese hepática, embora uma pequena quantidade possa ser obtida a partir da dieta. Há ainda um sistema de transporte de colina, de baixa afinidade, que se encontra presente na membrana da maioria das células e está envolvido no processo da síntese de fosfolípidos. Além disso, a colina derivada da hidrólise da acetilcolina liberada também é recaptada pela terminação nervosa para ser reutilizada no processo de síntese.

O transporte de colina para o interior da terminação nervosa colinérgica é a etapa limitante do processo de síntese de acetilcolina, e os únicos fármacos importantes que inibem a síntese de acetilcolina o fazem através do bloqueio desta etapa.

Inibidores do transporte de colina. Os hemicolinios são inibidores competitivos do transporte de colina, tanto in vivo quanto in vitro. Ao promoverem o bloqueio do transporte de colina, esses compostos promovem a inibição da síntese de acetilcolina. Consequentemente ocorre redução da transmissão colinérgica e os depósitos de acetilcolina são depletados tão mais rapidamente quanto maior a frequência de estimulação do nervo. Outros inibidores do transporte de colina, como a mono e trietilcolina podem ser transportados para o interior da terminação nervosa, serem incorporados na via de síntese, dando origem a falsos mediadores menos ativos que a acetilcolina.

Inibidores da colina acetiltransferase. Alguns compostos, como p. ex., a cloracetilcolina, o brometo de bromoacetiltrimetil-amônio, as esterilpiridinas e a 4-(1-naftilvinil)-piridina (4-NVP), inibem a enzima colina acetiltransferase in vitro. Entretanto, até o momento, não se tem conhecimento de substâncias que exerçam esta inibição de forma eficiente in vivo.

Armazenamento. A acetilcolina sintetizada no axoplasma se acumula em vesículas através de um mecanismo de transporte ativo, que pode ser inibido pelo vesamicol. Além de moléculas de acetilcolina, as vesículas contêm ATP e uma proteína ácida, solúvel, com peso molecular de 10.000, denominada vesiculina. Uma fração livre de acetilcolina se situa no axoplasma e pode ser degradada por esterases solúveis ou associada à face externa das vesículas.

Liberação de acetilcolina. Na ausência de estímulo nervoso, pequenas quantidades de acetilcolina (“quanta”) são continuamente liberadas. Cada quantum de acetilcolina liberado provoca uma despolarização da membrana pós-sináptica denominada potencial pós-sináptico em miniatura, que é demasiadamente pequeno para desencadear um potencial de ação pós-sináptico propagável na membrana da célula pós-juncional.

Um quantum de acetilcolina liberado corresponde ao conteúdo de uma vesícula. Quando um impulso nervoso se propaga pelo axônio, a despolarização da membrana promove a abertura de canais de Ca^{2+} -voltagem-dependente, com consequente aumento dos níveis intracelulares deste íon, e ativação da liberação de acetilcolina,

através de um mecanismo de exocitose.

Entretanto, as evidências de que a quantidade de acetilcolina liberada em repouso exceda em várias vezes (50 a 100 vezes) a esperada da liberação quântica, sugere a existência de um mecanismo de liberação não quântico citoplasmático. A importância fisiológica desta liberação ainda não é conhecida.

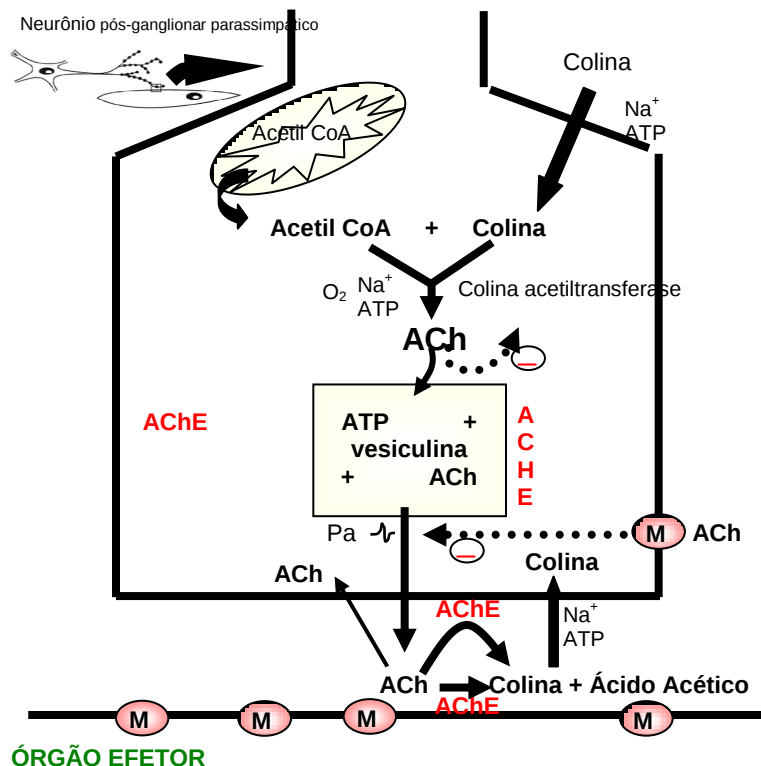


Fig. 16-6. Síntese, armazenamento, liberação e metabolismo da ACh (ver texto).

Fármacos que afetam a liberação de acetilcolina. A ***β*-bungarotoxina**, veneno da cobra *Bungarus multicinctus*, produz acentuado efeito tóxico sobre o axônio colinérgico e outros axônios de natureza diversa.

A ***α*-latrotoxina**, extraída do veneno das aranhas do gênero *Latrodectus*, das quais faz parte a viúva-negra,

interfere primordialmente com a estocagem de mediador. Essas toxinas se ligam a proteínas da membrana da terminação nervosa, promovendo uma exocitose maciça.

Agentes que inibem a entrada de cálcio, como p. ex. alguns antibióticos aminoglicosídeos e o magnésio, promovem a inibição da liberação exocitótica de acetilcolina.

*A **toxina botulínica** (do micro-organismo Clostridium botulinum) liga-se a um receptor, ainda não identificado, da membrana da terminação nervosa colinérgica e, através de endocitose, é transportada para o citosol. Neste local é ativada e hidrolisa proteínas presentes tanto na membrana da terminação nervosa quanto nas vesículas, inibindo o processo de exocitose.*

A intoxicação botulínica provoca bloqueio progressivo da transmissão parassimpática, ganglionar e neuromuscular. O tratamento com antitoxina só é eficaz quando administrado antes do aparecimento dos sintomas, visto que quando a toxina está ligada sua ação não pode ser revertida.

*A **toxina tetânica** apresenta mecanismo de ação semelhante à toxina botulínica, embora atue primordialmente no sistema nervoso central.*

Modulação pré-sináptica da liberação. *Nas terminações nervosas pós-sinápticas do parassimpático a liberação de acetilcolina sofre autoinibição, mediada por receptores muscarínicos do subtipo M₂.*

Mediadores adrenérgicos, como a noradrenalina, também inibem a liberação de acetilcolina. Este efeito é mediado por receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos semelhantes àqueles que promovem a autoinibição da liberação de noradrenalina no sistema nervoso simpático. A morfina e outros opioides relacionados reduzem a liberação de acetilcolina das terminações nervosas do plexo intestinal de Auerbach.

Metabolismo. *As colinesterases são um grupo de enzimas que possuem em comum a propriedade de hidrolisar ligações do tipo éster, diferenciando-se entre si quanto à especificidade por substratos. Essas enzimas são classificadas em acetilcolinesterase (AChE, ou colinesterase verdadeira) e pseudocolinesterases (ou colinesterases inespecíficas). Ambas as enzimas catalisam a hidrólise de acetilcolina.*

A AChE é a principal responsável pelo término da ação da acetilcolina nas sinapses colinérgicas, uma vez que não existe um sistema de captação específico para este neurotransmissor, como os que ocorrem nos nervos simpáticos para a noradrenalina.

As pseudocolinesterases são encontradas no plasma, no intestino e, em menor quantidade, em vários outros tecidos. A função dessas enzimas não é conhecida, porém há a sugestão de que, no intestino, participem da regulação da atividade da acetilcolina no controle dos movimentos rítmicos e da tonicidade.

Numerosos fármacos de diversas estruturas químicas denominados de anticolinesterásicos (Anti-ChE) inibem primariamente as colinesterases, resultando em acúmulo da acetilcolina endógena (ver Capítulo 18).

Classificação dos receptores colinérgicos

Historicamente, os receptores para a acetilcolina foram definidos por Dale (1914) como muscarínicos – aqueles estimulados pela muscarina e bloqueados pela atropina – e nicotínicos – aqueles estimulados pela nicotina e bloqueados pela d-tubocurarina.

Os receptores muscarínicos pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G. As

respostas aos agonistas muscarínicos são lentas, podendo ser excitatórias ou inibitórias, e não estão necessariamente associadas a alterações da permeabilidade iônica. Contrariamente, os receptores nicotínicos são receptores associados a canais iônicos, e suas ativações causam um rápido aumento na permeabilidade ao Na^+ K^+ e ao Ca^{2+} , despolarização e excitação (Quadro 16-3).

Quadro 16-3. Receptores colinérgicos e seus sistemas de transdução		
Receptor	Respostas	Mecanismo molecular
Nicotínico		
Músculo esquelético	Despolarização/contração	Abertura de canais catiônicos
Neuronal periférico	Despolarização	Abertura de canais catiônicos
Neuronal central	Controle pré-juncional da liberação de neurotransmissor	
Muscarínico		
M_1		
Gânglios	Despolarização	↑ Fosfolipase C; formação de IP_3 e DAG e □ ↑ Ca^{2+} citosólico
Central	Resposta indefinida	
M_2	Hiperpolarização e redução da despolarização espontânea	Ativação de canais de K^+ ; ↓ adenilil ciclase, ↓ a canais de Ca^{2+} (tipo L)
M_3		
Músculo liso	Contração	Semelhante ao M_1
Endotélio	Vasodilatação	↑ Adenilil ciclase; ↑ NO
Glândulas secretórias	↑ secreção	Semelhante ao M_1
M_4	—	Semelhante ao M_2
M_5	SNC	Semelhante ao M_1

IP_3 =Trifosfato de inositol. DAG = Diacilglicerol, NO = Óxido nítrico, SNC = Sistema nervoso central.

Subtipos de receptores muscarínicos. Cinco subtipos de receptores muscarínicos foram identificados por clonagem molecular. Estas variantes apresentam diferentes localizações e especificidades químicas e foram designadas de M_1 a M_5 . Os receptores M_1 são encontrados nos gânglios, células parietais e em algumas glândulas exócrinas; os receptores M_2 predominam no miocárdio e também são encontrados no músculo liso; e os receptores M_3 e M_4 estão localizados no músculo liso e nas glândulas exócrinas. Todos os cinco subtipos de receptores muscarínicos são encontrados no sistema nervoso central.

Os subtipos de receptores muscarínicos M_1 , M_3 e M_5 ativam a proteína G_q , que é responsável por estimular a atividade da fosfolipase C, determinando a hidrólise dos polifosfatos de fosfatidilinositol da membrana plasmática para formar polifosfatos de inositol. Outra via para a mediação das respostas aos agonistas muscarínicos é evocada pela ativação de receptores M_2 e M_4 . Esses receptores interagem com grupos de proteínas G distintos (em particular G_i e G_o), promovendo inibição da adenilil ciclase e ativação de canais de K^+ operados por receptores, p. ex. no coração, e supressão da atividade de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes em certos tipos de células.

Subtipos de receptores nicotínicos. Com base na ação distinta de certos agonistas e antagonistas, tornou-se evidente que os receptores nicotínicos do músculo esquelético e dos gânglios não são idênticos. Posteriormente, técnicas de clonagem molecular revelaram uma heterogeneidade ainda maior dos receptores nicotínicos. Por exemplo, o receptor nicotínico do músculo esquelético é um complexo pentamérico constituído de 4 subunidades distintas. Nos gânglios, sistema nervoso central e adrenal, os receptores nicotínicos existem como pentâmeros constituídos de duas das subunidades α e β (ver Capítulo, 19, 20).

COTRANSMISSÃO

A liberação de mais de um transmissor ou modulador pelos neurônios, cada um interagindo com receptores específicos, provavelmente é a regra e não exceção. A noradrenalina e o ATP, quando liberados conjuntamente de certas terminações nervosas adrenérgicas (vasos e canal deferente), provocam excitação. No entanto a resposta ao ATP é rápida e aquela da noradrenalina é mais lenta. A simpatectomia e a depleção de neurônios adrenérgicos, induzida pela reserpina, eliminam ambas as fases da resposta, o que é consistente com a estocagem de ambas as substâncias na mesma terminação nervosa.

A família de neuropeptídeos Y (p. ex., NPY) está amplamente distribuída no sistema nervoso central e periférico. O NPY é encontrado na terminação nervosa simpática e está envolvido na manutenção do tono vascular. A noradrenalina e o NPY são coliberados, embora a estimulação em baixa frequência favoreça a liberação de noradrenalina. O NPY apresenta uma ação vasoconstritora potente e prolongada, principalmente nos vasos de pequeno calibre. Assim como a noradrenalina, a família de neuropeptídeos Y tem sua ação mediada pela proteína G.

A existência da cotransmissão no sistema nervoso autônomo também é evidenciada pela frequente associação de acetilcolina e peptídeo vasoativo intestinal (VIP) em fibras do parassimpático que inervam o músculo

liso e as glândulas exócrinas e em neurônios simpato-colinérgicos das glândulas sudoríparas.

Transmissão adrenérgica não colinérgica

Na década de 60, Burnstock e colaboradores sugeriram a existência de nervos que liberam nucleotídeos de purina (ATP) denominados de “purinérgicos”.

A **adenosina** é produzida a partir do ATP liberado e sua ação é, primariamente, inibitória sobre a liberação do transmissor. Tais nervos “purinérgicos” foram demonstrados principalmente no trato gastrointestinal onde desempenham papel de grande significado fisiológico.

Existem evidências histológicas de que outros órgãos recebam inervação purinérgica, como o pulmão (relaxamento do músculo liso bronquial), bexiga (contração), leitos vasculares (vasodilatação). Ainda, no músculo liso vascular, a estimulação sensorial produz vasodilatação mediada pela liberação de ATP.

Modulação da resposta vascular por fatores derivados do endotélio

Em 1980, Furchgott e Zawadski demonstraram que o relaxamento induzido pela acetilcolina dependia da integridade funcional da célula endotelial, que liberava um fator de relaxamento diferente da prostaciclina. Posteriormente, a literatura mostrou que outros agentes químicos ou físicos (tensão de cisalhamento) poderiam estimular a liberação de fatores humorais da célula endotelial que seriam responsáveis pelo relaxamento do músculo liso vascular.

Hoje é consenso que as células endoteliais contribuem na modulação local do tono do músculo liso vascular, respondendo a numerosos estímulos através da produção e liberação de fatores de contração (EDCFs) e fatores de relaxamento (EDRFs):

- EDCFs: endotelina-1 (ET-1), tromboxano A_2 (TXA₂), prostaglandina H_2 (PGH₂) e ânions superóxido.
- EDRFs: prostaciclina (PGI₂), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e óxido nítrico (NO).

Em condições normais, ocorre um predomínio na liberação de EDRFs pelo estímulo de neurotransmissores, hormônios, substâncias derivadas de plaquetas e do sistema de coagulação, EDCFs e pela tensão de cisalhamento oferecida pelo fluxo sanguíneo, sendo o NO o mediador primário da vasodilatação endotélio-dependente.

O NO gerado pela NOS constitutiva é responsável por uma variedade de ações biológicas, que incluem o relaxamento endotélio-dependente e inibição da agregação plaquetária. O NO produzido em grandes quantidades pela isoforma induzível tem um papel importante na defesa imunológica, na patogenia do choque endotoxêmico e resposta inflamatória.

A membrana da célula endotelial possui uma série de receptores para substâncias endógenas. Esses receptores são capazes de estimular a síntese de NO por diferentes mecanismos de transdução. Essas substâncias podem ser hormônios circulantes (catecolaminas, arginina-vasopressina), autacoides (histamina, bradicinina, substância P), substâncias liberadas por plaquetas (serotonina, adenosina difosfato – ADP) ou formadas durante

coagulação sanguínea (trombina). Agonistas exógenos também podem estimular os receptores de membrana e induzir síntese e liberação de NO. Além disso, a liberação de NO pode não ser um evento isolado, mas associado à liberação simultânea de EDHF e/ou prostaciclina (ver Capítulo 22).

Evidências da literatura mostram, cada vez mais, que uma disfunção no sistema-NO pode contribuir para um grande número de patologias, tais como a hipertensão, a aterosclerose, o diabetes, e desordens de vasoespasticidade (ver, Cordellini, 2001).

Respostas dos órgãos efetores à estimulação autonômica

De modo geral, a resposta aos estímulos simpáticos e parassimpáticos são antagônicas na maioria dos órgãos, e o nível de atividade em um dado momento é o reflexo da integração da influência dos dois componentes.

Por exemplo, um antagonismo fisiológico entre os dois sistemas é observado no controle da frequência cardíaca, onde o estímulo do simpático aumenta e do parassimpático diminui. Já, nos órgãos sexuais masculinos, as ações desses sistemas são complementares (ereção, estímulo parassimpático e ejaculação, estímulo simpático).

Os efeitos dos estímulos simpáticos e parassimpáticos em várias estruturas são apresentados no Quadro 16-4.

Quadro 16-4. Respostas autonômicas			
Órgão efector	Receptor	Resposta simpática	Resposta parassimpática *
Olhos			
Musculatura radial, íris	α_1	Contração (midríase) ++	
Musculatura circular		–	Contração (miose) +++
Coração			
Nódulo AS	β_1, β_2	↑ frequência cardíaca ++	↓ frequência cardíaca +++
Átrio	β_1, β_2	↑ contratilidade, velocidade de condução ++	↓ contratilidade ++ ↓ velocidade de condução, bloqueio

			AV+++
Ventrículos	β_1, β_2	$\uparrow$ contratilidade, velocidade de condução, automatismo +++	$\downarrow$ contratilidade (discreta)
Arteríolas			
Pele e mucosas	α_1, α_2	Contração +++	Dilatação
Músculo esquelético	$\alpha; \beta_2$	Contração ++; dilatação ++ (autorregulação metabólica)	Dilatação +
Cerebrais	α_1	Contração (discreta)	Dilatação
Renais	$\alpha_1, \alpha_2;$ β_1, β_2	Contração +++; dilatação +	–
Veias (sistêmicas)	$\alpha_1, \alpha_2;$ β_2	Contração ++; dilatação ++	–
Pulmões			
Músculos bronquiolar e traqueal	β_2	Relaxamento +	Contração ++
Intestino			
Motilidade e tono	$\alpha_1, \alpha;$ β_1, β_2	Diminuição +	Aumento +++
Rins (secreção de renina)	$\alpha_1; \beta_1$	Diminuição +; aumento ++	–
Bexiga urinária			
Esfíncter e trígono	α_1	Contração ++	Relaxamento ++
Útero	$\alpha_1; \beta_2$	Gravídico: contração (α_1); relaxamento (β_2) Não gravídico: relaxamento (β_2)	Variável (dependente do ciclo menstrual)

Órgãos sexuais masculinos	α_1	Ejaculação ++	Ereção +++
Pele			
Músculo piloerector	α_1	Contração ++	—
Medula da adrenal	—	Secreção de adrenalina ++ e noradrenalina	
Músculo esquelético	β_2	↑ contração; glicogenólise	—
Fígado	$\alpha_1; \beta_2$	Glicogenólise e gliconeogênese +++	—
Pâncreas (células β)	$\alpha_2; \beta_2$	↓ secreção +++; ↑ secreção +	—
Tecido adiposo	$\alpha_2; \beta_1, \beta_2, \beta_3$	Lipólise +++ (termogênese); ↓ lipólise	—
Glândulas salivares	$\alpha_1; \beta$	Secreção de água e K^+ +; secreção amilácea +	Secreção de água e K^+ +++
Hipófise posterior	β_1	Secreção de hormônio antidiurético	—

*As respostas ao estímulo do sistema nervoso parassimpático junto aos órgãos efetores são mediadas por diferentes subtipos de receptores muscarínicos.

O sistema nervoso simpático e a medula adrenal não são essenciais para a vida em um ambiente controlado.

Em situações de estresse, entretanto, a falta das funções simpato-adrenal torna-se evidente. a temperatura corpórea não pode ser regulada frente a variações da temperatura ambiente; a concentração de glicose sanguínea não se eleva em resposta a uma necessidade urgente; respostas vasculares compensatórias à hemorragia, falta de oxigênio, excitação e exercício estão ausentes.

A resistência à fadiga é diminuída; os componentes simpáticos de reações instintivas ao meio externo são perdidas; e outras sérias deficiências nos mecanismos de proteção do organismo podem ser observadas.

BIBLIOGRAFIA

- CORDELLINI, S. Função endotelial e o controle do tônus vascular. In: MAFFEI, F.H.A.; LASTÓRIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H. (Eds.). **A. Doenças vasculares periféricas**. São Paulo: Medsi, v.1, 2001, p.203-216.
- FURCHGOTT, R.; ZAWADZKI J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, p.373-376, 1980.
- GRANNEMAN, J.G.; LAHNERS, K.N.; CHAUDHRY, A. Characterization of the human β_3 -adrenergic receptor gene. **Mol. Pharmacol.**, v.44, p.264-270, 1993.
- GRANNEMAN, J.G. The putative β_4 -adrenergic receptor is a novel state of the β_1 -adrenergic receptor. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v.43, p.E199-202, 2001.
- KARLIN, A.; AKABAS, M.H. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. **Neuron**, v.15, p.1231-1244, 1995.
- LANDS, A. M.; ARNOLD, A.; McAULIFF, J. P.; LUDUENA, F.P.; BROWN, T. G. Differentiation of receptor system activated by sympathomimetic amines. **Nature**, v.21, p.597-598, 1967.
- LANGER, S.Z. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 18, p.95-99, 1997.
- LINDSTRON, J.M. The structures of neuronal nicotinic receptors. In: CLEMENTI, F., FORNASARI, D., GOTTI, C. (Eds.). **Neuronal nicotinic receptors**. Berlin: Springer-Verlag, 2000, p.101, 162.
- ROZEC, B.; GAUTHIER, C. β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. **Pharmacol. Ther.**, v.111, p. 652-673, 2006.
- TRENDELENBURG, A-U.; PHILIPP, A.M.; KLEBROFF, W.; HEIN, L.; STARK, K. All three α_2 -adrenoceptor types serve as autoreceptors in postganglionic sympathetic neurons. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, v.368, p.504-512, 2003.

Capítulo 17

Fármacos Adrenérgicos e Antiadrenérgicos

Sandra Cordellini, Marcia Gallacci

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo simpático (SNA) participa de forma vital da regulação homeostática de muitas funções fisiológicas, através da liberação de noradrenalina das terminações nervosas e de adrenalina da medula da suprarrenal.

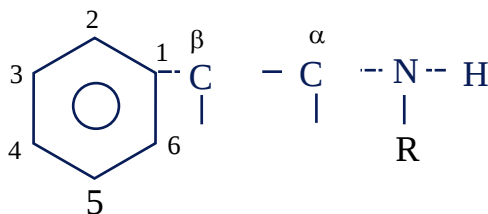
Os fármacos que imitam total ou parcialmente os efeitos da estimulação nervosa simpática sobre os órgãos efetores são denominados *adrenérgicos* ou *simpatomiméticos*. Em contrapartida, aquelas que reduzem ou abolem os efeitos da estimulação simpática, bem como de fármacos adrenérgicos, são designadas *antiadrenérgicos* ou *simpatolíticos*.

I- FÁRMACOS ADRENÉRGICOS

Embora noradrenalina, adrenalina e dopamina endógenas sejam muitas vezes utilizadas como fármacos, maioria dos agonistas disponíveis é de análogos estruturais dessas catecolaminas. Tais compostos apresentam como vantagens terapêuticas biodisponibilidade oral, aumento do tempo de ação e especificidade por subtipos de receptores adrenérgicos, o que determina o aumento de suas atividades terapêuticas e a diminuição de seus efeitos adversos potenciais.

Relação estrutura química-atividade. *A estrutura química básica da grande maioria dos fármacos adrenérgicos é a feniletilamina, que é constituída por um anel benzênico ligado através de uma cadeia alifática de dois carbonos a um grupo amina. A relação estrutura química atividade é comentada na apresentação dos fármacos.*

Modo de ação dos fármacos adrenérgicos. Os fármacos adrenérgicos podem atuar diretamente nos receptores (p. ex. noradrenalina, adrenalina e isoproterenol), indiretamente, promovendo a liberação de noradrenalina da terminação nervosa (p. ex., tiramina), ou através de ambas as ações (p. ex., efedrina).



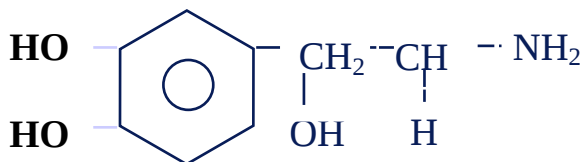
Feniletilamina

Fármacos adrenérgicos de ação direta

Neste grupo está inserida a maioria dos fármacos utilizados na terapêutica, incluindo as *catecolaminas endógenas* (noradrenalina, adrenalina e dopamina) e os *agonistas* com diferentes especificidades por receptores adrenérgicos.

Agonistas de receptores α -adrenérgicos

Noradrenalina. O isômero levógiro da noradrenalina ou norepinefrina possui maior atividade biológica.



Noradrenalina

Sua principal indicação advém do efeito vasoconstritor pela ativação de receptores adrenérgicos. A noradrenalina não é, usualmente, administrada por via oral, pois é rapidamente inativada no trato

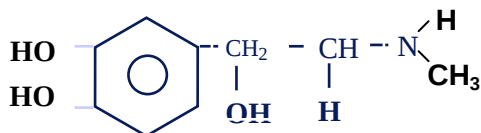
digestório. Por administração intravenosa, aumenta as pressões sistólica e diastólica e pode evocar bradicardia por ação reflexa. Esse efeito pode ser intenso, a ponto de reduzir o débito cardíaco (Fig.17-1).

A noradrenalina diminui o fluxo sanguíneo nos rins, no cérebro, no fígado e na musculatura esquelética, ao passo que produz dilatação nos vasos coronarianos. O incremento do fluxo sanguíneo coronariano, consequente à vasodilatação, resulta principalmente do aumento da pressão arterial e da produção de metabólitos vasodilatadores locais (adenosina).

O uso de noradrenalina está restrito à administração intravenosa para aumentar a pressão arterial; a introdução deve ser feita por infusão lenta para manter a concentração eficaz, uma vez que o fármaco é biotransformado rapidamente pela MAO e pela COMT. A atividade da noradrenalina pode ser aumentada inibindo-se a captura neuronal de aminas com o uso de cocaína ou antidepressivos tricíclicos. Sua presença em soluções anestésicas para uso local é útil para limitar a difusão e absorção do anestésico.

Adrenalina. Também denominada *epinefrina*, é utilizada na forma de levoisômero. A presença de um grupamento metila na amina terminal confere à adrenalina grande potência como estimulante de receptores β -adrenérgicos; entretanto, esta se equipara à noradrenalina como estimulante de receptores α -adrenérgicos.

A administração intravenosa de adrenalina aumenta a pressão sistólica, através do estímulo de receptores β_1 -adrenérgicos cardíacos, e reduz a pressão diastólica por ativação de receptores β_2 -vasculares (Fig. 17-1). Uma vez que a adrenalina possui ação α e β -adrenérgica, seu efeito final dependerá das proporções relativas de receptores presentes no órgão efector. O aumento da pressão sistólica, acompanhado de queda da pressão diastólica, determina bradicardia reflexa de menor intensidade quando comparada àquela induzida por dose equivalente de noradrenalina. Pequenas doses de adrenalina (0,1 $\mu\text{g/kg}$) promovem queda de pressão arterial por sua maior sensibilidade por receptores β_2 que por receptores α . Doses elevadas de adrenalina podem precipitar arritmias cardíacas.



Adrenalina

Em virtude do efeito estimulante de receptores β_2 -adrenérgicos, que acarreta relaxamento da musculatura brônquica, a adrenalina alivia o quadro de broncoespasmo, além de produzir diminuição da congestão brônquica por ativação de receptores α -adrenérgicos.

A ação da adrenalina sobre os receptores β_2 -adrenérgicos, no fígado e no músculo esquelético, aumenta os níveis de glicose circulante através da ativação da adenilil ciclase, com subsequente estimulação da fosforilase, que catalisa a glicogenólise. A adrenalina pode apresentar também efeito hiperglicemiante ao diminuir a secreção de insulina por estímulo de receptores α_2 -adrenérgicos.

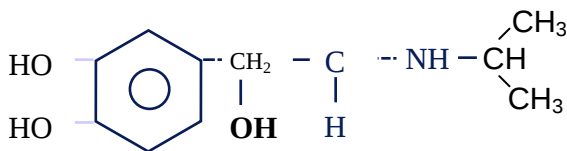
A adrenalina eleva os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres ao ativar uma lipase que acelera a hidrólise de triglicérides através da estimulação de receptores β . O envolvimento de receptores β_3 -adrenérgicos nesta resposta tem sido demonstrado em algumas espécies, no entanto permanece incerto no homem.

O uso terapêutico mais frequente da adrenalina é no espasmo brônquico, em administração subcutânea ou inalatória. É especialmente útil para evitar o sangramento capilar em cirurgias de olho, nariz ou garganta, e em Odontologia.

Agonistas de receptores β -adrenérgicos

A **isoprenalina (isoproterenol)** é o agonista β clássico, ativando tantos receptores β_1 como β_2 . É derivada da noradrenalina por substituição de um grupamento isopropila no átomo de nitrogênio. A isoprenalina não é metabolizada pela MAO e não sofre captação neuronal, no entanto é captada por estruturas extraneuronais e rapidamente convertida ao derivado 3-metoxi pela ação da COMT tecidual.

O principal efeito da isoprenalina se estabelece sobre o coração, aumentando o inotropismo e o cronotropismo e, conseqüentemente, o débito cardíaco e o consumo de oxigênio. Periféricamente, diminui a resistência, especialmente ao dilatar o leito vascular da musculatura esquelética (Fig.17-1). A isoprenalina aumenta o fluxo sanguíneo coronariano, porém reduz o fluxo sanguíneo renal em indivíduos normotensos.



Isoprenalina

Além disso, exerce efeito metabólico intenso sobre o tecido adiposo, os músculos esqueléticos e, em muitas espécies, sobre o fígado. A isoprenalina promove o relaxamento dos músculos lisos, quando estes apresentam tono aumentado; tal ação é mais pronunciada nos músculos lisos brônquicos e gastrintestinais.

Pode ser indicada no tratamento da asma em humanos, embora o seu uso continuado possa

induzir tolerância. Seu efeito na asma deve-se, em parte, a uma ação adicional inibindo a liberação de histamina; esta ação é compartilhada pelos estimulantes específicos de receptores β_2 .

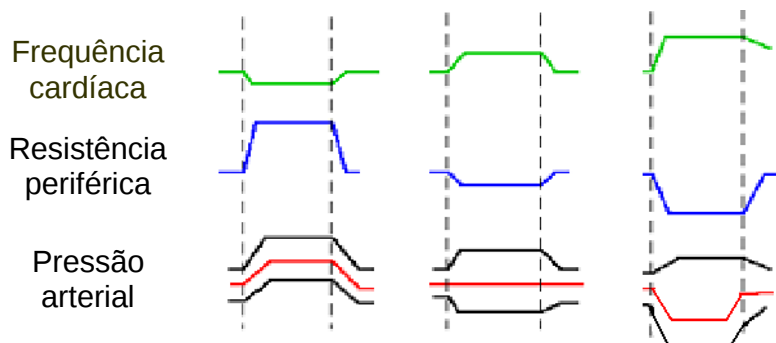


Fig. 17-1. Representação esquemática dos efeitos cardiovasculares de infusões intravenosas de noradrenalina, adrenalina e isoproterenol no homem. A **noradrenalina (parte superior)** provoca vasoconstrição e elevação da pressão sistólica e diastólica, com bradicardia reflexa. O **isoprenalina (parte inferior)** provoca vasodilatação, mas aumenta acentuadamente a força e a frequência cardíacas. Ocorre queda de pressão arterial média. A **(parte intermediária) adrenalina** combina ambas as ações.

Dopamina. Como outros fármacos simpatomiméticos, a dopamina pode ser usada em casos de hipotensão por induzir vasoconstrição, decorrente do estímulo de receptores α -adrenérgicos, e estímulo cardíaco, através de ativação dos receptores β_1 . Entretanto, em razão da vasodilatação que induz no leito mesentérico e renal, mediante estimulação de receptores específicos para dopamina, determina aumento da produção de urina e da excreção de sódio. Por essas características, o uso de dopamina é vantajoso em condições de baixo débito cardíaco, como no choque traumático e na insuficiência cardíaca congestiva

Agonistas de receptores β_1 -adrenérgicos

A **dobutamina** apresenta certa analogia com a dopamina, visto que possui maior potência para incrementar a força de contração do que a frequência cardíaca. Em comparação com as outras catecolaminas, a demanda de oxigênio para o miocárdio não aumenta tanto. Os efeitos da dobutamina são complexos e decorrem, em parte, de sua ação discreta sobre a resistência periférica e da ativação de receptores β_1 -cardíacos, que contribui para o efeito inotrópico.

A dobutamina não é eficaz quando administrada por via oral e, como sua vida média no plasma é de aproximadamente 2 minutos, deve ser administrada através de infusão intravenosa contínua. É indicada na insuficiência cardíaca, sendo particularmente útil em pacientes que foram submetidos a procedimentos de ponte cardiopulmonar. Sua principal contraindicação é na obstrução da ejeção cardíaca, como ocorre na estenose subaórtica.

O **prenalterol** é um agonista β_1 -adrenérgico específico. A administração intravenosa ou oral deste fármaco está associada a efeitos mais inotrópicos do que cronotrópicos. O prenalterol é indicado para o tratamento ambulatorial da insuficiência cardíaca congestiva crônica.

Agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos

Em vista da considerável incidência e intensidade de efeitos indesejáveis da isoprenalina no tratamento de doenças broncoconstritoras, foram sintetizados agonistas específicos para receptores β_2 -adrenérgicos. Buscava-se ainda nesses fármacos características como: maior biodisponibilidade oral, menor taxa de metabolismo e possibilidade de administração inalatória. Dentre os compostos sintetizados, merecem destaque: orciprenalina, terbutalina, fenoterol e salbutamol.

A **orciprenalina** (metaproterenol), a **terbutalina** e o **fenoterol** não são catecolaminas, sendo, portanto, resistentes à metilação pela COMT. A **orciprenalina**, a **terbutalina** e o **salbutamol** e o enantiômero-R, **levossalbutamol** e de estrutura similar o **pirbuterol** que podem ser administrados por via oral ou inalatória. A especificidade da orciprenalina para os receptores β_2 -adrenérgicos é menor que a da terbutalina e do salbutamol. A orciprenalina e a terbutalina são indicadas no tratamento de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (**DPOC**) e broncoespasmo agudo.

O salbutamol e o fenoterol são tradicionais agonistas β_2 -adrenérgicos de ação prolongada e os mais recentes **arformoterol**, **carmoterol** e **indacaterol** que são utilizados como broncodilatadores no tratamento da asma ou DPOC (ver, Capítulo 39).

A **ritodrina** é um agonista β_2 -adrenérgico, desenvolvido especialmente para uso como relaxante uterino. É rapidamente absorvida por via oral, porém de forma incompleta. Apresenta propriedades farmacológicas similares às de outros membros do grupo. Sua principal indicação é no tratamento do parto prematuro.

Os principais efeitos adversos dos agonistas β_2 -adrenérgicos são tremor, taquicardia, tolerância durante o uso continuado e necrose do miocárdio, em doses elevadas.

Agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos

Recentemente, foram desenvolvidos agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos específicos, como por exemplo, o BRL 37344 (estruturalmente relacionado às feniletanolaminas) e o L 755.507 (estruturalmente relacionado às ariloxipropanolaminas) que poderão ser úteis no tratamento da obesidade, embora ainda não tenham

sido aprovados para uso clínico.

Agonistas seletivos de receptores α_1 -adrenérgicos

A **fenilefrina** é um agonista específico de receptores α_1 -adrenérgicos, ativando receptores α somente em concentrações muito elevadas. Possui ações similares às da noradrenalina, porém mais prolongadas, visto que não é metabolizada pela COMT. Seus efeitos são semelhantes aos da metoxamina. É usada como descongestionante nasal e como midriático em preparações oftálmicas.

O **metaraminol** é sintetizado a partir da α -metil-m-tirosina. É usado no tratamento de episódio hipotensivo e no alívio de taquicardias atriais paroxísticas, particularmente aquelas associadas à hipotensão. Seu efeito neste sentido é mais sustentado que o da noradrenalina, visto que não é metabolizado pela MAO ou pela COMT. É destituído de ação no SNC. Embora seu mecanismo de ação seja preponderantemente direto, possui também ação indireta, liberando noradrenalina. O metaraminol causa vasoconstrição periférica, elevando tanto a pressão sistólica quanto a diastólica, com efeitos hipertensivos mais estáveis que os observados com a maioria dos agentes adrenérgicos. A frequência cardíaca pode ser reduzida pela resposta reflexa originada nos barorreceptores. Pode ser usado no tratamento de estados hipotensivos ou em casos de taquicardia atrial paroxística. O metaraminol encontra algum uso também como descongestionante nasal.

A **metoxamina** é um agonista relativamente específico de receptores α_1 -adrenérgicos. Os efeitos pressores desse composto são devidos essencialmente à vasoconstrição, pois a ação estimulante cardíaca é praticamente nula. Caracteriza-se pela acentuada bradicardia reflexa, que produz em resposta à hipertensão. É desprovida de ação no SNC, sendo indicada no tratamento de estados hipotensivos e como vasoconstritor nasal.

A **midodrina** é um pró-fármaco efetivo por via oral pela conversão em **desglímidodrina**, metabolito ativo em receptores α_1 -adrenérgicos. As elevações da pressão arterial causadas pela midodrina podem ser úteis no tratamento de pacientes com hipotensão postural e insuficiência autônoma.

Agonistas seletivos de receptores α_2 -adrenérgicos

A **clonidina** é uma imidazolina que produz vasoconstrição mediada por receptores α_2 -adrenérgicos. Os principais efeitos farmacológicos desse fármaco incluem alterações na pressão sanguínea e frequência cardíaca, embora apresente várias outras ações importantes. A vasoconstrição é seguida por uma hipotensão prolongada, que resulta da diminuição do fluxo simpático central. O exato mecanismo da resposta hipotensora não está esclarecido. Todavia, este efeito parece resultar, pelo menos em parte, da ativação dos receptores α_2 no núcleo do trato solitário. A clonidina apresenta como efeitos adversos, impotência sexual, sedação e boca seca.

A clonidina também estimula o fluxo parassimpático central, o que pode contribuir para a diminuição da frequência cardíaca. Ainda, alguns dos efeitos anti-hipertensivos desse composto podem ser mediados pela ativação de receptores α_2 -pré-sinápticos, que reduzem a liberação de noradrenalina das terminações nervosas periféricas. Além disso, a ativação de receptores α_2 na célula endotelial libera o fator de relaxamento (óxido nítrico), que

também participa da resposta hipotensora.

O principal uso terapêutico da clonidina é como anti-hipertensivo e os seus derivados **apraclonidina** e **bromonidina** são utilizados na redução da pressão intraocular.

A **guanfacina** e o **guanabenz** são química e farmacologicamente relacionados, sendo agonistas α_2 -adrenérgicos mais específicos que a clonidina. Os efeitos adversos e farmacológicos desses fármacos são similares aos da clonidina. Recentemente, o uso de guanfacina de ação prolongada foi aprovada pelo FDA no tratamento do transtorno de atenção e hiperatividade.

A **α -metildopa** é um agente anti-hipertensivo de ação central. No cérebro, é metabolizada a α -metil-noradrenalina, que estimula os receptores α_2 -adrenérgicos, diminuindo a pressão arterial de forma semelhante à clonidina.

Fármacos adrenérgicos de ação indireta

Neste grupo se posicionam compostos derivados de feniletilaminas, feniletanolaminas, feniletilaminas e aminas alifáticas.

Feniletilaminas. A **tiramina** e os **α -metilderivados** são protótipos deste grupo. A ação indireta da tiramina é mediada pela liberação de noradrenalina de seus depósitos nas terminações adrenérgicas.

A **tiramina** tem sido usada no diagnóstico diferencial do feocromocitoma ou hipertensão (no primeiro caso, a resposta pressora é muito mais exuberante). Este resultado advém da maior incorporação das aminas circulantes pelas terminações adrenérgicas, que são exageradamente liberadas pela tiramina. Normalmente a tiramina proveniente da dieta é inativada no trato gastrointestinal pela ação da MAO, mas pode trazer risco de crise hipertensiva grave em pacientes que estejam sob tratamento com fármacos inibidores da MAO, como a pargilina.

Os α -metilderivados se formam nos neurônios adrenérgicos por administração dos aminoácidos precursores (α -metiltirosina e α -metil-m-tirosina), o processo envolve β -hidroxilação, dando origem à α -metil-octopamina e ao metaraminol. Suas ações são similares às da tiramina, porém, devido ao grupamento metila, não são substratos para a MAO.

Feniletanolaminas. Neste grupo há um derivado α -metilado, a **efedrina**, que apresenta certa analogia com a anfetamina.

A **efedrina** é um alcaloide que ocorre em plantas do gênero *Ephedra* empregada, ao longo da história da humanidade (desde cerca de 3000 a.C.), em distúrbios respiratórios por sua ação direta em receptores β_2 -adrenérgicos. Desse modo, a efedrina pode ser classificada como fármaco de ação mista. Seu uso atual é como descongestionante nasal nas rinites alérgicas, em função da vasoconstrição local que provoca; o estímulo cardíaco e a hipertensão episódica são efeitos adversos eventuais nessas circunstâncias.

Feniletilaminas. A **feniletilamina** é um constituinte natural de menor ocorrência nos tecidos adrenérgicos. É rapidamente inativada pela MAO, não apresentando atividade estimulante do sistema nervoso central (SNC).

Os derivados α -metilados da feniletilamina, **anfetamina**, **metanfetamina** e **fentermina** não são substratos para a MAO. A **anfetamina** e **metanfetamina** estão incluídas entre as substâncias de uso abusivo, pelo potencial de desenvolver dependência (ver Capítulo 29).

O **metilfenidato** apresenta estrutura semelhante à **anfetamina** e é usado no tratamento do déficit de atenção e hiperatividade e narcolepsia.

Aminas alifáticas. Entre esses compostos merece destaque a **ciclopentamina**, que é utilizada como agente pressor em casos de hipotensão.

Este grupo é constituído pelos fármacos que inibem os neurônios adrenérgicos e por aqueles que bloqueiam os receptores adrenérgicos pós-juncionais.

II-FÁRMACOS ANTIADRENÉRGICOS

Antagonistas de receptores α -adrenérgicos

Em analogia aos agonistas adrenérgicos, os antagonistas podem atuar de forma específica, ou não, sobre os diferentes subtipos de receptores adrenérgicos. A grande maioria dos antagonistas α e β -adrenérgicos interage de forma reversível com os receptores; uma exceção é a fenoxibenzamina, um antagonista irreversível, que se liga covalentemente aos receptores α -adrenérgicos.

Fazem parte deste grupo os antagonistas inespecíficos dos receptores α (p. ex. fenoxibenzamina, fentolamina e derivados do ergot); antagonistas específicos α_1 (p. ex. prazosina e doxazosina) e antagonistas específicos α_2 (p. ex. ioimbina).

Antagonistas de receptores α_1 -adrenérgicos

A **prazosina** e a **doxazosina** são antagonistas dos receptores α -adrenérgicos com ação preponderante sobre receptores α_1 -adrenérgicos pós-sinápticos, sendo que a prazosina possui potências similares para os subtipos de receptores α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} e α_{1D} .

Esses fármacos causam vasodilatação e queda da pressão arterial, porém com menos taquicardia do que a observada com os antagonistas não seletivos dos receptores α , presumivelmente por não afetarem a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas.

Ambos os fármacos são indicados terapeuticamente como anti-hipertensivos; determinam menor grau de hipotensão postural que a fenoxibenzamina e a fentolamina.

A **doxazosina** possui meia-vida biológica maior que a prazosina, podendo ser administrada em dose única diária. A função sexual masculina não é tão afetada por esses fármacos como pela fenoxibenzamina e fentolamina.

A **terazosina** é um análogo da prazosina com propriedades farmacocinéticas distintas.

Antagonistas específicos de receptor α_{1A} . A **tansolusina** exibe alguma seletividade para a bexiga, promovendo o relaxamento do músculo liso do colo vesical e da cápsula prostática. Dessa maneira pode ser indicada em casos de retenção urinária associada à hipertrofia prostática benigna (HPB).

A **tansolusina** provoca menos hipotensão do que certos fármacos, como a prazosina. A **silodosina** também possui seletividade pelos receptores α_{1A} e é aprovada para o tratamento da HPB.

Antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos

*A **ioimbina** é um alcaloide de ocorrência natural que apresenta atividade antagonista predominante sobre receptores α_2 -adrenérgicos. Sua popularidade como afrodisíaco decorre particularmente da vasodilatação que induz no tecido erétil da genitália masculina e da ação central, que aumenta os reflexos envolvidos na ejaculação.*

Em baixas doses, podem inibir receptores α_2 -pré-sinápticos, aumentando a liberação de noradrenalina e desencadeando efeitos simpatomiméticos.

Antagonistas não seletivos de receptores α -adrenérgicos

Fenoxibenzamina. *A par da sua ação bloqueadora de receptores α -adrenérgicos, a fenoxibenzamina pode antagonizar a ação da histamina, da serotonina, da acetilcolina e inibir as colinesterases. Na dependência da dose utilizada, esse fármaco pode também inibir a captação neuronal e extraneuronal de aminas biogênicas. Possui ação prolongada, uma vez que se liga de forma covalente ao receptor. Com a inibição de receptores α -adrenérgicos pré-sinápticos advém aumento da liberação de noradrenalina, determinando aumento de frequência cardíaca. Por todos esses motivos a fenoxibenzamina, além de bloquear a resposta α -adrenérgica, facilita a resposta simpática, fato que pode ser observado somente em tecidos desprovidos de receptores α -pós-sinápticos.*

A fenoxibenzamina é utilizada em vasoespasmos, para reduzir a pressão arterial em casos de feocromocitoma, e em arritmias produzidas por anestésicos gerais halogenados. Esse uso se baseia no fato de que as arritmias são devidas a efeitos reflexos da estimulação de receptores α pelas catecolaminas circulantes liberadas da medula da suprarrenal.

Fentolamina. *Esse fármaco é estruturalmente relacionado aos agonistas imidazólicos; trata-se de antagonista reversível dos receptores α -adrenérgicos e não afeta os receptores β -adrenérgicos. Sua ação é de curta duração. Bloqueia com maior potência as respostas a agonistas exógenos que aquelas evocadas por estimulação dos neurônios adrenérgicos. A explicação mais plausível para esta observação é que aumenta a liberação de noradrenalina durante o estímulo nervoso, em consequência do bloqueio de receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos.*

A fentolamina promove queda da pressão arterial, em razão do bloqueio da vasoconstrição mediada pelos receptores α -adrenérgicos, e hipotensão postural. Ocorre aumento da frequência e do débito cardíacos. Trata-se de uma resposta reflexa à queda da pressão arterial, mediada através dos receptores β_1 -adrenérgicos. À semelhança do que ocorre com a fenoxibenzamina, o bloqueio concomitante dos receptores α_2 -adrenérgicos tende a aumentar a

liberação de noradrenalina, que potencializa a taquicardia reflexa.

Derivados do ergot. As amidas do ácido lisérgico são componentes do ergot e, dentre elas, a **ergotamina** é um agonista parcial, que aumenta a pressão arterial por ativar receptores α -adrenérgicos. O efeito agonista é seguido por bloqueio dos receptores α . A ergotamina também é antagonista da serotonina e seu uso mais reconhecido é na enxaqueca. Em tratamentos prolongados, há o desenvolvimento de efeitos adversos (sintomas de intoxicação pelo ergot, ergotismo) e, portanto, seu uso é recomendado apenas por períodos limitados.

O derivado sintético da ergotamina, a **diidroergotamina**, possui efeito vasoconstritor mais brando e é menos ocitócica que o fármaco-mãe; paralelamente, tem maior ação antagonista β -adrenérgica.

A **ergotoxina** é alcaloide formado por três derivados (**ergocornina**, **ergocristina** e **ergocriptina**) e que tem efeito ocitótico, causa espasmo vascular e detém atividade antagonista α -adrenérgica. Encontra uso em obstetrícia e no tratamento da enxaqueca. Os três alcaloides da ergotoxina, quando hidrogenados, dão origem à **diidroergotoxina** (Hidergine), amplamente empregada para favorecer a circulação sanguínea cerebral, sem comprometer significativamente a pressão arterial.

Outros derivados do ácido lisérgico são a **metisergida** e a **bromoergocriptina**. A metisergida é usada no tratamento da enxaqueca; é agonista de receptores serotoninérgicos no SNC e antagonista desses receptores nos tecidos periféricos. A bromocriptina inibe a secreção hipofisária de prolactina através da estimulação de receptores dopaminérgicos centrais.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos

Os fármacos que bloqueiam receptores β -adrenérgicos foram desenvolvidos e colocados em uso clínico desde a década de 60. Os primeiros antagonistas β -adrenérgicos eram análogos estruturais da **isoprenalina** (p. ex. diidro e dicloro-isoproterenol). Muitos deles são agonistas parciais de receptores β -adrenérgicos. Os antagonistas β bloqueiam competitivamente o receptor, e certos compostos demonstram especificidade maior por um dos subtipos (β_1 ou β_2).

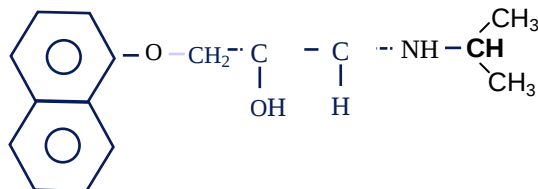
Antagonistas de receptores β de primeira geração

O **propranolol** é um antagonista β inespecífico, não apresenta efeito agonista e é destituído de atividade sobre receptores β .

É altamente lipofílico, sendo bem absorvido após administração oral. Entretanto, apenas 25 % da dose administrada atinge a circulação sistêmica pela intensa biotransformação durante sua primeira passagem pelo fígado.

O propranolol é o antagonista β mais largamente empregado em clínica para o controle de arritmias, angina do peito e hipertensão essencial. O mecanismo envolvido no efeito anti-hipertensivo é complexo e consiste em redução do débito cardíaco, da liberação de renina e do fluxo simpático central. Contribui ainda para esse efeito a

diminuição da liberação de noradrenalina pelo bloqueio dos receptores β_2 -pré-sinápticos.



Propranolol

Em concentrações 100 vezes maiores que aquelas necessárias para o efeito antagonista β -adrenérgico, o propranolol apresenta efeito depressor sobre tecidos excitáveis, comparável àquele obtido com anestésicos locais. A forma (-) do propranolol é de 50 a 100 vezes mais potente como antagonista β que o isômero (+), ao passo que ambas as formas são igualmente potentes como depressores de tecidos excitáveis.

Mais recentemente observou-se que a insuficiência cardíaca é um estado hiper-adrenérgico. A introdução cuidadosa de β -bloqueador em pacientes com insuficiência cardíaca parece paradoxal, mas provavelmente tem benefícios. O **carvedilol** tem se destacado nesta finalidade.

As características de outros antagonistas sintéticos β -adrenérgicos, não seletivos para receptores β_1 ou β_2 , são indicadas no Quadro 17-1, comparativamente ao propranolol.

Quadro 17-1. Características de antagonistas β -adrenérgicos em comparação com o propranolol			
Fármaco	Potência antagonista	Atividade agonista	Atividade depressora
Alprenolol	0,3-0,5	++	++
Bunolol	20	0	?
Nadolol	2-4	0	0
Pindolol	5	+	0
Propranolol	1	0	+++
Sotalol	0,1	0	+
Timolol	6	0	+

Antagonistas de receptores β_1 de segunda geração

Os antagonistas β_1 são também denominados, antagonistas adrenérgicos cardiosseletivos, têm

utilidade terapêutica como antiarrítmicos, antianginosos e anti-hipertensivos. Essas ações relacionam-se à diminuição do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio, bem como à regularização da frequência cardíaca e à inibição da liberação de renina. A interrupção abrupta do tratamento a longo prazo com antagonistas β -adrenérgicos pode exacerbar a angina e aumentar o risco de morte súbita.

*O **metoprolol** é um antagonista β_1 desprovido de atividade simpatomimética tratamento da hipertensão associada ao feocromocitoma. Induz pouca alteração da frequência e do débito cardíacos e pode inibir a liberação de renina. Seu efeito anti-hipertensivo resulta primordialmente da redução da resistência periférica total.*

O bloqueio β -adrenérgico predomina durante administração intravenosa. Este efeito previne o aumento reflexo da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do consumo de oxigênio. Reduz rapidamente a pressão arterial na pré-eclâmpsia, sem diminuir o fluxo sanguíneo útero/placenta. Atravessa a barreira placentária, mas hipoglicemia e bradicardia neonatais são raramente vistas.

É bem absorvido por via oral, embora sua biodisponibilidade seja relativamente baixa (cerca de 40%), em virtude do efeito de primeira passagem. A meia-vida plasmática do metoprolol é cerca de 3 horas. Sua ação estabilizadora de membrana é desprezível. Os efeitos colaterais mais comuns do metoprolol são fadiga, cefaleia, vertigem e insônia. O metoprolol não deve ser usado se houver risco de insuficiência cardíaca congestiva. Há evidências de que, em doses elevadas, o metoprolol pode exacerbar os sintomas respiratórios em pacientes asmáticos.

*O **esmolol** é um antagonista β_1 de ação ultracurta; sua meia-vida plasmática é cerca de 8 minutos. É praticamente destituído de atividade simpatomimética. O esmolol é administrado intravenosamente, quando um bloqueio β de curta duração é desejado. Outros fármacos fazem parte desse grupo como **acebutol**, **atenolol** e **bisoprolol**.*

Antagonistas de receptores β_1 de 3ª geração.

*O **betaxolol** é um antagonista β_1 -específico de terceira geração disponível em preparações oftálmicas, para o tratamento do glaucoma, e em formulação oral, para o tratamento da hipertensão sistêmica. Outros bloqueadores seletivos (3ª geração) são **celiprolol** e **nebivolol**.*

Antagonistas não seletivos α e β de 3ª geração.

*O **labetalol** exibe atividades bloqueadoras, específica α_1 -adrenérgica e inespecífica β . Inibe também a captação neuronal de noradrenalina. Apresenta atividade estabilizadora de membrana, antagonizando arritmias cardíacas.*

O labetalol é um anti-hipertensivo eficaz por via oral, sendo indicado para oO labetalol está sendo investigado como modalidade terapêutica para a cardiopatia isquêmica, mesmo na ausência de hipertensão. O benefício provém de sua atividade β -bloqueadora, que diminui o débito cardíaco, e de sua capacidade de reduzir a

pós-carga em virtude de sua atividade α -bloqueadora. Vale acrescentar outros bloqueadores de 3^a. geração como **carvedilol**, **carteolol**, e **bucindolol**.

Antagonistas de receptores β_2 -adrenérgicos

A **butoxamina** é um antagonista com relativa especificidade por receptor β_2 . Esse fármaco inibe o relaxamento induzido pelo isoproterenol sobre a musculatura lisa vascular e uterina sem, contudo, apresentar efeitos cardíacos. Ademais, a butoxamina apresenta discreta atividade adrenérgica em receptores α . Em doses 50 vezes maiores do que aquelas que induzem efeitos vasculares, a butoxamina promove inibição da glicogenólise e da liberação de ácidos graxos. Em virtude de não apresentarem indicações clínicas óbvias, os antagonistas β_2 -adrenérgicos específicos não têm sido alvo de maiores investigações.

Bloqueadores de neurônios adrenérgicos

Os bloqueadores de neurônios adrenérgicos interferem na liberação de noradrenalina decorrente da estimulação nervosa. Podem produzir este efeito através da inibição da síntese, do armazenamento ou da liberação do neurotransmissor. Independente do mecanismo envolvido, a consequência de tais ações é uma redução na quantidade de noradrenalina liberada por impulso nervoso. Tais agentes não interferem de maneira significativa nas ações das catecolaminas circulantes ou exógenas, bem como de outras aminas simpatomiméticas que agem diretamente sobre os receptores adrenérgicos pós-juncionais. Fazem parte deste grupo os **inibidores da MAO** (**desipramina** e **pargilina**), a **α -metil-dopa**, a **reserpina**, a **guanetidina** e a **6-OH-dopamina**.

BIBLIOGRAFIA

- BRISTOW, M.R. Carvedilol treatment of chronic heart failure: a new era. **Heart**, v.79, p.S31-34, 1998.
- ENERO, M.A.; LANGER, S.Z.; ROTHLIN, R.P.; STIFANO, F.J.E. Role of the alpha-adrenergic in receptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. **Br. J. Pharmacol.**, v.14, p.672-688, 1972.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
- LEFKOWITZ, R.J. ROCKMAN, H.A.; KOCK, W.J. Catecholamines, cardiac beta adrenergic receptors, heart failure. **Circulation**, v.101, p.1634-1637, 2000.
- NICKERSON, M.; HOLLENBERG, N.K. Blockade α -adrenergic receptors. In: ROOTS, W.S.; HOFMANN, F. G. (Eds). **Physiological Pharmacological**. New York: Academic Press, 1967, p.243-305.
- RUFFOLO, R.R. Pharmacology of dobutamine. **Am. J. Med. Sci.**, v.294, p.244-248, 1987.
- ROZEC, B.; GAUTHIER, C. β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. **Pharmacol. Ther.**, v.111, p.652-73, 2006.
- WEYER, C.; GAUTIER, J.F.; DAN FORTH, E., Jr. Development of β_3 -adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes – an update. **Diabetes Metab.**, v.25, p.11-21, 1999.

Capítulo 18

Fármacos Colinérgicos e Anticolinérgicos

Marcia Gallacci, Sandra Cordellini

INTRODUÇÃO

Os agentes colinérgicos compreendem um grande número de compostos que mimetizam os efeitos da acetilcolina. Quando agem sobre células efetoras inervadas pelo sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP), recebem a denominação de agentes *parassimpatomiméticos*. Ainda neste capítulo serão descritos os fármacos *anticolinérgicos muscarínicos* ou *parassimpatolíticos*, aqueles que reduzem ou abolem os efeitos da estimulação parassimpática, bem como de agentes colinérgicos muscarínicos.

AGENTES COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Os agentes colinérgicos muscarínicos de ação direta incluem a acetilcolina e os ésteres sintéticos da colina (*metacolina*, *carbacol* e *betanecol*), além dos alcaloides naturais (*pilocarpina*, *muscarina* e *arecolina*).

Acetilcolina e ésteres sintéticos da colina. A acetilcolina praticamente não tem aplicabilidade terapêutica por sua baixa difusibilidade e rápida hidrólise pelas colinesterases. Em consequência disso, foram sintetizados derivados da colina com objetivo de ampliar a seletividade e prolongar o tempo de ação.

Ésteres da colina. A molécula de acetilcolina é constituída por um grupamento acetil ligado através de uma cadeia alquilamina a um grupamento amônio quaternário catiônico. A Figura 18-1 ilustra a interação da acetilcolina com o receptor muscarínico. A relação estrutura-atividade será comentada na apresentação dos

fármacos.

A **colina** exerce todas as ações farmacológicas da acetilcolina, porém sua potência é muito menor. No organismo, a colina é encontrada sob forma livre no plasma ($\mu\text{g/ml}$), e constituindo as moléculas de acetilcolina e de lecitina. A colina é componente essencial da dieta, integrando o complexo vitamínico B, e também é sintetizada no fígado, de onde é lançada para a circulação.

A **metacolina** exerce ação predominantemente muscarínica, apresentando alta seletividade para o sistema cardiovascular. Sua ação é mais duradoura que a da acetilcolina, visto que é lentamente hidrolisada pela acetilcolinesterase, e praticamente resistente à hidrólise pela colinesterase inespecífica (butirilcolinesterase). Por sua baixa absorção por via oral e toxicidade potencial, quando administrada por via subcutânea, a metacolina vem sendo substituída por outros agentes, como, p. ex., os α -bloqueadores. Da mesma forma, a indicação da metacolina no tratamento da taquicardia atrial paroxística foi suplantada por fármacos mais efetivos e com menos efeitos colaterais. Todavia, a metacolina é ainda usada como instrumento de diagnóstico nos casos em que há suspeita de envenenamento por alcaloides da belladona.

O **carbacol** apresenta efeitos nicotínicos mais intensos que os da acetilcolina, podendo estimular gânglios, medula adrenal e músculos esqueléticos. Seus efeitos muscarínicos se estabelecem principalmente sobre o trato gastrointestinal, bexiga urinária e íris.

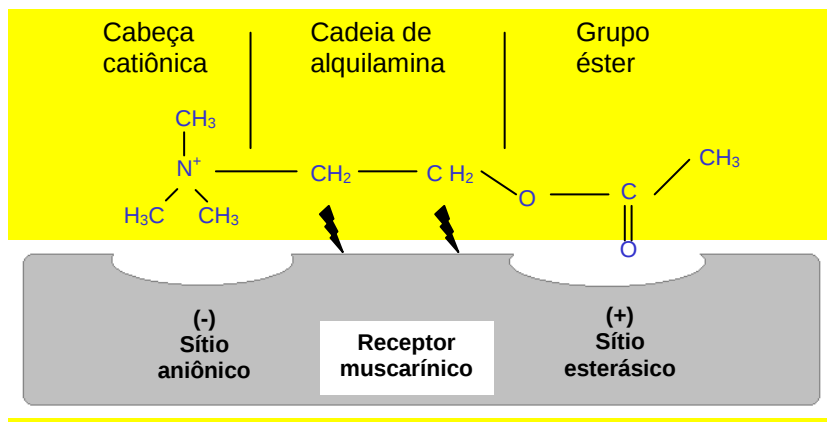


Fig. 18-1. Modelo proposto para os mecanismos que ocorrem durante a união da molécula de ACh com o receptor muscarínico.

Os efeitos muscarínicos do carbacol são mais resistentes ao bloqueio pela atropina quando comparados aos da acetilcolina, sendo necessárias altas doses de atropina para conter sua ação. A única indicação terapêutica para o carbacol é em doenças oculares, para diminuir a pressão intraocular no tratamento do glaucoma, e para produzir miose em cirurgias oculares.

O **betanecol** apresenta apenas ação muscarínica, com efeitos no trato digestório e urinário e, como o carbacol, também é resistente à ação das colinesterases. A principal indicação terapêutica do betanecol é no tratamento da retenção urinária pós-operatória ou de origem neurogênica. O betanecol é contraindicado para pacientes asmáticos e com insuficiência coronariana por seu potencial de agravamento dessas condições.

Alcaloides naturais. A **muscarina** é o composto que historicamente forneceu as bases para a classificação dos receptores muscarínicos. Esse fármaco é essencialmente desprovido de atividade nicotínica. Apresenta importância toxicológica, uma vez que é responsável pelo envenenamento após ingestão de várias espécies de cogumelos.

A ação direta dos fármacos parassimpatomiméticos foi demonstrada pela primeira vez com a **pilocarpina**, principal alcaloide obtido das folhas de arbustos sulamericanos pertencentes ao gênero *Pilocarpus*. Sua ação vasodilatadora periférica foi descrita por Langley, em 1875. O princípio ativo é cerca de 300 vezes menos potente que o da acetilcolina como hipotensor e 100 vezes menos ativa como estimulante da musculatura lisa intestinal.

Em geral, a pilocarpina se comporta como agonista parcial. Suas ações mais evidentes são copiosa salivação e sudorese. Por suas propriedades mióticas, o fármaco é ocasionalmente empregado no tratamento do glaucoma e para se contrapor à midríase causada pela atropina. Seu emprego clínico é muito restrito e, em doses elevadas, produz estimulação seguida de depressão do sistema nervoso central (SNC).

A **arecolina** (alcaloide das sementes da *Areca catechu*) carece de emprego terapêutico no homem, porém encontra algum uso veterinário como vermífugo.

Alguns agonistas muscarínicos apresentam seletividade por subtipos de receptores muscarínicos, como por exemplo, a oxotremorina e o McNA343 que são seletivos para receptores M_1 , porém tais agentes apresentam limitada significância clínica.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Os anticolinesterásicos (anti-ChE) inibem as colinesterases responsáveis pela hidrólise da acetilcolina, prolongando tanto suas ações muscarínicas quanto nicotínicas. Por essa razão, são denominados de agentes colinérgicos de ação indireta. Em vista da ampla distribuição dos neuônios colinérgicos, os fármacos anticolinesterásicos podem apresentar efeitos periféricos e centrais. Além da aplicabilidade terapêutica, como, p. ex., no tratamento do glaucoma, da atonia intestinal, da miastenia grave e da doença de *Alzheimer*, os agentes anticolinesterásicos apresentam grande importância toxicológica, por seu uso como inseticidas na agricultura e como gases de guerra. Os anticolinesterásicos podem também exercer alguma atividade direta sobre receptores nicotínicos.

Como descrito anteriormente, existem dois tipos distintos de colinesterases: a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BChE), que são estreitamente relacionadas na sua estrutura molecular, mas que diferem na distribuição, especificidade de substrato e funções. Ambas pertencem à classe das serinas hidrolases e consistem em subunidades catalíticas globulares, que constituem as formas solúveis encontradas no plasma (BChE) e líquido cefalorraquidiano (AChE). As subunidades catalíticas dessas enzimas são também encontradas ligadas a estruturas

filamentosas semelhantes ao colágeno ou a glicolípídeos, através dos quais são fixadas a membrana celular ou membrana basal em vários locais.

O centro ativo da AChE possui duas áreas que interagem com a acetilcolina, o sítio aniônico e o sítio esterásico. O sítio aniônico possui um resíduo de glutamato, que atrai o grupamento quaternário da colina, por meio de forças coulômbicas e hidrofóbicas. No sítio esterásico, existe uma molécula de serina que se torna reativa através da interação com uma histidina próxima. O oxigênio nucleofílico da serina se combina com o carbono da carbonila da acetilcolina, desfazendo-se a ligação esterásica. Dessa forma, a colina é liberada e a acetilcolinesterase torna-se temporariamente acetilada. A hidrólise espontânea do grupo acetil da serina ocorre rapidamente com a liberação da AChE e produção de ácido acético. O tempo de reativação da enzima é extremamente curto, cerca de 150 microssegundos.

Classicamente os anticolinesterásicos são subdivididos segundo a estabilidade do complexo enzima-fármaco em agentes reversíveis e irreversíveis.

Anticolinesterásicos reversíveis

Fazem parte deste grupo as aminas mono e bis-quaternárias e os derivados do ácido carbâmico. As aminas monoquaternárias são representadas pelo edrofônio e as biquaternárias pelo ambemônio e demecário.

O **edrofônio** inibe a AChE ligando-se apenas ao sítio aniônico da enzima. Apresenta ação fugaz (2 a 10 minutos) em virtude da reversibilidade de sua ligação à AChE e à rápida excreção renal. (Fig. 18-2). Essas características limitam o uso do edrofônio ao diagnóstico da miastenia grave.

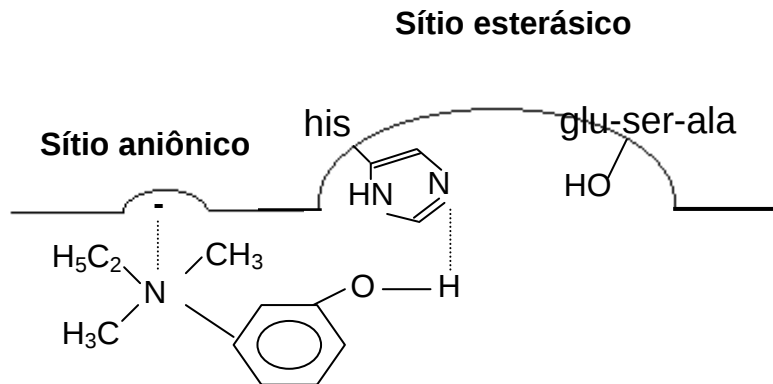


Fig. 18-2. Edrofônio - inibidor reversível do sítio ativo da colinesterase.

Os compostos biquaternários são anticolinesterásicos mais potentes que os monoquaternários, possivelmente porque cada molécula se liga a ambos os sítios, aniônico e esterásico, do centro ativo da enzima.

O **ambemônio** possui ação seletiva e prolongada sobre a AChE, e ação discreta ou mesmo nula sobre a BChE. Apresenta efeitos adicionais em locais pré e pós-juncionais da placa motora dos músculos esqueléticos; essas características permitem o uso do ambemônio na miastenia grave.

O **demecário** consiste de duas moléculas de neostigmina ligadas por uma cadeia decametilênica; é tóxico por via sistêmica, sendo utilizado exclusivamente como agente miótico.

Deve-se ressaltar que embora o edrofônio e o ambemônio apresentem afinidade pelas colinesterases, não se constituem em substratos para as mesmas; tais compostos se dissociam lentamente da enzima, sob forma intacta, sendo, portanto, realmente anticolinesterásicos competitivos “reversíveis”.

Os ésteres do ácido carbâmico ligam-se ao centro ativo da AChE de modo essencialmente semelhante à acetilcolina. No entanto, durante o ataque enzimático ao éster, forma-se um intermediário carbamilado, em vez do acetilado, como no caso da acetilcolina.

A enzima carbamilada é lentamente hidrolisada, o que resulta na inibição de sua atividade (Fig. 18-3).

A **fisostigmina**, a **neostigmina** e a **piridostigmina** são exemplos de anticolinesterásicos do grupo dos carbamatos.

A fisostigmina é alcaloide obtido de uma planta nativa da África Ocidental, a *Physostigma venenosum*; sua semente, conhecida como noz de Esére ou fava de Etu Esére, originou a denominação eserina para o alcaloide. Depois que sua estrutura química foi esclarecida, muitos ésteres carbâmicos substituídos foram sintetizados.

Os compostos que contém em sua estrutura o grupamento uretano, como a fisostigmina, possuem atividade anticolinesterásica. A uretana, portanto, quando usada como anestésico geral, exibe certo grau de atividade anticolinesterásica.

A **neostigmina** (ou prostigmina) foi o primeiro composto sintético a conter amônio quaternário; seu efeito inibitório sobre as colinesterases é semelhante ao produzido pela fisostigmina, diferindo desta última por ser pouco absorvida por via oral e ter efeitos algo mais pronunciados sobre os receptores nicotínicos.

A neostigmina se ioniza completamente em solução aquosa tendo, portanto, padrão bastante diferente dos compostos terciários (como a fisostigmina) quanto a absorção e distribuição.

Assim, a fisostigmina é bem absorvida em nível intestinal e atravessa a barreira hematoencefálica, produzindo efeitos no SNC; já a neostigmina deve ser administrada por via intravenosa (ou por via oral em altas doses) e é desprovida de efeitos sobre o SNC.

A **piridostigmina** é um análogo da neostigmina empregado no tratamento da miastenia grave. Outros derivados carbamatos de uso clínico são o benzopirínio

Outros fármacos. A **donepezil**, **galantamina** e **rivastigmina** foram recentemente introduzidas no tratamento sintomático da doença de Alzheimer.

Alguns derivados do ácido carbâmico, como, p. ex., o **carbaril**, são inseticidas empregados em jardinagem

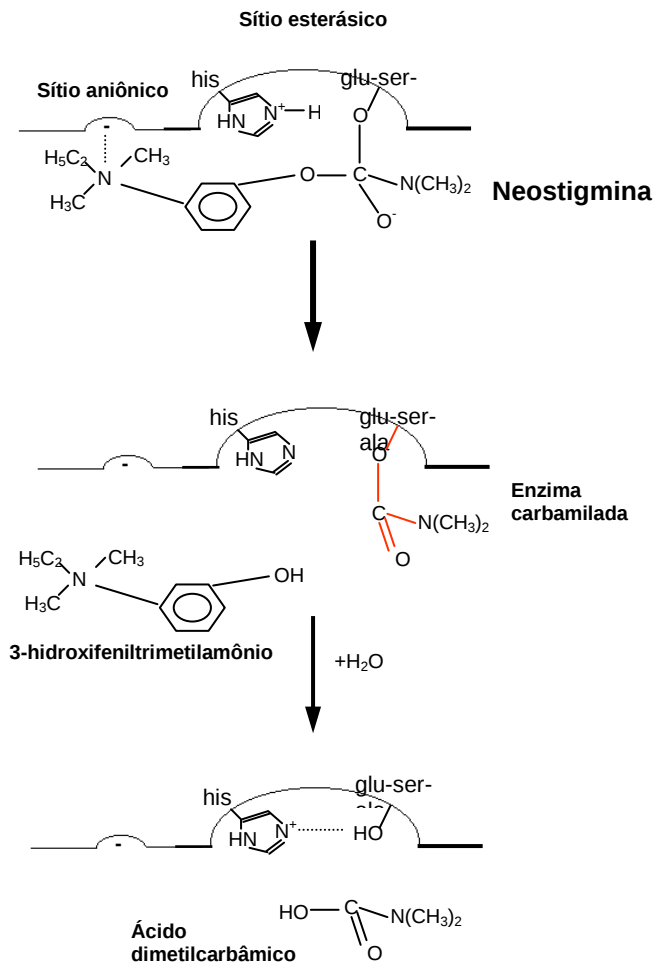


Fig. 18-3. Neostigmina - agente carbamilante.

Anticolinesterásicos irreversíveis

Os anticolinesterásicos irreversíveis são constituídos pelos derivados organofosforados, compostos altamente tóxicos, inicialmente empregados como pesticidas agrícolas e posteriormente como arma química durante a II Grande Guerra Mundial.

Os inseticidas são representados principalmente pelo **paration** e **malation** e pelos gases de guerra, **soman**, **sarin** e **tabun**. Entre os compostos organofosforados, o **ecotiofato** (ecotiopato) e o **diisopropilfluorofosfato (DFP)** são considerados exceção quanto ao uso, uma vez que apresentam aplicabilidade terapêutica em Oftalmologia.

Os organofosforados, exceto o ecotiofato, são altamente lipossolúveis, sendo bem absorvidos através das mucosas e da pele, e atingindo elevadas concentrações no SNC. Esses compostos sofrem a ação de enzimas hidrolíticas presentes no plasma, nos rins, no fígado e nos pulmões, gerando metabólitos que são excretados através da urina.

O inseticida paration requer biotransformação para dar origem ao composto ativo paraoxon. O malation destaca-se por ser menos tóxico para organismos superiores, em relação aos insetos. Tal fato decorre da menor velocidade de sua biotransformação pela carboxilesterase plasmática nos insetos.

Os compostos organofosforados, em sua maioria, interagem e a neostigmina apenas com o sítio esterásico da enzima, visto que não apresenta, em suas estruturas, grupamento catiônico. O ecotiofato é uma exceção, uma vez que possui um grupo de nitrogênio quaternário que se liga ao sítio aniônico da enzima, produzindo um complexo estável; isso contribui para a alta potência desse agente.

A hidrólise dos organofosforados pela colinesterase resulta na fosforilação do sítio esterásico da enzima. A dissociação do grupo fosforil, que tem por efeito regenerar a enzima ativa, é muito lenta, podendo chegar a centenas de horas. A reação é ilustrada na Figura 18-4.

Agentes nucleofílicos, tais como hidroxilaminas, ácidos hidroxâmicos e oximas (pralidoxima), podem aumentar a taxa de regeneração enzimática, na dependência do tempo de contato entre o inibidor e a enzima. Essas substâncias reagem com o fósforo do inibidor, formando com ele um complexo e regenerando a enzima (Fig. 18-4B). Todavia, as oximas não são capazes de desfazer a ligação dos derivados do ácido carbâmico com as colinesterases.

O efeito dos regeneradores da colinesterase é particularmente intenso na junção neuromuscular, menos pronunciado em zonas autonômicas e mínimo no SNC, pois os regeneradores têm restrita capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Faz exceção a diacetilmonoxima, que não é quaternária e, portanto, penetra no SNC.

A ligação do organofosforado com a enzima pode se tornar resistente à ação dos regeneradores após algum tempo, processo denominado envelhecimento enzimático. Esse processo decorre da quebra de uma das ligações entre oxigênio e fósforo do inibidor, que resulta na estabilização da forma fosforilada da enzima.

Deve-se ressaltar que o termo reversível e irreversível como aplicado aos agentes anticolinesterásicos carbamatos e organofosforados, respectivamente, refletem apenas diferenças quantitativas na taxa de regeneração da enzima. Ambas as classes químicas reagem covalentemente com as colinesterases, de modo semelhante à acetilcolina. Os organofosforados apresentam acentuada afinidade pela pseudocolinesterase, enquanto que os derivados do ácido carbâmico ligam-se, com a mesma intensidade, com os dois tipos de colinesterase.

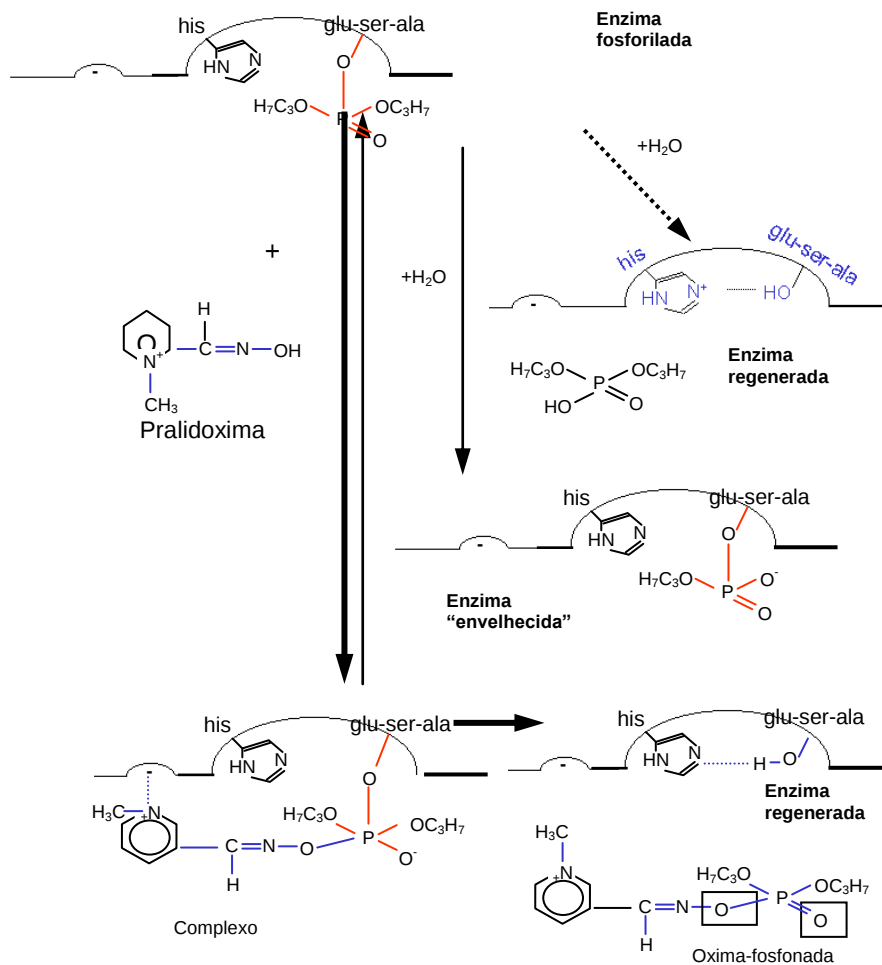


Fig. 18-4. (A) Reação do composto organofosforado com o sítio esterásico da AChE. (B) Reativação da enzima fosforilada pela hidroxilamina. Abreviações: his = histidina; ser = serina.

Efeitos farmacológicos dos anticolinesterásicos. Os anticolinesterásicos atuam sobre as sinapses colinérgicas autonômicas, a junção neuromuscular e o SNC. Os efeitos autonômicos incluem bradicardia, hipotensão, secreções excessivas, broncoconstrição, hipermotilidade gastrointestinal e redução da pressão intraocular.

A ação neuromuscular provoca fasciculação e contratura muscular, podendo induzir bloqueio por despolarização. A ação no SNC determina excitação inicial que pode resultar em convulsões, seguidas de depressão, podendo causar perda da consciência e insuficiência respiratória.

Usos terapêuticos. As principais indicações terapêuticas dos agentes anticolinesterásicos são relativas ao aparelho visual, intestinos e junção neuromuscular; a maioria das outras ações tem apenas interesse toxicológico.

Os inibidores da colinesterase produzem miose pelo aumento da transmissão colinérgica no músculo da íris, facilitando o escoamento do humor aquoso e reduzindo a pressão intraocular. Por essa razão podem ser indicados no tratamento do glaucoma, como, p. ex., o demecário, o ecotiofato e o DFP. Os anticolinesterásicos são também úteis para induzir aumento da motilidade dos tratos intestinal e urinário após manipulações cirúrgicas.

Os agentes anticolinesterásicos desempenham um papel-chave no diagnóstico e na terapia da miastenia grave, visto que aumentam a força de contração dos músculos esqueléticos. A miastenia grave é uma doença autoimune caracterizada pela redução dos receptores nicotínicos da placa motora terminal, que determina falência da neurotransmissão nos músculos esqueléticos.

O diagnóstico da miastenia grave é confirmado com base no aumento da força de contração muscular induzido por anticolinesterásicos. O edrofônio é utilizado com este propósito, por sua curta duração de ação e seus efeitos colaterais mínimos. A piridostigmina e a neostigmina são os anticolinesterásicos mais utilizados na terapia da miastenia grave. Nesta eventualidade, deve-se associar um agente antimuscarínico, como a atropina, para se evitar os efeitos da estimulação parassimpática. Os anticolinesterásicos vêm sendo preconizados no tratamento dos sintomas iniciais da doença de Alzheimer.

Toxicidade dos anticolinesterásicos. A intoxicação decorrente do uso e da manufatura dos anticolinesterásicos organofosforados, como inseticidas agrícolas, ocorre principalmente por via dérmica ou pulmonar. A ingestão oral é mais comum em casos de envenenamento não ocupacional.

Os sintomas da intoxicação aguda são broncoconstrição, acúmulo de secreção brônquica e paralisia dos músculos respiratórios, de origem periférica e central. A exposição crônica pode produzir tardiamente uma neuropatia caracterizada por desmielinização e degeneração axônica.

O tratamento da intoxicação por anticolinesterásicos constitui-se na administração de agentes antimuscarínicos, como a atropina, para redução da estimulação parassimpática.

No caso de organofosforados, são também indicados os regeneradores enzimáticos, como a **pralidoxima**. Medidas de suporte incluem respiração artificial, alívio das convulsões com o uso de benzodiazepínicos e o

tratamento da hipotensão.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Os antagonistas muscarínicos são classificados em: a) *alcaloides naturais* (atropina e escopolamina) e *derivados semissintéticos*; b) compostos *sintéticos* (aminas terciárias e aminas quaternárias).

Alcaloides naturais e derivados semissintéticos. *A Atropa belladonna contém como alcaloides principais a hiosciamina e a hioscina. A dl-hiosciamina é a atropina e a l-hioscina é a escopolamina. A homatropina é derivado semissintético resultante da combinação da tropina (base) com ácido mandélico.*

Atropina. O principal efeito da atropina no homem e nos animais superiores é o aumento da frequência cardíaca, devido ao bloqueio das ações do parassimpático sobre o coração. O grau de taquicardia varia de indivíduo para indivíduo, dependendo do tono parassimpático basal; a atropina produz taquicardia de pequena intensidade tanto em crianças como em idosos, pois nesses casos o tono vagal é baixo. Em adultos jovens, cerca de 2 mg de atropina podem até fazer duplicar a frequência cardíaca. Tais alterações, entretanto, não são acompanhadas de mudanças significativas na pressão arterial.

No homem, a atropina tem efeito discreto sobre a vasodilatação decorrente do exercício, pois essa alteração está mais relacionada com metabólitos vasodilatadores, produzidos durante o esforço, do que com a estimulação parassimpática da área. Em doses elevadas, a atropina causa dilatação de vasos sanguíneos cutâneos, notadamente na face e no pescoço, resultando no aparecimento do “rubor atropínico” (liberação histamina), que é sinal típico de intoxicação atropínica.

No trato gastrointestinal, a atropina provoca diminuição prolongada do tono e da motricidade, desde o estômago até o reto. A atropina produz diminuição do fluxo salivar e da secreção de muco pelas glândulas das vias respiratórias, provocando secura das mucosas (boca, narinas, faringe e brônquios). A secreção lacrimal também é inibida pela atropina.

A sudorese – estimulada por fibras nervosas simpáticas colinérgicas – fica suprimida, e a pele torna-se quente e seca; doses elevadas de atropina promovem aumento da temperatura corpórea.

A aplicação tópica de atropina no globo ocular provoca bloqueio sustentado das contrações do músculo circular da íris e do músculo ciliar do cristalino; há, portanto, midríase (dilatação pupilar) e cicloplegia (paralisia de acomodação).

A musculatura lisa de brônquios e bronquíolos relaxa e as vias aéreas se dilatam pela ação atropínica. O tono e as contrações da uretra diminuem, e o músculo detrusor da bexiga relaxa. A musculatura das vias biliares relaxa parcialmente, porém não se justifica o uso de atropina no espasmo biliar.

A atropina estimula a medula espinhal e os centros cerebrais superiores. Em doses clínicas (0,5 a 1,0 mg), seu efeito restringe-se à ligeira excitação vagal. Com doses elevadas, os efeitos passam a ser intensos, ocorrendo inquietação, irritabilidade, desorientação, alucinações e delírio. A estimulação é seguida por depressão; pode sobrevir morte por parada respiratória.

Escopolamina. *Assemelha-se à atropina em seus efeitos anticolinérgicos, diferindo apenas na intensidade dos mesmos. Seus efeitos são menos duradouros em relação aos da atropina. A principal diferença entre esses dois alcaloides reside nos efeitos centrais. A escopolamina em doses terapêuticas, normalmente, causa sonolência, euforia, amnésia, fadiga e sono sem sonho. Em alguns indivíduos, mesmo durante o sono, fenômenos de excitação podem ocorrer como agitação, alucinações e delírios. Esses efeitos excitatórios ocorrem regularmente após altas doses de escopolamina.*

Usos clínicos da atropina e escopolamina. A atropina e a escopolamina têm emprego como pré-anestésicos, para diminuir a secreção brônquica, e na prevenção da inibição vagal sobre o coração. A ação sedativa da escopolamina é útil em intervenções cirúrgicas. Em Oftalmologia ambos os fármacos têm uso como midriáticos. São também utilizados como antiespasmódicos nos tratos gastrintestinal e urinário. Certos pacientes asmáticos podem experimentar alívio pela ação broncodilatadora desses compostos, embora não sejam indicados pelos efeitos secundários indesejáveis sobre as secreções brônquicas. São usados como antídotos em casos de intoxicação com anticolinesterásicos e a escopolamina tem emprego ocasional na prevenção da cinetose.

Toxicidade. *A intoxicação com atropina deve ser tratada com urgência; a primeira providência é lavagem gástrica, quando da ingestão. Outra manobra é a administração parenteral de fisostigmina, anticolinesterásico de ação central e periférica, que permite antagonizar os efeitos da atropina em nível de SNC, que representa o maior risco.*

Antagonistas muscarínicos sintéticos. A síntese de fármacos análogos à atropina e à escopolamina propiciou a obtenção de substâncias mais específicas, particularmente em nível intestinal, e com menos efeitos adversos. Estão incluídas neste grupo as aminas terciárias e quaternárias.

Aminas terciárias. A **homatropina**, o **ciclopentolato** e a **tropicamida** têm emprego oftalmológico como midriáticos e cicloplégicos. A **diciclomina**, a **adifenina** e o **piperidolato** são amplamente usados como antiespasmódicos; possuem ação relaxante inespecífica, além de ação anestésica local. No trato geniturinário, a **oxibutinina**, a **tolderodina**, a **darifenacina**, a **solifenacina** e a **fosoterodina** são indicadas no tratamento da hiperatividade vesical (bexiga superativa) com discretas diferenças na eficácia entre elas. Todos esses fármacos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar o SNC. A **benztropina** é indicada no tratamento do mal de Parkinson.

A pirenzepina e seu análogo telenzepina são antagonistas específicos de receptores M_1 ; inibem a secreção de ácido gástrico, sendo indicados no tratamento da úlcera péptica. Apesar de apresentarem estrutura de amina terciária, são moléculas polares e, portanto, não atravessam a barreira hematoencefálica.

Aminas quaternárias. Neste grupo estão incluídos os agentes antimuscarínicos seletivos para o trato gastrointestinal, como **propantelina**, **mepenzolato** e **glicopirrolato** e aqueles usados no tratamento da asma, como **ipratrópio**, **tiotrópio** e **oxitrópio**. Incluem-se também compostos semissintéticos, derivados N-substituídos, como, p. ex., **N-metilhomatropina**, **N-metilatropina**, **N-metilescopolamina** e **N-butil-escopolamina** que são desprovidos da ação central dos fármacos originais. Como exemplo de uso atual dos derivados N-substituídos, o brometo de metilhomotropina é associado à hidrocodona em formulação antitussígena.

Vários agentes antimuscarínicos quaternários atuam também sobre receptores nicotínicos promovendo bloqueio ganglionar. A ação ganglioplégica reforça a atividade antimuscarínica desses fármacos, particularmente sobre o trato gastrointestinal.

BIBLIOGRAFIA

- ALWARD, W.L.M. Medical management of glaucoma. **N. Engl. J. Med.**, v.339, p.1298-1307, 1998.
- BRODDE, O.E.; MICHEL, M.C. Adrenergic and muscarinic receptor in human heart. **Pharmacol. Rev.**, v.51, p.651-690, 1999.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
- KATZUNG, B.G. **Basic and clinical pharmacology**. New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 2001.
- MARRS, W.R. Organophosphate poisoning. **Pharmacol. Ther.**, v.58, p.51-66, 1993.
- SCHMITT, F.A.; WICHEMS, C.H. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe ALZHEIMER's disease. **Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry**, v.8, p.158-159, 2006.
- SILMAN, I.; SUSSMAN, J.L. Structural studies of acetylcholinesterase. In: GIACOBINI, E. (Ed.). **Cholinesterases and cholinesterase inhibitors**. London: Martin Dunitz, 2000, p.9-26.
- WESS, J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptor. **Crit. Rev. Neurobiol.**, v.10, p.269-281, 1996.

Capítulo 19

Farmacologia dos Gânglios Autonômicos

Wilma P.B. Ramos, Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Os gânglios autonômicos, constituindo-se de sinapses, são importantes sítios de ação de fármacos. Em virtude do papel modulador, a atividade ganglionar varia conforme a solicitação dos órgãos e sistemas efetadores, podendo variar de um momento para outro no mesmo gânglio. A estimulação ou bloqueio (ganglioplegia) por fármacos produz correspondente estimulação ou bloqueio em todo sistema nervoso simpático e parassimpático, considerando-se que os fármacos atuam indiscriminadamente sobre os gânglios de uma e outra divisão.

As respostas dos órgãos ao bloqueio dependem do tono neles predominante, se simpático ou parassimpático. Assim, p. ex., ganglioplegia produz hipotensão arterial, por diminuição do tono simpático vascular, midríase e cicloplegia, diminuição da motilidade intestinal, das secreções salivares e digestórias, decorrentes da inibição do tono parassimpático.

TRANSMISSÃO SINÁPTICA GANGLIONAR

A **acetilcolina** (ACh) é o neurotransmissor nas sinapses ganglionares, preenchendo todos os requisitos de um transmissor sináptico no gânglio (ver Grundfest, 1964).

Outros agentes, como catecolaminas, são também liberados pelo estímulo nervoso, porém seu papel na transmissão não está bem definido. A liberação de ACh gera potenciais em miniatura semelhante do que ocorre na junção neuromuscular (ver adiante.). A inativação da ACh ocorre pela ação de colinesterase. Entretanto, os agentes anticolinesterásicos como a neostigmina, a fisostigmina, têm marcantes efeitos ganglionares, estimulando os receptores muscarínicos dos gânglios e da medular das glândulas suprarrenais, efeito que não está correlacionado, aparentemente, com a inibição da colinesterase.

Transmissão colinérgica nicotínica

Receptores nicotínicos. A acetilcolina liberada pelo estímulo da fibra pré-ganglionar ativa receptores nicotínicos (assim chamados por serem estimulados pela nicotina) da membrana subsináptica, gerando um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) rápido, chamado potencial N (negativo), com duração de 10 a 20 milissegundos, desencadeado por corrente excitatória pós-sináptica (CEPS). Essa corrente é gerada pelo aumento de permeabilidade iônica da membrana aos íons sódio e potássio, a qual é modulada por íons cálcio. Cada receptor nicotínico combina-se com, no mínimo, duas moléculas de acetilcolina. As múltiplas subunidades do receptor nicotínico (α_3 , α_5 , α_7 , β_2 , β_4) foram identificadas, sendo α_3 e β_2 as mais abundantes nos gânglios (Fig. 19-1).

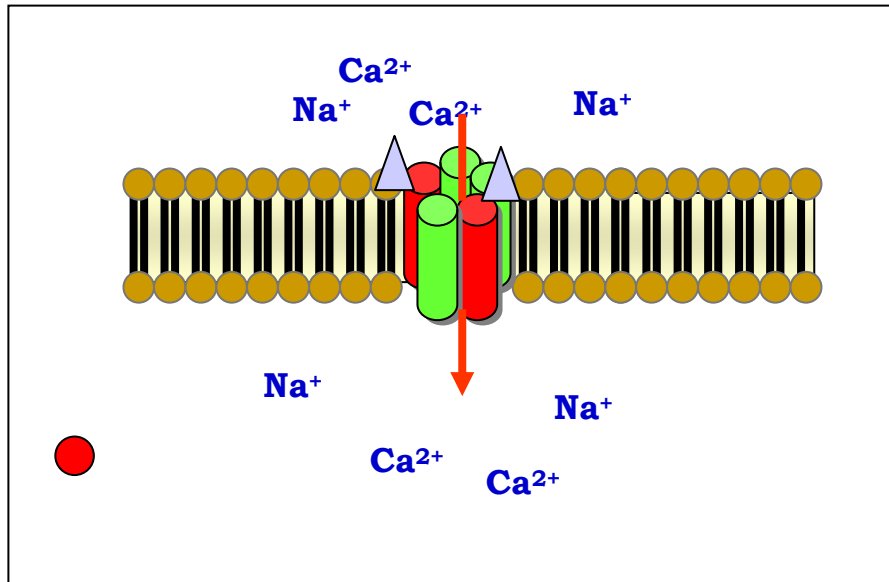


Fig.19-1. Receptor colinérgico nicotínico e a permeabilidade iônica

A **nicotina** e outros agentes nicotínicos, em pequenas doses, causam despolarização inicial, gerando o PEPS rápido e, se administrados em doses elevadas, segue-se bloqueio da transmissão, por hiperpolarização. A nicotina, em administrações continuadas, causa dessensibilização dos receptores nicotínicos, prolongando-se o bloqueio. É uma característica da transmissão nicotínica que os agonistas tenham, em pequenas doses, efeito excitatório e, em grandes doses, efeitos inibitórios da transmissão ganglionar. Os receptores nicotínicos ganglionares são bloqueados especificamente pelo hexametônio e também pela d-tubocurarina.

Os receptores nicotínicos são aqueles funcionantes em condições fisiológicas, constituindo-se na principal via de transmissão ganglionar.

Outros receptores existentes nas células ganglionares, quando ativados, exerceriam função moduladora da transmissão, sendo mais importantes os chamados “receptores muscarínicos”.

Em condições experimentais, a acetilcolina estimula não somente os receptores nicotínicos, mas também os receptores muscarínicos (assim chamados por serem bloqueados pela atropina), responsáveis pelo potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) lento, bem como receptores de interneurônios adrenérgicos, os quais respondem ao estímulo liberando dopamina ou noradrenalina para receptores da célula ganglionar, gerando o potencial inibitório pós-sináptico (PIPS.).

Outros quimiorreceptores ganglionares. *A serotonina, o ácido γ -aminobutírico, a angiotensina, a histamina, a substância P, causam despolarização das células ganglionares, não sendo conhecido seu envolvimento em mecanismos fisiológicos.*

FÁRMACOS GANGLIOESTIMULANTES

Diversos fármacos podem causar estimulação dos gânglios autonômicos, seja atuando diretamente nos receptores ganglionares, seja liberando acetilcolina de terminação nervosa pré-sináptica. Serão vistos os estimulantes nicotínicos e muscarínicos bem como fármacos que facilitam a transmissão ou que têm a capacidade de causar reversão do bloqueio ganglionar.

Estimulantes ganglionares nicotínicos

Constituem-se de fármacos cujo protótipo é a nicotina e que têm uma ação dual, isto é, estimulam o gânglio em pequenas doses e bloqueiam-no em doses elevadas e repetidas, por despolarização prolongada.

O efeito estimulante é inibido e especificamente pelo *hexametônio*, mas não pela atropina. Essas características definem a chamada “ação nicotínica”, observada com a acetilcolina, nicotina e outros fármacos.

A nicotina e outros estimulantes do grupo estimulam diversas outras estruturas que possuem receptores nicotínicos, além da medular das glândulas suprarrenais e quimiorreceptores carotídeos e aórticos, como neurônios simpáticos pós-ganglionares, terminações nervosas sensitivas, terminações nervosas pré-ganglionares, terminações nervosas adrenérgicas e terminações dos nervos motores.

Os estimulantes ganglionares não têm aplicação terapêutica, porém a nicotina, como protótipo do grupo e por seu interesse toxicológico, será estudada em particular.

Outros estimulantes nicotínicos: o **DMPP** (1,1-dimetil-4-fenilpiperazínio) e o **TMA** (tetrametilamônio) são fármacos de interesse apenas experimental; a lobelina, extraída da *Lobelia inflata*, foi tentada, sem sucesso, no tratamento do tabagismo.

NICOTINA. É um alcaloide líquido, hidrossolúvel, extraído das folhas do tabaco, *Nicotiana tabacum*. Não tem interesse terapêutico, porém é de importância em estudo laboratorial como estimulante específico dos receptores nicotínicos. O estudo de sua toxicologia reveste-se de especial interesse, em vista de encontrar-se na fumaça de preparações de tabaco, como cigarro, charuto, cachimbo, utilizados por extensa faixa da população com riscos consideráveis para a saúde sendo portanto, de interesse médico social (ver Capítulo 31).

Ações farmacológicas. *Atua estimulando e deprimindo, por sua ação dual, todas as estruturas em que ocorram receptores nicotínicos, como o sistema nervoso autônomo, sistema nervoso central, aparelhos cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, urinário e musculatura estriada.*

A nicotina é bem absorvida pelas vias respiratórias, pela mucosa bucal e pele e pouco absorvida pelo estômago, haja vista tratar-se de substância básica, com pKa = 8,5. A nicotina pode ser administrada na forma de goma, adesivo transdérmico e spray nasal.

Administrada em cães com registro de pressão arterial, causa elevação da pressão e taquicardia, em decorrência da estimulação dos gânglios simpáticos e da liberação de catecolaminas pela medular das glândulas suprarrenais e de tecidos cromafins de diversos órgãos.

A administração sucessiva de novas doses levam rapidamente ao bloqueio dos receptores, invertendo-se os efeitos iniciais. A ação pressora de nicotina contraindica o uso do tabaco por pacientes hipertensos, em portadores de moléstias vasculares periféricas ou com problemas de circulação coronariana ou cerebral.

A nicotina causa estimulação respiratória por atuar nos quimiorreceptores carotídeos e aórticos, porém, em doses tóxicas, acarreta parada respiratória por bloqueio da junção neuromuscular frênico-diafragma e bloqueio do centro respiratório. No aparelho gastrointestinal, causa aumento da motilidade, por estimulação parassimpática, tendo, porém pequeno efeito sobre as secreções. O aumento de salivação observado em fumantes pode ser de origem reflexa, em virtude da ação irritante de componentes da fumaça. Causa náusea e vômito, por ação central, por ativação da zona de gatilho do bulbo, além de ação periférica.

No sistema nervoso central, observam-se “tranquilização” e estimulação discreta, porém em doses tóxicas sobrevém estimulação intensa, com tremores e convulsões. Esses efeitos centrais são devido a interação da nicotina com receptores colinérgicos nicotínicos provocando alterações conformacionais e consequente abertura do canal, facilitando o influxo de cátions (Na^+ e Ca^{2+}), resultando geralmente, em despolarização do neurônio. Causa diminuição do apetite e liberação de hormônio antidiurético.

Intoxicação aguda. *A nicotina é considerada tóxica para o homem em dose acima de 60 mg.*

A intoxicação pode decorrer da ingestão acidental do alcaloide, porém não é observada mesmo nos fumantes mais inveterados.

O quadro de intoxicação consta de náuseas, vômitos, confusão mental, salivação abundante, elevação do

pulso e da pressão arterial que caem a seguir, respiração irregular, coma e morte por parada respiratória. O tratamento pode ser feito pela indução do vômito com ipeca ou lavagem gástrica. Assistência respiratória e tratamento do choque podem ser necessários.

A nicotina se distribui bem por todo o organismo, atravessando as “barreiras” hematencefálica e placentária. Neste último caso atinge o feto, atribuindo-se à nicotina maior incidência de mortalidade neonatal, diminuição do tamanho fetal e irritabilidade do recém-nascido.

Estimulantes ganglionares muscarínicos

Os fármacos deste grupo são representados pela acetilcolina, muscarina, pilocarpina, metacolina, anticolinesterásicos; **McN-A-343** (4-[m-clorfenilcarbamoiloxi]-2-butil trimetilamônio), **oxitremorina**, **carbamoilcolina** e **aceclidina**.

A estimulação dos receptores muscarínicos ganglionares causa, nos órgãos efetadores, respostas idênticas àquelas obtidas por estimulação de receptores nicotínicos, como: liberação de catecolaminas pelas adrenais e vasoconstrição, aumento da motilidade da musculatura lisa intestinal, contração da membrana nictitante etc.

Vários desses fármacos, como a muscarina pilocarpina, os anticolinesterásicos, têm potente efeito colinérgico que pode mascarar o efeito estimulante ganglionar. O McN-A-343 e o AHR-602 têm efeito ganglioestimulante bem específico, com um mínimo de efeito colinérgico.

Os receptores muscarínicos ganglionares são bloqueados por doses mínimas de atropina, insuficientes para causar bloqueio dos receptores colinérgicos dos efetadores do parassimpático.

FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

A partir de 1948, Paton e Zaimis, em trabalho clássico, estudaram as propriedades farmacológicas de uma série de compostos de amônio biquaternários, de fórmula geral $(\text{CH}_3)_3\text{-N}^+(\text{CH}_2)_n\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, encontrando que o pentametônio ($n = 5$) e o **hexametônio** ($n = 6$) inibem a transmissão ganglionar por se ligarem aos receptores nicotínicos, por tempo prolongado, impedindo a atuação da acetilcolina liberada pela terminação nervosa pré-sináptica ou de origem exógena. Ademais, foram sintetizados compostos de amônio terciário, como a **mecamilamina** e a **pempidina**, que são bem absorvidos por via oral, porém podem atravessar a barreira hematencefálica causando convulsões.

Mais recentemente apareceram ganglioplégicos de curta duração de efeitos, como o **trimetafano** (canfossulfonato), de utilidade em cirurgias com hipotensão controlada.

O hexametônio permanece como protótipo dos ganglioplégicos competitivos, de importância experimental.

Ações farmacológicas dos ganglioplégicos. Os ganglioplégicos, atuando igualmente sobre gânglios simpáticos e parassimpáticos, causam efeitos em órgãos e sistemas de acordo com o tono autonômico neles

predominante.

Assim, o bloqueio simpático tem repercussões importantes no aparelho cardiovascular e o bloqueio parassimpático repercute sobre o aparelho gastrointestinal, diminuindo o tono, a motilidade e as secreções. Causam sialosquese, retenção urinária por dilatação vesical, midríase e cicloplegia, relaxamento da musculatura circular da íris e do músculo ciliar. Os ganglioplégicos causam impotência por bloqueio combinado do parassimpático e simpático, o primeiro inibindo a ereção e o segundo, a ejaculação.

Ações cardiovasculares. Até cerca de 30 anos atrás, os bloqueadores ganglionares eram os fármacos mais utilizados no tratamento de moléstias cardiovasculares, como hipertensão essencial, insuficiência arterial periférica, hipertensão pulmonar e edema pulmonar.

Presentemente, esses fármacos foram substituídos por outros agentes, como os bloqueadores dos neurônios adrenérgicos, betabloqueadores e inibidores dos canais de cálcio. Contudo, tem sido preconizada a tentativa de voltar-se ao uso de ganglioplégicos, que, apesar dos efeitos colaterais indesejáveis, não causam alteração da função cardíaca na proporção em que causam os bloqueadores dos neurônios adrenérgicos.

Com a diminuição do tono simpático e consequente queda de pressão arterial, os reflexos cardiovasculares ficam muito diminuídos, ocorrendo hipotensão postural, que pode acarretar síncope. Observa-se, contudo, a manutenção parcial dos reflexos, que pode ser atribuída a certa atividade ganglionar mantida através dos receptores muscarínicos. O fluxo sanguíneo da musculatura estriada pouco se altera, porém é consideravelmente diminuído na área esplâncnica.

Os ganglioplégicos causam taquicardia quando administrados por via venosa, em decorrência do bloqueio vagal. Pode ocorrer diminuição do débito cardíaco, possivelmente em consequência da diminuição do retorno venoso. Nos pacientes com insuficiência cardíaca pode ocorrer aumento do débito cardíaco, devido à redução da resistência vascular periférica. Doses hipotensoras causam redução da resistência vascular cerebral.

A vasodilatação dos vasos cutâneos acarreta perda de calor e diminuição da temperatura corpórea, com rubor e secura da pele. O trimetafan possui ação hipotensora rápida e parece atuar também diretamente nos vasos.

Ações digestórias. No aparelho gastrointestinal, os ganglioplégicos diminuem o volume e a acidez das secreções gástricas, diminuem o tono e a motilidade do trato gastrointestinal, ocasionando íleo paralítico.

Esses fármacos aliviam a dor em pacientes ulcerosos, embora não tenham despertado maior interesse com essa finalidade. A secreção salivar é diminuída, tanto aquela líquida, de origem parassimpática, como aquela mais viscosa, de origem simpática.

Outras ações. Das ações farmacológicas descritas, Paton, em 1954, descreveu um hipotético “homem do hexametônio”: “... Ele não gosta de falar muito, a não ser com a ajuda de algo que lhe molhe a boca e a garganta secas... Mas se comporta sempre como um cavalheiro porque nunca arrota ou soluça, e está livre de úlcera péptica. Ele é magro, porque seu apetite é modesto; ele nunca sente as dores da fome e seu estômago não faz ruído. Ele é um pouco constipado e ingere muita parafina líquida...”.

Usos clínicos. Atualmente, os ganglioplégicos têm uso clínico restrito, devido a bloqueadores autonômicos mais seletivos.

O trimetafano tem efeito hipotensor de curta duração, de oito a 30 minutos, o que indica seu uso, por via venosa, para produzir hipotensão controlada. Tem sido empregado em neurocirurgia, em cirurgia cardiovascular e outras condições onde seja desejado campo limpo de sangue, bem como no controle de crises hipertensivas.

A *mecamilamina* está sendo estudada para abolir o desejo de fumar cigarros.

BIBLIOGRAFIA

- BENOWITZ, N.L. (Ed.). **Nicotine safety and toxicity**. New York: Oxford University Press, 1998.
- BLACKMAN, J.G. Function of autonomic ganglia. In: HUBARD, J.I. (Ed.). **The peripheral nervous system**. New York: Plenum Press, 1974.
- ELFVIN, L.G.; LINDH, B.; HORFELT, T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. **Annu. Rev. Neurosci.**, v.16, p.471-507, 1993.
- KHARKEVICH, D.A. (ed.) **Pharmacology of ganglionic transmission**. Berlin: Springer-Verlag, 1980.
- VOLLE, R.L. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In: KHARKEVICH, D.A. (Ed.). **Pharmacology of ganglionic transmission**. Berlin: Springer-Verlag, 1980, p.281-312.
- TORRÃO, A.S.; BRITTO, L.R.G. Neurotransmitter regulation of neural development and nicotinic receptors. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v.74, p.453-461, 2002.
- VERNINO, S.; HOPKINS, S.; WANG, Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. **Auton. Neurosci.**, v.146, p.3-7, 2009.
- YOUNG, J.M. *et al.* Mecamylamine: new therapeutic uses and toxicity/risk profile. **Clin Ther.**, v.23, p.532- 2001.

Capítulo 20

Farmacologia da Junção Neuromuscular

Marcia Gallacci

INTRODUÇÃO

A interface entre a extremidade do nervo motor e a fibra muscular esquelética é denominada *junção neuromuscular* (JNM) ou *placa motora terminal* (Fig. 20-1). Sua função é transmitir o impulso nervoso para a fibra muscular, iniciando o processo de contração da musculatura esquelética.

A JNM constitui um importante sítio de ação de fármacos que podem facilitar ou, mais frequentemente, inibir o processo de transmissão neuromuscular. Neste último grupo, merecem destaque os chamados bloqueadores neuromusculares, amplamente utilizados para promover relaxamento muscular controlável durante processo cirúrgico. A farmacologia da JNM também apresenta um aspecto teórico importante, visto que por sua relativa acessibilidade constitui um modelo para o estudo da ação de fármacos na transmissão sináptica.

Receptor nicotínico da placa motora

Os receptores nicotínicos são glicoproteínas pentaméricas constituídas por 4 tipos distintos de subunidades denominadas α , β (γ ou ε) e δ , cujos pesos moleculares variam de 40 a 58 kDa. A relação estequiométrica das subunidades do receptor nicotínico em mamíferos varia, sendo $\alpha_2\beta\gamma$ em músculos desnervados, ou em estágio embrionário, e $\alpha_2\beta\varepsilon\gamma$ em músculos adultos. Essas subunidades apresentam 40% de homologia na sequência de aminoácidos, por isso, à semelhança de outras proteínas complexas, o receptor nicotínico é considerado um oligômero pseudo-simétrico.

A microscopia eletrônica revela que as cinco subunidades do receptor nicotínico estão dispostas em forma de “rosáceas”, de modo a circunscrever um canal iônico localizado centralmente (Changeux;

Edelstein, 1998).

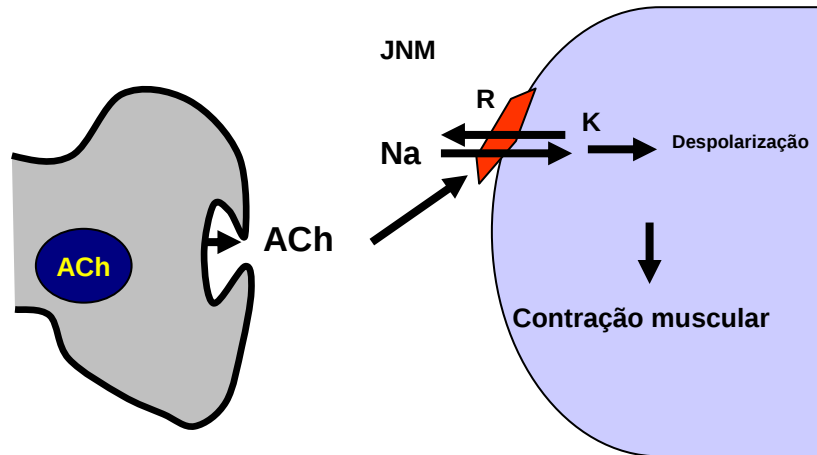


Fig. 20-1. Representação esquemática da transmissão colinérgica na junção neuromuscular (JNM) ou placa motora terminal.

FÁRMACOS QUE ATUAM NA JNM

Inibidores da transmissão neuromuscular

Os fármacos podem interromper a transmissão neuromuscular através de *ação pré-sináptica* – interferindo com processos que ocorrem na terminação nervosa, ou através de *ação pós-sináptica* – atuando sobre os receptores nicotínicos da placa motora.

Fármacos de ação pré-sináptica. Este grupo é constituído por fármacos que atuam sobre a terminação nervosa motora inibindo a síntese ou a liberação de ACh. Estes fármacos já tiveram seus mecanismos de ação descritos anteriormente (ver Capítulo 16). Exemplos de os fármacos que inibem a síntese de ACh são os **hemicolinios** e **triethylcolina**. Os fármacos que inibem a liberação de ACh destacam-se os **antibióticos aminoglicosídicos** (estreptomicina e neomicina), que podem ocasionar paralisia muscular como efeito colateral indesejado, e a **toxina botulínica**, que apresenta aplicabilidade terapêutica. Essa toxina vem sendo utilizada, através de aplicação local, para o tratamento do blefarospasmo (espasmo palpebral persistente e incapacitante), estrabismo, bem como para facilitar o relaxamento muscular facial.

Fármacos de ação pós-sináptica. Este grupo agrega a grande maioria dos fármacos de importância terapêutica. Esses fármacos são classificados em dois subgrupos principais, os bloqueadores *competitivos* (ou não despolarizantes) e os bloqueadores *despolarizantes*. A farmacologia de cada um deles será discutida a seguir.

Bloqueadores pós-sinápticos competitivos

A **d-tubocurarina** foi o primeiro bloqueador neuromuscular utilizado em anestesiologia clínica em 1942. Trata-se de um alcaloide natural obtido dos curares, extratos de vegetais dos gêneros *Chondrodendron* e *Strychnos*, utilizados como venenos pelos índios da América do Sul. A **metocurina** (dimetil condrocurina) é um composto semissintético, cerca de 10 vezes mais potente que a d-tubocurarina. Atualmente, esses dois compostos são raramente utilizados em clínica, por seus efeitos adversos. A **galamina**, introduzida por Bovet et al (1947) tornou-se o primeiro bloqueador neuromuscular sintético a ser utilizado em larga escala. A seguir foram desenvolvidos outros bloqueadores competitivos de **longa ação** como **dexacúrio**, **pancurônio** e **pipercurônio**, de **ação intermediária** como **atracúrio**, **cisatracúrio**, **vecurônio** e **rocurônio** e de **curta ação**, **mivacúrio** e **ultracurta** como **gentacúrio**.

Mecanismo de ação. Os bloqueadores competitivos antagonizam a ação despolarizante da acetilcolina sobre a placa motora. Entretanto, não afetam a despolarização da fibra muscular induzida pelo íon K^+ , nem a contração evocada pela estimulação elétrica direta da fibra muscular. Do ponto de vista eletrofisiológico, a amplitude do *potencial de placa terminal* é progressivamente reduzida na presença de doses sucessivamente maiores desses fármacos, até que este se torne subliminar, de maneira que não mais seja capaz de levar à deflagração do potencial de ação propagado.

Paton e Waud (1967) conseguiram comparar a fração de receptores bloqueada por antagonistas competitivos com o grau de bloqueio da contração muscular evocada pela estimulação do nervo motor. Assim, cerca de 75% dos receptores devem ser bloqueados, antes que as junções mais sensíveis entrem em bloqueio. Enquanto que, para que aquelas junções mais resistentes ao bloqueador entrem em bloqueio, é necessário que o bloqueador competitivo oculte de 90 a 95% dos receptores pós-juncionais. Assim, esse “excesso” de receptores que pode ser “inativado” ou “ocluído”, sem que a transmissão neuromuscular seja afetada, é uma das maneiras de se quantificar a margem de segurança da transmissão neuromuscular. Essa margem ou fator de segurança pode ser entendido como o quanto se pode interferir com os mecanismos sinápticos da junção neuromuscular sem que haja falha da transmissão neuromuscular (Wood; Slater, 2001).

Do ponto de vista clínico, é muito interessante tentar visualizar a margem de segurança da transmissão neuromuscular- que lembra um *iceberg*. Clinicamente, quando se monitora a intensidade de contração muscular indireta, deve-se ter em mente que esta só vai estar afetada pelo bloqueador neuromuscular competitivo quando uma porcentagem muito grande dos receptores tiver sido ocupada. Ademais, a contração muscular retorna ao normal, ainda na vigência de bloqueio de considerável

porcentagem de receptores (porção submersa de *iceberg*). Tais fatos devem ser levados em consideração quando da utilização dos antagonistas competitivos.

Bloqueio do canal iônico associado ao receptor nicotínico. *Alguns fármacos promovem a diminuição do tempo médio de abertura do canal iônico nicotínico, desta forma não parecem atuar bloqueando o receptor colinérgico (sensu strictu), mas o próprio canal iônico.*

De maneira simplista, esse bloqueio parece se dar da seguinte maneira: após a abertura do canal iônico nicotínico pela acetilcolina, este pode ser “obstruído” pelo bloqueador, de maneira semelhante a uma rolha ao vedar uma garrafa. Entretanto, essa maneira simplista de ver talvez não corresponda totalmente à realidade. Porque alguns fármacos parecem bloquear o canal já no estado de repouso, ou fechado.

*É interessante que um bloqueio do canal iônico nicotínico, adicional ao bloqueio competitivo “clássico”, é exibido por fármacos como a **d-tubocurarina** e **galamina**. Dentre os bloqueadores despolarizantes, o **decametônio** também parece poder bloquear o canal iônico nicotínico.*

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

*O **decametônio** não é mais utilizado clinicamente devido à sua ação prolongada.*

*A **succinilcolina** (suxametônio), descrita por Bovet et al. (1949), constitui o único agente despolarizante atualmente em uso).*

Por sua estrutura estreitamente relacionada com a ACh (consistindo em duas moléculas de ACh ligadas através de seus grupos acetil), a succinilcolina é hidrolisada pela colinesterase plasmática, apresentando ação mais curta que o decametônio.

Mecanismo de ação. Os agentes despolarizantes promovem a ativação dos receptores nicotínicos da mesma forma que a ACh.

Todavia, esses fármacos são resistentes à ação da acetilcolinesterase, causando uma despolarização mais duradoura da placa motora. Isso resulta em breve período de excitação repetitiva, que se manifesta por fasciculações musculares.

Posteriormente, a membrana eletroexcitável periplaca entra em estado de “acomodação”, apresentando um aumento do limiar da excitabilidade. Com isso, a placa motora torna-se circundada por tecido inexcitável, de maneira que o *potencial de placa terminal* não é capaz de gerar um potencial de ação.

“Bloqueio por despolarização fase II”. A exposição prolongada a bloqueadores despolarizantes pode determinar, em algumas espécies animais e, ocasionalmente no homem, a chamada *fase II do bloqueio*, na qual a despolarização não se faz mais presente, mas o bloqueio persiste.

O mecanismo envolvido nessa fase do bloqueio não é claro, todavia, sugeres-se o estabelecimento da dessensibilização dos receptores nicotínicos.

Características dos bloqueios competitivos e despolarizantes

Em virtude dos bloqueadores competitivos e despolarizantes possuírem diferentes mecanismos de ação, o bloqueio induzido por cada uma dessas classes de fármacos apresenta uma série de características próprias.

1. *Seriação, isto é uma ordem sequencial do estabelecimento do bloqueio, de modo a atingir primeiro os músculos pequenos e de contração rápida, como os dos dedos e dos olhos, e posteriormente, os do pescoço, tronco e por último o diafragma. Este fenômeno é observado apenas com os bloqueadores competitivos.*

2. *Fasciculações - espasmo transitório das fibras musculares observados apenas com os bloqueadores despolarizantes. Ocorre em virtude da despolarização inicialmente causar potenciais de ação na fibra muscular, que desaparecem após alguns segundos, devido à inativação dos canais de sódio.*

3. *Paralisia espástica - é observada a contratura sustentada de músculos de aves, na vigência de bloqueio induzido por droga despolarizante. A razão para este espasmo é que estas fibras apresentam múltiplas placas motoras, ocorrendo a despolarização generalizada desses músculos, que resulta em contratura persistente. Em mamíferos, que apresentam a maioria dos músculos com inervação focal, a despolarização da placa terminal é demasiadamente localizada para provocar contratura, de modo a se estabelecer a paralisia flácida.*

4. *Fármacos com mesmo mecanismo de ação apresentam efeitos sinérgicos, por exemplo, d-tubocurarina e pancurônio. Em tese, um bloqueio competitivo pode ser antagonizado por um agente despolarizante, e vice-versa. Entretanto, esse antagonismo apresenta apenas interesse experimental, visto que a dose para produzi-lo é crítica para ser explorada em clínica.*

5. *Reversão do bloqueio competitivo – os inibidores da colinesterase antagonizam efetivamente a paralisia causada por bloqueadores competitivos por aumentarem a disponibilidade de ACh na placa motora. Para evitar que o excesso de ACh circulante estimule o sistema nervoso parassimpático, é recomendado a administração prévia de atropina para proteger os receptores muscarínicos. Em contrapartida o bloqueio despolarizante é acentuado pelo uso de anticolinesterásicos. Além de suas ações na JNM, esses fármacos podem exercer atividade em outros territórios, o que explica alguns de seus efeitos adversos.*

Liberação de histamina. *A d-tubocurarina é, dentre os bloqueadores neuromusculares, o que possui atividade liberadora de histamina mais intensa, e isso provavelmente explica alguns de seus efeitos colaterais, como broncoespasmo, hipotensão arterial e aumento das secreções brônquicas e salivares. Por isso, seu uso pode ser contraindicado em pacientes com história de asma brônquica ou outras condições alérgicas. A metocurina e a succinilcolina podem também causar liberação de histamina, porém eles são muito menos potentes que a d-tubocurarina, nesse particular. Ainda menos potentes em liberar histamina são o decametônio, pancurônio, vecurônio, rocurônio e a galamina.*

Transmissão ganglionar autonômica. *A d-tubocurarina produz bloqueio ganglionar de magnitude*

significativa e geralmente produz hipotensão durante o período de bloqueio neuromuscular. O **pancurônio**, a **metocurina** e o **alcurônio** têm atividade bloqueadora ganglionar bem menos intensa que a d-tubocurarina, nas doses comumente utilizadas clinicamente. O **atracúrio**, o **vecurônio**, o **mivacúrio** e o **rocurônio** são ainda mais seletivos, não promovendo bloqueio ganglionar significativo. A succinilcolina em doses terapêuticas raramente causa efeitos atribuíveis ao bloqueio ganglionar. Todavia, algumas vezes são observados, na presença desse agente, efeitos cardiovasculares devidos provavelmente à estimulação vagal sucessiva (manifestada por bradicardia) e à ação estimulante ganglionar simpática (resultando em hipertensão e taquicardia).

Bloqueio de receptores muscarínicos cardíacos. A **galamina** e, em menor intensidade, o **pancurônio** causam taquicardia por bloquearem os receptores muscarínicos cardíacos. É interessante que a galamina e o pancurônio não atuam sobre receptores muscarínicos localizados em outros territórios. O aumento da frequência cardíaca devido ao bloqueio dos receptores muscarínicos cardíacos, pela galamina e pelo pancurônio, deve ser levado em consideração quando de seu uso em pacientes com doenças cardiovasculares ou hipertireoidismo.

Níveis plasmáticos de potássio. Os bloqueadores neuromusculares despolarizantes liberam potássio da musculatura esquelética. Assim, a **succinilcolina** e o **decametônio** usualmente produzem uma elevação de potássio plasmático de cerca de 0,5 mEq/litro. Pacientes com queimaduras extensas, traumatismos maciços ou doença neuromuscular aguda podem responder com aumentos ainda maiores dos níveis plasmáticos de potássio (até 6 mEq/litro), o que pode resultar em colapso cardiovascular.

Aparelho visual. Os **agentes despolarizantes** podem causar um aumento da pressão intraocular. Geralmente isso é atribuído à contração sustentada da musculatura extraocular, por aqueles fármacos. Entretanto, já se demonstrou que o aumento da pressão intraocular pode ser obtido em gatos cuja musculatura extraocular tenha sido seccionada. Por isso, tem-se sugerido uma contribuição da contração da musculatura lisa ocular, que talvez pudesse ser ativada pela ação dos agentes despolarizantes sobre o território ganglionar simpático que inerva aquela musculatura.

Farmacocinética

Os bloqueadores neuromusculares são moléculas polares, por isso não são bem absorvidos pelo trato digestório, após ingestão oral.

Quando aplicados pela via subcutânea ou intramuscular, eles se mostram de duas a cinco vezes menos potentes do que quando injetados intravenosamente.

Os fármacos não penetram a barreira hematoencefálica, de modo que não exercem ações centrais. Ainda em virtude de sua polaridade, os bloqueadores neuromusculares se distribuem exclusivamente pelo espaço extracelular, após a administração sistêmica.

Pela mesma razão, esses fármacos não são reabsorvidos ao longo do néfron e são, portanto, totalmente excretados.

O **decametônio** e a **galamina** são excretados praticamente inalterados por via renal.

A **d-tubocurarina** sofre considerável ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 40 a 45% de sua concentração plasmática total); apenas uma pequena proporção deste fármaco é metabolizada. Além da excreção renal, a d-tubocurarina também pode ser excretada, em menor proporção, pela bile.

O **pancurônio** é parcialmente hidroxilado no fígado; tanto o pancurônio quanto a d-tubocurarina sofrem o processo de redistribuição, podendo apresentar efeitos cumulativos com a administração de doses sucessivas.

O **vecurônio** e o **rocurônio** são hidrolisados no fígado, mais rapidamente que o pancurônio. O vecurônio não produz efeitos acumulativos, quando injetado em doses sucessivas; porém pode ter sua ação prolongada em pacientes com doença hepática severa.

O **atracúrio** sofre rearranjo espontâneo não-enzimático (degradação de Hoffmann), que destrói sua estrutura biquaternária, essencial para a atividade bloqueadora neuromuscular.

Além disso, o atracúrio sofre a ação de esterases plasmáticas. A velocidade de degradação do atracúrio varia com o pH e a temperatura.

Assim, a hipotermia e/ou acidose diminuem essa velocidade, efeito contrário observando-se com o aumento da temperatura e/ou alcalose. O **cisatracúrio** sofre também rearranjo espontânea.

O **quadro 20-1**, apresenta o tempo de latência e a duração de ação dos principais bloqueadores neuromusculares.

Quadro 20-1. Características da ação farmacológica dos principais bloqueadores neuromusculares		
Fármaco	Tempo de latência (minutos)	Duração de ação (minutos)
d-Tubocurarina	4-6	80-120
Dexacúrio	4-6	90-120
Pancurônio	4-6	120-180
Pipecúrio	2-4	80-100
Vecurônio	2-4	60-90
Atracúrio	2-4	30-60
Rocurônio	1-2	30-60
Mivacúrio	2-4	12-18
Succinilcolina	1-1,5	5-8
Gentacúrio	1-2	5-10

O **mivacúrio** e a **succinilcolina** são intensamente hidrolisados pela pseudocolinesterase plasmática, embora não sofram a ação da acetilcolinesterase.

A succinilcolina inicialmente dá origem à succinilmonocolina e, depois, ao ácido succínico e colina. Esta segunda etapa se faz de maneira seis a sete vezes mais lenta que a primeira.

A succinilmonocolina, o primeiro produto de degradação, também tem atividade bloqueadora neuromuscular, mas é muito menos potente que a succinilcolina.

*O **gantacúrio** sofre processos químicos de hidrólise lenta e adução rápida de cisteína que pode ser responsável pela ação ultracurta do fármaco.*

Usos terapêuticos

O principal uso clínico dos bloqueadores da JNM é como adjuvante na anestesia cirúrgica, para obter relaxamento da musculatura esquelética, particularmente da parede abdominal, de maneira a facilitar a manipulação cirúrgica. Com isso, o relaxamento muscular não mais depende da profundidade da anestesia, o que possibilita o emprego da quantidade de anestésico necessária apenas para induzir o nível cirúrgico de anestesia. Isso torna a anestesia mais segura, pelo menor risco de depressão cardiovascular e/ou respiratória e menor período de recuperação anestésica.

O relaxamento muscular também é muito útil em procedimentos ortopédicos, tais como correção de deslocamentos e alinhamento de fraturas. Os bloqueadores neuromusculares, principalmente os de curta duração de ação, são frequentemente empregados em procedimentos endoscópicos para facilitar a intubação endotraqueal.

Pode-se apontar, ainda, como eventualidade na qual os bloqueadores têm utilidade, a eletroconvulsoterapia. Esse procedimento, ocasionalmente utilizado em Psiquiatria, pode levar a deslocamentos e fraturas ósseas. Para evitar tais traumas, os agentes bloqueadores neuromusculares podem ser empregados juntamente com um anestésico geral de curta duração.

Em Odontologia, as situações nas quais se podem recorrer aos bloqueadores da JNM são, p. ex., a de fratura de mandíbula, quando se torna necessário o relaxamento muscular para permitir a manipulação dos fragmentos ósseos, ou a do trismo, na eventualidade de não se conseguir a abertura da boca por medidas menos drásticas.

Deve-se enfatizar que os bloqueadores da JNM só devem ser administrados por pessoal médico treinado e em ambiente clínico dotado de recursos para a realização de respiração artificial e ressuscitação cardiovascular.

Efeitos adversos e complicações

Miastenia grave. *Esta é uma afecção da JNM caracterizada por fraqueza e fadiga da musculatura esquelética, que pode chegar à paralisia na chamada “crise miastênica”. A miastenia grave é causada por mecanismo autoimune dirigido aos receptores nicotínicos pós-sinápticos da placa motora terminal. Assim, o miastênico apresenta diminuição do número de receptores nicotínicos disponíveis à ação da acetilcolina e, conseqüentemente, uma junção neuromuscular com margem de segurança reduzida. Os indivíduos miastênicos são mais sensíveis aos bloqueadores competitivos e mais resistentes aos despolarizantes, que os indivíduos saudáveis.*

Hipertermia maligna. Observa-se, às vezes, em pacientes recebendo succinilcolina em combinação com o halotano (ou, mais raramente, outras combinações de anestésicos gerais com bloqueadores neuromusculares), um aumento explosivo da temperatura corpórea, acompanhado de contratura muscular generalizada. Este quadro, denominado de hipertermia maligna, tem uma tendência familiar e uma incidência estimada entre 1:15.000 e 1:50.000. Esses pacientes parecem apresentar defeito na regulação da concentração intracelular de cálcio, pelo retículo sarcoplasmático da fibra muscular esquelética. Com o aumento do cálcio intracelular se ativaria o processo contrátil e o metabolismo muscular, o que levaria à contratura e à produção aumentada de calor e, consequentemente, à hipertermia. Este quadro é muito grave e frequentemente evolui para a morte. Por isso, medidas devem ser tomadas para dissipar o calor o mais rapidamente possível. Além disso, deve-se administrar oxigênio e controlar a acidose que geralmente está presente. Pode-se também administrar o **dantroleno**, intravenosamente, já que esse fármaco bloqueia a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, e com isso, reduz o tono muscular e a produção de calor.

Deficiência na metabolização da succinilcolina. Como já comentado, a succinilcolina apresenta meia-vida plasmática bastante curta (cerca de dois minutos), em virtude de sua rápida metabolização pela pseudocolinesterase plasmática. No entanto, certos pacientes, portadores de defeito genético, produzem uma pseudocolinesterase “atípica”, que tem muito menor afinidade pela succinilcolina. Por essa razão, nesses pacientes, o relaxamento muscular induzido pela succinilcolina pode ser extremamente prolongado, perdurando por horas. Pode ocorrer ainda metabolização deficiente da succinilcolina em indivíduos desnutridos ou com doenças hepáticas.

Facilitadores da transmissão neuromuscular

Basicamente, os fármacos podem facilitar o processo de transmissão neuromuscular evitando a degradação da ACh, como os anticolinesterásicos, ou aumentando a sua liberação.

Anticolinesterásicos. Os anticolinesterásicos exercem várias ações características na transmissão neuromuscular: potenciam a contração muscular isolada (evocadas por estímulos de baixa frequência); deprimem a contração tetânica (evocadas por estímulos de alta frequência); levam à fasciculação muscular e, em grandes doses, causam fraqueza e mesmo bloqueio neuromuscular completo.

Usos terapêuticos. Os anticolinesterásicos reverterem o bloqueio neuromuscular produzido pelos bloqueadores competitivos, mas não aquele induzido pelos bloqueadores despolarizantes. O fármaco mais utilizado na descurarização é a neostigmina, cuja administração deve ser precedida da injeção de atropina, para evitar os efeitos muscarínicos da acetilcolina, que, obviamente, vai estar em excesso após a administração da neostigmina.

Os anticolinesterásicos também facilitam a transmissão neuromuscular em indivíduos miastênicos. A **neostigmina** é o agente anticolinesterásico mais utilizado para o controle da doença, embora a **fisostigmina** também seja frequentemente utilizada.

Complicações. No tratamento da miastenia grave, a dose de anticolinesterásico pode tornar-se excessiva, determinando a chamada “síndrome colinérgica”, caracterizada por aumento da fraqueza muscular, devido ao bloqueio por despolarização, consequente ao acúmulo de Ach na placa motora. Sendo assim, é importante que se faça a distinção entre a “síndrome colinérgica” e a “crise miastênica”, já que uma requer a suspensão da medicação anticolinesterásica, enquanto a outra exige o aumento da dose.

Outros fármacos. As aminopiridinas causam um aumento acentuado (10 vezes ou mais) do conteúdo quântico do potencial de placa terminal. A guanidina e tetraetilamônio também aumentam a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas, por mecanismo semelhante àquele das aminopiridinas.

BIBLIOGRAFIA

ARIAS, H.R. Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of nicotinic acetylcholine receptor. **Biochem. Biophys. Acta**, v.1376, p.73-220, 1998.

BOWMAN, W.C.; PRIOR, C.; MARSHALL, I.G. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.604, p.69-81, 1990.

BURNS, B.D.; PATON, W.D.M. Depolarization of the motor end-plate by decamethonium and acetylcholine. **J. Physiol.**, v.115, p.41-73, 1951.

CHANGEUX, J.P.; EDELSTEIN, S.J. Allosteric receptors after 30 years. **Neuron**, v.21, p.959-980.1998.

FAGERLUND, M.J.; ERIKSSON, L.I. Current concepts in neuromuscular transmission. **Br. J. Anaesth.**, v.103, p.108-114, 2009.

GALLACCI, M.; CAVALCANTE, W.L. Understanding the in vitro neuromuscular activity of snake venom Lys49 phospholipase A2 homologues. **Toxicon**, v.55, p.1-11, 2010.

GYERMEK, L. Development of ultra short-acting muscle relaxant agents: history, research strategies, and challenges. **Med. Res. Rev.**, v.25, p.610-54, 2005

HOGG, R.C.; RAGGENBASS, M.; BERTRAND, D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.**, v.147, p.1-46, 2003.

KATZUNG, B.G. **Basic and Clinical Pharmacology**. New York: Lange Medical Books, 2001.

LEE, C. Conformation, action, and mechanism of action of neuromuscular blocking muscle relaxants. **Pharmacol. Therap.**, v.98, p.143-169, 2003. PATON, W.D.M.; WAUD, D.R. The safety margin of neuromuscular transmission. **J. Physiol.**, v.191, p.59-90, 1967.

THESLEFF, S. Aminopiridines and synaptic transmission. **Neuroscience**, v.5, p.1413-1419, 1980.

Capítulo 21

5-Hidroxiptamina (Serotonina)

Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Nos últimos 50 anos foram atribuídos diversos papéis fisiológicos a 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) como de neurotransmissor do sistema nervoso central (SNC), modulador da função plaquetária e efector da musculatura lisa nos sistemas cardiovascular e gastrointestinal. Entretanto, os papéis da 5-HT não estão ainda suficientemente esclarecidos nos processos fisiopatológicos. Estas divergências funcionais da 5-HT são devidas em grande parte aos inúmeros subtipos de receptores. Ademais, o desenvolvimento de novos agentes seletivos e a elucidação das funções da 5-HT estão contribuindo para uso terapêutico.

Química e distribuição da 5-HT. A 5-HT é o 3-(beta-aminoetil)-5-hidroxi-indol e apresenta vasta distribuição nos reinos animal e vegetal.

Numerosos congêneres naturais ou sintéticos da 5-HT podem ser incluídos no grupo das N- e O-alquilaminas indólicas, como N, N-dimetiltriptamina e 5-hidroxi N, N-dimetiltriptamina (bufotenina) entre outros. A melatonina (5-metoxi-N-acetil-triptamina) é a principal indolamina da glândula pineal, sendo sintetizada a partir da 5-HT, numa sequência que envolve N-acetilação e O-metilação.

Acredita-se, que a melatonina seja responsável pela regulação dos ritmos biológicos (ver Capítulo 13) e eficaz no tratamento de distúrbios do sono.

Erspamer e Vialli encontraram substância que induzia contração intensa nas células cromafins do trato gastrointestinal. Os mastócitos de algumas espécies animais, principalmente ratos e camundongos, contêm 5-HT. Além disso, a 5-HT endógena pode ser encontrada também nas plaquetas e no tecido nervoso.

Sua distribuição no reino vegetal também é grande; é encontrada em bananas, abacaxis, pacovena e nozes.

Biossíntese. A 5-HT é obtida no organismo a partir do triptofano da dieta que é hidroxilado sob ação de triptofano hidroxilase, dando origem ao L-5-hidroxitriptofano.

A triptofano hidroxilase é a etapa limitante da síntese da 5-HT no cérebro, sendo necessário para sua atividade oxigênio molecular e pteridina reduzida como cofator. Sua regulação não ocorre através de produto final de inibição, mas por fosforilação.

*O L-5-hidroxitriptofano, por sua vez, é descarboxilado sob ação de L-5-hidroxitriptofano descarboxilase, dando origem a **5-hidroxitriptamina (serotonina)**.*

Armazenamento e recaptação. Os principais sítios de armazenamento de 5-HT são as células enterocromafins, as plaquetas e o cérebro, mais especificamente as áreas que controlam as funções autonômicas.

A recaptação da 5-HT e retenção prolongada em tecidos específicos, podendo ser este um dos mecanismos mais importantes para o término da ação da 5-HT circulante. Baço e pulmão são particularmente ativos nessa recaptação e ambos contêm grandes quantidades de amina endógena. No intestino, apesar de haver grande quantidade de 5-HT, o mecanismo de recaptação é pouco intenso.

No SNC, o plexo coróide tem capacidade de recaptar a 5-HT mediada por transportador específico, sendo ainda encontrada na fração vesicular de sinapses nervosas. O transportador de 5-HT foi clonado e está localizado na membrana do axônio serotoninérgico terminal, onde cessa a ação da 5-HT na sinapse.

A 5-HT presente no **sangue** se encontra nas plaquetas, quantidades insignificantes são extraídas dos eritrócitos e leucócitos.

Metabolismo e excreção. Após a absorção, a 5-HT sofre a desaminação oxidativa através da ação da monoaminoxidase (MAO), que é o principal mecanismo de degradação da 5-HT.

A serotonina é primeiramente transformada em 5-hidroxiindolacetaldeído; em seguida passa ao ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), pela ação da enzima aldeído desidrogenase. Uma via alternativa é a redução do acetaldeído para álcool, dando origem ao 5-hidroxitriptofol.

Os principais metabólitos da 5-HT que aparecem na urina são aqueles provenientes da ação da MAO, o 5-HIAA e pequenas quantidades de 5-hidroxitriptofol conjugado com ácido glicurônico ou sulfato.

RECEPTORES PARA 5-HT

Os estudos iniciais em muitos tipos de tecidos periféricos indicavam que as múltiplas ações da 5-HT podem ser explicadas pelas interações com subtipos de receptores da 5-HT.

Esta proposição foi comprovada por vários estudos de caracterização farmacológica e mais recentemente por clonagem dos subtipos de receptores de 5-HT, os quais são agrupados em grandes famílias com funções definidas.

Receptores 5-HT₁. Os cinco membros da subfamília dos receptores 5-HT₁ são acoplados à proteína G e inibem a adenilil ciclase (ver Capítulo 2).

O receptor 5-HT_{1A} é encontrado principalmente no cérebro e tem relação com o humor e o comportamento. Nos núcleos da rafe, o receptor 5-HT_{1A} é um autorreceptor somatodendrítico dos corpos celulares de neurônios serotoninérgicos.

O receptor 5-HT_{1D} é um autorreceptor em terminais axônicos, que inibe a liberação de 5-HT.

O subtipo de receptor 5-HT_{1D} tem papel importante na enxaqueca e corresponde ao alvo de novos gonistas como o sumatriptano. Na substância negra e nos gânglios da base, os receptores HT_{1D} podem regular a taxa de disparo do neurônio dopaminérgico.

Receptores 5-HT₂. Os três membros da subfamília de receptores 5-HT₂ são ligados à fosfolipase C com a geração de segundos mensageiros (diacilglicerol e trifosfato de inositol).

O receptor 5-HT_{2A} é acoplado à proteína G (G_q e G₁₁). Os receptores 5-HT_{2A} são amplamente distribuídos em áreas terminais serotoninérgicas do SNC.

Altas densidades de receptor 5-HT_{2A} são encontradas no córtex pré-frontal, no claustró e nas plaquetas. No trato gastrintestinal, o receptor 5-HT_{2A} corresponde ao subtipo de receptor D da classificação de Gaddum e Picarelli. Inicialmente, o receptor 5-HT_{2B} foi descrito no *fundus* do estômago e sua expressão é muito restrita no SNC. Os receptores 5-HT_{2C} são encontrados no plexo coroide e sua função é desconhecida

Receptores 5-HT₃. O receptor 5-HT₃ é um canal iônico dependente de ligante, sendo o único entre os receptores de neurotransmissores das monaminas (ver Capítulo 1).

Os receptores 5-HT₃ são encontrados nos terminais parassimpaticomiméticos do trato gastrintestinal. No SNC, altas densidades dos receptores 5-HT₃ são encontradas no núcleo do trato solitário e área postrema.

A função não é ainda conhecida, postula-se que seus efeitos excitatórios em terminações nervosas sensitivas vasculares possam estar envolvidos na patogenia da enxaqueca.

Receptores 5-HT₄. Os receptores 5-HT₄ são ligados à ativação da adenilil ciclase.

Esses receptores são amplamente distribuídos no organismo, sendo encontrados no SNC em neurônios hipocámpais. No trato gastrintestinal, os receptores 5-HT₄ são localizados em neurônios, bem como na musculatura lisa e células secretoras, podendo eliciar a secreção e facilitar o reflexo peristáltico no trato digestório.

Outros receptores clonados. Dois subtipos de receptores 5-HT₅ foram clonados, sendo que o 5-HT_{5A} está ligado à inibição da adenilil ciclase.

Os receptores clonados 5-HT₆ e 5-HT₇ são acoplados à ativação da adenilil ciclase. A ausência de agonistas e antagonistas seletivos têm dificultado a elucidação do papel desses receptores.

Há evidências que o receptor 5-HT₇ desempenhe papel no relaxamento da musculatura lisa intestinal.

Quadro 21-1. Subtipos de receptores 5-HT: agonistas e antagonistas					
Receptor		Localização	Função	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1A}	Inibição da AC	Núcleos da rafe, Córtex hipocampo	Autorreceptor	8-OH-PAT Buspirona	WAY 100135 Ergotamina
5-HT _{1B}	Inibição da AC	Substância negra, <i>subiculum</i>	Autorreceptor	–	–
5-HT _{1D}	Inibição da AC	Vasos sanguíneos cranial	Vasoconstrição	Sumatriptano	–
5-HT _{1E}	Inibição da AC	Córtex Estriado	–	–	–
5-HT _{1F}	Inibição da AC,	Central e periférica	–	–	–
5-HT _{1p}	Go, PEPS lento	Trato gastrintestinal	?	5hidroxiindal-pina	Renzaprida
5-HT _{2A}	Ativação da fosfolipase C	Plaquetas Músculo liso Córtex cerebral	Agregação plaquetária Contração Excitação neuronal	α -metil-5-HT, DOI MCPD	Cetanserina LY53857 MDL, 100, 907
5-HT _{2B}	Ativação da fosfolipase C	Estômago (<i>fundus</i>)	Contração	α -metil-5-HT	LY 53857
5-HT _{2C}	Ativação da fosfolipase C	Plexo coróide	–	α -metil-5-HT, DOI	LY 53857 Mesulergina LSD
5-HT ₃	Ligante-canal iônico	Nervos periféricos Área postrema	Excitação neuronal	2-metil-5-HT	Ondansetron
5-HT ₄	Ativação da AC	Hipocampo Trato gastrintestinal	Excitação neuronal	Renzaprida	GR 113808
5-HT _{5A}	Inibição da AC	Hipocampo	?	–	–
5-HT _{5B}	?			–	–
5-HT ₆	Ativação da AC	Estriado	?	–	–
5-HT ₇	Ativação da AC	Hipotálamo Intestino	?	–	–

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS

Células Enterocromafins-Trato Gastrointestinal. Aproximadamente 90% da quantidade total de 5-HT do organismo encontram-se nas células enterocromafins, onde exerce a função de propulsão da musculatura lisa intestinal. As células enterocromafins estão localizadas junto às células da mucosa, principalmente no intestino delgado e estômago. O reflexo peristáltico induzido por aumento de pressão na luz intestinal é mediado parcialmente pela liberação de 5-HT das células enterocromafins como resposta ao estímulo mecânico. Sem dúvida, esta atividade aumentada ocorre na síndrome carcinoide e também na síndrome do dumping.

A 5-HT aumenta a velocidade de progressão do peristaltismo e a pressão intraluminal do intestino. A espécie humana é particularmente sensível a essa ação e frequentemente responde a doses insuficientes para afetar o sistema cardiovascular.

A complexidade observada na resposta muscular é em grande parte devida à variedade de subtipos de receptores da 5-HT, sejam neurais ou musculares, que respondem à 5-HT. Assim, a resposta estimulatória ocorre nas terminações nervosas da musculatura entérica longitudinal e circular (5-HT₄) e por efeitos diretos da 5-HT em células da musculatura lisa intestinal (5-HT_{2A}) e no fundo do estômago (5-HT_{2B}).

Plaquetas. As plaquetas não parecem sintetizar 5-HT, porém expressam mecanismos de recaptação, armazenamento e liberação de 5-HT semelhantes àqueles da noradrenalina nos terminais de nervos simpáticos. Quando as plaquetas entram contato com o endotélio injuriado, elas liberam substâncias que promovem adesão e também 5-HT, trombina e tromboxano A₂.

A 5-HT liga-se em receptores 5-HT_{2A} da plaqueta, promovendo uma fraca agregação que pode ser amplificada pela presença de colágeno. Quando a injúria é mais profunda e expondo a musculatura lisa de um vaso sanguíneo, a liberação de 5-HT provoca contração do vaso ao redor do trombo de forma a impedir o sangramento, ou seja, promovendo a hemostase.

Sistema Nervoso Central. A 5-HT exerce influência em várias funções do SNC, incluindo sono, humor, apetite, comportamento sexual, percepção sensitiva, regulação da temperatura, atividade motora e secreção hormonal.

Ansiedade e depressão. O papel da 5-HT na mediação neuroquímica da ansiedade e depressão foi postulado a partir dos efeitos de fármacos seletivos que inibem a recaptação de 5-HT, como a fluoxetina (antidepressivo) e da bupiriona (ansiolítico) que atua como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}, os quais são usados clinicamente no tratamento desses distúrbios (ver Capítulos 24 e 25).

Apetite. A fenfluramina e a dexfluramina foram usadas como anorexígenos. Esses fármacos são capazes tanto de inibir a captação neuronal quanto de liberar 5-HT de estoques intraneuronais. Outros compostos foram posteriormente sintetizados e se revelaram específicos no bloqueio da captação neuronal de 5-HT. A sibutramina inibe a recaptação de 5-HT, dopamina e noradrenalina, sendo usada como anorexígeno no tratamento da obesidade (ver Capítulo 66).

Comportamento. Modelos animais para estudo de comportamento e estudos em humanos sugerem que a

5-HT pode participar na agressividade e impulsividade. Em humanos, foi identificado um ponto de mutação no gene que expressa a MAO_A que está associado à extrema agressividade e retardo mental. A 5-HT pode exercer influência em outros tipos de comportamentos operantes, na atividade sexual e no comportamento alimentar.

Percepção da dor. Os neurônios triptaminérgicos no SNC parecem estar envolvidos nos mecanismos de percepção da dor e no efeito analgésico de alguns fármacos (acetaminofeno) e da acupuntura. Esses efeitos são mediados principalmente pelos receptores 5-HT₃.

Enxaqueca. Há muitas evidências que implicam a 5-HT como mediador-chave na patogênese da enxaqueca. Essas evidências foram obtidas em experimentos laboratoriais e as observadas em humanos são as seguintes: a) há aumento na concentração urinária de 5-HT e do metabólito HIAA durante o ataque enxaquecoso; b) as concentrações plasmáticas e plaquetárias de 5-HT variam em diferentes fases da enxaqueca; c) a enxaqueca pode ser precipitada por agentes que liberam 5-HT de sítios de armazenamento com a reserpina e a fenfluramina (ver adiante); d) muitos fármacos que são eficazes no tratamento da enxaqueca são agonistas e antagonistas dos receptores de 5-HT (ver adiante).

Sistema Cardiovascular. A 5-HT tem ações bastante variadas sobre os vasos sanguíneos de animais intactos sugerindo, como consequência, importantes efeitos sobre o músculo liso vascular pulmonar, renal e cerebral, principalmente através dos receptores 5-HT₂. A 5-HT é potente vasoconstritor em humanos, exceto no músculo esquelético e coração, onde age como vasodilatador. Além disso, a 5-HT induz uma variedade de efeitos no coração que são resultantes da ativação de subtipos de receptores de 5-HT, estimulação ou inibição da atividade autonômica, ou prevalência de efeitos reflexos à 5-HT. Assim, a 5-HT é capaz de aumentar a força de contração (inotropismo) do miocárdio ventricular, havendo incremento tanto na velocidade de desenvolvimento da tensão quanto da tensão isométrica máxima. O volume diastólico final e o fluxo aórtico também aumentam em resposta à 5-HT.

AGONISTAS DE RECEPTORES 5-HT

Agonistas de ação direta. Os agonistas de ação direta dos receptores 5-HT têm diversas estruturas químicas com diferentes propriedades farmacológicas (Quadro 21-1). Nos receptores 5-HT_{1A} destaca-se uma nova classe de ansiolíticos, como a buspirona (ver Capítulo 24). A cisaprida, agonista de receptores 5-HT₄, e o tegaserod, agonista parcial são usados clinicamente nas disfunções gastrointestinais (ver Capítulo 48).

AGONISTAS USADOS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA.

A **enxaqueca** é uma síndrome neurológica específica que se manifesta em diversos tipos: a) enxaqueca sem aura; b) enxaqueca com aura prolongada; c) enxaqueca sem cefaleia; d) enxaqueca com ataque de aura agudo; e) outros tipos raros. O premonitório da aura inicia-se ao longo de 24 horas antes do ataque da dor e é frequentemente

acompanhado de fofobia, hiperacusia, poliúria, diarreia e distúrbios do humor e apetite. O ataque enxaquecoso pode durar horas ou dias e ser seguido de prolongados intervalos de dor livre.

Triptanos. A terapia da enxaqueca teve significativo progresso com a introdução dos triptanos, derivados de indólicos, como sumatriptano, almotriptano, elepriptano, fravotriptano, naratriptano, rizatriptano e zolmitriptano.

Esses fármacos atuam seletivamente nos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B} e têm baixa afinidade para os outros subtipos de receptores 5-HT. Os triptanos são desprovidos de atividade para os receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos entre outros.

Administração oral de triptanos pode causar como efeitos adversos, parestesia, tontura, fadiga, náuseas e sudorese. Após injeção subcutânea, pode causar dor local ou sensação de queimação. Os triptanos são contraindicados em pacientes com história de doenças cardiovasculares, como isquemia ou vasoespasm coronariano, entre outras. Os triptanos são eficazes no alívio agudo da crise enxaquecosa (com ou sem aura), porém não são utilizados na profilaxia da enxaqueca.

Alcaloides do ergot. *Foram os primeiros agentes efetivos no tratamento da enxaqueca. Entretanto, não são seletivos para os receptores 5-HT₁, interagem também com os receptores adrenérgicos e dopaminérgicos. A farmacologia dos alcaloides do ergot e seus usos clínicos como ocitócitos foram estudados no Capítulo 36 (1ª edição).*

m-Clorofenilpiperazina (mCPP). *A mCPP é metabólito ativo da trazadona (antidepressivo) que atua primariamente em receptores em 5-HT_{1B} e 5-HT-2A/2C.. A substância produz alterações comportamentais como sintomas de ansiedade e neuroendócrinas. Em humanos é usada no estudo funcional do SNC.*

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DA 5-HT

Existem numerosos fármacos capazes de bloquear a ação de 5-HT ao nível de seus receptores. Entre os considerados antagonistas “clássicos” incluem-se metergolina, metisergida, ciproptadina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD e seu derivado bromado, o Br-LSD).

A **cetanserina** é um fármaco mais moderno, sendo o protótipo de antagonista de receptor 5-HT_{2A} (ver adiante). Um grande número de antagonistas de receptor 5-HT₃ como ondansetron, dolasetron e granisetron são utilizados no tratamento de vários distúrbios gastrointestinais. Esses fármacos têm-se mostrado eficazes no alívio de náuseas e vômitos que ocorrem em diversas formas de quimioterapia do câncer.

A nova classe de antipsicótico atípico reduz os sintomas negativos da esquizofrenia com baixa incidência de efeitos extrapiramidais, quando comparados aos antipsicóticos clássicos (clorpromazina).

Nesta classe, incluem-se a clozapina, antagonista de receptores 5-HT_{2A/2C} e a risperidona, antagonista de receptores 5-HT_{2A} e dopaminérgico D₂, entre outros (ver Capítulo 26). A **agomelatina** é um novo antidepressivo, agonista de receptores da melatonina e antagonista seletivo de receptores 5-HT_{2c}.

Cetanserinina. *A cetanserina é potente bloqueador do receptor 5-HT_{2A} e com menor potência bloqueia o receptor 5-HT_{2C}. Vale destacar que a cetanserina tem alta afinidade para receptores α -adrenérgicos e histaminérgicos H₁.*

A cetanserina inibe a agregação plaquetária induzida pela 5-HT. Em pacientes hipertensos, a cetanserina diminui a pressão arterial através de redução do tônus da capacitância e resistência vascular. Esses efeitos estão mais relacionados do que aos receptores α_1 -adrenérgicos do que aos receptores 5-HT_{2A}.

Compostos relacionados à cetanserina, como a ritanserina, são antagonistas mais seletivos do receptor 5-HT_{2A} e com baixa afinidade para o receptor α_1 -adrenérgico.

Metisergida. A metisergida bloqueia o efeito vasoconstritor e pressor da 5-HT bem como a ação da referida amina em vários tipos de músculo liso extravascular. É também capaz de antagonizar o efeito dilatador de 5-HT nas artérias craniais de forma não competitiva sem, contudo, interferir com a vasodilatação induzida por histamina, bradicinina ou prostaglandina E. A ação de metisergida sobre o SNC é de pequena intensidade; apesar de suas fracas atividades vasoconstritora e ocitócica, deve ser contraindicada durante a gravidez.

A metisergida não é seletiva, mas seus efeitos terapêuticos parece ser decorrentes do bloqueio dos receptores 5-HT₂. O uso da metisergida foi proposto para o tratamento profilático de enxaqueca e de outras cefaleias vasculares, na época em que se especulou sobre a participação da 5-HT nessas afecções. Sabe-se, porém, que ela é ineficaz durante o período de ataques agudos de enxaqueca, quando é até contraindicada. A metisergida é útil no tratamento de diarreia e má absorção em pacientes portadores da síndrome carcinoide e pode ser benéfica na síndrome de dumping pós-gastrectomia.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são de origem gastrointestinal e incluem “queimação”, diarreia, cólicas, náuseas e vômitos. Efeitos de origem central incluem instabilidade, tontura, fraqueza, nervosismo, insônia, confusão, excitação, euforia, entre outros.

Ciproheptadina. *Apesar de vários compostos serem capazes de bloquear receptores histaminérgicos e triptaminérgicos (5-HT₂), a ciproheptadina é capaz de bloquear ambos os receptores citados e tem interesse não como um bloqueador de receptor H₁ que é, mas por bloquear as respostas induzidas por 5-HT nos músculos lisos intestinal, vascular e outros. Além disso, tem fraca ação anticolinérgica e fraca ação depressora central. A atividade sobre vasos é fraca, podendo sua propriedade antiagregante plaquetária ser de utilidade no tratamento de enxaqueca. A ciproheptadina possui as mesmas ações e os usos dos bloqueadores H₁. Em moléstias alérgicas não tem muito uso, pois a 5-HT não parece estar envolvida nos processos alérgicos humanos.*

As propriedades antagonistas serotoninérgicas da ciproheptadina são de utilidade na síndrome pós-gastrectomia, na hipermotilidade intestinal da síndrome carcinoide e em muitas outras situações em que a 5-HT está

envolvida.

Entre os efeitos adversos da ciproheptadina incluem-se tontura, boca seca e muitos outros efeitos comuns aos bloqueadores H_1 . Pode ser utilizada para aumentar o peso e o crescimento em crianças. O mecanismo dessa ação é ainda desconhecido.

Fármacos que interferem com as concentrações de 5-HT teciduais

Os fármacos que interferem com as concentrações de 5-HT teciduais são de uso experimental, têm natureza diversa e atuam em locais de ação distintos como na síntese, no armazenamento ou na liberação de 5-HT. Dentre eles, destacam os precursores de 5-HT (L-5-triptofano e 5-hidroxitriptofano), inibidores da captação neuronal (fluoxetina, reserpina), inibidores da MAO e inibidores de síntese e depletors (p-clorofenilalanin, p-cloranfetamina, fenfluramina e a reserpina) e as neurotoxinas (5,6 e 5,7-diidroxitriptamina).

BIBLIOGRAFIA

CAJOCHEN, C.; KRAUCHI, K.; WIRZ-JUSTICE, A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. **J. Neuroendocrinol.**, v.15, p.432-437, 2003.

ERSPAMER, V. Occurrence of indolealkylamines in nature. In: ERSPAMER, V. (Ed.). **5-Hidroxytryptamine and related indolealkylamines**. (Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, v. 19). Berlin: Springer Verlag, 1966, p.132-181.

GADDUM, J.H.; PICARELLI, Z.P. Two kinds of tryptamine receptors. **Br. J. Pharmacol.**, v.12, p.323-328, 1957.

HOYER, D.; CLARKE, D.E.; FOZARD, P.R.; HARTING, P.R.; MARTIN, G.R.; MYLECHARANE, E.J.; SAXENA, P.R.; HUMPHREY, P.P. International of pharmacology classification of receptors for 5-hidroxytryptamine (serotonin). **Pharmacol. Rev.**, v.46, p.157-203, 1994.

JOHNSTON, M.M.; RAPOPORT, A.M. Triptans for the management of migraine. **Drugs**, v.70, p.1505-1518, 2010.

SANDERS-BUSH, E.; MAYER, S.E. 5-Hidroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, J.S. (Eds.). **Goodman & Gilman. Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.297-315.

Capítulo 22

Óxido Nítrico

Marcelo N. Muscará, Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Os nitratos e nitritos orgânicos vêm sendo utilizados há mais de cem anos como vasodilatadores para o tratamento da angina *pectoris* (ver o Capítulo 41). Outras implicações terapêuticas do NO, como substância endógena, que surgiram a partir da década de 80 serão comentadas neste capítulo.

Biossíntese, degradação e destino

O óxido nítrico (NO) é formado numa transformação química catalisada por enzimas, a partir do oxigênio molecular e a L-arginina, em células e tecidos de mamíferos e organismos unicelulares.

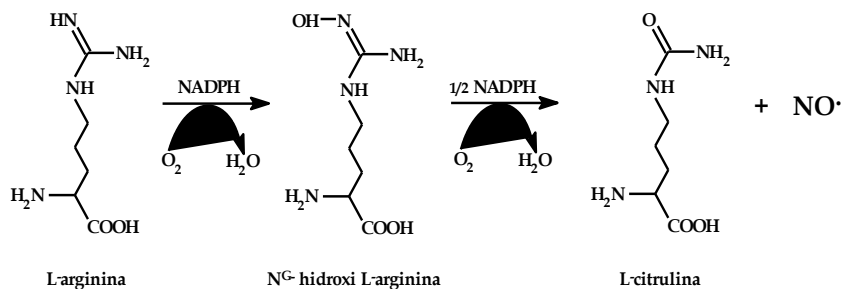


Fig 22-1. Biossíntese do óxido nítrico (NO) a partir da L-argina.

Na formação da molécula de NO, o átomo de nitrogênio deriva de amino terminal da guanidina da L-arginina e o átomo de oxigênio do O₂ molecular. Esta transformação química ocorre em duas etapas, com formação do produto intermediário N^G-hidroxi L-arginina, e do aminoácido L-citrulina como subproduto (Fig. 22-1).

Esta transformação química assemelha-se às clássicas oxidações mediadas pelas redutases do sistema de citocromo P450 dependentes de NADPH (forma reduzida do dinucleotídeo de nicotinamida e fosfato de adenina) nas quais ocorre a transferência sequencial de elétrons do NADPH para outras flavoproteínas que são cofatores da reação (FAD - dinucleotídeo de flavina e adenina, FMN - mononucleotídeo de flavina), promovendo a redução do Fe³⁺ do grupo heme presente na NOS (protoporfirina IX) para Fe²⁺, o qual liga O₂ permitindo a hidroxilação do nitrogênio guanidínico. A transformação química envolve ainda outros cofatores, tais como a tetrahydro biopterina e a calmodulina.

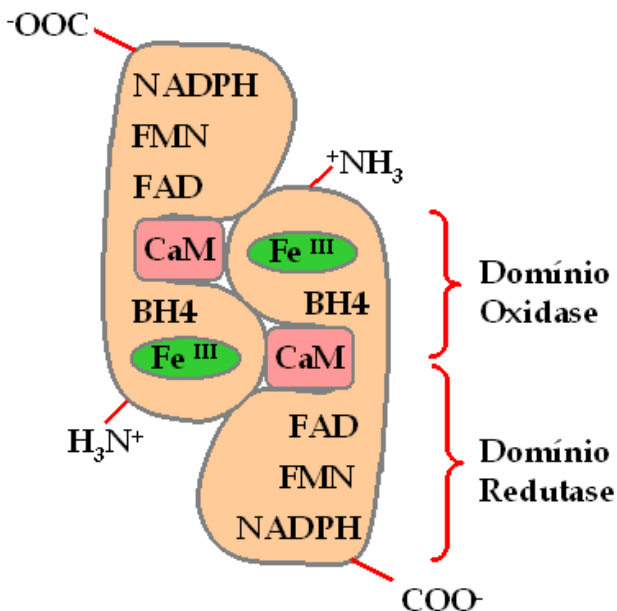


Fig. 22-2. Representação esquemática das isoformas da óxido nítrico sintase (NOS), ilustrando os sítios catalíticos de redutase (redução do O₂) e oxidase (oxidação da L-arginina) e de ligação dos diversos cofatores envolvidos na biossíntese do NO.

As enzimas NO sintase (NOS) e suas isoformas são flavoproteínas que possuem homologia ao citocromo P450 redutase. Elas são fundamentais na biossíntese do NO e se apresentam de duas formas distintas: constitucionais (presentes em condições fisiológicas) e induzíveis (em resposta a estímulos provocados por micro-organismos invasivos). As duas formas apresentam as seguintes propriedades em comum: são citosólicas, dependentes de NADPH e são inibidas por análogos da L-arginina. Contudo, as isoformas das enzimas constitucionais diferem das induzidas pela sua ativação por Ca^{2+} /calmodulina e não são afetadas por glicocorticoides.

As isoformas de NOS constitucionais são encontradas em vasos sanguíneos, especialmente no endotélio, nas plaquetas e células mesangiais renais. A NOS neuronal está presente em neurônios específicos localizados no córtex, hipocampo, cerebelo e nos lobos olfativos e também em nervos periféricos. A ativação destas isoformas é resultante do aumento da concentração intracelular de Ca^{+2} , que ocorre tanto em resposta à ativação de receptores muscarínicos M_3 nas células endoteliais como de receptores NMDA em neurônios que produzem NO (terminais nitrérgicos) (Fig 22-2).

Mais recentemente, foi relatada a presença de NOS na face interna da membrana mitocondrial. Através de métodos bioquímicos, esta enzima foi caracterizada como uma nova isoforma (denominada NOS mitocondrial - NOSmt) a qual parece exercer papel modulador sobre o consumo de O_2 , produção de ATP e geração de radicais livres durante o processo de respiração celular mediado pela mitocondria.

O NO formado é altamente instável e pode reagir formando compostos mais estáveis como os nitrosotióis (ver adiante). Nos pulmões, o NO formado pode ser detectado em pequenas quantidades no ar expirado. Em outras partes do organismo, o NO reage com íons ou moléculas, como a hemoglobina, que resulta na sua inativação. Sua reação com macromoléculas (nitrosilação) pode causar danos celulares e, segundo alguns autores, admite-se que ela seja responsável pelas reações de defesa do hospedeiro em determinadas situações patológicas. Nos líquidos teciduais, o NO oxida-se a íon nitrito (NO^-_2), sendo este convertido em nitrato (NO_3) no sangue e depois excretado na urina. A meia-vida do NO é de cerca de 30 s.

Em razão de sua natureza lipofílica, o NO difunde-se facilmente através das membranas celulares, onde se explicaria a maioria de suas ações locais. Uma possível ação a distância do local de biossíntese pode ocorrer através de mecanismos de transporte de proteínas contendo grupos SH como a cisteína.

Propriedades físico-químicas e reatividade. Em seu estado puro, sob condições normais de temperatura e pressão, o NO é um gás. Sua solubilidade é moderada em água (1,9 mM a 25° C), sendo muito mais solúvel em solventes apolares, tais como hexano (0,13 M a 25° C). Desta forma, quando presente em sistemas biológicos, o NO tende a se concentrar em ambientes lipofílicos, tais como membranas e domínios hidrofóbicos de proteínas.

Tanto na fase gasosa como na aquosa, o NO reage com O_2 para formar dióxido de nitrogênio (NO_2), o qual após dimerização e posterior reação com água resulta na rápida formação de íons nitrito e nitrato.

Diferentemente de outros mensageiros químicos, o NO não depende de sua estrutura tridimensional para se ligar a um receptor ou enzima, mas sim de sua reatividade redox (redução - oxidação). Isto é, segundo o potencial oxidante do ambiente no qual o NO é produzido em sistemas biológicos, espécies derivadas deste podem ocorrer como resultado destas reações redox. Assim, se o NO é oxidado para íon nitrosônio (NO^+), pode ocorrer a sua transferência para uma enorme variedade de grupos nucleofílicos presentes em biomoléculas (tais como hidroxila, amino ou tiol), levando à consequente formação de íon nitrito, N-nitrosaminas ou S-nitrosotióis, respectivamente. Por exemplo, a formação destes últimos (estruturas muito estáveis) permitiria efeitos do NO distantes do local da sua

geração através de sucessivas reações de trans-(S) nitrosação.

O óxido nítrico pode também reagir com o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e formar o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$). Mesmo em pH neutro, este íon é facilmente protonado resultando em ácido peroxinitroso ($HONOO$) instável, o qual se decompõe rapidamente podendo produzir íons nitrato, além das espécies altamente oxidantes dióxido de nitrogênio (NO_2) e radical hidroxila ($\cdot OH$).

Estas duas últimas podem modificar uma ampla gama de biomoléculas, haja vista a capacidade de oxidar tióis e bases nitrogenadas do DNA, ou de nitrosilar resíduos proteicos de aminoácidos aromáticos tais como tirosina, fenilalanina ou triptofano.

O NO forma complexos com metais de transição, tais como o ferro, deslocando o elétron desemparelhado para os orbitais d vazios do metal. Muitas proteínas contêm metais de transição em sua estrutura (metalo-proteínas), podendo assim reagir com NO, formando complexos nitrosil-metálicos.

Proteínas tais como hemoglobina e mioglobina, ou as enzimas guanilil ciclase solúvel e citocromo-oxidases, contêm ferro no seu grupo heme, o que explica a reação destas frente ao NO (como por exemplo, a ativação da GC solúvel ou a inibição da citocromo c-redutase) ou as situações fisiopatológicas resultantes (metahemoglobinemia secundária a excesso de NO).

Conclui-se, assim, que apesar da sua evidente toxicidade em altas concentrações, o NO produzido endogenamente de forma controlada exerce papel fundamental em inúmeros processos fisiológicos (ver adiante).

MECANISMO DE AÇÃO

O NO pode ser também gerado diretamente a partir do nitroprussiato de sódio, nitrito de sódio, nitrilo de amila, nitroglicerina, nitroguanidinas e fármacos relacionados. É, portanto, um intermediário desses compostos nitrosos que, entre outras características, apresenta elevada lipofilia, instabilidade química e causa estimulação efêmera da guanilil ciclase (GC), que resulta na elevação do GMPc.

A inativação do GMPc se dá através de hidrólise para GMP, sendo catalisada por enzimas da família das fosfodiesterases

Ao nível molecular, ativação da GC pelo NO ocorre através do complexo nitrosil heme, o qual se uniria próximo ou no próprio sítio catalítico da enzima. Isso ocorre porque o complexo, estando o $metal^{2+}$ fora do plano do anel porfirínico, teria uma estrutura semelhante ao da protoporfirina IX.

A união do NO ao ferro-heme enfraquece intensamente as ligações coordenadas que sustentam o ferro no plano do anel da porfirina. Em que pese toda essa complexidade, o mecanismo envolve essencialmente oxidação, tendo como requisito a presença de heme.

A estimulação intracelular da GC e o consequente aumento de GMPc podem ocorrer em locais onde o NO é gerado ou mais provavelmente em células vizinhas, por sua alta capacidade de penetrar membranas celulares.

O GMPc por sua vez ativa diversas proteína-quinases, responsáveis por reações de fosforilação de resíduos proteicos de tirosina a partir do ATP. Essas ações iniciam eventos de grande importância fisiológica, como relaxamento da musculatura lisa vascular e a antiagregação plaquetária (ver adiante).

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS

Sistema cardiovascular. O NO exerce papel no controle do fluxo sanguíneo regional através de um mecanismo vasodilatador (via endotelial L-arginina/NO) resultando em alteração na resistência periférica e consequentemente na pressão arterial. Esses efeitos ocorrem principalmente nos leitos vasculares da circulação coronariana, pulmonar e cerebral. A vasodilatação generalizada que ocorre durante a gravidez pode ser devida ao aumento da produção endotelial de NO.

Em condições patológicas, o NO pode exercer papel preventivo contra ateromas pela inibição da proliferação celular via GMPc; dessa forma, o NO pode influir na angiogênese. No choque septicêmico, a produção excessiva de NO causada pela indução da NOS pode causar hipotensão prejudicial, embora no início do processo o NO seja eficaz para defesa do hospedeiro.

Sangue. A agregação de plaquetas e de outras células sanguíneas como os leucócitos, neutrófilos e monócitos é inibida fortemente pelo NO.

Em condições normais, a presença de hemoglobina pode evitar que a antiagregação plaquetária do NO endotelial altere a função normal das plaquetas. Por outro lado, a biossíntese de NO nas plaquetas pode proporcionar um determinado controle funcional na presença de agentes agregantes plaquetários.

Esses efeitos são demonstrados in vitro, entretanto o nitroprussiato de sódio e o trinitrato de glicerila (doadores de NO) devem ser empregados em elevadas concentrações para alterar agregação plaquetária.

Sistema nervoso central e periférico. As ações centrais do NO podem estar implicadas no desenvolvimento neuronal, na plasticidade sináptica, potenciação de longo prazo, visão e nocicepção.

A biossíntese do NO ocorre quando os receptores glutamatérgicos do subtipo NMDA são estimulados, induzindo o aumento do influxo de cálcio extracelular, que se liga a calmodulina e consequentemente ativa a NOS neuronal, que converte a arginina em citrulina e NO. Através de técnicas imunistoquímicas foi identificada a isoforma de NOS cerebral em apenas 1% dos neurônios, destacando-se os corticais e hipocámpais e também os interneurônios estriatais.

Por sua vez, o NO formado comporta-se como neurotransmissor atípico, atravessa a membrana plasmática por difusão, interage com as moléculas de segundos mensageiros nas células alvos e desencadeia uma cascata de processos intracelulares, como também a estimulação de fatores de transcrição como NF- κ B, AP-1, SP1 e outros. As células alvos podem ser tanto os neurônios pré-sinápticos, como os neurônios vizinhos ou mesmo as células da glia.

A produção excessiva de NO resultante da hiperestimulação dos receptores NMDA e consequente aumento do fluxo de íons Ca^{2+} extracelular pode estar relacionada à ocorrência de danos neurológicos como nos acidentes vasculares isquêmicos, epilepsia e também a processos neurodegenerativos que ocorrem na doença de Huntington e doença de Parkinson (ver Capítulo 28). Recentemente, a participação de NO está sendo discutida no

desenvolvimento de dependência a substâncias de abuso.

No sistema nervoso periférico, o NO atua na mediação do esvaziamento gástrico e ereção peniana. A sua participação na estenose hipertrófica pilórica e na impotência decorrente do diabetes melito tem sido objeto de muitos estudos.

Sistema imunológico. *A defesa do hospedeiro em relação a inúmeros patógenos é dependente dos efeitos citotóxicos do NO. Os leucócitos produzem NO após a indução de NOS e também do ânion superóxido (O_2^-). O NO como radical livre reage com O_2^- produzindo o radical peroxinitrito ($ONOO^-$), um potente oxidante que pode destruir os micro-organismos invasores. O efeito antiviral do interferon γ pode ser explicado pela indução de NOS.*

EFEITOS FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

A inalação de NO em baixas concentrações provoca vasodilatação pulmonar e secundariamente broncoconstrição. Pelo fato desses efeitos serem limitados à circulação pulmonar e aos alvéolos ventilados, abre-se uma perspectiva no tratamento da síndrome de desconforto respiratório em adultos. Contudo, a inalação de NO em concentrações elevadas, que pode ocorrer pela contaminação acidental no armazenamento de N_2O (gás anestésico) em cilindros, pode causar efeitos tóxicos como edema pulmonar agudo e metemoglobinemia.

Doadores de NO. Os doadores são representados pelos compostos que geram NO como nitroprussiato de sódio, nitrito e nitratos orgânicos que possuem efeito farmacológico vasodilatador mais duradouro que o NO (ver mecanismo de ação). Isso é provavelmente devido à alta capacidade de difusão através de membranas celulares que os ésteres lipofílicos têm, gerando NO, no interior das células.

Inicialmente, os inibidores de NO são representados pelas hemoproteínas (hemoglobina) de peso molecular elevado que possuem grande afinidade pelo NO, reagindo com ele para formar complexos nitrosil proteína estáveis, os quais são incapazes de passar através de membranas celulares. Dessa forma, os doadores de NO não sofrem, *in vivo*, a ação inibidora das hemoproteínas. Por outro lado, o azul de metileno (inibidor de GC) bloqueia tanto *in vivo* como *in vitro* os efeitos estimulantes da GC dos doadores de NO.

A potenciação dos efeitos de doadores de NO através da interferência em vias de sinalização é uma possibilidade notável do **sildenafil** (Viagra®) e fármacos relacionados para o tratamento de disfunções eréteis. O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se na inibição seletiva da fosfodiesterase (tipo V) responsável pela degradação de GMPc, o que resulta em aumento das concentrações intracelulares deste nucleotídeo cíclico. O relaxamento do corpo cavernoso é parte importante do processo de ereção peniana, e altamente dependente do aumento de GMPc promovido pelo NO liberado tanto pelo endotélio da microvasculatura muscular (via eNOS) como das terminações nitrérgicas que o inervam (via nNOS).

Perspectivas. O crescimento do interesse pela fisiologia do NO desde meados da década de 1980 conduziu ao desenvolvimento de uma variedade de novos compostos doadores de NO que oferecem vantagens sobre os doadores clássicos, tais como aqueles capazes de liberar NO de forma espontânea (sem a intervenção de enzimas catalisadoras, como no caso dos nitratos e nitritos orgânicos), tal como, a S-nitroso penicilamina, ou ainda compostos que liberam NO de forma controlada durante longos períodos de tempo ou que o fazem seletivamente em determinados tecidos.

Uma das potenciais aplicações de doadores de NO é como protetores da integridade da mucosa gástrica quando esta é exposta a substâncias nocivas (por exemplo, o etanol) ou quando os seus mecanismos de defesa naturais estão comprometidos (por exemplo, na isquemia e reperfusão). Estes efeitos parecem estar relacionados com os efeitos do NO sobre alvos diversos, tais como a prevenção da adesão de leucócitos ativados nas células endoteliais, a manutenção do fluxo sanguíneo na mucosa ou ainda a estimulação da produção e secreção de muco gastroprotetor. Possivelmente, a perspectiva clínica mais significativa seja a capacidade observada dos doadores de NO de acelerar o processo de cicatrização de úlceras pré-existentes no trato gastrointestinal.

Uma situação de extrema importância clínica é o desconforto gástrico, úlcera e sangramento que frequentemente ocorrem durante o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais (ver Capítulo 39). A inibição da síntese de prostaglandinas por estes compostos resulta no aparecimento de eventos tais como aumento do número de leucócitos aderidos na microvasculatura da mucosa gástrica e diminuição do fluxo sanguíneo, os quais, e como mencionado acima, podem ser prevenido pelo NO. Desta forma, surgiu a proposta de adicionar às estruturas dos anti-inflamatórios não esteroidais tradicionais, um grupo funcional capaz de liberar NO; interessante estes compostos apresentavam capacidades ulcerogênicas marcadamente reduzidas em comparação aos compostos originais, e as atividades anti-inflamatórias e analgésicas mostraram-se comparáveis (ou em muitos casos superiores) às dos compostos originais. Estes fármacos não estão ainda no mercado, sendo que a maior parte já foi aprovada em testes pré-clínicos, e outros tantos em fase de avaliação em testes clínicos.

Inibidores de NO. Outra possibilidade de inibição da produção do NO são os fármacos análogos de L-a da descoberta de arginina (L-MMA, L-NIO e L-NAME) que competem com ela pela NOS e inibem a formação de NO. Esses fármacos são usados experimentalmente e possuem potencial terapêutico. Assim, o L-NMMA administrado intravenosamente produz aumento da pressão arterial em várias espécies e no homem. Esse efeito foi acompanhado de vasoconstrição em diversos leitos vasculares de ratos não anestesiados e inclusive no homem. Esses achados sugerem que o NO pode ser liberado nestes leitos vasculares em condições fisiológicas, garantindo um tono vasodilator permanente. A L-NMNA pode ser utilizada com cautela no tratamento de algumas condições clínicas, como a septicemia e disfunção endotelial de pacientes diabéticos.

O interesse atual é o desenvolvimento de novos fármacos que agem por inibição seletiva das isoformas de NOS, como p. ex., o 7-nitroindazol, que é seletivo para isoforma de NOS neuronal, inibe a nocicepção, sem alterar a pressão arterial ou a NOS induzível como a L-NI (L-N⁶-(1-iminoetil)lisina), derivados S-alquílicos da isotioureia, 1400W etc. Esta última classe de inibidores de iNOS apresenta grande interesse farmacêutico, devido principalmente ao papel central que o NO derivado desta isoforma tem nos distúrbios cardiovasculares observados no choque séptico, e em outras patologias de etiologia inflamatória tais como doença de Crohn, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide, dentre outras.

Sequestradores de NO e espécies relacionadas. Já foi mencionada alta reatividade do NO frente a grupos tiol reduzidos, aminas primárias e metais de transição é a base racional para o desenho de fármacos usados como sequestradoras (“scavengers”) de NO. Por exemplo, o composto PTIO (4,4,5,5-tetrametil imidazolin-1-oxil-3-óxido) ou compostos organo-metálicos a base de rutênio, tem mostrado bons resultados na recuperação das funções hemodinâmicas em ratos com choque séptico.

Na maioria das situações patológicas nas que há aumento da produção de NO devido à indução da síntese de iNOS, há também ocorrência de ânion peroxinitrito (dentre outras espécies altamente oxidantes). Através de métodos indiretos (tais como a nitração de resíduos proteicos de tirosina), o ânion peroxinitrito tem sido apontado nestas patologias como o principal mediador da lesão tecidual observada. Algumas substâncias endógenas, como a bilirrubina, porfirinas e ácido úrico têm sido descritas como capazes de reagir com o ânion peroxinitrito, atuando como verdadeiros extintores (“quenchers”) dos efeitos deletérios desta espécie reativa. Esta atividade farmacológica tem sido também descrita em alguns compostos sintéticos. Contam-se como exemplos, a mercaptoetilguanidina (a qual é também inibidor seletivo da iNOS), e o ácido 5-aminosalicílico (ou mesalamina). Neste último caso, trata-se de fármaco amplamente empregado no tratamento da doença inflamatória intestinal, e especula-se que a sua atividade “quencher” frente ao ânion peroxinitrito poderia, pelo menos em parte, explicar os seus efeitos terapêuticos.

Além disso, diversos processos patológicos onde o NO tem uma provável participação continuam sendo investigados, como é o caso da hipercolesteremia, diabetes melito, hipertensão e demência da AIDS e outras doenças neurodegenerativas.

BIBLIOGRAFIA

- BARRETO, R.L.; CORREIA, C.R.D.; MUSCARÁ M.N. (2005). Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Química Nova**, v. 28, p.1046-1054, 2005.
- BOGDAN, C. Nitric oxide and the regulation of gene expression. **Trends Biol**, v.11, p.66-75, 2001.
- BREDT, D S.; SNYDER, S. H. Isolation of nitric oxide synthetase, a ca: requiring enzyme. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 87, p. 682-685, 1990.
- FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, p.373-376, 1980.

IGNARRO, L.J.; BUGA, G.M.; WOOD, K.S.; BYRNS, R.E.; CHAUDHURI, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 84. p.9265-9269, 1987.

ITZHAK, Y.; MARTIN, J.L.; BLACK, M.D. The role of neuronal nitric oxide synthase in cocaine-induced conditioned place preference. **Neuroreport**, v.9, p. 2485-2488, 1998.

KEVIL, C.G.; PATEL, R.P. S-Nitrosothiol biology and therapeutic potential in metabolic disease. **Curr. Opin. Investig. Drugs**, v.11, p.1127-1134, 2010.

MUNHOZ, C.D.; GLEZER, I.; KAWAMATO, E.M.; ARAUJO, A.P.; LEPSCH A,L.B.; PLANETA, C.S.; DELUCIA, R.; SCAVONE, S. Changes in sodium, potassium ATPase induced by fencamfamine: the role of cyclic AMP dependent protein-kinase and nitric oxide-cyclic GMP pathways. **Neuropharmacology**, v.45, p.1152-1159, 2003.

MUSCARÁ, M.N.; WALLACE, J.L. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs): Potential benefits on cardiovascular and renal function. **Curr. Med. Chem.**, v.4, p.155-164, 2006.

SEÇÃO 5

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Capítulo 23

Farmacologia do Sistema Nervoso Central

Roberto DeLucia, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

Os fármacos que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) apresentam um valor terapêutico inestimável no cotidiano das pessoas ao produzirem efeitos como o alívio da dor ou febre e a redução das crises epiléticas.

Atualmente os procedimentos cirúrgicos são mais suportáveis aos pacientes pela ausência de todas as sensações induzidas através dos anestésicos gerais. Podem produzir o sono ou estimular a vigília, evitar as sensações de náusea ou vômito e reduzir a ingestão de alimentos. No domínio do humor e do comportamento, os fármacos aliviam o estresse e a ansiedade exacerbada e reduzem os sintomas de distúrbios mentais como a esquizofrenia, depressão endógena e mania.

Em contrapartida, o uso de substâncias de abuso pode representar um risco para a saúde dos indivíduos pelo potencial de desenvolvimento de dependência. Além disso, a escalada no consumo dessas substâncias tem gerado vários problemas sociais e econômicos em todo o mundo.

Os avanços no conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos forneceram meios para o desenvolvimento de novos fármacos, mais potentes, e agentes terapêuticos mais seletivos com poucos efeitos adversos, como também uma maior compreensão dos mecanismos moleculares da própria função neuronal.

Neste capítulo é feita uma revisão das características gerais dos fármacos que atuam no SNC e da neurotransmissão central.

AÇÕES DE FÁRMACOS NO SNC

Ação específica e inespecífica. De acordo com o modo de ação dos fármacos, as ações podem

ser específicas ou inespecíficas.

A ação de um fármaco é considerada específica quando resulta diretamente do seu mecanismo molecular, pois se presume que a ação primária na célula alvo se deva à interação com receptores.

Por outro lado, a ação inespecífica é aquela que resulta primordialmente de propriedades físico-químicas do fármaco e apresenta diversos mecanismos moleculares em várias células alvos.

Essa distinção é geralmente função da relação dose-efeito do fármaco e da célula alvo ou do mecanismo molecular em apreço. Assim, os fármacos considerados altamente seletivos podem exibir ações inespecíficas quando utilizados em altas doses.

Entretanto, a seletividade da sua ação no SNC é um conceito relativo e se refere a efeitos mais restritos ou mais generalizados na função neuronal.

Os fármacos que apresentam ações gerais ou inespecíficas são classificados de acordo com efeitos comportamentais que produzem em depressores ou estimulantes gerais do SNC, enquanto que os fármacos de ação específica são classificados de acordo com o uso terapêutico ou local da ação.

Depressores gerais do SNC. São fármacos capazes de deprimir reversivelmente as atividades de todos os tecidos excitáveis, sendo o SNC intensamente sensível. Nesta categoria incluem-se os anestésicos gerais inalatórios.

Estimulantes gerais do SNC. São fármacos capazes de estimular o SNC em todos os níveis. Os fármacos pertencentes a esta categoria são os psicoestimulantes como as metilxantinas.

Fármacos que atuam seletivamente no SNC. São capazes de deprimir ou estimular as funções do SNC. Em doses terapêuticas, apresentam pouco efeito sobre o nível da excitabilidade.

Os exemplos desta categoria são os seguintes tipos de fármacos: psicofármacos (antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos), anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, analgésicos opioides etc.

Na prática, são adotadas classificações baseadas no uso terapêutico dos medicamentos que atuam no SNC.

Para os psicofármacos, a classificação orientadora das demais é de Delay e Deniker (ver os Capítulos 24 a 26).

Princípios gerais dos fármacos que atuam no SNC

O conhecimento de princípios gerais da farmacocinética e farmacodinâmica contribuiu para emprego mais racional e efetivo dos tratamentos medicamentosos em Neuropsiquiatria.

Atualmente existe uma acentuada tendência a prescrever diversos medicamentos ao mesmo tempo com o intuito de obter efeitos mais intensos, ou mais rápidos, ou de cobrir uma gama maior de sintomas. Raramente isso se justifica em terapêutica, pois existem fármacos com múltiplas ações.

O uso de dois e três medicamentos é, em geral, suficiente para a maioria dos casos, diminuindo o risco de interações indesejáveis.

As interações de fármacos que atuam no SNC são basicamente de dois tipos:

A) **Adição** ocorre quando o efeito de um fármaco é aditivo ao efeito de outros fármacos estimulantes ou depressores.

A associação de fármacos depressores é geralmente aditiva (p. ex. associação de benzodiazepínicos ou barbitúricos com álcool).

O estado emocional dos pacientes pode ser aditivo com os efeitos de fármacos estimulantes e depressores.

B) **Antagonismo** ocorre entre fármacos estimulantes e depressores de modo variável. O antagonismo fisiológico é geralmente predominante entre os fármacos que atuam no SNC.

Assim, os pacientes intoxicados com fármacos depressores do SNC recuperam-se com menores complicações por meio de medidas de apoio do que quando são usados estimulantes do SNC.

Em contrapartida, o antagonismo farmacológico é menos frequente entre os fármacos que atuam no SNC e, em alguns casos, podem ser efetivos como, p. ex., no tratamento da intoxicação aguda de opiáceos por naloxona (antagonista).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Mecanismos intracelulares

Atualmente, reconhece-se que é essencial entender as alterações moleculares (plasticidade) produzidas pelos fármacos, que resultam em alterações prolongadas em determinados circuitos neuronais.

A partir dos avanços obtidos na Biologia celular e molecular, estudam-se, atualmente, as alterações intracelulares (pós-receptor) agudas e crônicas promovidas pelos fármacos que atuam no SNC.

A próxima etapa da pesquisa com fármacos de ação central passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo sobre anatomia e fisiologia do SNC, bem como sobre os processos psicopatológicos.

Espera-se que a incorporação dessas técnicas sofisticadas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem tragam avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes aos transtornos neuropsiquiátricos.

Em resumo, o planejamento estritamente racional de novos fármacos pode levar ao real desenvolvimento de compostos com alta capacidade de prevenir e tratar eficazmente os transtornos neuropsiquiátricos.

Alvos das ações de fármacos no SNC

As ações dos fármacos podem ser relacionadas com eventos sinápticos do processo de neurotransmissão em circuitos específicos *estão organizados didaticamente no Quadro 23-1.*

Quadro 23-1. Principais ações de fármacos nos processos da neurotransmissão central			
<i>Eventos sinápticos</i>	<i>Transmissor</i>	<i>Fármacos seletivos</i>	<i>Mecanismo de ação</i>
1. Síntese	Acetilcolina	Hemicolinio	Bloqueio da recaptação de colina e depleção de acetilcolina
	Dopamina	α -metil-p-tirosina	Inibição da síntese
	Noradrenalina	L-DOPA	Precursor da síntese do transmissor; aumenta a síntese
	Serotonina	p-cloro-fenilalanina	Bloqueio da síntese
2. Armazenamento e liberação	Dopamina Noradrenalina	Reserpina, tetrabenzina	Inibição do armazenamento vesicular com resultante depleção catecolaminérgica
		Anfetamina	Deslocamento do transmissor das terminações axônicas
	Serotonina	Reserpina, tetrabenzina	Inibição do armazenamento vesicular
3. Captação	Dopamina	Cocaína, nomifensina	Bloqueio do transportador de DA
	Noradrenalina	Desipramina, mazindol	Bloqueio do transportador de NA
	Serotonina	Clomipramina, fluoxetina	Bloqueio do transportador de 5-HT
	GABA	Ácido nípecótico	Bloqueio do transportador de GABA
	Glicina	Sarcosina?	Bloqueio do transportador de glicina
4..Metabolismo	Acetilcolina	Anticolinesterá	Inibição das colinesterases

		sicos	
	Noradrenalina Serotonina	IMAO (tranilcipromina)	Inibição da monoaminoxidase
	GABA	Ácido aminoxiacético	Inibição da GABA-transferase
5. Ações em receptores			
Nicotínico	Acetilcolina	α -bungarotoxina Me-Licconitina	Antagonista clássico Antagonista (α 2-4 e β 2-4; α 7 isoformas)
Muscarínicos			
M ₁		Pirenzepina	Antagonista
M ₂		Metoctramina	Antagonista
M ₃		Darifenacina	Antagonista
M ₄		4-DAMP	Antagonista
D ₁ e D ₅	Dopamina	SKF 82958, SKF 38393	Agonista
		SCH 23390	Antagonista
D ₂		Bromocriptina	Agonista
		Sulpirida	Antagonista
D ₃		Quimpirol, 7-OH-DPAT	Agonista
Adrenérgicos	Noradrenalina		
α _{1A}		Fenilefrina Prazosina	Agonista Antagonista
α _{2A}		Oximetazolina Ioimbina	Agonista Antagonista
α _{2B}		Clonidina Rauwoloscina	Agonista Antagonista
α _{2C}		Clonidina Lisurida	Agonista Antagonista
β ₁		Fenoterol Alprenolol	Agonista Antagonista
β ₂		Salmeterol Propranolol	Agonista Antagonista
β ₃		Carazolol Carvedilol	Agonista Antagonista

5-HT _{1A}	Serotonina	8-OH-DPAT, Buspirona	Agonistas
		WAY 100135	Antagonista
5-HT _{1B}		Sumatriptano Cetanserina	Agonista Antagonista
5-HT _{1D}		Diidroergotamina Metisergida	Agonista Antagonista
5-HT _{1E}		Eletriptano	Agonista
5-HT _{2A}		Ergotamina, DOB, LSD Amoxepina Cetanserina	Agonistas Antagonistas
5-HT _{2C}		Lisurida, DOI Fluoxetina, Mesulergina	Agonistas Antagonistas
5-HT ₃		Ondansetron, Granisetron	Antagonistas
5-HT ₄		Cisaprida GR113808	Agonista Antagonista
5-HT _{5A eB}		Metiopina	Antagonista
5-HT ₆		Bromocriptina Clozapina	Agonista Antagonista
5-HT ₇		Pergolida Metiopina	Agonista Antagonista
H ₁	Histamina	2-metil-histamina	Agonista
		Mepiramina	Antagonista
H ₂		Impromadina	Agonista
		Cimetidina	Antagonista
H ₃		R- α -Metil-histamina	Agonista
		Tioperamida	Antagonista
H ₄		Imetita	Agonista
		JNJ777120	Agonista
GABA-A	GABA	Muscimol	Agonista
		Bicuculina	Antagonista
GABA-B		Baclofeno	Agonista

		Saclofeno	Antagonista
GABA-C		?	?
GLICINA Subunidades α e β	Glicina	Taurina	Agonista
		Estricnina	Antagonista
AMPA	Glutamato aspartato	AMPA Cainato	Agonista
		CNQX, NBQX	Antagonista
Glu R1e R5		Quiscalato	Agonista
		AIDA	Antagonista
Glu R2 e R3		APDC	Agonista
		EGLY	Antagonista
Cainato, Glu R 5,6,7		Cainato CNPX	Agonista Antagonista
Cainato KAII, 2		ATPA LY294486	Agonista Antagonista
NMDA		Asparto NMDA D-AP5, MK-801	Agonistas Antagonistas
NK ₁	Taquicininas	Substância P	Agonista
		SR140333	Antagonista
NK ₂		B-[Ala ⁸]NKA ₄₋₁₀	Agonista
		GR94800	Antagonista
NK ₃		GR138676	Agonista
		SR142802	Antagonista
CCK ₁	Colecistocinina	ARL-15849	Agonista
		Lintitript	Antagonista
CCK ₂		BC-264	Agonista
		Triglumida	Antagonista
NTS1	Neurotensina	JMV431 SR142948A	Agonista Antagonista
NTS2		Levocabastina	Agonista

NEUROTRANSMISSÃO CENTRAL

Ao analisar os efeitos dos fármacos no SNC em relação à neurotransmissão, é importante chamar atenção para os princípios gerais de organização e funcionamento dos eventos sinápticos em circuitos neuronais específicos. Para tanto, os critérios mais importantes que devem ser satisfeitos para que uma substância química seja considerada um transmissor central é que essa substância possa ser encontrada no espaço sináptico e que apresente ação pós-sináptica. Outros requisitos incluem síntese no local de liberação, armazenagem e presença de enzimas inativadoras. No caso de neurônios que liberam neuropeptídeos ou simples aminoácidos como transmissores, os requisitos metabólicos não estão ainda bem definidos.

É oportuno acrescentar que os neurotransmissores centrais formam um sistema múltiplo, onde eles interagem entre si modulando as funções nervosas de uma maneira balanceada. Consequentemente, qualquer manipulação (p. ex farmacológica) que afete um ou mais componentes desse sistema, modifica o balanço que se manifesta através de alterações na função do SNC.

Neurotransmissores. Os neurônios apresentam características bioquímicas semelhantes às de outras células vivas, além de atividades específicas, como a de transmitir impulsos nervosos. Para tanto, eles necessitam manter um gradiente iônico como também sintetizar e liberar substâncias químicas conhecidas como neurotransmissores, o que envolve alto consumo de energia.

Nas sinapses, regiões microscópicas entre o terminal de um neurônio e a superfície receptora de outro, a chegada de um impulso causa rápida liberação de moléculas de neurotransmissores do terminal nervoso. As moléculas se difundem através da fenda sináptica e agem em receptores específicos na membrana pós-sináptica, alterando a atividade elétrica do neurônio receptor.

Quando um neurotransmissor tem papel excitatório, sua interação com o receptor provoca uma despolarização localizada (PEPS) através de um aumento na permeabilidade ao íon sódio (Na^+) e saída do íon potássio (K^+). Essa despolarização da membrana se propaga pelo neurônio, resultando na transmissão do impulso nervoso do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico.

Para um neurotransmissor inibitório, a interação com o receptor provoca uma hiperpolarização localizada (PIPS) através de um aumento na permeabilidade ao íon cloreto (Cl^-). Isso impede a propagação do impulso nervoso da região pré para a pós-sináptica. Aproximadamente 30 substâncias diferentes são conhecidas ou suspeitas de ser neurotransmissor, cada qual possuindo características excitatórias ou inibitórias. Os neurotransmissores não estão distribuídos aleatoriamente no cérebro, mas, ao contrário, estão localizados em estruturas específicas. A superposição desses diferentes sistemas neuronais em um circuito neuronal mais amplo dá ao SNC uma incrível dimensão de modulação e especificidade (ver adiante).

Neuromodulador. Por outro lado, o termo neuromodulador tem sido utilizado para caracterizar

substâncias liberadas simultaneamente aos neurotransmissores com a provável função de modular os efeitos dessas substâncias. Como essas substâncias podem desempenhar, dependendo do seu local de ação, uma ou outra destas várias funções, alguns autores propuseram o termo neuromodulador para englobar todas elas.

Atualmente existem evidências de que dois ou mais neuromoduladores diferentes podem coexistir num mesmo neurônio.

Neuro-hormônios. *É imensa a dificuldade em definir os princípios neuroativos com base na sua estrutura química ou função que desempenham. Assim, o termo neuro-hormônio foi introduzido na década de 50 para definir substâncias químicas (hormônios) secretadas por células nervosas para a corrente circulatória em resposta a sinais recebidos (p. ex. neurônios da hipófise secretam hormônios para corrente circulatória somente em resposta a estímulos nervosos apropriados).*

Fatores neurotróficos. *São substâncias endógenas produzidas no SNC por diferentes tipos de células nervosas (p.ex. neurônios) ou transitoriamente invadem periféricamente células inflamatórias ou imunes que auxiliam os neurônios na tentativa de reparar danos.*

Identificação de neurotransmissores

Considerável progresso vem se obtendo nas últimas décadas na identificação dos neurotransmissores, sua localização e elucidação dos eventos moleculares envolvidos na transmissão sináptica.

Na década de 1960, De Robertis e Witter, na Argentina e na Inglaterra, respectivamente, demonstraram que, quando o tecido cerebral é homogeneizado numa solução de sacarose, os terminais neurais separam-se dos seus axônios e formam partículas intactas chamadas sinaptossomas. Nesse local ocorrem os fenômenos de síntese, armazenagem, liberação e catabolismo dos neurotransmissores. Esta técnica, associada às de imunocitoquímica, histofluorescência e de microscopia eletrônica, permite estabelecer in vitro os mecanismos relacionados com a transmissão sináptica.

Síntese. *Cada neurônio, em condições fisiológicas, sintetiza um determinado neurotransmissor que será liberado em seus terminais. No caso das catecol e indolaminas, p. ex., o transmissor é sintetizado a partir de aminoácidos encontrados na dieta que foram transportados para o tecido nervoso. As enzimas responsáveis pela síntese do neurotransmissor encontram-se no corpo celular e, principalmente, no terminal nervoso (dendrítico ou axônico). Isso foi também constatado, p. ex., para a enzima triptofano hidroxilase (TPH), responsável pela síntese de serotonina (5-HT). No terminal nervoso elas são principalmente de localização citoplasmática, demonstrando que as etapas iniciais da síntese de catecolaminas e da serotonina não ocorrem dentro das vesículas sinápticas, local de onde elas são liberadas para a fenda sináptica.*

Existem pelo menos três sítios teóricos responsáveis pelo controle da síntese de um neurotransmissor. O primeiro encontra-se dentro do próprio neurônio e envolve ação direta do mediador químico formado sobre a

enzima que o sintetiza. O segundo, extracelular, é resultado da interação do neurotransmissor com receptores pré-sinápticos, os chamados autorreceptores. O terceiro envolve um mecanismo reflexo multissináptico que altera a velocidade de disparos do neurônio responsável pela liberação do mediador químico.

Armazenagem e liberação. Via de regra, os neurotransmissores são sintetizados e depois armazenados em reservatórios diferentes, com exceção da noradrenalina (Nad) e da adrenalina (Ad) cujas etapas finais da síntese e de armazenamento ocorrem em um mesmo compartimento. Eles são liberados na fenda sináptica após despolarização do terminal pré-sináptico por um mecanismo cálcio-dependente.

Captação e inativação. Os neurotransmissores, após serem liberados pelo terminal e atuarem nos receptores, devem ser removidos do seu local de ação, pois a estimulação prolongada dos receptores sinápticos ocasionaria uma dessensibilização, ou seja, uma diminuição dos números de receptores e consequente mau funcionamento sináptico. Por outro lado, uma deficiência do transmissor pode acarretar o aumento do número de receptores e causar supersensibilidade do sistema. O mais importante processo de inativação do neurotransmissor consiste em sua remoção da fenda sináptica por processos localizados nas membranas pré e pós-sináptica assim como nas membranas das células da glia que circundam a sinapse.

PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES E SUA LOCALIZAÇÃO

Serão focalizados os neurotransmissores, cuja distribuição e função em algumas áreas do SNC estão bem definidas, entre eles: acetilcolina, monaminas (dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina), aminoácidos inibitórios (ácido gama-aminobutírico [GABA] e glicina), aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) e neuropeptídeos.

Acetilcolina. Os neurônios colinérgicos são aqueles que sintetizam, armazenam e liberam acetilcolina (ACh). Estes neurônios diferem dos outros neurônios, pois não são capazes de captar o próprio transmissor, mas somente o produto do seu metabolismo.

Todavia, através de métodos de lesão de áreas específicas do SNC, imunocitoquímica e radioligantes identificaram-se alguns tratos colinérgicos nas regiões subcortical, hipocampo, núcleo supra-ótico e caudado-putâmen. Nessas áreas do SNC, foram identificados subtipos de receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4) e nicotínicos e as isoformas ($\alpha 2-4$ e $\beta 2-4$; $\alpha 7$).

Sugere-se a participação da ACh em fenômenos de percepção da dor, estados convulsivos e nos processos de aprendizagem e memória.

Monaminas

Dopamina. A dopamina (DA) é originada no cérebro a partir de precursores encontrados nas dietas, os aminoácidos fenilalanina e tirosina.

Tradicionalmente, as ações da DA no SNC são mediadas em subtipos de receptores D1 (estimula adenilil ciclase) e D2 (inibe a adenilil ciclase). Outros subtipos de receptores como D3, D4 e D5 foram identificados.

A utilização de técnicas histológica, farmacológica, bioquímicas e eletrofisiológica permitiu determinar a localização de diferentes sistemas dopaminérgicos: negroestriatal, mesolímbico e túbero-infundibular.

Noradrenalina. Da mesma forma que para a dopamina, os aminoácidos encontrados na dieta, tirosina e fenilalanina, são os precursores iniciais para a síntese da Nad.

Três tipos de receptores adrenérgicos e seus subtipos (α_1 , α_2 e β) foram descritos no SNC.

Vários estudos têm demonstrado que a atividade dos neurônios Nad está associada a modulação de estados emocionais, reações de alerta, aprendizagem, reação ao estresse e percepção da dor.

A maioria dos corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos está localizada na região do locus coeruleus, e suas projeções alcançam córtex, hipocampo, amígdala, tálamo, cerebelo e tubérculo olfatório, além de enviar também projeções até a medula espinhal. Essas vias são chamadas de vias dorsais e a região do locus coeruleus foi denominada convencionalmente, por Dahlstrom e Fuxe, de região A6. A via ventral, constituída pelas regiões circundantes ao locus coeruleus conhecidas como A1, A2, A3, A4, A5 e A7, envia projeções até o hipotálamo, área septal, área pré-óptica, área periventricular, substância negra e também até a medula espinhal.

As concentrações da epinefrina (E) no SNC são baixas e são encontradas nos corpos celulares da forma reticular. A função da E no SNC é ainda pouca conhecida.

Serotonina. O primeiro passo na síntese da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) consiste na passagem do aminoácido triptofano, encontrado na dieta, para o tecido cerebral (ver Capítulo 21).

Através de técnicas histoquímicas, Dahlstrom e Fuxe, em 1964, mapearam o sistema serotoninérgico cerebral. Os corpos celulares desses neurônios ocorrem em locais que foram denominados de B1 a B9, onde estão localizados os núcleos da rafe. Os corpos celulares em B1, B2 e B3 lançam projeções que atingem a medula espinhal, sendo chamados neurônios bulbo-espinhais. Os de B4 a B8 projetam seus axônios até o córtex, estriado, hipocampo e área septal, enquanto que os que se originam em B9 inervam uma pequena porção do tálamo.

Dentre as várias possíveis implicações funcionais da 5-HT no SNC, destacam-se seu papel nos estados depressivos do humor, na modulação do apetite e na regulação da temperatura corpórea e sono.

Histamina. A comprovação da histamina como neurotransmissor central se deu em anos recentes, graças à detecção neuroquímica da síntese de histamina em neurônios e também pela sua localização através de técnicas citoquímicas diretas nesses neurônios.

A localização inicial dos neurônios histaminérgicos é o hipotálamo ventral posterior e, a partir daí, dão origem a tratos ascendentes e descendentes que se propagam por todo SNC.

As prováveis funções do sistema histaminérgico central, como as modulações da microcirculação vascular, da temperatura corpórea e da atividade motora, estão baseadas nos efeitos dos anti-histamínicos e na administração intracerebral de histamina.

As ações da histamina no SNC parecem ser mediadas por três subtipos de receptores H_1 , H_2 e H_3 (autorreceptor).

O receptor H_4 está localizado em células hematopoéticas. Parece não existir evidências de processo de captação e de liberação de histamina in vivo semelhante ao das monaminas.

Aminoácidos

GABA. O ácido γ -aminobutírico (GABA) é sintetizado a partir do glutamato pela ação da enzima glutamato descarboxilase (GAD) e degradado pela enzima GABA-transaminase (GABA-T), processos estes que ocorrem em diferentes compartimentos. A enzima GABA-T ocorre em neurônios pós-sinápticos e em células da glia, onde participa da inativação de GABA após sua liberação sendo, portanto, responsável pelo controle da manutenção de concentrações apropriadas de GABA pré-sináptico. Ao mesmo tempo em que GABA é degradado, forma-se ácido glutâmico, que pode ser convertido à glutamina que se concentra no terminal nervoso.

O conteúdo de GABA cerebral é de 200 a 1.000 vezes maior do que o de outros neurotransmissores e ele se distribui por todo o SNC, o que nos faz considerá-lo o transmissor inibitório de interneurônios em quase todas áreas cerebrais. As células de Purkinje representam o exemplo clássico de células que exercem ação inibitória pela liberação de GABA. Outros sistemas neuronais como os localizados nos gânglios basais, em especial a substância negra e o globo pálido, apresentam altas concentrações de GABA, o que sugere a importância desse neurotransmissor nesta área. No tecido estriatal o GABA é o principal transmissor e está localizado nos interneurônios e em neurônios que se projetam para a substância negra e o globo pálido. Alguns autores sugerem a ocorrência de receptores gabaérgicos pré-sinápticos que, à semelhança dos autorreceptores dopaminérgicos, teriam um importante papel na regulação da síntese do neurotransmissor.

Três subtipos de receptores gabaérgicos foram propostos: GABA_A que possui sítio de ligação para o GABA e seus agonistas seletivos (muscimol) e sítio alostérico para os benzodiazepínicos, que podem potencializar as ações do transmissor (ver Capítulo 24); GABA_B, onde o baclofen é um agonista de GABA e os benzodiazepínicos não interferem com a ligação de GABA; e GABA_C é farmacologicamente distinto dos subtipos A e B e são encontrados na retina, medula espinhal e pituitária.

Glicina. A glicina é o aminoácido inibitório que se encontra em maior concentração na porção ventral da substância negra da medula espinhal. Seus efeitos inibitórios foram demonstrados inicialmente através de técnicas iontoforéticas na medula espinhal. Evidências neuroquímicas e eletrofisiológicas indicaram a glicina como transmissor inibitório entre os interneurônios modulares e os motoneurônios e, através de autorradiografia pela microscopia eletrônica, foi comprovada sua localização em inter-neurônios modulares. A estricnina antagoniza seletivamente a inibição pós-sináptica induzida pela glicina, que é resultante da hiperpolarização nos motoneurônios.

Glutamato. O glutamato e o aspartato são aminoácidos excitatórios potentes e encontrados em altas concentrações no cérebro. Suas prováveis ações no SNC estão relacionadas a aprendizagem, dor e neurotoxicidade (excitotoxicidade).

Na última década, o progresso sobre a definição de subtipos receptores e a disponibilidade de agonistas e antagonistas seletivos possibilitou um avanço no conhecimento dos aminoácidos excitatórios no SNC. Nesse contexto, os receptores do glutamato no SNC podem ser classificados em receptores ionotrópicos e metabotrópicos quando ligados a canais iônicos ou à proteína G, respectivamente. A ativação dos receptores ionotrópicos pelo N-metil aspartato pode resultar em dois tipos de receptores: NMDA e não NMDA. Os antagonistas seletivos para o receptor NMDA incluem os antagonistas competitivos que se ligam ao sítio de glutamato como 2-amino-7-fosfono-

heptanoato (AP-7), 2-amino-5-fosfono-valerato (AP-5) e o ácido 3-(2-carboxipiperazina-4-il) (CPP) e os antagonistas não competitivos que se ligam no sítio interno do canal iônico, como a fenciclidina (PCP) e o MK-801 (dizolcipina).

Os receptores não NMDA podem ser ativados pelo ácido 3-hidroxi-5-metil-isoxazole-4-propionato (receptores AMPA) ou pelo cainato (receptores do cainato, KA), além de outros agonistas como, p. ex., quisqualato e domoato, respectivamente. Os antagonistas dos receptores AMPA e cianato são o CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona) e a DNQX (6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona).

A ativação dos receptores NMDA é dependente da presença de glicina como coagonista e da remoção do bloqueio de Mg^{2+} nos canais iônicos acoplados a este receptor, resultando em apreciável influxo de Ca^{2+} para o interior da célula. Existem evidências de que os receptores não NMDA participam dos mesmos processos fisiológicos dos receptores NMDA.

Os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) foram clonados e numerados de um a oito. Os oito mGluR foram divididos em três grupos (I, II e III) de acordo com a sequência de aminoácidos.

Os receptores do grupo I (mGluR1 e mGluR5) pela ação do agonista 3,5 DHPG estimulam a fosfolipase C, resultando o aumento da reciclagem de fosfoinositol e liberação de Ca^{2+} dos estoques celulares. Os receptores dos grupos II (mGluR2 e mGluR3) e III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8) produzem a inibição da adenilil ciclase. Os receptores dos grupos II e III apresentam afinidades diferentes por agonistas, respectivamente APDC e AP4, entretanto faltam antagonistas seletivos para cada receptor desses três grupos.

Existem evidências de que os vários tipos de receptores glutamatérgicos como NMDA, AMPA e subtipos de receptores do cainato podem regular o sistema dopaminérgico mesolímbico e podem estar envolvidos no mecanismo de recompensa de psicoestimulantes.

Neuropeptídeos

Atualmente os neuropeptídeos são alvos de pesquisas especulativas sobre as possibilidades de suas funções no SNC e de suas manipulações através de fármacos. Os avanços da Biologia Molecular possibilitaram o conhecimento dos neuropeptídeos quanto a sua estrutura gênica, regulação da expressão gênica e a determinação da sequência de peptídeos a partir dos ácidos nucleicos.

Para facilitar o entendimento dos neuropeptídeos, eles podem ser agrupados em grandes famílias:

- A) Vasopressina e Oxitocina;
- B) Taquicininas (Substância P, Neurocinina A, Eledoisina);
- C) Peptídeos relacionados ao Glucagon (VIP, PHI 27, PHM 27, Glucagon, Secretina, HPP);
- D) Peptídeos Opióides (ver Capítulo 32 Opióides);
- E) Outros que se encontram em fase de investigação como a somatostatina, colecistocinina, neurotensina, angiotensina II e a corticotrofina – fator de liberação (ver Cooper et al, 1996).

Outras substâncias moduladoras

Além das famílias de neurotransmissores, existem outras substâncias endógenas que participam no fluxo de

sinais entre os neurônios. Entre elas, destacam-se as substâncias purínicas (adenosina, ADP e ATP) que funcionam como moléculas sinalizadoras extracelulares. A **adenosina** e os nucleotídeos extracelulares interagem com duas classes de receptores purinérgicos P1 e P2. Os receptores P1 interagem com adenosina; dois desses receptores A₁ e A₃ são antagonizados pelas metilxantinas (ver Capítulo 29). A classe P2 consiste de uma gama numerosa de receptores P2X que podem ser detectados no SNC, muitos dos quais são de grande interesse farmacológico.

Outras substâncias denominadas de mediadores difusíveis que exercem certas funções reguladoras em sistemas do organismo; recentemente têm sido estudadas os seus papéis no SNC. Dentre elas incluem a **óxido nítrico** (ver Capítulo 22), **ácido araquidônico** (ver Capítulo 37) e **citocinas** (ver Capítulo 38).

Canabinoides. O principal canabinoide da maconha (delta 9- tetraidrocanabinol) produz seus efeitos psicoativos através da interação com receptores de canabinoides (CB1). Os CB1 são expressos em várias regiões do SNC e diversas substâncias endógenas foram identificadas, incluindo anandamida e 2-araquidonilglicerol como ligantes de CB1. As substâncias canabinoides endógenas liberadas em neurônios pós-sinápticos, ativando receptores CB1 em neurônios pré-sinápticos podem inibir a liberação de neurotransmissores. Os canabinoides participam na modulação de processos da memória, cognitivos e da percepção da dor.

BIBLIOGRAFIA

BLOOM, F.E. Neurotransmission and the central nervous system. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's The Pharmacology basis of therapeutics**. 11th ed., New York: McGraw-Hill, 2006, p.317-339.

BOEHNING, D.; SNYDER, S.H. Novel neural modulators. **Annu. Rev. Neurosci.**, v.25, p.105-131, 2003.

COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H. **The biochemical basis of neuropharmacology**. 7th ed., New York: Oxford University Press, 1996.

ECCLES, J.C. **The physiology of synapses**. New York: Academic Press, 1964.

GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia – mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.21, p.64-73, 1999.

HYMAN, S.E.; NESTLER, E.J. Drug-induced neural plasticity: how psychotropic drugs work. In: **The molecular foundations of psychiatry**, Washington DC: American Psychiatric Press, 1993, p.123-171.

JOHNSTON, G.A. Medicinal chemistry and molecular pharmacology of GABA_C receptors. **Curr. Top. Med. Chem.**, v.2, p.903-913, 2002.

LADER, M.H.; GENTIL FILHO, V. Conceitos básicos em psicofarmacologia clínica. **Folha Med.**, v.75, p.147, 1977.

PLANETA, C.S.; DELUCIA, R. **Substâncias Psicoativas, Dependência e Estresse**. USP/UNESP: São Paulo, 2009 (acesso Dedalus, SIBINET).

ROGAN, M.; LeDOUX, J.E. Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. **Cell**, v.85, p.469-475, 1996.

Capítulo 24

Ansiolíticos e Hipnóticos

Ricardo L. N. Sousa, Azair L. M.. Canto, Roberto DeLucia,

INTRODUÇÃO

Os transtornos da ansiedade e do sono são os mais comuns nos dias atuais. No tratamento sintomático desses transtornos psiquiátricos são usados os ansiolíticos que são psicofármacos que aliviam seletivamente a ansiedade e os estados de tensão. Os hipnóticos são medicamentos empregados primariamente na indução do sono e/ou sua manutenção. Quanto aos *sedativos*, compreendem-se os medicamentos que são capazes de diminuir a excitabilidade do SNC aos diferentes tipos de estímulos externos e internos do organismo.

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Existem vários compostos com propriedades químicas e farmacológicas diferentes, os quais possuem a capacidade de produzir uma diminuição reversível da atividade do SNC. Entre eles destacam-se os benzodiazepínicos, os agonistas de receptores 5-HT_{1A} (exemplo: buspirona), os barbitúricos. Outros medicamentos como meprobamato, hidrato de cloral e paraldeído são poucos usados como hipnótico-sedativos. Alguns anti-histamínicos (definidramina) são ocasionalmente usados como sedativos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos representam um ponto de viragem no tratamento da ansiedade e insônia e são provavelmente os medicamentos mais prescritos no mundo. Vale destacar que o aumento de consumo tem levado ao abuso e mau uso dos benzodiazepínicos. Por essa razão, deve-se tomar cuidado para evitar as más aplicações, por parte de clínicos e de pacientes que se automedicam.

Química. *A partir da síntese do clordiazepóxido, em 1955, grande quantidade de compostos da 1,4-BZD foi introduzida no arsenal terapêutico. Atualmente, existem cerca de 23 representantes desta classe de compostos.*

Relações estrutura química e atividade. *As principais relações de estruturas e atividade quanto aos efeitos dos grupos substituídos foram revistas por Sternbach (1973) e Atack (2003).*

Propriedades farmacológicas.

Os benzodiazepínicos são depressores seletivos do SNC. Suas propriedades farmacológicas variam desde um efeito ansiolítico e até a indução do sono, sem interferir excessivamente com outras funções cerebrais. Esses fármacos apresentam dificuldade quanto à diferenciação das suas propriedades ansiolíticas e hipnóticas, pois possuem o mesmo espectro de ação farmacológica e atuam pelos mesmos mecanismos de ação. O emprego como hipnótico deve-se mais às suas propriedades farmacocinéticas (ver adiante).

Mecanismo de ação. Os benzodiazepínicos foram usados na terapêutica nos últimos 50 anos como agente ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Mais recentemente, foi proposto que os benzodiazepínicos exercem suas ações farmacológicas por interagir com receptores específicos para esses fármacos, localizados em membranas de células nervosas no SNC.

Receptores benzodiazepínicos. *As primeiras investigações com técnica de radioligante (^3H -diazepam) possibilitaram a caracterização de receptores benzodiazepínicos em várias áreas do SNC, destacando-se as seguintes áreas de maior densidade: córtex cerebral, cerebelo e estruturas do sistema límbico, como amígdala e hipocampo. Parece existir dois tipos diferentes de receptores de BZD, chamados de BZD_1 (ou ω_1) e BZD_2 (ou ω_2), embora se admita também a existência um terceiro subtipo BZD_3 (ou ω_3) localizado na membrana externa de mitocôndrias de tecidos periféricos (fígado) e de células da glia. Os receptores de benzodiazepínicos estão associados aos receptores gabaérgicos.*

Complexo receptor GABA_A e benzodiazepínico (BZD). Estudos de interação fármaco-receptor sugerem a existência de pelo menos dois subtipos de receptor gabaérgico (denominados GABA_A e GABA_B).

O complexo receptor GABA_A é um pentâmero de subunidades homólogas. Existem 16 subunidades que foram identificadas e classificadas em subfamílias, tais como, α , β , γ , ε e π . Os receptores GABA_A possuem, além do sítio de ligação para o GABA, dois sítios alostéricos, um deles o sítio de ligação dos BDZ e o outro sítio onde se ligam os barbitúricos. O sítio de ligação dos BDZ parece estar situado na interface das subunidades $\alpha\beta$, sendo que ambas as subunidades são responsáveis pela farmacologia do receptor de BZD.

Os barbitúricos interagem com outro sítio – sítio da picrotoxina –, assim denominado por ter sido

inicialmente caracterizado para este agente convulsivante, e facilitam a transmissão gabaérgica por um mecanismo diferente benzodiazepínico, uma vez que na presença da GABA eles aumentam o tempo de abertura dos canais de Cl^- .

Os receptores metabotrópicos do subtipo GABA_B regulam a atividade de canais iônicos de Ca^{2+} ou K^+ via segundo mensageiro (transdução: proteína G). Os benzodiazepínicos e os barbitúricos não interferem com a ligação do GABA nesse subtipo de receptor.

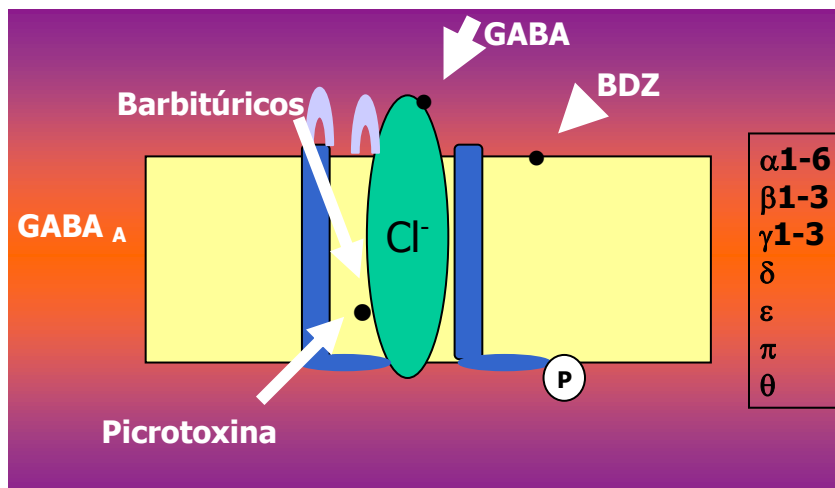


Fig. 24-1. Complexo GABA_A receptor e BZD receptor (ver texto).

Ligantes de receptores de BZD. Nos últimos anos foram identificados vários agonistas, agonistas inversos (as betacarbolinas) e antagonistas (flumazenil).

Os antagonistas são úteis na reversão dos efeitos sedativos de BZDs usados em anestesiologia. Na superdosagem por BZDs a recuperação poderia ser mais segura e mais rápida com o uso de antagonistas na clínica. Potencialmente, eles são úteis como instrumento diagnóstico de dependência física a BZDs, pois precipitam síndrome de abstinência em animais e humanos.

Ligantes endógenos. A existência de receptores para fármacos benzodiazepínicos no SNC sugere a presença de substâncias endógenas que servem como substrato natural para este receptor. Em

analogia com as encefalinas para os receptores opioides, os ligantes endógenos podem representar neurotransmissores ou neuromoduladores nos sistemas ansiogênicos ou ansiolíticos.

Efeito ansiolítico. Os ansiolíticos são estudados em modelos humanos e animais. Nos modelos humanos foram incorporadas características de avaliação objetivas, uma vez que ansiedade é um estado emocional.

Assim, a ansiedade é avaliada através de padrões de sintomas que são descritos em dois grupos: psicológicos, que correspondem às sensações subjetivas, e somáticas, que são as sensações corpóreas.

Os BZDs aliviam os sintomas psicológicos e somáticos, enquanto que os antagonistas de receptores β -adrenérgicos, como o propranolol, são úteis para aliviar os sintomas somáticos manifestados na ansiedade. Os modelos animais, como o teste de conflito de Geller e Seiftee e o labirinto em cruz elevada são correntemente empregados no estudo de ansiolíticos (ver Graeff e Guimarães).

Efeito hipnótico e sedativo. Os efeitos hipnóticos e sedativos dos benzodiazepínicos, isto é, uma menor reação aos estímulos fisiológicos e aos estímulos externos, pode ser observado por técnicas eletrofisiológicas como EEG (eletroencefalograma).

Os efeitos dos benzodiazepínicos sobre o EEG são semelhantes à maioria dos fármacos hipnóticos. Determina aumento principalmente da atividade beta, enquanto a atividade alfa está diminuída. Observa-se tolerância aos efeitos sobre EEG de modo semelhante ao que ocorre com os barbitúricos.

Em relação aos estágios do sono, existe um grande interesse nos últimos anos. Em geral, os benzodiazepínicos diminuem a latência para conciliar o sono e reduzem o número de despertar do paciente.

O estágio 2 é aumentado pela maioria dos benzodiazepínicos, ao passo que ocorre um encurtamento das fases 3-4, ou período de ondas lentas. A redução da fase 4 é acompanhada da diminuição de pesadelos e do terror noturno.

Quanto aos efeitos sobre o sono MOR, os benzodiazepínicos diminuem o período de sono MOR, porém aumentam o número de ciclos MOR durante o sono tardio.

O uso de benzodiazepínicos aumenta o número total de horas de sono e promove um sono considerado restaurador.

Efeito anticonvulsivante. De acordo com a atividade anticonvulsivante detectada em vários modelos animais, as BZDs são empregadas clinicamente no tratamento de vários tipos de epilepsia e na síndrome de abstinência de alcoolistas (ver Capítulos 30).

Efeito miorrelaxante. A ação relaxante muscular é devida à depressão sobre os reflexos supraespinhais e espinhais, envolvidos no controle do tônus muscular.

Dos compostos benzodiazepínicos, destaca-se o diazepam como agente relaxante muscular, que é usado

amplamente em casos de espasmos musculares de origem somática e psicogênica e no tratamento do tétano.

Efeito amnésico. Outra propriedade farmacológica dos benzodiazepínicos é a sua capacidade de provocar o esquecimento de informações apresentadas ao indivíduo durante a ação do medicamento. Embora, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos no fenômeno de amnésia anterógrada, alguns estudos apontam para a ação dos benzodiazepínicos nas amígdalas telencefálicas. Assim, cabe aqui alertar ao estudante que os problemas de memória acarretados pelo uso de benzodiazepínicos para atenuar o aumento da ansiedade diante da aproximação de uma prova.

Efeitos fisiológicos. Os efeitos cardiovasculares e respiratórios dos benzodiazepínicos são mínimos quando administrados em doses orais usuais em humanos. O diazepam por via intravenosa em doses consideradas “anestésicas” pode diminuir a pressão arterial, a força de contração cardíaca e causar aumento na amplitude e diminuição da taxa respiratória. Em casos de vasodilatação, pode ocorrer aumento da frequência cardíaca por mecanismo reflexo.

Parece pouco provável que os benzodiazepínicos sejam providos de ação direta sobre as funções gastrintestinais. Entretanto, esses compostos associados aos fármacos antiespasmódicos são, supostamente, indicados no tratamento de disfunções psicossomáticas, como a colite e a úlcera péptica.

Farmacocinética

Absorção. Os compostos da 1,4-BZD são, em geral, rapidamente absorvidos por via oral. Os níveis plasmáticos de diazepam e seu metabólito ativo, o nordiazepam, são virtualmente os mesmos após administração oral e intravenosa, refletindo assim uma completa absorção por via oral. Contrariando as expectativas, o clordiazepóxido e o diazepam, quando administrados por via intramuscular, apresentam níveis plasmáticos menores que por via oral, possivelmente pela cristalização do fármaco no local da injeção. Mais recentemente, o lorazepam foi administrado por preparação sublingual.

Os BZDs empregados como hipnóticos são administrados por via oral. O tempo de absorção varia entre meia e uma hora, sendo que a variabilidade está mais relacionada às formas farmacêuticas do que às diferenças nas propriedades farmacocinéticas dos compostos. Para o uso como hipnóticos, é necessário que os BZDs atinjam a concentração máxima rapidamente, com declínio também rápido. Por outro lado, uma preparação de liberação retardada de um fármaco muito rapidamente absorvido pode ser útil quando se deseja evitar picos de concentração precoces em pacientes que não devem ser muito sedados.

Distribuição. Os BZDs são compostos que se ligam altamente às proteínas e são também distribuídos aos demais líquidos e tecidos do organismo. Assim, o diazepam no plasma está ligado 95-97,5% em proteínas. A velocidade de distribuição depende da perfusão tecidual, da ligação às proteínas, bem como das características físico-químicas de cada fármaco.

Para alguns BZDs, a fase de distribuição é o principal fator para o rápido declínio inicial da concentração plasmática, enquanto para outros a biotransformação e excreção são os processos responsáveis por esse declínio.

Biotransformação e eliminação. A maioria dos BZDs é metabolizado no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (CYP3A4; CYP2C19), e seus metabólitos conjugados com ácido glicurônico (ou sulfatos) são rapidamente excretados na urina.

As BZDs, como o clordiazepóxido, diazepam, clorazepato e prazepam formam por diferentes vias metabólicas, o nordiazepam como metabólito comum. O nordiazepam é hidroxilado por enzimas hepáticas na posição (3) para oxazepam, que é conjugado e excretado na urina.

O flurazepam possui três metabólitos ativos principais: o hidroxietil, o flurazepam aldeído, que provavelmente contribuem para a indução do sono, e o desalquil, que se acumula e pode ser o responsável pelos efeitos menos imediatos. Temazepam e triazolam são compostos que, em termos práticos, são biotransformados em metabólitos inativos.

Quando se avalia a farmacocinética de um benzodiazepínico, é essencial que se considere não apenas o composto original, mas também seus metabólitos ativos. O efeito clínico é mais bem descrito como somatória dos efeitos do fármaco original e dos metabólitos ativos, os quais assumem maior importância na administração crônica, quando ocasionalmente os níveis dos metabólitos podem ser maiores que os fármacos originais.

Os compostos como oxazepam, lorazepam, temazepam e clordiazepóxido são rapidamente eliminados na urina.

Efeitos adversos e toxicidade

Os BZDs parecem ser mais seguros que os barbitúricos e sedativos relacionados, visto que doses elevadas desses compostos são incapazes de causar depressão respiratória profunda. Parece que a atividade motora é mais afetada que a cognitiva. Durante a instalação do efeito ansiolítico e hipnótico, podem ocorrer os seguintes sinais e sintomas: tonturas, incoordenação motora, ataxia, diminuição do tempo de reação a estímulos, xerostomia, sensação de boca amarga e amnésia.

Em determinadas circunstâncias, o efeito amnésico pode ser até mesmo considerado desejável. Por exemplo, nos casos em que o paciente necessita passar por procedimentos como uma cirurgia ou endoscopia, nos quais a recordação de estímulos do ambiente pode ser traumatizante, o efeito amnésico dos BZDs pode ser uma vantagem. Outros efeitos adversos foram relatados, como aumento do peso corpóreo consequente à estimulação do apetite, cefaleia, prejuízo das funções sexuais e desagregação do pensamento.

Efeitos adversos psicológicos. Os efeitos residuais como sonolência (ressaca) e prejuízo do desempenho (performance), na manhã seguinte, decorrentes da administração de dose única hipnótica, são mais intensos com flunitrazepam e flurazepam do que com triazolam. Esses efeitos prejudicam desempenho dos indivíduos em dirigir automóveis e operar máquinas perigosas. Todos esses efeitos parecem estar associados a meias-vidas de eliminação desses compostos ou a de seus metabólitos ativos (Quadro 24-1).

Efeitos paradoxais ocorrem esporadicamente com o flurazepam, os quais aumentam a incidência de pesadelos. São relatados casos de idiosincrasia com o flurazepam, caracterizados por ansiedade, irritabilidade, taquicardia e sudorese.

Toxicidade. Em geral, o grau da toxicidade é relativamente baixo quando os BZDs são administrados isoladamente. Em combinação com outros fármacos, como álcool e barbitúricos, tornam-se perigosos. Casos de intoxicação fatais foram registrados em doses superiores a 700 mg para o clordiazepóxido e o diazepam.

Os efeitos teratogênicos desses compostos são contraditórios. Contudo, esses fármacos atravessam a barreira placentária e podem deprimir funções do SNC em neonatos e recém-nascidos prematuros.

Ciclo da Dependência. Os BZDs, quando administrados por períodos prolongados, podem levar ao desenvolvimento de dependência e aparecimento de tolerância. Parece existir uma correlação entre a duração do efeito ansiolítico e hipnótico obtido e o risco de tolerância: quanto menor a duração do efeito, tanto maior o risco. Em alguns pacientes que aumentam suas doses de BZDs, a tolerância se desenvolve para os efeitos sedativos. Entretanto, muitos pacientes relatam que se beneficiam do efeito ansiolítico, mesmo quando ocorre tolerância aos efeitos sedativos. O grau de tolerância que se desenvolve aos efeitos ansiolíticos de BZDs ainda é um assunto controverso. Há relatos de tolerância cruzada com outros hipnóticos, como os barbitúricos e álcool etílico (ver Capítulo 30).

Os sintomas de abstinência de BZDs foram observados em vários estudos de descontinuação de uso da medicação, contudo, não foram determinadas claramente a frequência e a gravidade da abstinência. Ademais, estudos mais bem controlados sobre descontinuação de uso de BZDs mostram sintomas de abstinência relevantes clinicamente.

Os sintomas mais frequentemente relacionados à suspensão de BZDs podem ser agrupados em: a) autonômicos (taquicardia, sudorese); b) espasmos musculares; c) distúrbios do sono (insônia); d) parestesias e hipersensibilidade ao som e luz; e) ansiedade e agitação; f) convulsões; e g) sintomas psicóticos (delírio).

Usos terapêuticos

Transtornos da ansiedade. Ansiedade é um estado emocional de desconforto desencadeado por situações potencialmente ameaçadoras. Portanto, ela está ligada à percepção de contextos que sinalizam a possibilidade de ocorrência de situações negativamente reforçadas. A ansiedade está presente em indivíduos normais em resposta ao estresse, em pacientes psiquiátricos ou em doenças somáticas. Em pacientes ansiosos, o desconforto emocional e físico está associado ao aumento da atividade nervosa central e autonômica. Há uma distinção entre ansiedade normal e patológica. Nesta última, o grau de estimulação central e autonômico não é proporcional às necessidades objetivas da situação externa.

A ansiedade constitui uma das principais características humanas na sociedade moderna. Do ponto de vista do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (Diagnostic and Statistic Manual DSM-IV), a ansiedade é classificada como a principal manifestação psicopatológica nas seguintes categorias:

- A) Transtorno de pânico;
- B) Fobias;

- C) *Transtorno obsessivo-compulsivo;*
D) *Transtorno de estresse pós-traumático; e) transtorno de estresse agudo;*
F) *Transtorno de ansiedade generalizada etc.*

Comumente, os medicamentos utilizados são o clordiazepóxido e o diazepam, sendo o oxazepam mais indicado em pacientes com distúrbios hepáticos (Quadro 24-1). Geralmente, os medicamentos são mais eficazes na fase aguda dos distúrbios da ansiedade. Por outro lado, o tratamento da ansiedade pode ser realizado em associação com psicoterapia ou outras técnicas comportamentais.

É oportuno acrescentar que os transtornos psiquiátricos de ansiedade grave, tais como transtorno de pânico com agorafobia, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social são tratados preferencialmente com antidepressivos (ver Capítulo 25). Por exemplo, no transtorno do pânico, os antidepressivos tricíclicos e os IMAO, como também os BZDs potentes (alprozolam) são eficazes no bloqueio das expressões autonômicas do pânico

Quadro 24-1. Principais benzodiazepínicos empregados como ansiolíticos e hipnóticos			
Nomenclatura	Vias de administração	Meia-vida (t_{1/2}, h)	(Doses) (mg)*
Clordiazepóxido	Oral, IV	6-14	75
Diazepam	Oral, IV Retal	30-56	5-10
Estazolam	Oral	10-24	1-2
Flurazepam	Oral	50-74	15-30
Lorazepam	Oral, IM, IV	11-19	2-4
Oxazepam	Oral	6-10	15-30
Quazepam	Oral	39	7,5-15
Temazepam	Oral	5-11	7,5-30
Triazolam	Oral	1-3	0,125-0,25

* = Dose usual para adulto.

Tratamento da insônia. A caracterização da insônia se faz pela redução das horas de sono e do conjunto de outros sintomas aliados, como ansiedade, irritação, impaciência e mal-estar geral das pessoas no dia seguinte, redução da concentração e da memória, os quais revelam a falta de um sono reparador do ponto de vista físico e psíquico.

As causas das insônias podem ser primárias, quando aparecem na forma de um sintoma isolado, e secundárias, quando fazem parte de um quadro sintomatológico de doenças psiquiátricas (exemplos: esquizofrenia,

transtornos afetivos) ou de outras (exemplo: insuficiência cardíaca congestiva). Portanto, as causas da insônia são várias. Vale destacar as já referidas como condições do meio ambiente e aquelas ligadas ao trabalho, onde o ritmo de atividade (vigília/sono) é alterado (nos casos de motoristas, policiais, bombeiros, aviadores, plantonistas etc.).

As insônias, quanto à modalidade, podem ser de três tipos: inicial, intermediária e terminal.

1. Inicial é aquela que consiste na dificuldade de instalação do sono, que é a mais frequente (80% dos casos);

2. Intermediárias são aquelas em que as pessoas se queixam de vários despertares durante o sono;

3. Terminal é o de despertar precoce. O indivíduo desperta muito antes da hora que normalmente costuma acordar.

Quanto à duração, a insônia pode apresentar três categorias: transitória (menos de 3 dias), curta duração (3 dias a 3 meses) e longa duração (mais de 3 meses).

Para o tratamento das insônias deve-se levar em conta primeiramente as causas da perturbação do sono (situações ambientais e estressantes) e depois utilizar os medicamentos que normalizarão a duração, a intensidade e qualidade do sono.

Os BZDs apresentam maior segurança relativa em comparação aos barbitúricos e demais hipnóticos. Neste sentido, constitui uma consideração importante quando esses fármacos são prescritos para indivíduos que os utilizam em tentativa de suicídio. Além disso, como discutido anteriormente, os BZDs exercem pouco efeito sobre a fase MOR do sono e são mais efetivos na indução do sono quando administrados cronicamente em relação a outros hipnóticos, que, na maioria, desenvolvem tolerância.

Outros usos. Além do amplo emprego no tratamento da ansiedade e da insônia, os BZDs têm outras indicações terapêuticas importantes. No tratamento da síndrome de abstinência de alcoolistas, o clordiazepóxido é a medicação de primeira escolha pelo maior grau de segurança em relação aos antipsicóticos (ver Capítulo 30).

O diazepam, quando administrado intravenosamente e em doses elevadas, é usado como miorrelaxante no tratamento do tétano e alívio de espasticidade muscular, decorrentes de disfunções dos interneurônios medulares. Como antiepilético, é usado para abolir crises convulsivas de pequeno mal, sendo o diazepam administrado intravenosamente (ver Capítulo 27). O midazolam (ação curta) e o diazepam (ação prolongada) são empregados na pré-medicação e em anestésias (ver Capítulo 33). Em obstetria, o diazepam pode ser usado criteriosamente durante o trabalho de parto.

NOVOS AGONISTAS DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS

O zaleplon e zolpidem são hipnóticos dessa classe que não apresentam semelhança estrutural química com os BZD, contudo sua eficácia clínica decorre de sua ação como agonistas de receptores

BZDs.

Zaleplon. O zaleplon é um composto derivado da pirazolopirimidina, que atua nos receptores GABA_A (subunidade $\alpha 1$). O fármaco é rapidamente absorvido e atinge o pico da concentração plasmática em 30 min. Sua meia-vida é cerca de 1 hora. É biotransformado pelas enzimas aldeído oxidase e CYP3A4, sendo que os metabólitos oxidados são conjugados com ácido glicurônico e eliminados na urina. Cerca de 1% é eliminado na forma inalterada e seus metabólitos são inativos. O zaleplon é usado clinicamente em pacientes com insônia crônica ou transitória. Parece que o zaleplon não desenvolve tolerância nem insônia rebote ou sintomas de abstinência na sua retirada.

Zolpidem. O zolpidem é um hipnótico sedativo derivado imidazopiridínico que atua com alta afinidade pelos receptores BZDs do tipo 1 (ϖ_1), porém baixa afinidade pelo tipo 2 (ϖ_2). Embora seu espectro de ação se pareça com o dos BZDs, existem evidências sugestivas de que o zolpidem apresenta efeito sedativo e hipnótico sem relaxamento muscular. É rapidamente absorvido por via oral, porém sofre eliminação pré-sistêmica hepática em 70% de sua biodisponibilidade oral. O zolpidem é biotransformado em metabólitos inativos através de oxidação. Sua meia-vida é cerca de 2 horas. A eliminação do zolpidem na urina se dá pouco ou não alterado. É usado clinicamente em pacientes com insônia de curta duração. O desenvolvimento de tolerância e os sintomas de abstinência se manifestam raramente e em circunstâncias não usuais. Os efeitos adversos mais comuns são amnésia, sedação residual durante o dia e efeitos gastrointestinais.

Zopiclona (Eszopiclona). A zopiclona (racêmico) e a eszopiclona {enantiômero S (+)} são parte dos chamados compostos Z, embora não apresentem semelhança química estrutural, inclusive aos BZDs. Como hipnóticos são utilizados no tratamento da insônia e na manutenção da qualidade do sono. A [ezopiclona](#) é administrada por via oral apresenta boa biodisponibilidade e ampla distribuição com meia-vida de aproximadamente 6 horas. A ocorrência de tolerância e síndrome de abstinência branda é mais relatada com a zopiclona. O efeito sobre a promoção do sono destes compostos é resultante da atuação no sítio de BZD do receptor GABA_A.

AGONISTAS DE RECEPTORES 5-HT

A **buspirona**, representante da classe das azapironas, é usada no tratamento de distúrbios de ansiedade. O composto foi originalmente desenvolvido como antipsicótico por sua fraca atividade antidopaminérgica, contudo a buspirona apresenta propriedades farmacológicas distintas dos antipsicóticos tradicionais, sedativos e BZDs.

A buspirona é capaz de “acalmar” macacos bravios e a agressão intraespecífica e, embora possua a propriedade de desinibir o comportamento punido em pombos, produziu resultados

inconsistentes em testes de conflito em macacos e ratos.

Clinicamente, a bupiriona não induz efeitos extrapiramidais. Ela não interage com sítios de BZDs ou facilita a ação de GABA, não apresentando ação antiepiléptica e também não provoca amnésia anterógrada e ataxia. Não há indícios de que a bupiriona provoque dependência, e também não causa tolerância cruzada com os BZDs. A bupiriona e os congêneres (gepirona, ipsapirona e tiospirona) agem como agonistas parciais do receptor 5-HT_{1A}.

A bupiriona mostrou ser eficaz em pacientes com ansiedade fraca ou moderada. Contudo, não se mostrou benéfica na síndrome do pânico, e seus efeitos ansiolíticos são observados somente após uma a duas semanas de uso continuado.

Nos distúrbios obsessivo-compulsivos é útil apenas em associação com antidepressivos seletivos para o bloqueio da recaptação de serotonina.

Derivados da melatonina

Admite-se que a melatonina tem papel na regulação de ritmos circadianos em especial o sono e o humor. Neste contexto, um novo fármaco, **agomelatina**, agonista de receptores da melatonina (MT₁ e MT₂) e antagonista seletivo do subtipo de receptor serotoninérgico 5-HT_{2C} tem efeito ansiolítico, antidepressivo e cronobiótico. Os pacientes depressivos relatam melhora na qualidade do sono e redução de despertar durante o sono. A agomelatina tem baixo potencial de efeitos adversos gastrintestinais, sexuais e metabólicos.

A **rameltona** é um congênere sintético da melatonina que foi aprovado para o tratamento de insônia. Admite-se que efeito hipnótico da rameltona se deve a ligação em receptores MT₁ e MT₂. O fármaco é administrado por via oral, sofrendo marcante eliminação pré-sistêmica (metabolismo de primeira passagem) e biotransformação pelas enzimas CYP 1A2, 2C e 3A4, dando origem a um metabólito ativo. A rameltona se mostrou efetiva no tratamento de insônia transitória e crônica. Nos ensaios clínicos não foi observados efeitos de insônia rebote ou de abstinência na retirada do fármaco. Entretanto, foi relatado avanço de fase do ritmo biológico circadiano.

BARBITÚRICOS

Os barbitúricos são depressores gerais do SNC. Eles deprimem inespecífica e reversivelmente as atividades de todos os tecidos excitáveis. Particularmente o SNC é bastante sensível, enquanto que nos demais tecidos o grau de depressão é função da dose ou da concentração tecidual do fármaco.

Os efeitos depressores no SNC variam desde sedação à anestesia geral, ocorrendo a morte em casos de intoxicação.

Os barbitúricos são empregados como hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes (Capítulo 27) e anestésicos gerais (Capítulo 33).

Os barbitúricos são classicamente classificados em barbitúricos de ação prolongada, intermediária e ultracurta (Quadro 24-2).

Quadro 24-2. Principais barbitúricos de uso clínico				
Nome genérico	Vias de administração	Meia-vida (h)	Usos clínicos	Doses* (mg)
Ação prolongada				
Butabarbital	Oral	35-50	Hipnótico	50-100
Fenobarbital	Oral, IM	80-120	Antiepiléptico	15-40
Mefobarbital	Oral	10-70	Antiepiléptico	30-100
Ação intermediária				
Amobarbital	Oral, IM, IV	10-40	Hipnótico	60-200
Pentobarbital	Oral, IM, IV, retal	15-50	Hipnótico	100
Secobarbital	Oral, IM, IV, retal	15-40	Hipnótico	100
Ação ultracurta				
Tiopental	IV, retal	8-10	Anestésico geral	

- Dose para adultos

Relações estrutura e atividade. Os barbitúricos são derivados substituídos do ácido barbitúrico (malonil-ureia), que é originado de condensação da molécula de ureia com uma molécula do ácido malônico. O ácido barbitúrico não apresenta efeitos depressores sobre o SNC, entretanto a substituição por grupos alquilas ou arilas nos dois átomos de carbono do anel na posição C₅ pode resultar em compostos com a atividade hipnótica e ocasionalmente outras propriedades farmacológicas.

Propriedades farmacológicas

Efeito hipnótico. Os barbitúricos alteram os estágios do sono em função das doses administradas. Assim, ocorre diminuição do período de latência para o início do sono e aumento do complexo de ondas e dos movimentos

corpóreos. As fases 3 e 4 do sono (N-MOR) são bastante reduzidas.

O tempo total de sono MOR e o número de ciclos MOR são diminuídos. Esses efeitos ocorrem no início do sono e são compensados no período final.

Após administração repetida, ocorre tolerância a alguns efeitos sobre o sono. Com a retirada do fármaco, instala-se a síndrome de abstinência. Nesta situação, os parâmetros que haviam diminuído pela administração de barbitúricos podem sofrer um aumento reativo (efeito rebote). Às vezes, pode ocorrer aumento reativo, mesmo não havendo retirada dos barbitúricos, fato esse que contribui para a pouca eficácia desses fármacos como hipnóticos.

Mecanismos de ação. Os barbitúricos têm efeitos do tipo GABA, o que sugere algumas semelhanças com os BZDs. Foi proposto que os barbitúricos competem com a picrotoxina, antagonista de GABA_A, em um sítio localizado no ionóforo (canal de cloreto), o qual está acoplado aos receptores gabaérgicos.

Esses efeitos não excluem ação de barbitúricos sobre outros neurotransmissores como no caso da inibição da excitação produzida pela noradrenalina.

A diferença entre os barbitúricos e BZDs é a menor seletividade dos barbitúricos em relação aos BZDs, pois basta um aumento na dose para ocorrer depressão geral do SNC.

Efeitos adversos

Efeito residual. No dia seguinte, após administração de uma dose hipnótica de barbitúrico, podem ocorrer eventual “ressaca” e sonolência. A depressão residual do SNC (“ressaca”) pode se manifestar sob a forma de tonturas, náuseas e vômitos. Ocasionalmente, pode ocorrer agitação nos pacientes submetidos ao tratamento com barbitúricos. Na medida em que estes pacientes exercem suas atividades diárias, a agitação pode se manifestar através de maior irritabilidade e mau humor.

Os pacientes sob ação desses fármacos devem ser alertados sobre os prejuízos no exercício de tarefas que exigem coordenação motora, como operações de máquinas perigosas e dirigir automóveis e também sobre atividade que exige desempenho intelectual.

Efeito paradoxal. Em determinados indivíduos, os barbitúricos podem causar agitação em vez de depressão. Os pacientes geriátricos e debilitados são propensos a apresentar efeitos paradoxais, como confusão e agitação.

Interações medicamentosas. Os barbitúricos são indutores de enzimas do microsoma hepático. O maior número de interações medicamentosas ocorre com os seguintes fármacos: anticoagulantes orais, corticosterona, digitoxina, sulfadimetoxina e zoxazolamina. Esse fenômeno contribui para tolerância disposicional que se desenvolve após o uso repetido do barbitúrico.

Em pacientes portadores de porfiria, é contraindicado o uso de barbitúricos em virtude do aumento da síntese de porfirinas, o que conseqüentemente pode precipitar crise de porfiria.

Os barbitúricos associados a outros depressores do SNC produzem grave depressão do SNC. A associação mais comum é com álcool etílico, podendo ocorrer também com anti-histamínicos, IMAO, neurolépticos e BZDs.

Ciclo da Dependência. O declínio de uso de barbitúricos como hipnótico-sedativo observado nas últimas décadas, causou queda significativa na prevalência de abuso e dependência no tratamento da insônia. Os barbitúricos, quando administrados cronicamente, desenvolvem acentuado grau de tolerância e dependência. Na retirada desses fármacos de ação curta, ocorre síndrome de abstinência caracterizada por fraqueza, tremor, inquietação, ansiedade e insônia nas primeiras horas. Depois de 2 a 3 dias pode ocorrer o ataque convulsivo.

Farmacocinética

Vias de absorção. Os barbitúricos empregados como hipnóticos são administrados principalmente por via oral. Os barbitúricos são ácidos fracos, sendo favoravelmente absorvidos em pH ácido do estômago, contudo a absorção ocorre principalmente nas partes superiores do intestino.

Distribuição. Os barbitúricos ligam-se às proteínas plasmáticas em grau variável e a lipossolubilidade é um fator determinante.

Os tiobarbitúricos, pela elevada lipossolubilidade, atravessam a barreira hematoencefálica e penetram nas áreas mais vascularizadas do SNC. Após certo tempo, ocorre o fenômeno da redistribuição para outras áreas e tecidos menos vascularizados.

A biotransformação dos oxibarbitúricos ocorre principalmente no fígado. Os tiobarbitúricos são metabolizados no fígado e, em pequena porção, nos rins, pulmões e no cérebro. A desmetilação é uma das principais reações de biotransformação que dá origem a metabólitos ativos N-metil. Assim, o fenobarbital dá origem ao barbital.

A transformação química de oxidação na posição C₅ pode resultar em álcoois, cetonas, ácidos carboxílicos, os quais são eliminados, inalterados, na urina ou conjugados ao ácido glucurônico.

Outras transformações químicas são a N-hidroxilação, N-desalquilação e a dessulfuração dos tiobarbitúricos dando origem ao oxibarbitúrico.

Os barbitúricos lipossolúveis que apresentam elevado coeficiente de participação óleo/água são muito pouco filtrados pelos glomérulos renais e consequentemente são reabsorvidos rapidamente a partir da luz tubular. O barbital, que apresenta baixo coeficiente de participação óleo/água, é eliminado pela urina na forma inalterada, em cerca de 20% durante 24 horas.

Usos terapêuticos

As indicações terapêuticas de um barbitúrico específico estão relacionadas à sua duração de ação (Quadro 24-2).

Os barbitúricos de ação prolongada são preferencialmente empregados como sedativos diurnos.

Os barbitúricos mais frequentemente utilizados como hipnóticos são os de ação intermediária, como amobarbital, secobarbital e pentobarbital.

Entretanto, o uso clínico dos barbitúricos é bastante limitado, por sua baixa segurança, tendência de induzir tolerância e dependência e suas numerosas contraindicações e interações medicamentosas indesejáveis.

OUTROS HIPNÓTICOS-SEDATIVOS

Há um elenco grande de outros fármacos não barbitúricos que exerce também efeito hipnótico e sedativo em grau variável, por diversas razões, as quais incluem: dificuldade de controle do efeito farmacológico; elevado grau de toxicidade; grande margem de interação farmacológica com outros fármacos e efeitos adversos drásticos (Quadro 24-3).

Quadro 24-3. Hipnóticos sedativos				
Nome genérico	Vias	Meia-vida (horas)	Usos clínicos	Doses
Hidrato de cloral	Oral, retal	4-10	Hipnótico-sedativo em desuso	250 mg
Paraldeído	Oral, retal	5-10	Tratamento de <i>delirium tremens</i>	2-5 mL
Meprobamato	Oral	6-17	Sedativo	400 mg

BIBLIOGRAFIA

ATAACK, J.R. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. **Curr Drug Targets Neurol. Disord.**, v.2, p.213-232, 2003.

BERNIK, M.A. (Ed.) **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. São Paulo: Edusp, 1999.

DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: Clube de Autores, 2010.

DOOLEY, M.; PLOSKER, G.L. Zalepom: a review of its use in the treatment of insomnia. **Drugs**, v.60, p.413-445, 2000.

GORENSTEIN, C.; GARCIA, T.G.; GENTIL-FILHO, V. Considerações farmacológicas sobre hipnóticos benzodiazepínicos. **J. Bras. Psiq.**, v.34, p.229-236, 1985.

GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 1999.

MENDELSON, W.B. Neuropharmacology of sleep induction of benzodiazepines. **Crit. Rev. Neurobiol.**, v.6, p.221-232, 1992.

MORSELLI, P.L. Zolpiden side effects. **Lancet**, v.342, p.868-869, 1993.

SANDERS, P.A.; HO, I.K. Barbiturates and the GABA_A receptor complex. **Prog. Drug Res.**, v.34, p.261-286, 1990.

SIEGHART, W. GABA_A receptors: ligand gated Cl⁻ ion channels modulated by multiple drug-binding sites. **Trends Pharmacol.**, v. 13, p.446-450, 1999.

Capítulo 25

Antidepressivos

Clarice Gorenstein, Cristoforo Scavone

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos são os fármacos largamente prescritos para tratamento dos transtornos afetivos e da ansiedade.

Transtornos afetivos. *Os transtornos de humor, ou transtornos afetivos, são classificados em transtorno afetivo unipolar e transtorno bipolar. O transtorno afetivo unipolar é caracterizado pela ocorrência de episódios depressivos, enquanto que, no bipolar, além dos depressivos, ocorrem também episódios de mania (ver Capítulo 26). O episódio depressivo caracteriza-se pela presença de sintomas, tais como: incapacidade de sentir prazer (anedonia), sentimento de desvalia ou culpa, fadiga ou perda de energia, diminuição da concentração ou indecisão, pensamentos recorrentes de morte (ideação suicida ou teiva de suicídio), alterações de sono (insônia ou hipersonia), de apetite (aumento ou diminuição) ou psicomotoras (agitação ou retardo).*

De acordo com os critérios estabelecidos na 4ª Edição do Manual Estatístico de Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-IV) da Associação Psiquiátrica Americana, atribui-se o diagnóstico de episódio depressivo quando cinco ou mais desses sintomas estão presentes durante no mínimo duas semanas.

Os transtornos do humor são muito frequentes na população geral (prevalência de 15% ao longo da vida) e, embora suas causas ainda não tenham sido estabelecidas, suas consequências são reconhecidamente bastante prejudiciais. Tais transtornos são, na maioria das vezes, crônicos, com tendência a recorrência, especialmente quando não tratados. Acredita-se que apenas um terço dos casos receba diagnóstico e tratamento adequados.

ANTIDEPRESSIVOS

Os fármacos antidepressivos têm um efeito comprovado de elevação do humor depressivo, porém sem interferir significativamente com o humor normal, o que os distingue dos psicoestimulantes,

tais como a anfetamina.

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os antidepressivos tricíclicos podem ser classificados de acordo com a substituição na cadeia lateral. Os tricíclicos terciários e os secundários recebem essas denominações pelo fato de serem aminas terciárias ou secundárias.

Mecanismos de ação. Os antidepressivos tricíclicos inibem a recaptação de neurotransmissores, principalmente noradrenalina (Nad) e serotonina (5-HT) e, em menor proporção, dopamina (DA). As aminas terciárias são inibidores mais potentes da recaptação de serotonina (p. ex. clomipramina), enquanto que as secundárias atuam principalmente sobre a recaptação de noradrenalina (p. ex. desipramina, nortriptilina).

Apesar de esses efeitos bioquímicos ocorrerem após a primeira administração, os efeitos clínicos têm uma latência de duas a três semanas após o início do tratamento. A alteração na sensibilidade de receptores pode estar relacionada com essa latência. O tratamento crônico com os tricíclicos produz subsensibilidade nos receptores β -adrenérgicos e serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT_{1A}, nos α_2 -adrenérgicos e dopaminérgicos (D₂). Outras alterações de neuroplasticidade em resposta ao uso crônico dos antidepressivos tricíclicos incluem alterações na sensibilidade de receptores muscarínicos, diminuição de receptores GABA_B e possivelmente N-metil-D-aspartato (NMDA).

Outras alterações ocorrem ao nível intracelular (pós-receptores) e incluem aumento na produção de AMPc, alterações nas atividades de proteínas-quinases em algumas células etc. Os fatores de transcrição que regulam a expressão gênica neuronal (p. ex. CREB – cAMP response element binding protein) são também afetados, assim como os fatores neurotróficos (p. ex. BDNF, brain-derived neurotrophic factor). Atualmente acredita-se que os diferentes antidepressivos exerçam seus efeitos terapêuticos através de ações intracelulares comuns.

Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam receptores β -adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos muscarínicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, o que, na maioria dos casos está associado aos efeitos adversos desses fármacos. O bloqueio do receptor 5-HT₁ parece contribuir para o efeito terapêutico.

Alterações adicionais incluem a normalização da liberação de glicocorticoides e a sensibilidade de receptores de glicocorticoides, como também mudanças na produção de prostaglandinas e citocinas.

Em resumo, o complexo molecular e as alterações celulares induzidas pela administração crônica de ADT não são ainda suficientemente conhecidas.

Farmacocinética. Os antidepressivos tricíclicos são bem absorvidos por via oral, exceção dos ADT propriedades anticolinérgicas devido ao retardo no esvaziamento gástrico. Uma vez absorvidos, os ADT distribuem-se amplamente em função do seu alto teor de ligação a proteínas plasmáticas e da sua elevada lipossolubilidade.

A biotransformação de muitos antidepressivos é dependente da atividade de isoenzimas do sistema citocromo P450 de microsoma hepático (CYP). Em sua maioria, os tricíclicos são metabolizados pelas isoenzimas CYP2D6 e alguns pelas CYP3A3/4.

Esses compostos são inicialmente oxidados e, em seguida, conjugados ao ácido glicurônico. A oxidação pode envolver a hidroxilação no núcleo tricíclico ou a desmetilação da cadeia alifática. A N-desmetilação da imipramina, amitriptilina e doxepina leva à formação dos produtos ativos desipramina, nortriptilina e nordoxepina, respectivamente. A amoxapina é oxidada ao metabólito ativo 8-hidroxi-amoxapina, que parece ter ação como antagonista no receptor D₂.

Os tricíclicos passam pela circulação enteroepática e podem ser eliminados através da urina e das fezes. Sua inativação e eliminação total ocorrem aproximadamente sete dias após a suspensão do tratamento.

Efeitos adversos e toxicidade. Os fármacos antidepressivos tricíclicos diferem com relação à frequência e capacidade de causar efeitos adversos. Muitas vezes a escolha clínica baseia-se na tentativa de minimizar esses efeitos. Assim, p. ex., dá-se preferência aos tricíclicos mais sedativos para pacientes deprimidos ansiosos, enquanto que nos portadores de glaucoma e retenção urinária devem-se evitar compostos que possuam elevada incidência de efeitos anticolinérgicos (Quadro 25-1).

A maioria dos efeitos indesejáveis dos antidepressivos tricíclicos relaciona-se com suas ações autonômicas. De suas propriedades anticolinérgicas podem resultar efeitos como boca seca, visão turva, exacerbação de glaucoma, alterações cardiovasculares, constipação, retenção urinária e disfunção sexual (redução da libido, inibição ejaculatória e inibição do orgasmo). O bloqueio dos receptores adrenérgicos está relacionado com hipotensão postural, taquicardia reflexa, tontura, vertigens, disfunção erétil e ejaculatória.

Podem ocorrer ainda alterações eletrocardiográficas e cardiovasculares, tais como aumento da frequência cardíaca, achatamento da onda T e mais raramente prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS, relacionados à ação cardíaca direta desses fármacos.

Outros sintomas que podem advir incluem fraqueza, fadiga, alterações do sono (pesadelos, alucinações hipnagógicas), confusão e agitação, tremores e algumas reações alérgicas.

A intoxicação acidental e a ingestão deliberada de altas doses são frequentes e graves. Os principais sintomas incluem anúria, midríase, agitação, confusão, alterações de concentração, alucinações, hiperpirexia, hiperreflexia, alteração da frequência cardíaca e vômitos. Num quadro mais grave podem ocorrer depressão respiratória, convulsões, grande variedade de manifestações cardíacas e coma.

Por seus efeitos adversos, os ADT estão contraindicados em pacientes com glaucoma de ângulo fechado e cardiopatas com bloqueios de ramo esquerdo, bloqueio AV total, alterações na condução intracárdica e infarto agudo do miocárdio.

Interações medicamentosas. Antidepressivos ISRS (fluoxetina), antipsicóticos, psicoestimulantes, certos esteroides, incluindo os contraceptivos orais e anti-histamínicos reduzem o metabolismo dos tricíclicos e consequentemente potencializam seu efeito, quando administrados em conjunto.

Os antidepressivos tricíclicos potencializam os efeitos de fármacos anticolinérgicos, depressores centrais (hipnóticos, álcool, anestésicos gerais), fármacos simpatomiméticos vasopressores e anticoagulantes orais. Além disso, eles revertem os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina, α -metildopa e clonidina, podendo até mesmo elevar a pressão a nível perigoso.

Quadro 25-1. Antidepressivos: efeitos adversos e seletivos				
Nome genérico	Sedativo	Anticolinérgico	Efeito cardíaco	Efeito seletivo Nad, 5-HT, DA
Tricíclicos aminoterciários				
Amitríptilina	+++	+++	+++	5-HT
Clomipramina	++	+++	+++	5-HT
Imipramina	++	++	+++	5-HT
Tricíclicos aminossecundários				
Amoxapina	+	+	++	Nad, DA
Maprotilina	++	++	++	Nad
Nortríptilina	+	+	+	Nad
Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT				
Citalopram	0/+	0	0	5-HT
Fluoxetina	0/+	0	0/+	5-HT
Paroxetina	0/+	0	0	5-HT
Sertralina	0/+	0	0	5-HT
Miscelânea				
Atomoxetina	0	0	0	Nad
Duloxetina	0	0	0	Nad, 5HT
Bupropiona	0	0	0	DA, Nad
Mirtazipina	++++	0	0	Nad
Nefazodona	+++	0	0	5-HT
Trazodona	+++	0	0	5-HT
Venlafaxina	+/0	+++	0	5-HT, Nad
IMAOs				
Fenelzina	+	0	+	Nad, 5-HT, DA
Tranilcipromina	0	0	+	Nad, 5-HT, DA
Selegilina	0	0	0	DA

A terapia combinada de tricíclicos e inibidores da MAO, embora possa ser útil em alguns casos, pode estar

associada à ocorrência de reações severas que se caracterizam por hiperpirexia, encefalopatia hipertensiva, podendo evoluir para coma e óbito. Na combinação de tricíclicos com inibidores da recaptação de 5-HT, as concentrações plasmáticas de tricíclicos podem aumentar até níveis tóxicos, pela competição pelo metabolismo dos fármacos.

Ciclo da dependência. A administração contínua dos tricíclicos produz tolerância aos efeitos anticolinérgicos. Entretanto, para os efeitos antidepressivos, ela parece não ocorrer, mesmo após a utilização desses fármacos por um longo período de tempo.

Após tratamento prolongado, alguns pacientes podem apresentar sintomas nas primeiras 48 horas, após interrupção abrupta de ADT, que podem estar relacionados a um efeito rebote de hiperatividade colinérgica. Ocorrem sintomas de mal-estar geral, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, irritabilidade, insônia etc. Recomenda-se a diminuição gradativa da medicação ao longo de algumas semanas para evitar a ocorrência de tais sintomas.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que inibem seletivamente a recaptação de 5-HT, são: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Esse grupo surgiu da pesquisa racional para encontrar fármacos tão eficazes quanto os ADT, porém com menos efeitos adversos e melhor perfil de segurança.

Mecanismo de ação. Os ISRS inibem seletivamente a recaptação de serotonina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. A potência da inibição de recaptação da serotonina varia entre os compostos, bem como a seletividade por noradrenalina e dopamina. Por exemplo, a potência relativa da sertralina em inibir a recaptação de dopamina a diferencia farmacologicamente dos outros ISRS.

No tratamento agudo com ISRS, os autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A}, localizados nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe, estão expostos a uma concentração mais alta de 5-HT em função do bloqueio de recaptação. Em consequência, há diminuição no disparo neuronal e na liberação de 5-HT. Já no tratamento prolongado, ocorre dessensibilização desses receptores, levando a um aumento na liberação de 5-HT, que se correlaciona temporalmente com a melhora clínica. Tem sido proposto que a neuroplasticidade seja crucial para a eficácia clínica, o que levou a pesquisas, inconclusivas, envolvendo a combinação de ISRS com antagonistas do receptor 5-HT_{1A}, como o pindolol, na tentativa de reduzir a latência de ação. Além disso, a diminuição da sensibilidade de receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} também pode contribuir para o efeito antidepressivo.

As neuroplasticidades celulares resultantes da administração prolongada de ISRS, como aumento intracelular de AMPc e fatores de transcrição (CREB), ocorrem de modo similar aos tricíclicos.

Farmacocinética. Os inibidores seletivos da recaptação de 5-HT são rapidamente absorvidos por via oral. Os fármacos, como a fluoxetina e a sertralina, são biotransformados dando origem a metabólitos N-desmetilados, que são eliminados lentamente, sendo alguns deles farmacologicamente ativos e de ação prolongada (p. ex., a

norfluoxetina, que tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 dias).

Os ISRS são biotransformados por isoenzimas do sistema citocromo P450 de microsoma hepático (CYP). Os ISRS inibem também a eliminação metabólica de outros fármacos produzindo interações medicamentosas clinicamente significantes (ver adiante).

Efeitos adversos. Os ISRS apresentam perfil mais tolerável de efeitos adversos, provavelmente em razão de sua ação mais seletiva. Os efeitos adversos mais comuns dos ISRS são ganho de peso corpóreo, náuseas, vômitos, cefaleia, agitação, ansiedade, alterações do sono, tremores, reações dermatológicas, efeitos extrapiramidais e disfunções sexuais (retardo de ejaculação em homens e anorgasmia em mulheres).

A prevalência desses efeitos não é a mesma com os diferentes fármacos. Por exemplo, os efeitos anticolinérgicos da paroxetina podem levar a maior incidência de obstipação intestinal e de disfunções sexuais; a fluoxetina parece estar mais associada a agitação, insônia, ansiedade e ciclagem para a mania; a paroxetina e o citalopram foram associados a ganho de peso corpóreo, enquanto a fluoxetina e a sertralina com inibição do apetite e perda de peso (Quadro 25-1).

Ciclo da dependência. Os sintomas que aparecem na retirada abrupta do ISRS ocorrem com menor frequência do que com os tricíclicos, sendo os mais frequente: tontura, vertigens, ataxia, sintomas gastrintestinais (náuseas e vômitos), distúrbios sensoriais (parestesias), alterações de sono (insônia, sonhos vívidos) e sintomas psíquicos (irritabilidade, agitação, ansiedade). O aparecimento dos sintomas é relacionado ao perfil farmacocinético, sendo mais precoce com os de meia-vida mais curta, como a paroxetina e fluoxamina e mais tardio com a fluoxetina.

Interações medicamentosas. O principal mecanismo das interações medicamentosas dos ISRS envolve a inibição de diferentes isoenzimas do citocromo P450: CYP2D6, CYP3A3/4, CYP1A2, CYP2C9/10 e CYP2C19. Essas interações incluem potenciação de fármacos metabolizados pelas isoenzimas CYP1A2 (p. ex. cafeína, β -bloqueadores, tricíclicos); CYP2C19 (barbitúricos, fenitoína e imipramina) e CYP3A3/4 (benzodiazepínicos, carbamazepina e muitos antidepressivos) entre outros.

A seletividade de ação dos ISRS aumenta o risco de interação com outras substâncias que afetem a transmissão serotoninérgica, levando ao aparecimento de sintomas descritos como síndrome serotoninérgica, alterações cognitivas e comportamentais (confusão, hipomania, agitação), do sistema nervoso autônomo (diarreia, febre, diaforese, efeitos na pressão arterial, náuseas e vômitos) e neuromusculares (mioclônias, hiper-reflexia, incoordenação e tremores).

Outros antidepressivos

Os problemas de latência de ação, efeitos adversos e segurança relativa apresentados pelos tricíclicos e IMAO, não foram plenamente solucionados com a introdução das demais classes de antidepressivos. Embora, no geral, sejam mais bem tolerados e mais seguros, ainda há dúvidas quanto a sua eficácia terapêutica nas depressões graves. Os novos antidepressivos pretendem aliar o amplo

espectro de ação dos antidepressivos clássicos a tolerabilidade e segurança dos ISRS.

Entre eles destacam-se a venlafaxina, a reboxetina, a atomoxetina, a duloxetina, a mianserina, a mirtazapina, a bupropiona, a nefazodona.

A **agomelatina** é novo antidepressivo, antagonista de receptor 5-HT_{2c} com ação similar à venlafaxina, fluoxetina e sertralina (ver Capítulo 24).

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN). A *venlafaxina*, seu metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina e a duloxetina são inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina. Apresentam fraca atividade como inibidores da recaptação de dopamina (cl clinicamente significativo apenas com doses elevadas) e potência da inibição de recaptação de serotonina um pouco superior à de recaptação de noradrenalina.

A venlafaxina não possui afinidade por receptores α -adrenérgicos, muscarínicos ou histamínicos, o que contribui para a menor incidência de efeitos adversos relacionados a esses receptores. Os efeitos adversos mais frequentes com o uso da venlafaxina são náuseas, tonturas, sonolência; podem aparecer sintomas como hipertensão, sudorese abundante, tremores, disfunção sexual, dependendo da dose utilizada.

Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN). A reboxetina apresenta atividade seletiva sobre a recaptação de noradrenalina e possui também atividade antagonista α_2 -adrenérgica. Não possui efeitos significativos sobre receptores muscarínicos, histamínicos e α_1 -adrenérgicos.

Os efeitos adversos mais significativos da reboxetina são: taquicardia, impotência, hesitação ou retenção urinária, insônia, sudorese excessiva, obstipação intestinal, boca seca. Mais recentemente, a atomoxetina foi indicada no tratamento de déficit de atenção com hiperatividade.

Antidepressivos com outros mecanismos de ação. Antagonistas de adrenorreceptores α_2 (mianserina e mirtazepina). O mecanismo de ação da mianserina parece estar relacionado ao efeito bloqueador dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos, o que resulta em aumento da liberação de noradrenalina. Além disso, ela exibe propriedades antagonistas serotoninérgicas (5-HT_{2A}) e antagonistas histaminérgicas (H₁). A mirtazepina também é antagonista de adrenorreceptores α_2 ; tem estrutura química e propriedades similares às da mianserina. Há sugestões de que a mirtazepina teria início de ação mais rápida do que os ISRS.

Inibidores seletivos de recaptação de dopamina (nomifensina e bupropiona). A nomifensina tem suas ações principalmente associadas ao sistema dopaminérgico. Ela inibe a recaptação da dopamina e noradrenalina e pode ainda liberar dopamina de seus estoques neuronais. Esse fármaco não apresenta efeitos anticolinérgicos e não interfere com a recaptação da serotonina. A bupropiona é uma cetona aromática e seu mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação de DA e, fracamente, também a de Nad e 5-HT. A bupropiona tem sido utilizada como auxiliar na retirada de nicotina.

Inibidores de recaptação de serotonina e antagonistas de adrenoceptores α_2 (nefazodona, trazodona). A nefazodona é um derivado fenilpiperazínico que tem efeito antagonista sobre os receptores 5-HT_{2A} e α_2 -adrenérgico. A trazodona é estruturalmente semelhante e tem ações similares às da nefazodona. Ambos podem inibir os receptores pré-sinápticos 5-HT₁ aumentando a liberação de 5-HT, como também exercer ação agonista parcial pós-sináptica em receptor 5-HT₁.

Existe ainda o interesse popular no uso de produtos naturais, tais como *St. John's Wort* (erva de São João), muito embora a eficácia e toxicidade dessas preparações não tenham sido comprovadas até o momento. A erva de São João é um indutor enzimático que pode produzir interações indesejáveis com os contraceptivos orais, certos imunossuppressores e alguns fármacos utilizados no tratamento da infecção por HIV.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Os inibidores da MAO, quanto a sua estrutura química, podem ser classificados em hidrazínicos (iproniazida, isocarboxazida, nialamida, fenelzina, feniprazina) e não hidrazínicos (pargilina e tranilcipromina).

Uma segunda forma de classificação é em função do tipo de ligação desses inibidores à enzima: irreversíveis (tranilcipromina, fenelzina) e reversíveis (moclobemida).

Mecanismo de ação. A MAO é uma enzima mitocondrial amplamente distribuída no cérebro e em outros órgãos. Ela catalisa a desaminação oxidativa de aminas biogênicas, tais como a dopamina, noradrenalina e serotonina, a derivados farmacologicamente inativos. Há duas formas da MAO: a tipo A, sensível à clorgilina e que metaboliza serotonina, adrenalina, noradrenalina, tiramina e dopamina; e a tipo B, que é inibida por selegilina e pargilina e que oxida feniletilamina, benzilamina, triptamina e dopamina.

Em consequência da inibição da MAO, os estoques neuronais de serotonina, dopamina e noradrenalina são bastante elevados. Acredita-se que o aumento das quantidades de catecolaminas e/ou serotonina disponíveis nos sítios receptores estaria relacionado com os efeitos antidepressivos desses fármacos. Após administração crônica de IMAO ocorre subsensibilização de receptores α_2 - ou β -adrenérgicos e de serotonina, o que poderia estar implicado na sua atividade antidepressiva. A subsensibilização poderia explicar a latência para início dos efeitos terapêuticos, que é de, em média, duas semanas.

Mais recentemente foram introduzidos IMAO reversíveis e seletivos da MAO-A, como a moclobemida e a brofaromina, ou da MAO-B, como a selegilina, que não possui atividade antidepressiva e é muito utilizada no tratamento da doença de Parkinson. O antidepressivo moclobemida tem a vantagem de não apresentar interação com tiramina e, portanto, não estar envolvida com o desencadeamento de crises hipertensivas (ver abaixo).

Farmacocinética. Todos os IMAO são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. O pico de concentração plasmática para a isocarboxazida é de 3 a 5 horas, para a fenelzina 2 a 4 horas e de 1 a 3,5 horas para tranilcipromina.

Os derivados hidrazínicos são provavelmente convertidos, por clivagem, a compostos ativos que se

combinam com a enzima. Já os compostos não hidrazínicos ligam-se diretamente à enzima.

A principal via de inativação dos derivados hidrazínicos é a acetilação. As velocidades de acetilação são geneticamente determinadas e tem considerável variação interindividual. Os pacientes “acetiladores lentos”, a maior intensidade de efeitos adversos que os que têm acetilação rápida.

A atividade biológica desses fármacos é prolongada pela inibição irreversível da MAO. Em média são necessários 10 dias para que a atividade da MAO se recupere após a administração de IMAO irreversíveis. Durante esse período, o paciente continua vulnerável às crises hipertensivas decorrentes de interações com aminas de ação indireta (ver abaixo) e todos os medicamentos proibidos e restrições dietéticas devem ser mantidos. Já a moclobemida, que inibe a enzima de forma reversível, tem seu efeito biológico por apenas aproximadamente 24 horas. Em vista disso, a determinação da atividade da MAO é um índice mais apropriado que a curva de concentração plasmática para monitorização do efeito antidepressivo. Para a fenelzina é necessária a inibição de 60-80% da atividade da enzima em plaquetas para ocorrer o efeito terapêutico.

Efeitos adversos e toxicidade. O tratamento crônico com os IMAOs induz efeitos adversos autônômicos, que podem ser caracterizados por hipotensão ortostática, boca seca, turvação da visão, constipação intestinal e distúrbios geniturinários, incluindo dificuldade de micção e disfunção sexual (anorgasmia em homens e mulheres, alterações ejaculatórias, raramente impotência masculina). Esses sintomas retrocedem com a suspensão ou redução da dose do medicamento.

Em alguns casos podem ocorrer ainda tontura, fraqueza, diarreia, edema, cefaleia e hiperestimulação central, que pode se manifestar por insônia, tremores, agitação e, algumas vezes, confusão mental e crises convulsivas (Quadro 25-1).

A intoxicação com as IMAO não é frequente, mas, quando ocorre, há intensificação dos efeitos adversos, podendo ainda se observar alucinações, delirium, hiper-reflexia, convulsões e estados de hipotensão ou hipertensão arterial.

Interações medicamentosas. A crise hipertensiva, um dos efeitos adversos mais conhecidos e clinicamente importantes atribuídos aos IMAO, pode ser observada com o uso concomitante desses fármacos e de medicamentos com aminas simpatomiméticas ou alimentos contendo alto teor de tiramina (ver Capítulos 14 e 15).

Usos terapêuticos dos antidepressivos

Transtornos depressivos. Os antidepressivos (Quadro 25-2) têm eficácia comprovada no tratamento dos transtornos depressivos em aproximadamente 70% dos casos. Os pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais podem beneficiar-se da associação de antidepressivos, ou mesmo da eletroconvulsoterapia. Os fármacos devem ser administrados por vários meses após a remissão clínica, para evitar recidivas imediatas.

Os inibidores seletivos da recaptação de 5-HT têm sido os fármacos de primeira escolha no

tratamento do transtorno depressivo. Quando não se obtém a resposta desejada ou na impossibilidade de utilizar estes fármacos, dá-se preferência aos tricíclicos em vez dos IMAO pelo menor risco de crises hipertensivas. Os IMAO têm sido preconizados no tratamento de algumas formas de depressões. A selegilina é um inibidor seletivo da MAO_B usado no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 28).

Como todos os fármacos têm uma latência para o aparecimento dos efeitos terapêuticos, muitas vezes torna-se importante o uso de eletroconvulsoterapia para a obtenção do alívio imediato da depressão (p. ex., em pacientes com impulsos suicidas).

<i>Quadro 25-2. Exemplos de antidepressivos utilizados em clínica*</i>		
<i>Grupo</i>	<i>Nome</i>	<i>Dose usual* (mg/dia)</i>
Tricíclicos aminoterciários	Amitriptilina	150-300
	Clomipramina	150-300
	Imipramina	150-300
Tricíclicos aminossecundários	Amoxapina	200-300
	Maprotilina	75-225
	Nortriptilina	25-150
Inibidores seletivos de recaptação de 5-HT	Citalopram	20-60
	Fluoxetina	20-60
	Fluvoxamina	50-300
	Escitalopram	20-40
	Paroxetina	20-60
	Sertralina	50-200
Miscelânea	Atomoxetina	40-80
	Duloxetina	80-100
	Bupropiona	150-300
	Mianserina	30-90
	Mirtazipina	15-45
	Nefazodona	200-500
	Reboxetina	8-10
	Trazodona	150-300
	Venlafaxina	75-375
IMAO	Moclobemida	100-600
	Tranilcipromina	40-60

* Dose para adultos.

Transtornos de ansiedade. Os antidepressivos são também muito utilizados em outros

transtornos psiquiátricos, tais como, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social e estresse pós-traumático (ver Capítulo 24).

Outros transtornos. O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade pode ser tratado com imipramina, desipramina, nortriplina e atomoxetina em crianças e adultos que não respondem bem ao tratamento com metilfenidato.

Os antidepressivos tricíclicos (imipramina e nortripilina) são também indicados na incontinência urinária infantil. Vários distúrbios psicossomáticos podem responder parcialmente ao tratamento com ADT, ISRS e IMAO, tais como dor crônica, nevralgias, enxaqueca, neuropatia periférica, fadiga crônica e fibromialgia. Os antidepressivos ISRS têm ainda uso menos estabelecido na bulimia e outros transtornos alimentares. No tratamento auxiliar de comorbidades em dependentes de substâncias psicoativas (ex. tabagismo) (ver Capítulo 31).

BIBLIOGRAFIA

BALDESSARINI, R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: HARDMAN, J.G. LIMBIRD, L.E. (Eds.). Goodman & Gilman's. **The Pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2001, p.447-483.

FLECK, M.P.; BERLIM, M.T.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENA, M.F.; HETEM, L.A. Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.31 p.S7-17, 2009.

HANSTEN, P.D.; HORN, J.R. **Drug interactions analysis and management quarterly**. Vancouver: WA Applied Therapeutics, 2000.

HIMMELHOCH, J.M. Monoamine oxidase inhibitors. In: KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J. (Eds.). **Comprehensive textbook of psychiatry**. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, p. 2038-2056.

KESSEL, J.B., SIMPSON, G.M. Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: KAPLAN, H.I., SADOCK, B.J. (Eds.). **Comprehensive textbook of Psychiatry**. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins, 1995. p. 2096-2112.

MORENO, R.A., MORENO, D.H., SOARES, M.B M. Psicofarmacologia dos antidepressivos. **Rev. Bras. Psiq.**, v.21(s1), p. 24-40, 1999.

RACAGNI, G.; POPOLI, M. The pharmacological properties of antidepressants. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v.25, p.117-131, 2010.

Capítulo 26

Antipsicóticos

Roberto DeLucia, Cilene R. R. Ramos, Maria Tereza A. Silva

Estabilizadores do Humor

Clarice Gorenstein, Cristoforo Scavone

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos são grupos de fármacos com propriedades farmacológicas e terapêuticas comuns, usados primariamente na terapia da esquizofrenia, na fase maníaca do transtorno afetivo bipolar (maníaco-depressivo) e outras psicoses idiopáticas agudas marcadas por grave agitação.

Equizofrenia. *O transtorno esquizofrênico caracteriza-se por apresentar distorções funcionais em vários graus e de forma simultânea. A motivação, os estados afetivos, processosm cognitivos e outras funções dos pacientes com essa síndrome se encontram alterados. Também são observados distúrbios motores, tais como catatonia (alterações intensas da motricidade caracterizadas por imobilidade e comportamento indiferente ao ambiente), movimentos estereotipados (repetitivos e sem propósito), atividades motoras incontroláveis e agitação, sendo as duas últimas as mais frequentes. Em consequência dessas alterações, o indivíduo perde o senso de identidade pessoal e tem extrema dificuldade de estabelecer contato social, ficando isolado em seus pensamentos e fantasias, ou ouvindo alucinações.*

Os sintomas da esquizofrenia são classificados em sintomas positivos (caracterizados por distorção do funcionamento normal de funções psíquicas: delírios, alucinações, pensamento incoerente, agitação psicomotora e afeto incongruente) e sintomas negativos (caracterizados por perda de funções psíquicas: deficiências intelectuais e de memória, pobreza de discurso, embotamento afetivo, incapacidade de sentir prazer [anedonia], isolamento social e falta de motivação).

Crow, na década de 80, aprofundou essa análise e propôs uma classificação da esquizofrenia levando em

conta que os antipsicóticos clássicos (clorpromazina) atuam sobre os sintomas positivos, enquanto que os sintomas negativos não respondem significativamente a eles. Esses sintomas tendem a se agravar ao longo da doença, caracterizando a esquizofrenia residual.

Etiologia da esquizofrenia. As causas da esquizofrenia não foram ainda descobertas até hoje. Fatores genéticos, fatores ambientais, alterações cerebrais e bioquímicas parecem influenciar o aparecimento e a evolução da doença.

Teorias. Embora tenha gerado muitas pesquisas, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia possui limitações. Na verdade, ela é uma simplificação da participação da neurotransmissão na gênese dos sintomas dessa síndrome.

O sistema nervoso central (SNC) não funciona isoladamente, e outros sistemas de neurotransmissão podem estar envolvidos na origem dos sintomas psicóticos. Além da dopamina, as concentrações de GABA, serotonina e noradrenalina também parecem estar elevadas em esquizofrênicos.

Já os níveis de glutamato parecem estar diminuídos, como mostram estudos que utilizam antagonistas de receptor glutamatérgicos (glicina e milacemida) para produção de alguns sintomas esquizofrênicos.

ANTIPSIÓTICOS

Terminologia. O termo **neuroléptico** tem sido utilizado para enfatizar os efeitos neurológicos desses agentes, o que tem levado diversos autores a optar pelo termo antipsicótico, visto que se considera atualmente desnecessário que, para a obtenção dos efeitos terapêuticos, deva ocorrer os efeitos neurológicos.

Os antipsicóticos são também chamados de **atípicos** por não possuírem algumas propriedades farmacológicas comuns às dos neurolépticos tradicionais (clorpromazina), principalmente efeitos extrapiramidais.

Como exemplos representativos, incluem-se clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona (Quadro 26-1).

Química e relação estrutura-atividade. Além da reserpina, que hoje tem seu uso restrito como fármaco anti-hipertensivo, os primeiros antipsicóticos utilizados foram os fenotiazínicos (clorpromazina), logo seguidos pelos tioxantenos (tiotixeno) e as butirofenonas (haloperidol).

Todavia, em geral, quanto mais potente o antipsicótico, maior a possibilidade de produzir efeitos adversos neurológicos agudos. Mais recentemente foi introduzida na clínica médica uma série de novos compostos, na tentativa de se obter efeitos terapêuticos isentos de efeitos adversos.

Dentre eles destacam-se os indólicos (malindona) e os dibenzodiazepínicos (clozapina), assim como outros heterocíclicos (butaclamol e sulpirida). Atualmente, são disponíveis como **antipsicóticos atípicos**, os medicamentos de estruturas similares à clozapina, olanzapina, quetiapina; à **respiderona** e metabólitos (iloperidona e paliperidona); zaprasidona; aripiprazolol e a azenaprina.

As principais relações estrutura-atividade das classes de antipsicóticos foram revistas em detalhes (ver Neumeeyer e Booth, 2001).

Quadro 26-1. Antipsicóticos: doses orais usuais e efeitos adversos				
Nome	Dose oral (mg)	Sedativos	Extrapiramidal	Hipotensão
Clorpromazina	200-800	+++	++	++
Tioridazina	150-600	+++	+	+++
Flufenazina	2-20	+	+++	+
Perfenazina	8-32	++	++	+
Trifluorperazina	5-20	+	+++	+
Tiotixeno	5-30	+ / ++	+++	++
Haloperidol	2-20	+	++++	+
Loxapina	6-10	+	++	+
Malindona	50-225	++	++	+
Pimozida	2-6	+	+++	+
Aripiprazola	10-15	+	□	+
Clozapina	150-450	+++	□	+++
Olanzapina	5-10	+	+	++
Quetiapina	300-500	+++	□	++
Risperidona	2-8	++	++	+++
Ziprasidona	2-8	+ / + +	+	+

Incidência = □ ausente; + baixa; ++ moderada; +++ moderada alta; ++++ alta.

Mecanismo de ação

A dopamina interage com subclasses de receptores dopaminérgicos, tais como D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅. Os receptores D₁ e D₅ estão acoplados à proteína G estimulatória e os receptores D₂, D₃ e D₄ estão ligados à proteína G inibitória. Os estudos realizados em animais e seres humanos constataram que a afinidade pelo receptor D₂ é o mecanismo que melhor se correlaciona com os efeitos comportamentais dos antipsicóticos. A análise farmacológica dos antipsicóticos clássicos permitiu concluir que esses fármacos se caracterizam por antagonizar os receptores D₂ (e provavelmente D₄), embora possam atuar em vários outros tipos de receptores, como mostra o Quadro 26-2.

Com isso, estabeleceu-se uma correlação entre a afinidade pelos diferentes receptores e os efeitos terapêuticos e adversos dos antipsicóticos. Por exemplo, os antipsicóticos tradicionais como os

fenotiazínicos, butirofenonas e tioxantenos agem preferencialmente em receptores D_2 do que D_1 , enquanto que a sulpirida é seletiva para os receptores D_2 . A clozapina não é seletiva para os receptores D_1 e D_2 , porém possui afinidade por D_3 e D_4 .

Quadro 26-2. Antipsicóticos: afinidades em receptores de neurotransmissores							
Receptores	D_1	D_2	D_4	$5-HT_2$	M_1	α_1	H_1
Clorpromazina	+	++	++	+++	+	+++	++
Haloperidol	+	++	++	++	+	++	+
Tiotixeno	+	++ +	++	+	+	++	+++
Sulpirida	□	++ +	++	+	+	□	□
Clozapina	++	+	+++	+++	++	++	+++
Aripiprazola	+	++ +	++	+++	+	+	+
Loxapina	□	+	++	+++	+	++	+++
Quetiapina	+	+	+	+	+	++	++
Risperidona	+	++ +	++	+++	+	+++	+
Ziprasidona	+	++ +	++	+++	+	+	+

Afinidade = + baixa; ++ = moderada , +++ = alta

Ativação da adenilil ciclase pela dopamina. *Várias áreas cerebrais como o estriado, o tubérculo olfatório e o núcleo acumbete contêm adenilil ciclase especificamente ativada pela dopamina ou agonistas. Muitos antipsicóticos típicos (exceção às butirofenonas e benzamidas), ao bloquearem os receptores D_1 , impedem a ativação desta enzima, que é responsável pela conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (AMPC). Todavia, os antipsicóticos atípicos (clozapina, quetiapina) são caracterizados por fracas ações neste teste.*

Alteração dos processos de síntese e liberação de dopamina. *Os antipsicóticos, ao bloquearem os receptores D_2 pós-sinápticos (p. ex. no estriado), aumentam inicialmente a produção dos metabólitos da dopamina (HVA e DOPAC), a conversão do aminoácido precursor (tirosina) em L-DOPA e seus metabólitos e a velocidade de disparo dos neurônios dopaminérgicos. Essas alterações são interpretadas como adaptações neuronais à redução da transmissão dopaminérgica.*

Processos de plasticidade. *Os antipsicóticos, quando administrados cronicamente, produzem aumento marcante dos receptores dopaminérgicos identificados através do aumento das ligações (Bmax) do radioligante*

específico (p ex., ³H-espiroperidol) ou pela supersensibilidade dos efeitos comportamentais a dopamina ou agonistas dopaminérgicos (p. ex. apomorfina). Esses efeitos podem estar relacionados a latência (10 dias) para o surgimento de algumas respostas clínicas durante o tratamento crônico com os antipsicóticos.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Efeitos comportamentais

Os antipsicóticos produzem diferentes efeitos comportamentais, tanto em animais de experimentação como no homem. Em animais de laboratório, a clorpromazina em baixas doses produz diminuição da atividade exploratória e, com o incremento das doses, pode ocorrer catalepsia. No procedimento da *inibição latente* - modelo da distorção de atenção seletiva presente na esquizofrenia - muitos antipsicóticos reverteram a redução do efeito induzido pela anfetamina sobre a inibição latente. Os efeitos comportamentais induzidos pela apomorfina, tais como emese, hiperatividade e agressividade são bloqueados por vários antipsicóticos.

No homem, os efeitos dos antipsicóticos consistem em apatia, indiferença e inércia do paciente, os quais podem ser diagnosticados equivocadamente como decorrentes de efeito sedativo, uma vez que o indivíduo tende a adormecer. Quanto à intensidade do efeito sedativo, existem antipsicóticos que são mais sedativos e outros que exercem a sua ação antipsicótica sem grande sedação. Contudo, esses efeitos são distintos daqueles produzidos pelos hipnóticos ou ansiolíticos, que são caracterizados por sonolência e confusão.

Propriedades farmacológicas dependentes da dopamina

O perfil farmacológico dos antipsicóticos abrange três ações principais: antipsicótica, extrapiramidal e endócrina, relacionadas, ao que parece, aos efeitos desses fármacos sobre os sistemas mesolímbico, mesocortical, negroestriatal e túbero-infundibular. Embora as ações subjacentes ao efeito antipsicótico não estejam ainda suficientemente esclarecidas, admite-se que elas sejam decorrentes da capacidade de antagonizar as ações da dopamina nas áreas límbicas. Por outro lado, as ações antipsicóticas e extrapiramidais podem ser claramente dissociadas entre si, p. ex., através do uso de anticolinérgicos que são capazes de antagonizar os efeitos adversos extrapiramidais sem alterar os efeitos antipsicóticos desses fármacos.

Córtex cerebral. *Estudos recentes têm mostrado que as anormalidades anatômicas e funcionais no lobo frontal e temporal parecem estar implicadas, respectivamente, no aparecimento dos sintomas positivos e negativos apresentados na esquizofrenia.*

Sistema límbico. Como a hipótese dopaminérgica foi revista, vários autores têm sugerido que os sistemas mesolímbico e mesocortical são os possíveis locais de mediação de alguns dos efeitos antipsicóticos desses agentes.

Gânglios da base. Como quase todos os antipsicóticos usados clinicamente exibiam efeitos extrapiramidais, o interesse para as ações desses agentes foi dirigido para os gânglios da base (núcleo caudado, putâmen e globo pálido) e núcleos aliados, os quais desempenham papel crucial no controle da postura e dos aspectos extrapiramidais do movimento. A deficiência de dopamina nessa região desempenha papel crítico na patogênese da doença de Parkinson, cujos distúrbios motores (rigidez muscular, bradicinesia e tremor) são semelhantes àqueles produzidos por antipsicóticos como antagonistas de receptores da dopamina. Os antipsicóticos atípicos com baixo risco de efeitos adversos extrapiramidais, como a clozapina e outros benzepínicos, têm baixa afinidade por receptor D_2 e pouca propensão para produzir efeitos adversos extrapiramidais.

Hipotálamo e sistema endócrino. As alterações hormonais produzidas pelos antipsicóticos convencionais são também decorrentes da ação antidopaminérgica no hipotálamo ou na hipófise. A principal alteração hormonal dos antipsicóticos é a capacidade de aumentar a secreção de prolactina. Esse efeito é devido provavelmente ao bloqueio do sistema túbero-infundibular da hipófise que se projeta do núcleo arqueado da hipófise para eminência média. Os receptores D_2 localizados na hipófise anterior medeiam a ação inibitória da secreção de prolactina através da liberação de dopamina da eminência média para o sistema porta-hipofisário.

Outros efeitos endócrinos que podem ocorrer com o uso de antipsicóticos são as reduções da secreção do hormônio do crescimento e da corticotropina em resposta ao estresse.

Efeito antiemético. Vários antipsicóticos previnem as náuseas ou os vômitos induzidos pela apomorfina pela sua interação com receptores dopaminérgicos localizados na zona quimiorreceptora do gatilho da medula. O efeito antiemético é produzido em baixas doses de antipsicóticos piperazínicos ou butirofenônicos, os quais podem ser eficazes também na náusea causada pela estimulação vestibular.

Propriedades farmacológicas não dependentes da dopamina

SNA. Os efeitos autonômicos causados por vários antipsicóticos são complexos e geralmente imprevisíveis em virtude do fato desses agentes interagirem com vários tipos de receptores, tais como serotonina ($5-HT_{2A}$) e histamina (H_1). Por exemplo, a clorpromazina e a clozapina têm significativa atividade antagonista α_1 -adrenérgica, enquanto que o haloperidol, flufenazina e risperidona têm pouca atividade antiadrenérgica. No homem, o bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos resulta em importante efeito adverso, a hipotensão ortostática.

Os efeitos antimuscarínicos dos antipsicóticos são geralmente fracos. A clorpromazina pode causar visão turva pelo efeito anticolinérgico e miose pelo efeito antiadrenérgico. Já os agentes antimuscarínicos potentes como a clozapina e a tioridazina produzem miose, porém menor risco de efeitos adversos extrapiramidais, em virtude do antagonismo entre a acetilcolina e a dopamina nos gânglios da base.

Outros efeitos. Os fenotiazínicos, incluindo a tioridazina e a clozapina, têm ação anti-histamínica (H_1) que pode contribuir para os seus efeitos sedativos e antieméticos. A clorpromazina e outros fenotiazínicos podem ter ações diretas inotrópicas negativas sobre o coração, causando redução da contratilidade e efeitos antiarrítmicos similares aos da quinidina. Casos raros de arritmias ventriculares são produzidos pela tioridazina, como também são raros os casos de cardiomiopatias associados ao uso de clozapina.

Farmacocinética: absorção, biotransformação e destino

Alguns antipsicóticos podem apresentar padrões de absorção erráticos e não previsíveis, especificamente quando administrados por via oral. Administração parenteral (intramuscular) aumenta a biodisponibilidade do fármaco ativo em 4 a 10 vezes. A escolha da via de administração será feita em função da necessidade clínica de cada caso. Em média, a absorção dos antipsicóticos típicos clorpromazina e haloperidol se dá entre 10 e 15 minutos após administração intramuscular e entre 30 e 60 minutos após administração oral. Os antipsicóticos são altamente lipofílicos e ligam as proteínas e se acumulam no cérebro, nos pulmões e em outros tecidos altamente vascularizados. As suas meias-vidas de eliminação variam de 20 a 40 horas. Os efeitos biológicos de doses únicas dos antipsicóticos persistem mais de 24 horas, sugerindo a prática de dose diária total uma vez ao dia, uma vez que o paciente tenha se acomodado aos efeitos adversos iniciais do fármaco. A eliminação do fármaco do plasma pode ocorrer mais rapidamente do que em outros sítios de elevado conteúdo lipídico e de ligações, como o SNC.

As principais vias de metabolização dos antipsicóticos são transformações químicas oxidativas catalisadas por isoenzimas do sistema citocromo P450 hepático (CYP) e de conjugação. Os metabólitos hidrofílicos desses fármacos são excretados na urina e, em menor quantidade, na bile.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos gerais dos antipsicóticos, alguns ocorrem com grande incidência (p. ex., hipotensão postural e hiperprolactinemia) enquanto outros com baixa incidência (discrasias sanguíneas). Em geral, esses efeitos são decorrentes de suas ações sobre o sistema nervoso autônomo, especialmente para a clorpromazina e a tioridazina.

As discrasias sanguíneas (leucocitose branda, leucopenia e eosinofilia) ocorrem ocasionalmente com a medicação antipsicótica, em particular com a clozapina e com menor frequência com os fenotiazínicos de baixa potência. Casos de agranulocitose (1%) têm sido associados particularmente ao uso crônico de clozapina, exigindo monitorização regular dos pacientes através de contagem sanguínea para o seu uso seguro. Casos raros de miocardites e cardiomiopatia são associados ao uso de clozapina. Algumas observações clínicas sugerem aumento do risco de infarto entre pacientes geriátricos tratados com risperidona.

Outros efeitos, como ganho de peso, em que é proeminente com a clozapina e olanzapina, parecem ser em decorrência de efeito antissérotônérgico ao nível do hipotálamo.

As reações dermatológicas, tais como urticária ou dermatites, ocorrem em 5% dos pacientes tratados com clorpromazina.

Efeitos adversos neurológicos. Entre os efeitos adversos relacionados com o SNC temos os que desaparecem com a suspensão do medicamento e os que se agravam com a suspensão do mesmo.

Dentre os primeiros, destacam-se:

Distonia aguda. As reações ocorrem nas primeiras horas (1 a 5 dias) do tratamento com agentes de alta potência, com uma incidência de mais de 15%. Caracteriza-se pela ocorrência de movimentos musculares involuntários abruptos (torcicolos, caretas faciais, respiração alterada) ou crises oculogíricas (rotação dos olhos em direção superior lateral, fixando-se nessa posição). Pode estar acompanhada de movimentos bizarros, o que leva a serem ocasionalmente confundidos com convulsões ou reações histéricas que são abolidas pela administração parenteral de antiparkinsonianos anticolinérgicos. A administração oral de antiparkinsonianos pode prevenir a distonia em jovens pacientes do sexo masculino.

Acatisia. Consiste em um estado particular de inquietação mental e motora caracterizado por um intenso desejo de se movimentar na tentativa de conseguir alívio para uma irresistível sensação de sofrimento. Ocorre logo no início do tratamento em 35% dos pacientes e significa literalmente inabilidade de levantar ou sentar calmamente. Confunde-se facilmente com um estado de ansiedade, o que leva os clínicos pouco familiarizados com o problema a aumentarem a dose do próprio antipsicótico. O correto é reduzir a dosagem e administrar simultaneamente um antiparkinsoniano. Podem-se tratar os sintomas com benzodiazepínicos ou propranolol. A acatisia ocorre com os novos antipsicóticos incluindo a risperidona, olanzapina e raramente a clozapina.

Parkinsonismo farmacológico. Pode ocorrer após alguns dias (5 a 30 dias) do início do tratamento e caracteriza-se por uma diminuição da atividade motora (acinesia), tremores nas extremidades superiores, rigidez dos braços, rigidez facial e na área periférica, suor, oligúria, salivação intensa, seborreia e edema na face. A administração de antiparkinsonianos com atividade colinérgica ou amantadina é mais indicada. Sua incidência ocorre em aproximadamente 15% dos casos e geralmente em pacientes idosos, com frequência maior nas mulheres.

Síndrome neuroléptica maligna. É uma reação rara que se caracteriza por catatonia, estupor, febre, instabilidade na pressão arterial e mioglobinemia. Pode ser fatal em 10% dos casos e o tratamento consiste na cessação do uso de antipsicótico. O tratamento específico é insatisfatório; administração de dantroleno ou bromocriptina pode ser vantajosa.

Discinesia tardia. Entre os efeitos adversos que se agravam com a suspensão do medicamento, a discinesia tardia é uma síndrome complexa, caracterizada por movimentos anormais de boca, face, língua, assim como movimentos coreicos e atetoides do pescoço, que se desenvolvem com maior risco após tratamento prolongado com antipsicóticos típicos, podendo se tornar permanentes. A discinesia tardia ocorre mais frequentemente em pacientes idosos. A sua prevalência é de 15 a 20% em pacientes jovens tratados com tradicionais antipsicóticos por mais de um ano. Apesar de alguns sucessos terapêuticos no tratamento da discinesia tardia, a grande maioria é frustrante, o que indica medidas preventivas, como limitação de uso, de dose, de duração, como as mais acertadas no momento.

Ciclo da dependência. *Os antipsicóticos não são fármacos com potencial de dependência (ver Capítulo 29).*

Contudo, ocorre plasticidade neuronal após seu uso prolongado (ver mecanismo de ação), havendo também relatos da ocorrência de alterações do padrão de sono após sua retirada abrupta. Para os fenotiazínicos ocorre frequentemente tolerância aos efeitos sedativos.

Interações medicamentosas

Os antipsicóticos, em especial os fenotiazínicos e tioxantenos de baixa potência, têm interações com outros fármacos, que em algumas vezes são importantes do ponto de vista clínico. Os antipsicóticos podem aumentar os efeitos de analgésicos e sedativos quando prescritos para finalidades médicas como também para álcool, hipnóticos anti-histamínicos e outros sedativos não prescritos.

Os indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem aumentar a biotransformação de antipsicóticos, algumas vezes com significado clínico. Por outro lado, a fluoxetina compete com oxidases hepáticas e pode aumentar os níveis circulantes de antipsicóticos. Outros efeitos interativos dos antipsicóticos podem ocorrer com os anti-hipertensivos (hipotensão postural), cardiotônicos (diminuição do inotropismo positivo) e antidepressivos tricíclicos e antiparkinsonianos (taquicardia, confusão e delírio).

Usos terapêuticos

Os antipsicóticos são eficazes no tratamento das psicoses de etiologia desconhecida, incluindo mania, esquizofrenias, psicoses idiopáticas agudas, e nos casos de exacerbação da esquizofrenia.

Os sintomas alvos para os quais os antipsicóticos parecem ser especialmente eficazes incluem agitação, hostilidade, alucinações, delírio, insônia, anorexia, pobre autoestima e negativismo.

Nos sintomas motivacionais e cognitivos, incluindo julgamento, memória e orientação, podem ocorrer melhora variável ou retardada.

Apesar da eficácia clínica comprovada dos antipsicóticos, o uso isolado não constitui cuidado otimizado dos pacientes psicóticos. Os cuidados agudos, tais como proteção, apoio de pacientes psicóticos agudos, são de importância crítica, como também os cuidados de longo prazo e a reabilitação.

Os antipsicóticos administrados isoladamente ou em combinação não têm efeitos seletivos sobre um particular sintoma complexo em grupos de pacientes psicóticos, embora possam existir diferenças individuais para determinados agentes antipsicóticos.

Nesse sentido, os sintomas negativos em disfunções psicóticas (abulia, isolamento social e falta de motivação) parecem ser mais eficazes quando tratados com antipsicóticos atípicos. Contudo não existem suportes para esta proposição, e os efeitos benéficos são limitados.

Em geral, os sintomas positivos (pensamento irracional, delírio e alucinações) tendem a responder ou não responder juntos. Essa tendência é comprovada tanto para os antipsicóticos típicos

quanto atípicos.

Na escolha de um antipsicótico é importante levar em consideração os efeitos adversos ou uma prévia resposta favorável ao fármaco.

Por exemplo, se é importante minimizar o risco de sintomas agudos extrapiramidais, aripirazola, quetiapina, ziprasidona ou clozapina podem ser consideradas.

O mesmo raciocínio é aplicado se o paciente tem sério risco cardiovascular ou outra toxicidade autonômica; nesses casos uma dose baixa de antipsicótico potente é a preferida.

A combinação de antipsicóticos não oferece vantagens clínicas consistentes. Em alguns casos, recomenda-se associação de antipsicótico e antidepressivo, especialmente em pacientes com depressão psicótica.

Outro aspecto importante é que a dosagem ótima dos antipsicóticos requer individualização para determinar as doses que são eficazes, bem toleradas e aceitas pelos pacientes.

As relações dose-efeito para os efeitos antipsicóticos e efeitos adversos e o ponto final para obtenção da resposta terapêutica desejável podem ser difíceis de determinar. No tratamento de psicoses agudas, a dose do antipsicótico é aumentada durante os primeiros dias para encontrar o controle dos sintomas. A dose é então ajustada nas próximas semanas como condição de garantia dos pacientes.

O tratamento da demência ou do delírio é outro uso comprovado dos antipsicóticos. Não existem fármacos de escolha e dosagens estabelecidas, porém os antipsicóticos de alta potência são os preferidos.

Muitos antipsicóticos são eficazes no tratamento da mania e frequentemente são usados concomitantemente com lítio ou terapia antiepiléptica (ver adiante).

Os antipsicóticos têm um papel limitado no tratamento de depressão severa. Associação de antipsicótico a um antidepressivo na depressão psicótica produz resultados semelhantes aos da eletroconvulsoterapia. Os antipsicóticos não são usados ordinariamente nos tratamentos de transtornos de ansiedade.

Outros usos clínicos. Os antipsicóticos têm uma variedade de usos além do tratamento de pacientes psiquiátricos.

Muitos antipsicóticos em doses baixas não sedativas são usados para prevenir náusea e vômito de etiologias específicas (ver Capítulo 48).

Os antipsicóticos são vantajosos no controle de certas síndromes neuropsiquiátricas caracterizadas por disfunções de movimento, como a síndrome de La Tourette (que é marcada por tiques, movimentos involuntários, explosão agressiva e vocalizações obscenas) e a síndrome de Huntington (ver Capítulo 28).

Nessas condições, o haloperidol é o fármaco de escolha, sendo que a pimozida pode também ser usada. A clonidina e certos antidepressivos também são eficazes na síndrome de La Tourette.

A clozapina e quetiapina são razoavelmente toleradas em psicose induzida por agonista de receptor

dopaminérgico no tratamento da doença de Parkinson.

Os antipsicóticos são eficazes e seguros no tratamento de psicoses associadas ao alcoolismo crônico, especialmente a alucinose alcoólica.

Ocasionalmente são usados em prurido, sendo recomendada a trimeprazina, e também no alívio de soluço.

ESTABILIZADORES do HUMOR

O tratamento profilático da mania inclui os fármacos estabilizadores do humor, como o carbonato de lítio e os antiepilépticos (carbamazepina, lamotrigina e ácido valproico).

Transtorno afetivo bipolar. Segundo, os critérios de *Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-IV)*, o transtorno afetivo bipolar apresenta, além dos episódios de depressão, episódios de mania, nos quais ocorrem os seguintes sintomas: autoestima inflada ou grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, loquacidade, fuga de ideias, dispersão, aumento da atividade física ou agitação psicomotora, envolvimento excessivo em atividades prazerosas, comportamento de risco.

LÍTIO

O lítio é um elemento químico natural que só ocorre em diminutas quantidades nos alimentos e na água, de modo que quase não é encontrado no corpo humano, onde não desempenha nenhuma função conhecida.

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação do lítio com relação ao seu efeito estabilizador do humor ainda é desconhecido. Sabe-se que esse íon substitui o sódio no compartimento intracelular, tornando a bomba de sódio pouco eficaz para efetuar sua troca com potássio. Deste efeito ocorre uma despolarização prolongada, que produz uma diminuição da passagem de impulsos nas sinapses do sistema nervoso central.

Outra ação importante é sobre as monoaminas biogênicas que parecem estar envolvidas com distúrbios afetivos. O lítio inibe a liberação, induzida por despolarização, que é cálcio-dependente, da noradrenalina e da dopamina, e aumenta a reciclagem (*turnover*) da serotonina e dopamina.

O lítio exerce ainda diversas ações: interfere com outros íons (p. ex., cálcio e magnésio), inibe a atividade de adenilil ciclase e das proteínas-quinases em muitos tecidos, incluindo a PKC, interfere com vários hormônios como insulina, glucagon, tiroxina e altera as concentrações de GABA e glutamato. O lítio pode ainda inibir os efeitos de bloqueadores dopaminérgicos, impedindo o desenvolvimento de supersensibilidade após a administração crônica desses bloqueadores.

Uma ação seletiva do lítio é a exercida sobre segundos mensageiros intracelulares, que pode acarretar em diminuição dos níveis cerebrais de fosfoinositídeos (p. ex. bloqueia a formação de trifosfato de inositol). Com tratamento crônico, há depleção de fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato (PIP2), fonte de segundo mensageiro, trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). Esses efeitos ocorrem em aproximadamente 10 a 15 dias, tempo consistente com a latência para a melhora clínica. Contudo permanece incerta a consequência fisiológica desta ação do lítio (ver Capítulo 2). O lítio interfere com fatores reguladores nucleares da expressão gênica, tais como os fatores de transcrição AP-1 β , AMI-1 ou PEBP-2 β .

Na terapia com lítio, a exemplo do que acontece com os fármacos antidepressivos, a melhora dos sintomas pode ocorrer no intervalo de uma a várias semanas após o início do tratamento.

Farmacocinética. Os sais de lítio são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, apresentando absorção rápida e completa em cerca de oito horas, sendo o pico de concentração plasmática atingido entre duas e três horas. O íon não se liga às proteínas plasmáticas; distribui-se inicialmente no líquido extracelular e depois se acumula em vários tecidos.

O lítio é eliminado quase na sua totalidade pelos rins e segue uma curva bifásica que se caracteriza por uma fase inicial rápida (6 a 12 horas) e outra lenta (10 a 14 dias). A excreção do lítio está ligada ao balanço de sódio no organismo. Assim, em situações de dieta hipossódica, a excreção de lítio encontra-se reduzida, podendo levar a um quadro de intoxicação.

Embora o citrato e o cloreto de lítio sejam eficazes, o carbonato de lítio é o sal mais utilizado, por sua facilidade de manipulação e por ser um produto mais estável e menos irritante ao intestino. Administram-se esses compostos em cápsulas e comprimidos, sendo que a via parenteral nunca é utilizada.

Nível plasmático de lítio. Existe uma boa correlação entre o nível plasmático de lítio e sua eficácia terapêutica e toxicidade. Uma vez que as reações adversas podem aparecer com doses muito próximas às terapêuticas, a constante vigilância dos níveis plasmáticos é útil para garantir que a dose seja efetiva e segura.

O nível terapêutico varia individualmente, mas geralmente está entre 0,5 e 1,5 mEq/L para as fases agudas e entre 1,0 e 1,5 mEq/L na prevenção dos episódios de mania.

Os níveis acima dos terapêuticos não são mais efetivos e podem causar efeitos adversos.

Efeitos adversos. A poliúria é um dos efeitos adversos mais comuns e acredita-se que seja consequência da inibição da ação do hormônio antidiurético. Esse efeito pode levar a perdas desproporcionais de lítio e à necessidade de administrar altas doses para manter níveis séricos terapêuticos. Ocasionalmente, a poliúria intensa pode conduzir a um distúrbio eletrolítico, levando o paciente a adquirir um diabetes insípido nefrogênico. Nesses casos é indicada a utilização conjunta de diuréticos tiazídicos que aumentam a reabsorção proximal de íons, inclusive do lítio. A poliúria desaparece com a suspensão da terapêutica.

O lítio interfere com a ação do hormônio estimulante da tireoide (TSH), diminui a liberação de T3 e T4, podendo em alguns casos produzir hipotireoidismo e bócio. Essas ações parecem estar associadas ao bloqueio na formação de AMP cíclico.

O lítio tem, também, uma ação sobre o metabolismo de carboidratos, que pode levar a aumento de peso corpóreo durante seu uso crônico.

Efeitos neurológicos são comuns no início do tratamento e incluem fadiga, letargia e tremor das extremidades. Síndromes extrapiramidais ocorrem ocasionalmente durante o tratamento prolongado.

Outros efeitos incluem alterações no EEG, no ECG, aumento dos leucócitos circulantes e eventuais reações alérgicas. O uso do lítio é contraindicado na gravidez em virtude dos relatos de que esse íon produziria um aumento na incidência de anomalias cardiovasculares no recém-nascido.

Uma vez que o lítio é excretado no leite, as mães em litioterapia devem ser desaconselhadas quanto à amamentação natural.

Intoxicação e tratamento. *A intoxicação, em geral, estabelece-se gradualmente e deve ser diagnosticada o mais rápido possível. Pode ocorrer pelo acúmulo de lítio em decorrência de alguma alteração no estado do paciente, com a dieta hipossódica, introdução inadvertida de diuréticos tiazídicos ou ainda flutuação da função renal. Considerando-se o nível plasmático, são estabelecidos três graus de intoxicação. O primeiro (1,5-2 mEq/L caracteriza-se por sonolência, vômito, debilidade muscular, secura da boca, dor abdominal, letargia, vertigens, disartria e nistagmo. A intoxicação moderada (2-2,5 mEq/L caracteriza-se por anorexia, náuseas persistentes e vômitos, visão turva, fasciculações musculares, movimentos clônicos, crises convulsivas, psicose, síncope, alterações do EEG, estupor e coma. Acima de 2,5 mEq/L, os sintomas progridem rapidamente, atingindo a fase mais grave caracterizada por convulsões generalizadas e morte.*

O tratamento da intoxicação concentra-se na restauração do balanço hidroeletrólítico, em medidas que visem à remoção do íon do organismo e à manutenção das funções vitais.

Pode-se acelerar sua excreção com infusão de solução salina, administração de diuréticos e diálise peritoneal. A hemodiálise é um dos meios mais eficazes para remover o íon do organismo e restabelecer o equilíbrio eletrólítico. É indicada quando a intoxicação é de moderada a grave.

Interações medicamentosas. *O lítio é frequentemente utilizado em associação com antipsicóticos e antidepressivos, não existindo para esses casos praticamente nenhuma contraindicação absoluta.*

Não é recomendável a administração simultânea do lítio com anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo indometacina e fenilbutazona, fármacos estimulantes e diuréticos.

Entretanto, a administração de diuréticos é algumas vezes importante, como no caso da ocorrência de diabetes insípido nefrogênico, o que determina um controle mais frequente dos níveis plasmáticos de lítio. Quantidades exageradas de café, chá ou bebidas e fármacos com muita cafeína devem ser evitadas, uma vez que podem agravar a poliúria e o tremor persistente das mãos.

Usos terapêuticos. *O lítio é eficaz para prevenir as extremas flutuações de humor encontradas no transtorno bipolar. Ele também é útil no controle da fase de mania e pode ser empregado para potencializar os efeitos de antidepressivos em pacientes com transtorno unipolar que não respondem bem a antidepressivos.*

O tratamento com lítio é contraindicação absoluta na insuficiência renal aguda e relativa na hipertensão arterial, hiponatremia, distúrbios cardíacos e tireoidianos.

ANTIEPILÉPTICOS E ANTIPSICÓTICOS

A procura de alternativas para o lítio como estabilizador de humor advém das desvantagens do seu uso, isto é, efeitos adversos e toxicidade, bem como da constatação que 20 a 40% dos pacientes bipolares não respondem satisfatoriamente ao lítio. Nos casos em que o lítio sozinho é insuficiente para manter o paciente eutímico, a associação com antiepilépticos tem-se mostrado eficaz. Mais recentemente os antiepilépticos têm sido cada vez mais empregados como tratamento único do transtorno afetivo bipolar, tanto na fase aguda (episódios de mania ou depressão) como na profilaxia. Os mais utilizados até o momento são o ácido valproico, a carbamazepina e a lamotrigina. O ácido valproico tem-se mostrado eficaz na mania aguda, sendo aparentemente melhor na profilaxia dos episódios de mania que nos de depressão. A carbamazepina é superior ao placebo e parece comparável ao lítio no tratamento da mania aguda. Sua ação profilática foi comparável ao lítio em alguns estudos, reduzindo os episódios afetivos e prolongando os períodos de eutímia. As doses, os efeitos adversos e a toxicidade são os mesmos observados quando esses fármacos são utilizados como antiepilépticos (ver capítulo 27). Estão em estudo novos antiepilépticos, tais como a gabapentina, a oxcarbamazepina e o topiramato e a zonisamida.

Praticamente todos os antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona e quetiapina) se mostraram eficazes no tratamento da mania aguda. Os antipsicóticos tradicionais não são rotineiramente usados na profilaxia a longo prazo, devido o risco de discinesia tardia.

BIBLIOGRAFIA

ALVES, C.R.R.; DELUCIA, R.; SILVA, M.T.A. Effects of fencamfamine on latent inhibition. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.**, v.26, p.1089-1093, 2002.

BALDESSARINI, R.J; TARAZI, F. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S., PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11 th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.461-500.

CROW, T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. **Br. J. Psychiatry**, v.137, p.383-386, 1980.

DELUCIA, R.; GENTIL FILHO, V. Padrões de custo e prescrições em psicofarmacoterapia. Análises das variações num período de 5 anos. **Rev. Ass. Med. Bras.**, v.29, p.191-194, 1985.

ERESHEFSKY, L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. **J. Clin. Psychiatry**, v.57, p. 12-25, 1996.

FREEMAN, M.P.; STOLL, A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.12-21, 1998.

MOGHADDAM, B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. **Psychopharmacology**, v.174, p.9-44, 2004.

WORREL, J.A.; MARKEN, P.A.; BECKMAN, S.E.; REUHTER, V.L. The atypical antipsychotic agents: a critical review. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v.57, p.238-255, 2000.

Capítulo 27

Antiepilépticos

Roberto DeLucia

INTRODUÇÃO

Epilepsia. A epilepsia é um distúrbio no funcionamento cerebral caracterizado por ocorrência de convulsões periódicas e não previsíveis. Aproximadamente 1% da população mundial é acometida do distúrbio e, sendo que mais de 40 formas distintas de epilepsia já foram identificadas. As convulsões são alterações comportamentais devidas a uma disritmia em determinado grupo de neurônios cerebrais. As convulsões podem ser não epiléticas, sendo eliciadas por agentes químicos ou eletrochoque

Como critério diagnóstico das epilepsias, o de maior aceitação internacional é aquele proposto pela Liga Internacional Contra a Epilepsia.

No Quadro 27-1 está representada esta classificação em: *convulsões parciais*, aquelas cujos focos iniciam na área cortical, e *generalizadas*, aquelas que envolvem os dois hemisférios cerebrais.

Os fármacos denominados antiepilépticos têm como principal característica farmacológica a inibição das convulsões, sendo que incerta ação profilática desses agentes no desenvolvimento das epilepsias.

Mecanismos gerais das convulsões. A função anormal dos neurônios ou de grupos de neurônios subjacentes na epilepsia é ainda pouco compreendida. Pelas dificuldades de estudos minuciosos dos múltiplos fatores causais (lesões) envolvidos na gênese da epilepsia em pacientes epiléticos foram desenvolvidos vários modelos animais que têm fornecido evidências de diferentes tipos de mecanismos epileptogênicos.

Mais recentemente, foram desenvolvidos modelos adicionais pela administração de pilocarpina ou ácido caínico, resultando em convulsões límbicas e status epilético tônico-clônico com duração de horas.

Quadro 27-1. Classificação dos quadros epilépticos adaptada da classificação proposta pelo <i>International League Against Epilepsy</i> (1981)
Convulsões bilaterais sem local de início
1. Convulsões generalizadas
a) <i>Ausências (de convulsões)</i> : abrupta perda da consciência associada a olhar fixo e cessação da atividade durante menos de 30 s
b) <i>Convulsões mioclônicas</i> : breve contração muscular de caráter rítmico, a qual pode ser restrita a uma extremidade ou pode ser generalizada
c) <i>Convulsões tônico-clônicas</i> : vigorosa contração inicial de toda musculatura, seguida de espasmo. A perda imediata da consciência é a principal característica
Convulsões com início em local determinado
2. Convulsões parciais
a) <i>Parcial simples</i> : diversas manifestações relativamente simples, sem a perda da consciência, tais como motora, sensorial e autonômica
b) <i>Parcial complexa</i> : prejuízo da consciência durante 30 a 120 s, associado a alucinações complexas, sintomas afetivos e automatismos
c) <i>Convulsões parciais progredindo a convulsões generalizadas tipo tônico-clônicas</i> : convulsões parciais ou complexas envolvendo convulsões tônico-clônicas com perda de consciência. Duração de 1 a 2 minutos
3. Convulsões sem classificação

* Modificado de Sutherland e Eadie (1980).

Mecanismo da ação de fármacos antiepilépticos

Apesar do avanço científico no que se refere ao conhecimento dos mecanismos moleculares da transmissão nervosa, não se elucidou ainda satisfatoriamente como atuam os fármacos antiepilépticos. Contudo, é conhecida várias ações que poderiam de certa forma explicar os possíveis mecanismos de ação desses fármacos.

Papel do GABA. Atualmente, considera-se que o neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico desempenha um papel fundamental no controle dos eventos epilépticos. Ao se alterarem experimentalmente os níveis desse neurotransmissor, observam-se, pela diminuição do mesmo, manifestações do tipo convulsivas, e, pelo aumento, ação antiepiléptica em geral. Agentes como os barbitúricos, benzodiazepínicos, atuam aumentando a transmissão do ácido γ -aminobutírico por ação direta nos receptores. O ácido valproico age em parte aumentando os níveis endógenos desse neurotransmissor. Nesse sentido, a vigabatrina age inibindo a enzima GABA transaminase que degrada GABA e a tiagabina reduz a recaptação neuronal de GABA.

Inibição das funções dos canais de Na^+ e Ca^{2+} . A análise eletrofisiológica de neurônios individuais durante convulsões parciais exibe um padrão de disparo neuronal caracterizado por despolarização e disparo de potenciais de ação de alta frequência.

Farmacos antiepilépticos como carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico e fenitoína inibem os potenciais de ação de alta frequência (Fig. 27-1).

A inibição dos disparos de alta frequência é mediada pela redução da capacidade dos canais de Na^+ em recuperar seu estado de inativação (período refratário). Dessa forma, reduz o número de canais disponíveis para gerar potenciais de ação.

A comparação do EEG e de registros intracelulares (neurônios talâmicos) durante crise generalizada de ausência mostra que a geração de 3 por segundo de “pontas e ondas” é uma forma específica de canais de Ca^{++} controlados pela voltagem, o baixo limiar de corrente (“T”).

O principal mecanismo de ação antiepiléptica de fármacos (etossuximida, trimetadiona e ácido valproico) nas crises de ausência é a inibição da corrente T.

Portanto, o mecanismo comum de ação de antiepilépticos é a inibição dos canais de Na^+ controlados pela voltagem nas crises parciais e a inibição dos canais de Ca^{++} controlados pela voltagem nas crises de ausência.

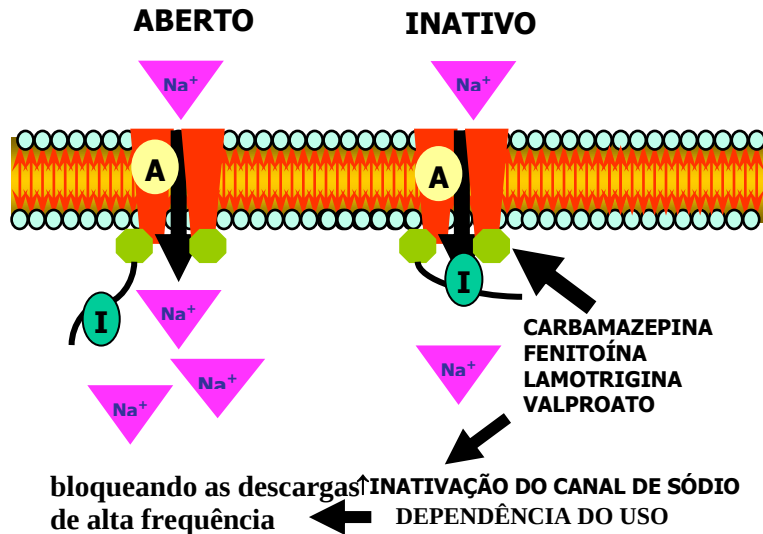


Fig. 27-1. Mecanismo de ação de antiepilépticos em canais de sódio.

ANTIEPILEPTICOS

HIDANTOINATOS. A fenitoína (difenilidantoína ou 5,5-difenilidantoína) não apresenta ação hipnótica e em doses elevadas induz sintomas de excitabilidade do sistema nervoso central. Ao contrário de outros fármacos como o fenobarbital, a fenitoína não eleva o limiar para convulsões induzidas pelo choque eletroconvulsivo, ou por fármacos convulsivantes como esticnina, picrotoxina ou pentilenotetrazol.

Farmacocinética. *As propriedades de baixa solubilidade em água e caráter ácido afetam a velocidade e o teor de absorção da fenitoína, administrada por via oral ou intramuscular. A meia-vida de absorção pode variar de 1 a 2,8 horas. A metabolização é processada principalmente no fígado, pelo sistema enzimático citocromo P450 (isoformas CYP2C9/10 e CYP2C19). A principal forma de cessação de atividade é decorrente dessa metabolização, sendo que menos que 5% de uma dose são eliminados em forma de fármaco inalterado.*

Efeitos adversos. *Apesar de serem fármacos relativamente seguros e bem tolerados, os hidantoinatos podem induzir uma grande variedade de efeitos adversos. Esses efeitos podem ser locais, decorrentes da ingestão do fármaco, como, p. ex., a irritação gástrica. Podem ainda ocorrer após certo período da administração, como é o caso da reação de hipersensibilidade ao medicamento. Dentre os efeitos adversos que podem ser observados após administração de um hidantoinato, destacam-se disfunção cerebelar (ataxia, nistagmo e vertigem), deficiência no metabolismo do ácido fólico e vitamina B₁₂, distúrbios psiquiátricos (depressão, demência, sintomas esquizóides.*

Usos terapêuticos. É um fármaco de primeira escolha em casos de epilepsias parciais (focal) e em casos de epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas. Frequentemente é utilizado associado a outros fármacos anticonvulsivantes em epilepsia do tipo pequeno mal (ausências), pois os fármacos utilizados nesses casos podem ocasionalmente precipitar quadros do tipo grande mal epilético (tônico-clônicas). Disponíveis no mercado nacional são utilizados como antiepilepticos a mefenitoína e a etotoína.

BARBITÚRICOS E DESOXIBARBITÚRICOS. O fenobarbital (feniletilmalonil ureia) foi introduzido no arsenal terapêutico em 1912 e, juntamente com o desoxibarbitúrico primidona (feniletilmalonil desoxiureia), constituem os dois mais importantes barbitúricos utilizados para o tratamento das epilepsias.

Farmacocinética. *A absorção dos barbitúricos após administração oral é completa, apesar de lenta. Parte do fármaco absorvido é eliminada por excreção renal (10 a 25%); grande parte do fármaco é metabolizada no fígado, pelo sistema de enzimas microssômicas. A principal isoforma do citocromo P450 é CYP2C9 e as secundárias são CYP2C19 e 2E1. A primidona é convertida no fígado a dois metabólitos ativos: o fenobarbital e a*

feniletilmalonamida. O efeito anticonvulsivante da primidona decorre de ação do fármaco e também dos dois metabólitos ativos.

Efeitos adversos. Os barbitúricos podem induzir sedação, ataxia ou distúrbios dermatológicos. Podem também induzir alterações psíquicas, agravando, algumas vezes, as crises do lobo temporal. Em crianças, podem induzir hiperatividade e irritabilidade. Efeitos cognitivos, se observados em humanos, teriam implicações clínicas relevantes, principalmente em crianças em idade escolar

Usos terapêuticos. Os barbitúricos são fármacos empregados para tratamento de quase todos os tipos de epilepsia. Tanto as epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas e mioclônicas como as epilepsias parciais podem ser controladas com o emprego dos barbitúricos. O fenobarbital é ainda empregado para o controle de convulsões febris da infância. Possui um efeito antiepiléptico marcante, em doses que não induzem excessiva sedação.

CARBAMAZEPINA. A carbamazepina foi introduzida como antiepiléptico na Europa, depois foi aprovada nos EUA.

Farmacocinética. O fármaco é praticamente insolúvel em água, e sua absorção por via oral é lenta. O pico de concentração plasmática se observa após 4 ou 8 horas da administração oral. A via predominante de metabolismo em humanos envolve a conversão ao metabólito ativo 10,11-epóxido, o qual é excretado principalmente na urina na forma de glicuronídeos. A isoforma do citocromo hepático P450, que é responsável pela biotransformação da carbamazepina, é CYP3A. Carbamazepina é também inativada por conjugação e hidroxilação.

Efeitos adversos. A carbamazepina é um fármaco muito bem tolerado. Entretanto, pode eventualmente produzir efeitos adversos, como reações dermatológicas, sonolência e distúrbios gastrintestinais. Pode provocar retenção de água, efeito este raramente tóxico. Dentre os efeitos mais comumente observados, mencionam-se borramento de visão, diplopia, ataxia, atordoamento e sonolência.

Usos terapêuticos. Pela baixa toxicidade e relativa ausência de efeitos adversos, a carbamazepina é considerada um dos mais importantes fármacos antiepilépticos de primeira escolha, para uso a partir do terceiro ano de vida. É de utilidade no tratamento de epilepsias generalizadas do tipo grande mal epiléptico e também das epilepsias parciais com sintomatologia complexa (psicomotora ou focal de lobo temporal). Além da ação antiepiléptica, apresenta ação sedativa e também vem sendo usada no tratamento de distúrbios afetivos bipolares. É utilizada na clínica para o alívio da neuralgia do trigêmeo. Pode ser administrada em combinação com a fenitoína ou o fenobarbital.

SUCCINIMIDAS. As succinimidas foram sintetizadas e testadas por volta de 1950 e três compostos mostraram-se efetivos anticonvulsivantes: a etossuximida, a metossuximida e a fensuximida.

Posteriormente foram introduzidos na clínica para tratamento de epilepsias do tipo pequeno mal. São fármacos tão efetivos quanto as oxazolidinadionas para tratamento desse tipo de epilepsia, não apresentando, contudo, seus efeitos adversos.

Farmacocinética. *A absorção do fármaco no trato gastrointestinal é completa. O pico de concentração plasmática após administração oral ocorre num intervalo de 1 a 7 horas da administração. No homem, cerca de 20% do fármaco ingerido é excretado na urina, em forma inalterada. O restante é metabolizado no fígado, pelo sistema enzimático microssômico, porém, se o sistema citocromo P450 é o responsável ou não, ainda é desconhecido.*

Efeitos adversos. *Além de poder desencadear convulsões do tipo grande mal, os efeitos adversos mais comumente observados após a administração da etossuximida são os distúrbios gastrintestinais (anorexia, náusea e vômito). Podem ser observados efeitos centrais como euforia, sonolência e dificuldade de concentração. Já foram relatados casos de ansiedade, agitação e agressividade em pacientes submetidos à etossuximida e com antecedentes psiquiátricos. Reações de hipersensibilidade como urticária e discrasias sanguíneas como eosinofilia, leucopenia e anemia aplástica foram atribuídas ao fármaco.*

Usos terapêuticos. São fármacos de primeira escolha para o tratamento de crises de ausência. Podem ser efetivas em crises mioclônicas ou em epilepsias parciais.

BENZODIAZEPÍNICOS. É inegável, a utilidade dos benzodiazepínicos no tratamento das epilepsias ou no controle do “estado de mal epiléptico”.

Farmacocinética. *Os benzodiazepínicos são rapidamente absorvidos após a administração por via oral. Pela via parenteral, a distribuição no organismo se efetua de forma semelhante à observada com fármacos muito lipossolúveis. A penetração no tecido cerebral é muito rápida. A administração intramuscular não é sugerida para a maioria dos benzodiazepínicos, excetuando os hidrossolúveis, uma vez que a absorção por essa via é muito irregular. O clonazepam é metabolizado por redução do grupo nitro produzindo 7-amino derivados inativos que são eliminados na urina. A meia-vida do clonazepam é de aproximadamente 24 horas.*

Efeitos adversos. *Os efeitos adversos mais comuns do clonazepam são tontura e letargia; eventualmente pode induzir irritabilidade e agressividade especialmente em crianças. Alguns pacientes podem apresentar sedação, fadiga, hipotonia muscular e ataxia. A administração parenteral de diazepam, clonazepam, ou lorazepam, pode induzir depressão respiratória quando outros antiepiléticos foram administrados previamente.*

Usos terapêuticos. O clonazepam constitui, na prática, fármaco de primeira escolha nos casos de epilepsias generalizadas do tipo ausência ou mioclônicas. Nesses casos, o nitrazepam poderia ser indicado como fármaco de segunda escolha. O clonazepam pode ainda ser utilizado em epilepsias parciais. O agente de escolha para tratamento do “estado de mal epiléptico” é o diazepam, administrado por via

intravenosa. Para tratamento de crises febris, é também indicado o diazepam, somado a outras medidas como correção de desidratação e medidas antitérmicas.

OXAZOLIDINADIONA. Apesar de outros fármacos terem sido introduzidos para o controle das epilepsias generalizadas tipo ausência com índices terapêuticos mais elevados, a trimetadiona é ainda hoje utilizada nesses quadros de epilepsia. No Brasil se dispõe da trimetadiona como representante das oxazolidinadionas, em outros países comercializa-se também a parametadiona.

Farmacocinética. *É metabolizada no fígado a um metabólito ativo, a 5,5-dimetil-2,4-oxazolidinadiona. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 16 horas no homem.*

Efeitos adversos. *A sedação parece ser o efeito adverso mais frequentemente descrito para as oxazolidinadionas. Mencionam-se, ainda, visão borrada em presença de forte luminosidade, bem como efeitos centrais tipo vertigem, diplopia e manifestações convulsivas do tipo grande mal. Foram descritas alterações comportamentais com a administração desse grupo de fármacos. Distúrbios na crase sanguínea podem também ocorrer.*

Usos terapêuticos. Seu emprego clínico se restringe a casos de epilepsia generalizada tipo pequeno mal. Não apresentam valor algum no controle de crises tipo grande mal, podendo, em geral, exacerbar o quadro. Podem ser utilizadas em substituição às succinimidas, quando estas se mostram ineficazes. A combinação dos dois grupos de fármacos é algumas vezes indicada. Em pacientes com crises de pequeno mal, torna-se adequado associar a trimetadiona e a difenilidantoína para diminuir o risco de ocorrência de crises do tipo grande mal.

ÁCIDO VALPROICO. O ácido valproico quando administrado em animais de laboratório, eleva os níveis cerebrais de neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico. Assim, sua ação anticonvulsiva parece se correlacionar com a elevação dos níveis desse neurotransmissor. Esse efeito se deve, ao menos em parte, a uma inibição da enzima metabolizadora do GABA, a gaba-transaminase.

Farmacocinética. *Estudando-se a farmacocinética do ácido valproico, observou-se, em voluntários, após a administração de 400 mg por via oral, uma completa e rápida absorção, sendo que a alimentação pode ocasionar retardamento dessa absorção. O pico de nível plasmático é atingido entre meia e duas horas após a administração oral. A meia-vida de eliminação varia de aproximadamente 8 a 15 horas. Algumas evidências apontam para o fato de que o ácido valproico pode inibir a atividade de enzimas do sistema microsômico hepático (CYP2C9, CYP2C19). Assim, a associação desse fármaco com outros que sejam metabolizados no fígado deve ser feita com critério, considerando as possíveis interações. A principal via de inativação do fármaco é a via de conjugação com o ácido glucurônico. A eliminação do fármaco inalterado por via renal é insignificante.*

Efeitos adversos. *Distúrbios gastrintestinais são os mais comuns efeitos adversos ocasionados pelo ácido*

valproico. Segundo alguns autores, esses distúrbios são passageiros. O ácido valproico inibe as enzimas do sistema microssômico hepático (CYP2C9, UGT) podendo, portanto, elevar o nível plasmático de fármacos que são metabolizados no fígado. A administração crônica desse fármaco pode produzir discreta queda de cabelos em alguns pacientes. Caso raro de hepatopatia aguda letal após a administração desse fármaco tem sido descrito.

Usos terapêuticos. Na prática clínica, o ácido valproico tem mostrado ser efetivo nas convulsões generalizadas de todos os tipos. A melhor resposta terapêutica, entretanto, parece ser nas crises mioclônicas e nas crises de ausência. Sua eficácia nas crises parciais é menos evidente e sua utilização nesses casos é feita associando-se outros antiepilépticos.

GABAPENTINA. A gabapentina é fármaco antiepiléptico que apresenta como estrutura química a molécula de GABA ligada por força covalente ao anel hexano como a finalidade de aumentar a lipossolubilidade e facilitar a passagem pela barreira hematoencefálica. Seu mecanismo anticonvulsivante é desconhecido. Não afeta os canais de Ca^{2++} e nem atividade de GABA. Após absorção oral, o fármaco não é metabolizado, sendo excretado inalterado na urina. Sua meia-vida é de 5 a 9 horas. Os efeitos adversos da gabapentina mais comuns são sonolência, ataxia e fadiga. É indicada no tratamento de convulsões parciais. Estudo clínico duplo-cego com gabapentina mostrou similar eficácia à carbamazepina. A gabapentina está também sendo usada no tratamento da enxaqueca, dor crônica e transtorno afetivo bipolar.

LAMOTRIGNINA. A lamotrigina é um agente antifólico, cujos estudos de estrutura-atividade indicam que suas propriedades antiepilépticas não estão relacionadas as suas propriedades antifólica. A lamotrigina bloqueia disparos repetitivos em neurônios da medula espinhal e atrasa a recuperação da inativação de canais de Na^+ . Esse mecanismo é semelhante ao da fenitoína e carbamazepina. Entretanto, o mecanismo do amplo espectro de ações antiepilépticas da lamotrigina é ainda incompleto.

É absorvida completamente por via oral e é biotransformada por conjugação com ácido glucurônico. Sua meia-vida é de 24 a 35 horas. Os efeitos adversos mais comuns são: tontura, ataxia, náuseas e vômitos. A lamotrigina é usada na monoterapia de convulsões parciais e secundariamente em convulsões generalizadas tônico-clônicas.

LEVETIRACETAM. O levetiracetam é um derivado pirrolidínico que apresenta estrutura análoga ao piracetam. O mecanismo de ação anticonvulsivante do levetiracetam é desconhecido. Não afeta os canais de Na^{++} e nem atividade de GABA, mas foi identificado sítio-alvo de ligação no SNC. Após rápida absorção oral, o fármaco não se liga proteínas plasmáticas. O levetiracetam é metabolizado por hidrólise, sendo excretado inalterado (65%) na urina. Os efeitos adversos mais comuns são: sonolência, astenia e tontura. Estudos clínicos duplo-cegos mostram que o levetiracetam é superior a placebo quando associado com outros antiepilépticos nas convulsões parciais refratárias. Não há comprovação suficiente na monoterapia de convulsões generalizadas tônico-clônicas.

TIABAGINA. A tiabagina é antiepiléptico derivado do ácido nipecótico que inibe o transporte de GABA (GAT-1) e reduz a sua recaptação em neurônios e glia. Após rápida absorção oral, o fármaco liga-se as proteínas plasmáticas e, metabolizada pelo sistema de P450, predominantemente pela isoenzima CYP3A. Sua meia-vida é

curta de 2 a 3 horas quando coadministrada com indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital). A eliminação da tiabagina ocorre nas fezes e urina. Os principais efeitos adversos são relacionados à dose e incluem sonolência, tremor e tontura. É indicada no tratamento adjuvante de convulsões parciais refratárias. Na monoterapia em convulsões parciais refratárias e generalizadas tônico-clônicas, a eficácia da tiabagina não está suficientemente comprovada.

TOPIRAMATO. O topiramato é um sulfamato monossacarídeo. Foi introduzido na terapêutica em 1996 no tratamento de convulsões parciais em adultos. Seu mecanismo de ação é semelhante à fenitoína, podendo atuar em estado inativado do canal de Na^+ . Além disso, o topiramato aumenta atividade pos-sináptica do receptor GABA e também limita ativação de subtipos de receptor AMPA-cainato do glutamato. Estudos em modelos animais indicam para o topiramato amplo espectro de ações antiepilépticas na clínica.

É rapidamente absorvido após a administração por via oral e excretado em grande parte inalterado na urina. Apenas 5% da dose oral sofrem metabolização por hidroxilação, hidrólise e conjugação com ácido glicurônico.

O topiramato é bem tolerado. Seus efeitos adversos mais comuns são sonolência, fadiga e perda de peso. Estudos clínicos duplo-cegos mostraram que o topiramato é eficaz no tratamento de convulsões parciais refratárias com ou sem convulsões secundárias generalizadas tônico-clônicas. Além disso, o topiramato se mostrou eficaz contra convulsões tônica-clônica e mioclônica em adultos e crianças. O reforço positivo para o consumo de bebidas alcoólicas parece ser reduzido pelo topiramato, evidenciado assim potencial de uso no tratamento do alcoolismo.

ZONISAMIDA. A zonisamida é um derivado sulfonamídico que inibe corrente Ca^{2+} tipo T e provavelmente prolonga o estado de inativação do canal de Na^+ de modo similar à carbamazepina e fenitoína. A zonisamida é completamente absorvida após administração oral, e une-se em cerca de 40% em proteínas plasmáticas e a meia-vida é de 63 horas. Aproximadamente 85% da dose oral são excretadas inalteradas na urina. O metabólito principal é um fenol resultante da conjugação com ácido glicurônico, sendo produto de metabolismo da CYP3A4. Vários indutores enzimáticos tais como, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina diminuem a concentração plasmática da zonisamida, enquanto a lamotrigina aumenta. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência, ataxia, anorexia, fadiga e nervosismo. Estudos clínicos duplo-cego mostram que a zonisamida é superior a placebo quando associado com outros antiepilépticos nas convulsões parciais refratárias. Entretanto, são insuficientes as evidências de eficácia na monoterapia de convulsões generalizadas tônico-clônicas.

OUTROS FÁRMACOS. O **vigabatrina** (vinil GABA) foi o primeiro novo fármaco antiepiléptico (Reynolds, 1990). Atua através de inibição da gaba-transaminase, enzima responsável pela metabolização do GABA. Seus principais efeitos adversos são sedação, vertigens e alterações comportamentais. A vigabatrina é eficaz em pacientes resistentes à medicação convencional e se encontra em alguns países sob farmacovigilância pelo surgimento de efeitos adversos durante a fase de comercialização.

A **locosamida** é um aminoácido aprovado como coadjuvante no tratamento de crises epilépticas parciais. Atua por inativação dos canais de Na^+ regulados por voltagem. É administrada por via oral ou preparação parenteral para uso em curto prazo.

A **rufinamida** é fármaco de estrutura triazólica usado no tratamento de convulsões associadas à Síndrome

de Lennox–Gastaut. Atualmente, não é discutível, o mecanismo anticonvulsivante do fármaco por meio da inativação lenta de canais de Na⁺ regulados por voltagem.

O **felbamato** análogo do meprobamato (ansiolítico em desuso) foi introduzido na terapêutica em 1993 no tratamento de convulsões parciais. A associação entre felbamato e anemia aplástica foi determinante para sua retirada do mercado farmacêutico.

A **acetazolamida**, inibidor da anidrase carbônica foi discutida no Capítulo 40. Apesar de ser eficaz contra as convulsões (ausências), seu uso é limitado pelo rápido desenvolvimento de tolerância.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE USO TERAPÊUTICO DE ANTIEPILEPTICOS

O tratamento eficiente dos quadros epiléticos não é somente uma questão de administração de qualquer medicamento antiepilético (Quadro 27-2). Depende, antes de tudo, de um perfeito diagnóstico do quadro com o qual nos defrontamos.

Quadro 27-2. Antiepiléticos e quadros epiléticos nos quais são utilizados*			
Tipo de epilepsia	1ª escolha	2ª escolha	Novos fármacos
Convulsões generalizadas			
1. Ausências	Etossuximida Clonazepam Valproato	Trimetadiona	Lamotrigina
2. Mioclônica a) espasmos infantis	ACTH Corticoides	Valproato	Lamotrigina Topiramato
b) Adolescência	Valproato Clonazepam Barbitúricos	Carbamazepina	Lamotrigina Topiramato
3. Tônico-clônicas	Barbitúricos Valproato	Carbamazepina Hidantoinatos Clonazepam	Lamotrigina Topiramato
Convulsões parciais	Hidantoinatos Carbamazepina Barbitúricos	Clonazepam Valproato	

A orientação terapêutica vai, em última instância, depender do tipo do quadro que o paciente apresenta. Alguns medicamentos podem atuar eficientemente em casos de epilepsias parciais, outros em epilepsias generalizadas e outros, ainda, podem atuar na maioria dos casos. Uma conduta adequada para se abordar um paciente deveria considerar as seguintes proposições:

1. Diagnóstico correto;
2. Avaliação das possíveis implicações gerais e sociais do quadro em questão;
3. Escolha adequada do tratamento medicamentoso;
4. Avaliação das implicações dos eventuais efeitos adversos bem como da possibilidade de tratamento desses efeitos.

Pela utilização de fármacos adequados para cada caso específico, pode-se atingir um controle efetivo do quadro epiléptico em cerca de 70 a 80% dos pacientes. Entretanto, deve-se considerar a particularidade de cada indivíduo ao se estabelecer a terapia, uma vez que praticamente todos os fármacos antiepiléticos produzem efeitos adversos, que dependem na maioria das vezes da sensibilidade individual.

BIBLIOGRAFIA

ANDERSON, G.D. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. **Ther. Drug Monit.**, v.30, p.173-180, 2008.

CHONG, D.J.; BAZIL C.W. Update on anticonvulsant drugs. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.**, v.10, p.308-318, 2010.

CRAMER, J.A.; MINTZER, S.; WHELESS, J.; MATTSON, R.H. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. **Expert Rev. Neurother.**, v.10, p.885-891, 2010.

DUCAN, J.S.; SANDER, J.W.; SISODIYA, S.M.; WALKER, M.C. Adult epilepsy. **Lancet**, v.367, p.1087-1100, 2006.

LEITE, J.R. Antiepiléticos. In: BIELLA, L. B. S.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; DELUCIA, R.; OGA, S. **Farmacologia integrada**. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1991, p.119-126.

LONGO, B.M.; MELLO, L.E. Blockade of pilocarpine- or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. **Neurosci. Lett.**, v.2, p.163-166, 1997.

MACDONALD, R.L.; GREENFIELD, L.J. Jr. Mechanism of action of new antiepileptic drugs. **Curr. Opin. Neurol.**, v.10, p.121-128, 1997.

TEBB, Z.; TOBIAS, J.D. New anticonvulsants-new adverse effects. **South. J.**, v.9, p.375-379, 2006.

Capítulo 28

Fármacos Usados no Tratamento de Doenças Neurodegenerativas

Roberto DeLucia, Carolina M. Munhoz, Elisa M. Kawamoto, Cristoforo Scavone

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são relativamente comuns em população de idade avançada e representam um problema médico e social. Por exemplo, a doença de Parkinson é observada em cerca de 1% em indivíduos acima de 65 anos, enquanto que a doença de Alzheimer em 10% dessa população. Neste capítulo, será abordada a terapia farmacológica das doenças neurodegenerativas e suas limitações, que resultam em tratamentos sintomáticos com numerosos agentes disponíveis.

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda neuronal de forma progressiva e irreversível. Entre as doenças neurodegenerativas mais comuns estão: a) doença de Alzheimer (DA), na qual a perda de neurônios hipocampais e corticais leva à perda de memória e das habilidades cognitivas; b) doença de Parkinson (DP) e doença de Huntington (DH), onde a perda de neurônio de estruturas dos gânglios da base leva ao descontrole dos movimentos; e c) esclerose lateral amiotrófica (ELA), onde a fraqueza muscular resulta da degeneração espinhal, bulbar e de neurônios corticais motores.

Processos de injúria neuronal

Os vários padrões de degeneração neuronal têm levado à proposição de que os processos de injúria neuronal podem ser vistos como interações de influências genéticas e ambientais com as características fisiológicas intrínsecas de uma população afetada de neurônios.

Nesses fatores intrínsecos podem ser incluídos a excitotoxicidade, o estresse oxidativo e a produção tóxica de radicais livres.

Excitotoxicidade. Vários aspectos do metabolismo neural estão relacionados aos eventos que conduzem à morte celular, incluindo a apoptose e a necrose

. Um dos aspectos mais bem estabelecidos é o aumento de cálcio intraneuronal, que pode contribuir de uma forma significativa para o processo de excitotoxicidade.

A falha da atividade da Na^+ , K^+ -ATPase conduz à despolarização celular e eventualmente pode disparar potenciais de ação. A liberação de neurotransmissores excitatórios, tais como o glutamato, despolariza os neurônios vizinhos, aumentando a injúria celular.

O dano neuronal durante os processos isquêmicos pode também estar associado a uma falha no mecanismo de transporte do glutamato. Em consequência, os níveis elevados de glutamato concentram-se na sinapse, agravando o processo de excitotoxicidade.

Estresse oxidativo. O termo estresse oxidativo geralmente se refere a um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), geradas em processos fisiológicos (respiração mitocôndrica, metabolismo) ou patológicos. Vários mecanismos limitam o estresse oxidativo, tais como enzimas como a superóxido dismutase, catalase e peroxidase e compostos redutores como a glutatona, vitamina C ou E. Uma vez geradas, essas espécies reativas são capazes de interagir com lipídeos, causando o processo conhecido como peroxidação lipídica, proteínas e DNA, causando sérios danos funcionais, podendo culminar com processos de morte celular por necrose ou apoptose.

Evidências recentes apontam para uma participação das ROS e RNS no desencadeamento de doenças neurodegenerativas. Por exemplo, na esclerose lateral amiotrófica foi associada a deficiência da enzima superóxido dismutase (SOD) que prejudica o metabolismo dos ânions superóxidos.

Fatores ambientais. Muitos fatores ambientais, tais como agentes infecciosos e toxinas ambientais, foram propostos como tendo um papel na etiologia das doenças neurodegenerativas. O papel da infecção (encefalite letárgica) é bem documentado em numerosos casos de DP, enquanto que, na DA, DH e ELA, não há provas convincentes da contribuição da infecção. A partir de relatos de jovens dependentes de heroína, foi possível relacionar a substância 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) como contaminante em uma preparação que pretendia ser um análogo da meperidina.. A MPTP causa lesão total da substância negra, com destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos negroestriatais, produzindo um estado semelhante à DP.

Genéticos. Há muito tempo, admite-se que a predisposição genética desempenha papel muito importante na etiologia dos distúrbios neurodegenerativos. Neste sentido, alguns mecanismos moleculares responsáveis foram elucidados, como por exemplo, a HD é transmitida por herança autossômica dominante.

Apesar de muitos casos serem esporádicos nas DA, DP e ELA, a elevada incidência de casos nas famílias são prováveis pistas na patogênese de cada uma dessas doenças.

Na DA, as mutações nos genes que codificam a proteína precursora amiloide (APP) e as proteínas conhecidas como presenilinas podem ser responsáveis por formas herdadas da doença.

As mutações do gene que codifica a enzima superóxido-dismutase (SOD) em alguns de casos de ELA. Finalmente, na DP foram identificados diferentes tipos de proteínas que podem acarretar geneticamente formas da doença.

DOENÇA DE PARKINSON

Aspectos clínicos. A doença de Parkinson (DP) é uma síndrome clínica, caracterizada por: 1) rigidez muscular: com acetuação constante e uniforme à movimentação passiva, mesmo que o paciente tente relaxar a musculatura (rigidez muscular); 2) tremor de repouso característico (tremor parkinsoniano): corresponde a um tipo de movimento regular, rítmico e contínuo, que pode afetar os membros superiores; 3) bradicinesia ou hipocinesia: é a diminuição global dos movimentos. Estes se tornam lentos, e há dificuldades de se passar de um padrão motor para outro. Acinesia corresponde ao grau extremo de alteração e 4) alterações de postura.

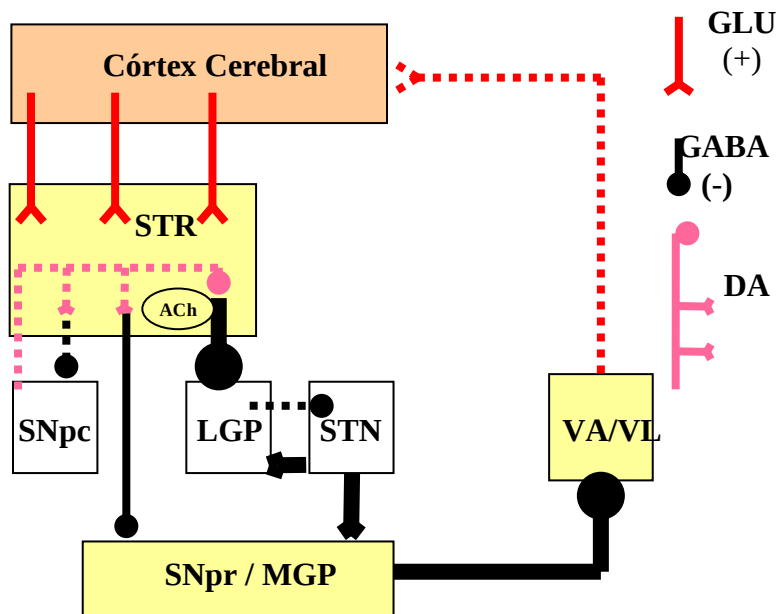


Fig. 28-1. Representação esquemática das alterações neurodegenerativas na doença de Parkinson (ver texto).

Aspectos fisiopatológicos. A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa relacionada à idade com um início próximo de 60 anos. Em termos patológicos, a doença é caracterizada por uma degeneração preferencial dos neurônios mielinizados da substância negra pars compacta (SNpc) ligados com um agregado de proteínas intracelulares conhecidas como corpo de Lewy

As alterações na SNpc são mais pronunciadas na região ventrolateral. Alterações neurodegenerativas podem também ser encontradas no locus coeruleus, no núcleo basalis de Meynert, núcleo pedunculopontino (PPN), córtex cerebral e medula espinhal.

Em termos bioquímicos, o marcador mais importante dessa doença é a redução da dopamina estriatal, sendo que as alterações mais pronunciadas ocorrem no putâmen póstero-lateral, que é a região que recebe inervação da porção ventrolateral da SNpc.

Outros sistemas também são afetados, como, p. ex., o serotoninérgico, noradrenérgico e o colinérgico. Os fatores clínicos aparecem quando existe de 40-60% de redução dos neurônios estriatais, o que está associado a uma redução acentuada (80%) da concentração da dopamina.

Aspectos etiológicos. As principais causas de parkinsonismo: a) primárias como entidade única – DP ou paralisia agitante; associada a outras patologias neurológicas – doenças de Huntington, Wilson, Alzheimer, degeneração olivopontocerebelar, síndrome de Shy-Drager, paralisia supranuclear progressiva, degeneração negroestriatal; b) secundárias a processos infecciosos; virais (parkinsonismo pós-encefálico; complexo parkinsonismo-demência); c) outros, p. ex. sífilis meningovascular; lesão aterosclerótica ou anoxia cerebral; efeito de certos fármacos (fenotiazínicos, reserpina, alfametilidopa); intoxicações (manganês, monóxido de carbono, sulfeto de carbono), traumatismos continuados do crânio (na demência dos pugilistas).

Fármacos utilizados na terapêutica do parkinsonismo

Um dos tratamentos mais importantes é a reposição de dopamina, através da administração do precursor L-DOPA. Os demais tratamentos envolvem o uso de anticolinérgicos (triexifenidila), inibidores da monoaminoxidase tipo B (selegilina) e COMT (tolcapona), agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, lisurida, pergolida) e a amantadina.

Levodopa. A levodopa (L-DOPA, 3,4 dihidroxifenilalanina) é um derivado de aminoácido, a tirosina, que se transforma por ação da L-DOPA-descarboxilase em dopamina. Esse fenômeno é evidenciado pelo aumento na concentração de dopamina e de seus metabólitos no sistema negroestriatal e no líquido.

Após administração por via oral, ocorre absorção rapidamente. As concentrações máximas do fármaco no sangue se alcançam entre 0,5 a 2 horas, após administração, e em três horas no líquido cefalorraquidiano. Distribui-se amplamente por todo organismo. Após metabolização pela COMT e MAO, cerca de 20% da quantidade de levodopa administrada é eliminada pela urina na forma de ácido homovanílico (HVA) e 10% como metoxitirosina e parte é ainda excretada em forma de dopamina e 3-O-metilidopa.

Seus efeitos adversos podem ser agrupados em: a) sistema nervoso central – confusão mental, agitação, dificuldade de raciocínio e memória; b) aparelho cardiocirculatório – hipotensão ortostática e arritmias cardíacas; c) outros efeitos – crises de rinorreia, sialorreia, sudorese, alterações na gustação e no olfato.

Constituem contraindicações para seu uso a existência de úlcera gastroduodenal, cardiopatias descompensadas e quadros semelhantes.

As indicações para uso de levodopa são a DP e os quadros de parkinsonismos, com exceção da síndrome parkinsoniana de origem medicamentosa (parkinsonismo farmacológico).

Inibidores da L-descarboxilase e levodopa. *A administração conjunta de levodopa e de um inibidor periférico da descarboxilase tem as seguintes vantagens: a) há aumento da absorção intestinal da levodopa; b) diminuição da dose necessária de levodopa; c) diminuição dos efeitos colaterais periféricos da levodopa; d) aumento da seletividade da levodopa no SNC.*

Os inibidores de descarboxilase mais utilizados são a carbidopa e a benzerazida. A proporção carbidopa/levodopa é de 1:4, sendo que as doses diárias totais variam entre 200-1.200 mg.

Variações do quadro clínico em pacientes submetidos à levodopaterapia. *A resposta terapêutica de pacientes parkinsonianos submetidos à levodopaterapia diminui acentuadamente após vários anos de tratamento, podendo haver agravamento do quadro clínico. Uma das formas de agravamento do quadro clínico após tempo prolongado de levodopaterapia traduz-se por variações desse quadro no correr do dia. Essas variações clínicas são de vários tipos: uma delas se manifesta pelo fenômeno de **on-off**, que consiste em uma ação intensa da levodopa, com melhora da sintomatologia parkinsoniana, seguida de rápida instalação de distonia, e, logo após o término do efeito do fármaco, há uma nova instalação do quadro parkinsoniano muito acentuada.*

Existem relatos de complicações motoras e de movimentos involuntários ou discinesias. Complicações neuropsiquiátricas ocorrem também em cerca de 40% dos pacientes e podem incluir confusão noturna, sonhos vívidos, alucinações e delírio. Uma grande proporção desses pacientes desenvolve também demência. Além de todos esses problemas, a progressão da doença está associada ao desenvolvimento de novos fatores que não são controlados pela L-DOPA e que refletem degeneração de outros sistemas de neurotransmissão.

Agonistas de receptores dopaminérgicos. Os agonistas de receptores dopaminérgicos são uma alternativa à levodopa que oferecem várias vantagens ao tratamento da DP. Os agonistas de receptores dopaminérgicos tradicionais são a bromocriptina e a pergolida enquanto que a ropinirola e pramipexola são consideradas agonistas seletivos.

Bromocriptina. *Atua seletivamente nos receptores dopaminérgicos D_2 e também age como antagonista parcial de D_1 . A bromocriptina inibe a secreção de prolactina da hipófise, através de interação com receptores dopaminérgicos do hipotálamo.*

No parkinsonismo, seu efeito deve-se à ação dopaminomimética. Como todos os derivados do ergot atuam também em outros sistemas monoaminérgicos centrais; é antagonista fraco de serotonina e é desprovida de ação α -

adrenérgica.

Após administração oral, é absorvida rápida e totalmente ao nível de intestino grosso. Os efeitos adversos descritos são a aparição de discinesias, náuseas e vômitos, hipertensão, alucinações e confusão mental. As doses diárias totais de bromocriptina usadas no tratamento da DP variam entre 3,75-40 mg.

Pergolida. O mesilato de pergolida é um alcaloide semissintético derivado do ergot. É um agonista de receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 . A pergolida tem evidenciado ação mais potente e prolongada que os outros alcaloides derivados do ergot, em modelos animais de parkinsonismo. A dose diária total máxima utilizada é de 5 mg/dia. Mostrou-se efetiva em parkinsonianos que não respondiam satisfatoriamente à levodopa.

Ropinirola e pramipexola. A ropinirola e pramipexola são agonistas seletivos que atuam em receptores dopaminérgicos D_2 e têm pouca ou nenhuma atividade em D_1 . Os fármacos são bem absorvidos oralmente e têm ações terapêuticas similares aos derivados do ergot. Os efeitos adversos gastrintestinais são menos intensos do que os de derivados do ergot, porém eles causam náuseas e fadiga. Um efeito adverso curioso é o ataque de sono durante o período de atividade dos pacientes. A ropinirola e pramipexola representam um avanço no uso de agonistas dopaminérgicos no tratamento da DP. Os agonistas seletivos são bem tolerados quando usados no início do tratamento da DP. Suas prováveis vantagens sobre a levodopa são: a) menor incidência de efeitos on-off e discinesias por sua ação prolongada; e b) menor contribuição para o estresse oxidativo acelerar as perdas de neurônios dopaminérgicos. As doses totais diárias de ropinirola e pramipexola são de 1,5-24 mg e 1,5-4,5 mg, respectivamente.

Inibidores da COMT. A **tolcapona** e a **entacopona** são inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) usados para redução dos sintomas clínicos de pacientes tratados com carbidopa/levodopa. Apesar de efeitos clínicos e mecanismos de ações similares, os fármacos têm propriedades farmacocinéticas e efeitos adversos distintos. A tolcapona tem ação mais prolongada e parece agir sobre a COMT central e periférica. A entacopona é de ação curta, sendo esta devida à inibição da COMT periférica. Os efeitos adversos desses agentes são náuseas, hipotensão ortostática, sonhos vívidos, confusão e alucinações. Um importante efeito adverso da tolcapona é a hepatotoxicidade, que exige monitorização dos pacientes. O uso de entacopona não está associado à hepatotoxicidade e não necessita de cuidados especiais. As doses totais diárias de tolcapona são de 1,5-24 mg e de entacopona são de 600-2.000 mg.

Selegilina (deprenil). A enzima monoaminoxidase participa na etapa final de degradação da dopamina e existe sob duas formas: A e B, cada uma com particularidades próprias em relação ao substrato (ver Capítulo 25). A isoenzima MAO_B é a forma predominante no estriado, e é responsável pela oxidação da dopamina. A selegilina (10 mg/dia) é um inibidor seletivo da MAO_B, acarretando inibição irreversível da enzima.

Seus efeitos adversos incluem agitação psicomotora, insônia, hipotensão ortostática e aparecimento de hiperkinesias. Os metabólitos da selegilina incluem amfetamina e metanfetamina, os quais podem causar ansiedade e insônia. Seu uso é o recomendado nos estados pouco acentuados de on-off. Administrada em combinação com a levodopa, nas doses de 5-10 mg diárias, prolonga o efeito terapêutico.

Amantadina. A amantadina pode atuar na liberação ou recaptção de dopamina ou por ação anticolinérgica. Pode determinar o aparecimento de estado confusional, particularmente nos pacientes que, associadamente, são medicados com anticolinérgicos. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, letargia e distúrbios no sono e ocasionalmente ocorrem náuseas e vômitos. A amantadina tem efeitos modestos na DP. As doses diárias totais por via oral são de 100-200 mg.

Anticolinérgicos. O uso de fármacos anticolinérgicos está relacionado à presença dos interneurônios colinérgicos negroestriatais. A acetilcolina possui ações opostas (excitatória) à da dopamina (inibitória) junto a essa área cerebral e, portanto, na DP existiria uma hiperatividade colinérgica em decorrência da diminuição da atividade dopaminérgica. O desequilíbrio entre a ação da dopamina e a da acetilcolina produz a sintomatologia do parkinsonismo. Portanto, os anticolinérgicos podem ser utilizados para equilibrar o sistema colinérgico.

Anticolinérgicos de síntese. O anticolinérgico mais usado é a **triexafenidila**, cuja ação no parkinsonismo é obtida com doses muito variáveis, dependendo do indivíduo. Geralmente estas doses diárias totais vão de 2-15 mg, devendo ser administrado em doses crescentes e em forma fracionada em 3 a 4 tomadas por dia. Outros anticolinérgicos usados no tratamento da DP são a **benztropina** e a **difenidramina**. Os efeitos adversos que compartilham com os demais anticolinérgicos são principalmente na esfera psíquica, com quadros de agitação psicomotora, confusão mental e demência; os outros são periféricos (náuseas e vômitos, secura das mucosas, sensação de obstrução nasal, retenção urinária, constipação e glaucoma).

Alcaloides derivados da beladona (atropina e escopolamina). Possuem um significado histórico, pois foram os primeiros fármacos utilizados no parkinsonismo para inibir a atividade parassimpática exacerbada, tendo-se verificado também sua ação sobre a rigidez muscular e na hipocinesia.

Novos fármacos. Os esforços atuais para descoberta de novos fármacos estão direcionados no sentido de entender a etiologia do processo neurodegenerativo que ocorre na DP e no desenvolvimento de terapias neuroprotetoras que previnam o desenvolvimento desse processo. Dentro desse aspecto, assume relevância o estudo das ações de vários estímulos (p. ex., glutamato, interleucina, neurotrofinas) na ativação do fator de transcrição NF- κ B no SNC. Uma segunda área de interesse tem sido o desenvolvimento de terapias que possam reverter disfunções em pacientes com estágios avançados da doença e que não podem ser controlados satisfatoriamente pela terapia médica vigente. Essas terapias envolvem estimulação de áreas cerebrais profundas e transplante.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Aspectos clínicos. A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais comum em idosos nos países ocidentais, responsável por mais da metade dos casos de demência em indivíduos com idade superior a 65 anos. Do ponto de vista clínico, a DA se caracteriza pela deficiência das capacidades cognitivas, sendo o primeiro sintoma o déficit progressivo de memória, principalmente a recente, enquanto as lembranças antigas são preservadas relativamente

bem no decorrer da doença. À medida que a doença evolui, outras capacidades cognitivas deterioram, como, p. ex., a capacidade de fazer cálculos, linguagem, habilidades visoespaciais, capacidade de usar objetos comuns e ferramentas. A lucidez ou o grau de vigília do paciente a fraqueza muscular não são afetadas até a doença estar muito avançada, embora as contraturas musculares e os transtornos comportamentais sejam uma característica quase universal nos estágios avançados da doença. A morte costuma ocorrer de 6 a 12 anos após o início da doença, normalmente por uma complicação da imobilidade ou por embolia pulmonar e pneumonia. O diagnóstico definitivo da DA é realizado a partir de exames clínicos e neuropatológicos, após a morte do paciente, restando assim o diagnóstico clínico de “provável” DA. A precisão deste diagnóstico é normalmente maior que 80%, sendo a principal fonte de erro a demência vascular que frequentemente ocorre nos idosos, e em pacientes com DA.

Aspectos fisiopatológicos. A DA se caracteriza pela perda de neurônios corticais e subcorticais e por uma atrofia acentuada do córtex cerebral. As principais características histopatológicas da DA são a presença de placas neuríticas, constituídas principalmente de proteína β -amiloide na sua forma fibrilar que se agrega, formando verdadeiras placas extracelulares, acompanhados de processos neuronais degenerativos; uma outra característica histopatológica é a formação de emaranhados neurofibrilares compostos de pares de filamentos helicoidais da proteína tau anormalmente fosforilada. Embora se possa encontrar pequeno número de placa neurítica e emaranhado neurofibrilar em indivíduos saudáveis, eles são muito mais abundantes na DA. As placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares se concentram mais no hipocampo e em regiões associadas do córtex; isso corresponde aos aspectos clínicos de acentuada deficiência da memória.

Neuroquímica. A análise do conteúdo neurotransmissor demonstrou deficiência colinérgica na DA. As perdas neuronais são particularmente expressivas nas vias colinérgicas, principalmente na parte basal do prosencéfalo (núcleo basal de Meynert), que confere inervação colinérgica a todo o córtex cerebral, havendo relativa preservação dos neurônios colinérgicos pós-sinápticos. A deficiência seletiva da acetilcolina na DA bem como a observação de que antagonistas colinérgicos centrais, como a atropina, ocasionam confusão mental que lembra a demência da DA deram origem à “hipótese colinérgica”, que propõe que a deficiência desse neurotransmissor é, em parte, responsável pelos sintomas clínicos da DA. Isso é muito mais complexo do que se imagina, pois envolve outros neurotransmissores como serotonina, glutamato, neuropeptídeos. Vale a pena mencionar ainda que a destruição não é apenas de neurônios colinérgicos, mas também de alvos corticais e hipocámpais que recebem inervação colinérgica.

β -amiloide. O peptídeo β -amiloide, constituído de 42 a 43 aminoácidos, é derivado do processamento proteolítico de uma grande glicoproteína ancorada na membrana, conhecida como proteína precursora amiloide (APP), que é encontrada amplamente em neurônios de todo o cérebro de indivíduos normais. A APP é clivada por secretases, sendo que existem três isoformas: α , β e γ secretase. A clivagem da APP ocorre por dois mecanismos: o processamento proteolítico “normal” da APP envolve uma clivagem na região central do domínio β -amiloide pela α -secretase, que, seguida pela clivagem por γ -secretase, gera um pequeno peptídeo de função desconhecida, ao passo que o mecanismo proteolítico pela β -secretase, seguida pela γ -secretase, produz peptídeo β -amiloide que tem a propensão de agregar-se formando fibrilas insolúveis. Entretanto, pouco se sabe sobre as alterações celulares que dão origem ao β A solúvel e/ou insolúvel e o sítio de processamento anormal de seu precursor, que pode levar à

formação de agregados insolúveis de βA .

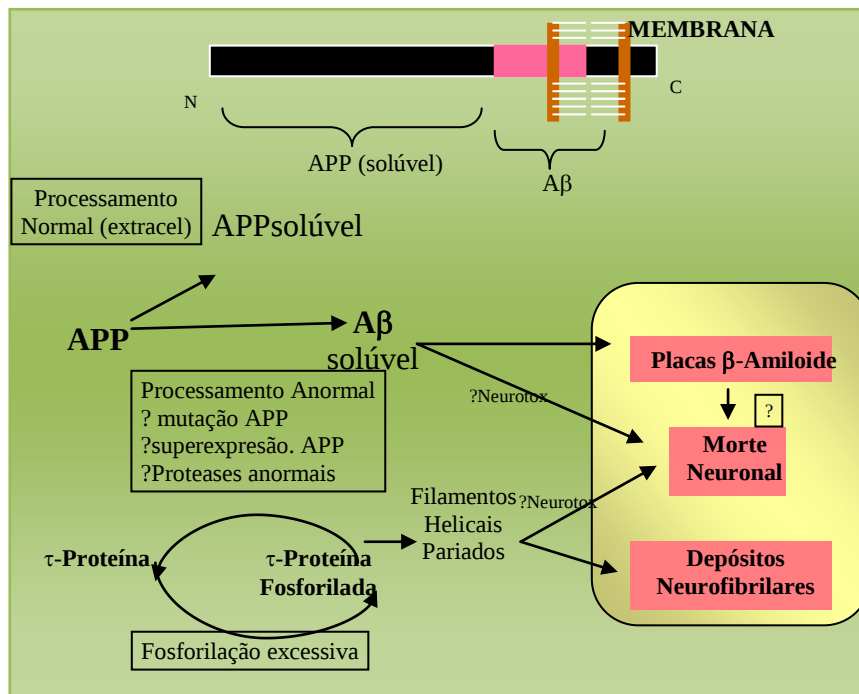


Fig. 28-2. Representação esquemática das alterações neurodegenerativas na doença de Alzheimer (ver texto).

Fármacos usados no tratamento da DA

Diante do fato de que a DA se caracteriza por deficiência colinérgica, a principal abordagem ao tratamento da DA envolveu tentativas de reforçar a transmissão colinérgica. As primeiras tentativas envolviam a utilização de precursores da síntese de acetilcolina, como o cloreto de colina e a fosfatidilcolina (lecitina), mas nenhum estudo foi capaz de demonstrar a eficácia clínica desses compostos. A injeção intracerebral ventricular direta de agonistas colinérgicos, p. ex., **betanecol**, parece ter efeitos benéficos, mas é considerada agressiva para uso na prática médica.

O uso de inibidores da acetilcolinesterase é a estratégia que se revelou bem-sucedida até agora e é a única disponível comercialmente.

Os primeiros testes foram realizados com fisostigmina, em que estudos feitos em pacientes com DA mostraram uma melhora transitória leve na memória ao se usar a fisostigmina, mas seu uso tem sido limitado por sua meia-vida curta e por ser relativamente inespecífica, produzindo elevado percentual de efeitos sobre o trato gastrointestinal, como náuseas e vômitos.

O derivado acridínico, **tacrina**, foi aprovado recentemente para o tratamento da DA pelo FDA. É um potente inibidor da acetilcolinesterase central, sendo os efeitos adversos mais frequentes: náuseas, vômitos, diarreia e, em alguns casos, hepatotoxicidade. Outros inibidores de acetilcolinesterase disponíveis no mercado são **donepezil**, **rivastigmina**, **galantamina**. Todos são contraindicados na presença de úlcera hemorrágica, glaucoma e hipertrofia prostática.

Atualmente, alguns pesquisadores têm dado maior atenção à probabilidade de se utilizar agonistas muscarínicos na tentativa de repor a deficiência colinérgica, uma vez que estudos laboratoriais têm demonstrado a eficácia desses agentes na progressão da doença.

DOENÇA DE HUNTINGTON

Aspectos clínicos. A doença de Huntington (DH) é uma disfunção de caráter hereditário, onde movimentos coreicos (irregulares, não repetitivos e desordenados) associam-se a um quadro demencial. A DH é caracterizada por uma piora gradual da incoordenação motora e declínio cognitivo após a meia idade (35-45 anos). As primeiras características são incoordenação motora fina e prejuízos em movimentos oculares rápidos. Antes dos 20 anos de idade, quando os movimentos coreicos são menos predominantes, prevalecem bradicinesia e distonia. Com o progresso da doença, os movimentos involuntários tornam-se mais graves, desenvolvem disartria e disfagia e o equilíbrio é prejudicado. A disfunção cognitiva manifesta-se primeiramente por lento processo mental com dificuldade de se organizar tarefas complexas. A memória é afetada, porém raramente as pessoas perdem suas memórias familiares, de amigos e de situações imediatas. Tais indivíduos tornam-se irritáveis, ansiosos e deprimidos. A paranoia e o delírio manifestam-se em menor frequência. A consequência da DH é invariavelmente fatal; durante 15 a 30 anos, a DH afeta os indivíduos tornando-os inábeis e incapazes de se comunicar e alimentar, necessitando de cuidados em tempo integral; a morte pode resultar de complicações de imobilidade.

Aspectos fisiopatológicos. A DH é caracterizada principalmente por perda neuronal no caudado-putâmen e de outras regiões cerebrais, tais como córtex cerebral, hipotálamo e tálamo. As projeções neuronais estriatais são muito afetadas, acarretando diminuição das concentrações de GABA, enquanto que as concentrações de dopamina são preservadas. Admite-se que haja uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos, pois a L-DOPA e bromocriptina agravam a condição. Além disso, pensa-se que haveria um predomínio de sistemas neurotransmissores excitadores (glutamato) que estariam envolvidos na excitotoxicidade de neurônios corticais e estriatais.

Tratamento sintomático da DH. Na prática do tratamento sintomático da DH, uma seleção de

medicamentos é utilizada, principalmente quando os pacientes estão deprimidos, irritáveis, paranoicos, ansiosos ou psicóticos. A depressão pode ser tratada com antidepressivos padrões, contudo os efeitos adversos anticolinérgicos desses fármacos podem agravar os movimentos coreicos. A fluoxetina é útil em pacientes deprimidos e irritáveis. Os sintomas psicóticos, tais como delírios e paranoia, são tratados geralmente com antipsicóticos em subdoses antipsicóticas e descontínuas para evitar prejuízos cognitivos e motores. A carbamazepina é eficaz no tratamento de pacientes com quadro de rigidez e paranoia.

Os movimentos coreicos, quando exacerbados, podem ser tratados com agentes depletos de catecolaminas, tais como a tetrabenazina ou reserpina. Em situações de piora dos movimentos involuntários em razão de estresse ou ansiedade, os benzodiazepínicos são recomendados. Os casos de convulsões ou mioclonias são tratados com clonazepam e valproato de sódio (inibidor da degradação do GABA) em doses altas.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Aspectos clínicos. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma disfunção de neurônios motores espinhais e corticais. A ELA se caracteriza por progressiva fraqueza, atrofia muscular e fasciculações, espasticidade, disartria, disfagia e comprometimentos respiratórios. A ELA é normalmente progressiva e fatal, sendo que muitos pacientes afetados morrem por comprometimentos respiratórios ou pneumonia após 2 a 3 anos.

Aspectos patológicos. A patologia da ELA corresponde às suas características clínicas. Há perda de neurônios motores espinhais e bulbares que se projetam para os músculos estriados como perda também de neurônios motores piramidais na camada V do córtex motor. A etiologia da ELA familiar em 10% dos casos pode estar associada a mutações da SOD, que reduzem a capacidade da enzima de catabolizar os radicais superóxidos tóxicos. As outras causas são desconhecidas em 90% de casos esporádicos de ELA. A esse respeito existem várias teorias, a mais aceita é a existência de recaptação anormal de glutamato na ELA, que pode acarretar acúmulo de glutamato e causar excitotoxicidade neuronal.

Espasticidade e reflexo medular. A espasticidade é um componente das características clínicas da ELA e também está presente em diferentes distúrbios que acometem o SNC em diversos níveis do neuroeixo. Em termos estritamente fisiológicos, espasticidade é um distúrbio motor caracterizado por aumento nos reflexos miotáticos tônicos velocidade-dependentes, com exagero dos reflexos tendinosos.

Clinicamente a espasticidade caracteriza-se por aumento na resistência à movimentação passiva, hiper-reflexia, espasmos involuntários e contração muscular muitas vezes dolorosa.

Na criança, o distúrbio mais frequente que leva à espasticidade é a anoxia perinatal, causando paralisia cerebral. No adulto, as doenças vasculares cerebrais são, sem dúvida, causa frequente de espasticidade. Lesões muito comuns de medula espinhal causada por traumas, tumores ou desmielinizações levam a espasticidade intensa, ocasionando grande desconforto.

Tratamento da ELA. Riluzola. A riluzola é um derivado benzotiazólico que tem ações complexas no SNC. Estudo in vitro mostrou que a riluzola inibe a liberação de glutamato e também inibe os subtipos de receptores glutamatérgicos NMDA e cainato. O fármaco é absorvido oralmente e liga-se altamente a proteínas plasmáticas. A riluzola é biotransformada pelo sistema citocromo P450 hepático através de hidroxilação e glicuronidação. Sua meia-vida é de cerca de 12 horas. A riluzola produz náuseas e diarreia e raramente produz efeitos hepatotóxicos.

Estudos clínicos mostraram modesta eficácia da riluzola, sendo capaz de promover a sobrevivência de pacientes de ELA por um período médio de 60 dias. Esses resultados, embora pequenos, representam um avanço no tratamento da ELA em vista da refratariedade de vários tipos de tratamento.

Tratamento sintomático da espasticidade

Baclofeno. O baclofeno é um agonista GABA_B usado no tratamento da espasticidade, principalmente nos casos de ELA.

O fármaco é rapidamente absorvido por via oral, tem meia-vida de 3 a 4 horas e é excretado por via urinária em grande parte in natura. Os efeitos adversos que podem limitar o uso do baclofeno são fraqueza, tonturas, insônia e confusão mental. Após a retirada súbita do fármaco em pacientes que dele faziam uso há muito tempo, foram descritos sinais de ansiedade, alucinações visuais e taquicardia. Nos pacientes epiléticos, o fármaco pode baixar o limiar convulsígeno. Em pacientes com função renal comprometida, o baclofeno deve ser administrado cautelosamente em doses menores.

O tratamento pode ser iniciado com dose oral de 5 mg administrados três vezes por dia, sendo que, após 3 a 6 dias, a dose pode ser elevada para 10 mg 3 vezes ao dia. Essa elevação deverá ser feita num período de tempo mais prolongado, para que se evite sedação ou mesmo fraqueza muscular que venha interferir com as atividades do paciente. A partir de 30 mg diários, poder-se-á, lenta e gradualmente, elevar a dose diária do fármaco de acordo com o aproveitamento que dela o paciente fizer, até cerca de 75 a 80 mg diários totais. Deverá ser evitada a retirada abrupta do fármaco.

Tizanidina. A tizanidina é um agonista α_2 -adrenérgico no SNC. O fármaco reduz a espasticidade muscular e admite-se que aumente a inibição pré-sináptica em neurônios motores. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, astenia e confusão. A tizanidina é usada no tratamento da esclerose múltipla ou após derrame, porém pode ser eficaz no tratamento da ELA.

Os benzodiazepínicos como clonazepam são usados como relaxantes musculares (ver Capítulo 24). Entretanto, podem contribuir para depressão respiratória de pacientes em estágios avançados de ELA.

Dantroleno. É um fármaco derivado hidantoínico que, apesar de produzi certo grau de depressão no SNC, não afeta reflexos polissinápticos, como o faz a maioria dos miorrelaxantes de ação central.

Fármaco de ação primariamente muscular atua bloqueando o fluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático, o que é essencial ao mecanismo da contração muscular. Dessa forma, reduz-se a despolarização induzida pelo efluxo de cálcio para o sarcoplasma causado pelo potencial de ação muscular. Atuando sobre a contratilidade muscular, também afeta a força de contração muscular e, dessa forma, alguns pacientes beneficiar-se-ão mais ou

menos conforme a redução da espasticidade e a diminuição da força, porque está favorecido o desempenho na marcha, na postura, e em outros movimentos. Seu efeito é o maior sobre as contrações reflexas voluntárias.

Usado mais comumente por via oral, apenas 1/3 da dose é absorvida pelo trato gastrointestinal. A meia-vida é de mais ou menos oito horas após uma dose de 100 miligramas. Os níveis terapêuticos variam de 100 a 600 mg/mL.

Entre os efeitos adversos, podem observar-se fraqueza muscular e alterações no SNC como tontura, fadiga e confusão mental. Toxicidade hepática tem sido observada como anormalidades transitórias da função (aumento da fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubinas). Hepatite (algumas vezes fatal) pode raramente ocorrer. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia precedem com frequência a disfunção hepática.

O dantroleno não é usado no tratamento da ELA, porém é eficaz no tratamento de espasticidade associada à injúria espinhal ou derrame, vigiando-se para que a diminuição de força que acompanha a redução da espasticidade não resulte em maior incapacidade funcional. O uso intravenoso do dantroleno em casos de hipertermia maligna é de grande importância. Nesta doença incomum e altamente fatal, o uso intravenoso (após desencadeada a liberação de cálcio) ou oral (com finalidade profilática) previne a grande produção de calor e a acidose metabólica resultantes.

A dose inicial é de 25 mg/dia, aumentando-se gradualmente um comprimido cada 4-5 dias. Caso apareçam alguns dos efeitos colaterais, tenta-se elevar a dose mais lentamente. Doses máximas de 100 mg quatro vezes ao dia são raramente necessárias. Se efeitos terapêuticos consideráveis não são notados após seis semanas (ou após duas semanas de dose máxima), a terapia deve ser descontinuada pelos riscos de toxicidade hepática e nenhum benefício.

OUTROS DISTÚRBIOS DA MOTRICIDADE

Tremor. Corresponde a um tipo de movimento regular, rítmico, contínuo, que pode afetar diferentes partes do corpo. Existem várias formas de tremores, sendo os mais frequentes, o tremor essencial e o tremor parkinsoniano comentado anteriormente.

O tremor essencial de tipo postural, geralmente de caráter familiar, aparece durante a manutenção de certa posição da extremidade. A disfunção de receptores β_1 -adrenérgicos foi apontada na patogênese desse tipo de tremor, embora sua causa permaneça desconhecida. No tratamento do tremor essencial é utilizado o propranolol em dose diária de 60-240 miligramas. Outro bloqueador β_1 -adrenérgico utilizado é o metoprolol. Em alguns casos, a primidona e o topiramato são usados no controle dos sintomas. Outros tipos de tremores como ortostático fisiológico e o rubríco presente na esclerose múltipla são sensíveis ao tratamento com propranolol.

Coreia de Sydenham. É uma forma de coreia branda e temporária que não exige tratamento medicamentoso para discinesias. Entretanto, os antipsicóticos (fenotiazínicos e butirofenonas) em doses habituais são eficazes para suprimir as discinesias.

Balismo. Consiste de movimento involuntário apendicular proximal, de caráter violento de tipo arremesso, geralmente unilateral (hemibalismo). O tratamento com o uso de fenotiazínicos (perfanazina) e outros antipsicóticos apresentam bons resultados.

Atetose. Corresponde a movimentos lentos irregulares repetentes, que afeta especialmente os dedos das

mãos. Sua associação com a coreia é frequente. O tratamento é praticamente nulo. Em alguns casos, a levodopa mostrou-se eficaz.

Tiques. São movimentos de aparição súbita, repetitiva, coordenados rápidos e, que não cumprem nenhuma finalidade. Existem várias modalidades de tiques, desde formas benignas até aos múltiplos crônicos (síndrome de Giles de la Tourette) que podem exigir tratamento com haloperidol e outros antipsicóticos. Além dos antipsicóticos, clonazepam, clonidina e carbamazepina melhoram a sintomatologia.

Distonia e Discinesia tardia induzidas por antipsicóticos. As características e os tratamentos são comentados no capítulo 26.

Doença de Wilson. É um distúrbio hereditário, de caráter autossômico recessivo, em que há alteração do metabolismo do cobre, decorrente de baixa ou nula concentração de ceruloplasmina plasmática. A diminuição de ceruloplasmina resulta na fixação de cobre circulante nos tecidos do cérebro, fígado, rins, baço e coração. O tratamento farmacológico visa provocar a eliminação de cobre por via renal. Isto é obtido com a utilização de fármaco quelante que se combina com o cobre iônico formando um complexo, que é eliminado por via renal. A d-penicilaminamina é utilizada em doses progressivas, a partir de 300 mg por via oral, diariamente até 800 mg/dia.

No tratamento prolongado é aconselhável verificar a função renal e o quadro hematológico. Quando este fármaco não é tolerado, pode ser utilizado a trientina como fármaco quelante. A diminuição de absorção de cobre no intestino é obtida com o uso de regime dietético, pobre desse metal (supressão de nozes, amêndoas e chocolate), associadamente ao sulfato ou acetato de zinco. Como coadjuvante do tratamento usa-se o **dissulfeto de potássio**.

BIBLIOGRAFIA

- ALBIN, R.L.; FREY, K.A. Initial agonist treatment of Parkinson's disease: a critique. **Neurology**, v.60, p.390-394, 2003.
- CALNE, D.B. **Neurodegenerative diseases**. Philadelphia: Saunders, 1994.
- HARPER, P.S. **Huntington's disease**. London: Saunders, 1991.
- HALLETT, P.J.; STANDAERT, D.G. Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease. **Pharmacol. Ther.**, v.102, p.155-174, 2004.
- HARDY, J.; ORR, H. The genetics of neurodegenerative diseases. **J. Neurochem.**, v.97, p.1690-1699, 2006.
- LANG, A.E.; LOZANO, A.M. Parkinson's disease. First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v.339, p.1044-1053, 1998.
- LIPTON, S.A.; ROSENBERG, P.A. Excitatory amino acids as final common pathway for neurologic disorders. **New Engl. J. Med.**, v.328, p.613-622, 1994.
- MAYEUX, R.; SANO, M. Treatment of Alzheimer's disease. **New Engl. J. Med.**, v.341, p.1670-1679, 1999.
- ROWLAND, L.P. Amyotrophic lateral sclerosis: theories and therapies. **Ann. Neurol.**, v.35, p.129-130, 1994.

Capítulo 29

Ciclo da Dependência de Substâncias Psicoativas. Cocaína, Anfetamina e Cafeína

Roberto DeLucia, Fabio C. Cruz, Marcelo T. Marin, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

O uso de substâncias psicoativas é um hábito secular que existe desde as eras primordiais da humanidade. Embora seja comum a procura de substâncias psicotrópicas consideradas desejáveis em diversas sociedades para o uso recreativo ou ritual com a finalidade de prazer, satisfação, diminuição da ansiedade, sentimento de liberdade e religiosidade. Em contraposição, o uso abusivo e a dependência de substâncias psicoativas são considerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sérios problemas mundiais, tanto na esfera da saúde pública como no nível sócio-econômico.

Epidemiologia. Estudos epidemiológicos mostram que muitos indivíduos experimentam vários tipos de substâncias de abuso por períodos variáveis de tempo, mas somente alguns desenvolvem a dependência. No mundo, 0,6% da população entre 15 e 64 anos de idade (25 milhões de indivíduos) são considerados dependentes, sendo que cerca de 5,0% (200 milhões) já fizeram uso destas substâncias consideradas ilícitas, segundo a UNODC (2007).

No Brasil, estimativas realizadas pelo CEBRID através de levantamento domiciliar mostraram que o uso de substâncias lícitas como álcool e o tabaco foram consumidos por respectivamente, 68,7% e 41,1% da população (entre 12 e 65 anos).

Estudo anterior mostrou que 11,2% da população tornaram-se dependentes de álcool e 9% dependentes de tabaco. Entre as substâncias qualificadas como ilícitas mais consumidas a ordem foi a seguinte: canabinoides (6,9%), solventes (5,8%), cocaína (2,3%), crack (0,4%) e heroína (0,1%) (CEBRID, 2007).

Definições. Como a fronteira entre o uso recreativo e abusivo não é nítida, cabe fazer uma diferenciação sobre essas categorias.

A dependência é definida como fenômeno biopsicossocial caracterizado por um conjunto de sintomas indicativos de que o indivíduo perdeu o controle de uso da substância e o mantém a despeito das suas consequências emocionais adversas (p.ex., disforia, ansiedade, irritabilidade). Na sua forma extrema a dependência caracteriza-se pelo uso compulsivo da substância.

A ideia de abuso fica mais clara e mais vantajosa quando inserida no contexto social.

Segundo, a Associação Psiquiátrica Americana (1994), entre os problemas decorrentes direta ou indiretamente do uso prejudicial dessas substâncias incluem-se os, danos mentais, doenças infecciosas, acidentes de trânsito, violência e criminalidade. O uso abusivo difere da dependência, pelas ausências de um padrão de uso compulsivo, tolerância e síndrome abstinência (ver adiante).

CICLO DA DEPENDÊNCIA

Os primeiros estudos para entendimento do ciclo da dependência foram realizados com opioides e etanol, os quais produzem tolerância e síndrome de abstinência marcante.

Tolerância. A tolerância é de grande interesse porque representa uma das principais alterações que acompanham a administração repetida de fármacos. Portanto, a *tolerância* é um estado de responsividade diminuída ao efeito de um fármaco e pode ser dividida em duas categorias: inata ou adquirida.

A tolerância inata refere-se a fatores genéticos que determinam o grau de sensibilidade às substâncias de abuso e é observada na primeira administração. Tolerância inata ao etanol parece ser um fator importante no desenvolvimento de dependência a essa substância.

A tolerância adquirida resulta de alterações do organismo decorrentes do uso repetido das substâncias de abuso. Nesse caso, é necessária administração de doses crescentes para que o efeito produzido pela substância seja de igual intensidade ao produzido por doses anteriores.

Quando o organismo exposto a um fármaco A desenvolve tolerância também ao fármaco B, podemos dizer que existe tolerância cruzada entre os fármacos A e B.

A tolerância adquirida pode ser farmacocinética e/ou farmacodinâmica.

A tolerância farmacocinética (também chamada de disposicional) decorre de modificações nos processos farmacocinéticos, de tal forma que concentrações menores do fármaco atingirão o sítio de ação.

A tolerância farmacodinâmica refere-se às adaptações nos locais onde os fármacos atuam de tal forma que os efeitos diminuem na presença de uma concentração fixa do fármaco.

Os mecanismos da tolerância farmacodinâmica estão relacionados à capacidade de os fármacos induzirem alterações na liberação de neurotransmissores, na densidade de receptores ou nos processos de acoplamento e transdução das vias neurais afetadas pelos fármacos.

Síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência é um conjunto de sinais e sintomas, característicos para cada classe de agente psicoativo, que geralmente são opostos aos efeitos agudos dos agentes psicoativos observados antes das adaptações do organismo.

A síndrome de abstinência representa um componente de reforço negativo no desenvolvimento da dependência, uma vez que indivíduos dependentes fisicamente manterão o uso da substância de abuso para evitar o desconforto da retirada (ver adiante).

A tolerância e síndrome de abstinência são fenômenos biológicos que podem ocorrer também com o uso terapêutico de fármacos.

Por exemplo, pacientes utilizando morfina para a supressão da dor apresentarão tolerância e *dependência física* após o uso prolongado; entretanto, isso não significa que o paciente está fazendo uso abusivo do fármaco ou que ele a utilize compulsivamente.

Sensibilização Comportamental. A sensibilização ou tolerância reversa caracteriza-se pelo aumento da resposta à substância de abuso após a administração repetida. Experimentalmente a sensibilização da atividade motora foi descrita para cocaína, anfetamina, nicotina, morfina e etanol e Δ^9 -tetraidrocannabinol.

O desenvolvimento de sintomas psicóticos por usuários crônicos de altas doses de psicoestimulantes parece ser decorrente da sensibilização comportamental.

Recentemente, o fenômeno da sensibilização tem sido apontado como o mecanismo responsável pela perda do controle do uso do agente psicoativo e, portanto, como o mecanismo neural responsável pelo surgimento da dependência.

A sensibilização não resultaria no aumento do efeito reforçador dos agentes psicoativos, mas da saliência motivacional do estímulo.

A sensibilização comportamental parece resultar principalmente da neuroplasticidade que ocorre em neurônios da via mesocorticolímbica. Observou-se, após injeções repetidas de cocaína, que o aumento de dopamina no núcleo accumbens induzido pela substância de abuso é significativamente maior quando comparado à primeira injeção.

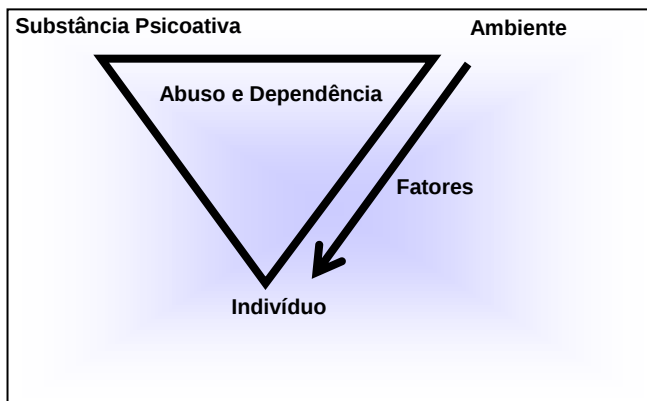
Recaída. Outro aspecto do ciclo da farmacodependência que tem recebido especial atenção nos últimos anos é o fenômeno da recaída.

A recaída é frequentemente desencadeada por uma única exposição à substância ou a estímulos ambientais e objetos a ela associados. Outro fator importante que pode precipitar a recaída é a exposição a situações aversivas ou estresse.

A compulsão (“fissura”), e consequente recaída, é um dos aspectos que mais dificultam o tratamento da dependência à cocaína e de outras substâncias psicoativas. A “fissura” pode ser duradoura e dessa forma a recaída ao uso da substância pode ocorrer após vários anos de abstinência.

VULNERABILIDADE A DEPENDÊNCIA

Muitas variáveis interagem para influenciar a probabilidade de que qualquer pessoa inicie o uso abusivo de substâncias psicoativas ou se torne dependente. Essas variáveis podem ser agrupadas em três categorias: a) substância psicoativa; b) indivíduo; c) ambiente (Esquema 29-1).



Esquema 29-1. Variáveis relacionadas à vulnerabilidade.

Substância psicoativa. Em relação à substância, o potencial de dependência de um agente psicoativo depende de variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Quanto mais rápido o início do efeito, maior a probabilidade de associação entre a sensação de bem-estar e o comportamento de uso. Por exemplo, a cocaína é utilizada por via oral, nasal, inalatória e intravenosa.

Após a inalação de cocaína na forma de base livre (*crack*) observam-se concentrações plasmáticas semelhantes às fornecidas pela injeção intravenosa. O efeito é muito rápido e intenso. Dessa forma, os indivíduos que experimentam cocaína pela via inalatória (*crack*) ou intravenosa têm maior probabilidade de se tornarem dependentes da substância.

A via inalatória é também a preferida pelos usuários de maconha e nicotina. Recentemente, essa via tem sido utilizada também pelos dependentes de heroína para evitar a exposição a seringas contaminadas.

Estudos epidemiológicos mostram que muitos indivíduos experimentam vários tipos de substâncias de abuso por períodos variáveis de tempo, mas somente alguns desenvolvem a dependência.

Indivíduo. A variação interindividual nos efeitos das substâncias de abuso é um fato bastante comum. Diferenças genéticas nas enzimas relacionadas aos processos de biotransformação e na resposta dos receptores podem contribuir para os graus diferentes de euforia e reforço obtidos por indivíduos diferentes utilizando a mesma substância.

A presença de distúrbios psiquiátricos como, p. ex., a depressão, os transtornos de ansiedade e o obsessivo-compulsivo, frequentemente, é encontrada nos dependentes. A busca das substâncias de abuso nesses casos pode ter como objetivo o alívio da sensação de mal-estar.

Contudo, o alívio dos sintomas é temporário e o uso repetido das substâncias também pode induzir o aparecimento de sintomas psiquiátricos.

Ambiente. Fatores ambientais e sociais têm um papel muito importante no desenvolvimento da dependência às substâncias de abuso.

Por exemplo, em algumas comunidades os usuários e traficantes são considerados modelos e ocupam um papel de liderança. Para alguns indivíduos, jovens principalmente, o uso de substância de abuso pode significar uma forma de protesto contra a autoridade.

O início do uso das substâncias de abuso pode ainda estar relacionado à ausência de outras fontes de obtenção de prazer.

A exposição a estresse é outro fator importante que pode influenciar o desenvolvimento da dependência a agentes psicoativos.

Muitos indivíduos dependentes citam a exposição a estímulos aversivos e estados negativos de humor como justificativa para o início, a manutenção e a recaída do uso dos agentes psicoativos.

DIAGNÓSTICO

Do ponto de vista de diagnóstico, OMS define a síndrome de dependência como um conjunto de fenômenos cognitivos, comportamentais e fisiológicos, na qual a substância ou classe de substâncias são usadas a despeito de consequências emocionais adversas.

O diagnóstico da dependência obedece a critérios estabelecidos pelos sistemas diagnósticos:

DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição) da Associação Psiquiátrica Americana, (1994) e

CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição) e (Classificação de transtornos mentais de comportamento) da Organização Mundial de Saúde, (1992), estão sumarizados no quadro 29.1.

Cabe assinalar que não há uma nítida passagem do uso abusivo para a dependência nestes sistemas de

diagnósticos. Na prática clínica, os limites ficam reservados à avaliação clínica pessoal.

Quadro 29-1. DMS-IV	CID-10
Padrão mal adaptativo de uso de substância psicoativa, levando para prejuízo significativo clinicamente, pelo menos três critérios durante os últimos 12 meses.	Três ou mais critérios experimentados ou exibidos durante o período de ano.
1. Tolerância	1. Tolerância
2. Síndrome de Abstinência	2. Síndrome de Abstinência
3. Desejo persistente ou esforços mal-sucedidos para controlar o uso	3. Dificuldades no controle de uso da substância em termos de início, termino ou níveis de uso
4. Uso frequente de quantidades maiores ou por períodos mais prolongados do que o pretendido	
5. Muito tempo é consumido em conseguir, usar ou recuperar-se do uso	4. Progressivo abandono de alternativo prazer ou interesse em favor do uso da substância ou muito tempo é despendido em atividades para obter, usar ou recuperar dos efeitos da substância
6. Abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso	5. Uso contínuo da substância apesar de clara evidência de consequências prejudiciais físicas ou psicológicas
7. Uso mantido apesar do reconhecimento de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes, causados ou agravados pelo uso	6. Um forte desejo ou sensação de compulsão para o uso da substância

Neuroimagem. *Os avanços nas imagens anatômicas e funcionais têm contribuído para entendimento do abuso e dependência de substâncias psicoativas. De fato, a investigação da ocupação de tecidos-alvo por*

substâncias psicoativas no homem só foi possível após advento das técnicas de radiotraçadores:

a) tomografia por emissão de pósitrons (PET, sigla em inglês) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e

b) a ressonância magnética nuclear. Essas técnicas de neuroimagem, embora dispendiosas, estão cada vez mais à disposição como instrumentos de pesquisa. Neste contexto, a pesquisa de neuroimagem sobre dependência de substâncias psicoativas passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo sobre anatomia e fisiologia do SNC, bem como sobre os processos psicopatológicos. Espera-se que a incorporação dessas técnicas sofisticadas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem tragam avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes ao fenômeno da dependência. Dessa forma, uso racional dessas técnicas pode levar ao real desenvolvimento da prevenção e tratamento da dependência.

TRATAMENTOS DA DEPENDÊNCIA E PREVENÇÃO

Atualmente, existem várias opções de tratamento para dependentes de agentes psicoativos. De maneira geral, o tratamento deve seguir quatro etapas: a) diagnóstico; b) desintoxicação c) farmacoterapia (tratamento da síndrome de abstinência) e d) psicoterapia.

O tratamento clínico da síndrome de abstinência tem como finalidade diminuir o desconforto e evitar danos à saúde do dependente. Esta fase muitas vezes requer intervenção farmacológica e a conduta é específica para cada substância de abuso e será comentada a seguir.

A psicoterapia envolve vários tipos modalidades que serão situadas como opções à prevenção e tratamento. Dentre elas, destaca-se a psicoterapia individual, de grupo, familiar, terapia comportamental, cognitiva e ocupacional. Por exemplo, a psicoterapia individual é empregada na abordagem psicológica de casos mais complexos ou situações de inadequação de trabalho de grupo. A formação profissional psicodinâmica é requerida para eventual reestruturação da personalidade do usuário.

De modo geral, o tratamento do dependente é centralizado na dependência à substância de abuso. Entretanto, deve-se ressaltar a importância do tratamento de outros transtornos mentais, como a depressão, p. ex., que estão frequentemente associados ao uso abusivo das substâncias de abuso.

As diferentes abordagens terapêuticas não são excludentes e muitas vezes, é necessária a associação de várias delas.

Prevenção. A prevenção ao uso indevido de substâncias psicoativas ocorre em três níveis, sendo considerados fatores determinantes a comunidade alvo e as características das intervenções. A prevenção primária tem como objetivo a diminuição do uso esporádico das substâncias psicoativas e de evitar novos casos de uso (OMS, 1992). Na prevenção secundária, a identificação dos fatores de risco é muito

importante para sensibilizar os indivíduos que fazem uso ocasional de substância psicoativa na eventual mudança de comportamento, através novas escolhas, evitando assim, a ocorrência de complicações decorrentes do uso da substância. As ações preventivas terciárias procuram estabelecer estratégias mais efetivas na comunidade em geral, visando à reintegração social e melhoria da qualidade de vida dos usuários na família e trabalho (OMS, 1992).

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA DEPENDÊNCIA

Todos os agentes psicoativos que causam dependência produzem sensação de bem-estar e prazer (euforia). Dessa forma, substâncias de abuso atuam como reforçadores positivos, ou seja, aumentam a probabilidade de ocorrência de comportamentos que resultem na administração da substância. Ademais, os reforçadores positivos ativam um mecanismo biológico comum que tem como substrato neural o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. A ativação desse sistema promove o aumento na liberação de dopamina do núcleo acumbens após a administração aguda. Esse efeito pode resultar da ação direta sobre os terminais dopaminérgicos da via mesolímbica, como no caso da cocaína, ou de ações indiretas sobre os neurônios dopaminérgicos. Algumas substâncias podem agir em outras regiões encefálicas como córtex ou área tegmental ventral, ativando neurônios que se projetam para via mesolímbica e promovendo a liberação de dopamina no núcleo acumbens. Como descrito para nicotina, canabinoides (delta ⁹-THC), etanol e morfina.

Além de mediar a sensação subjetiva de prazer, a dopamina regularia também o impulso motivacional e a atenção a estímulos relevantes, incluindo os estímulos reforçadores.

O impulso motivacional pode ser descrito em termos de “querer” enquanto a avaliação hedônica em termos de “gostar”, assim, parece que o “gostar” pode ser dissociado do “querer” e que a dopamina pode influenciar esses parâmetros de formas diferentes.

Assim, as substâncias psicoativas produziram sensibilização do sistema dopaminérgico e isto tornaria os estímulos (uso da substância psicoativa e comportamentos relacionados) altamente relevantes, atrativos e desejados.

CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

As substâncias psicoativas com potencial de abuso e dependência podem ser classificadas nos seguintes grupos:

- A) Psicoestimulantes: Cocaína, anfetamínicos e cafeína (ver adiante)
- B) Depressores do SNC: Álcool (Capítulo 30) e inalantes (ver Capítulo 31)
- C) Nicotina (Tabagismo, ver Capítulo 31)
- D) Canabinoides (maconha, ver Capítulo 31)
- E) Alucinógenos (LSD, ecstasy e outros, Capítulos 31)

COCAÍNA

A cocaína é alcaloide obtido das folhas da coca (*Erythroxylon coca*) encontrada na Bolívia, Peru e Equador. O sal cloridrato de cocaína é um pó cristalino, branco, de sabor amargo, que pode ser utilizado pelas vias via nasal, oral, subcutânea e intravenosa. A cocaína na forma de base livre é denominada (**crack**) devido ao som de estourar durante o processo de cristalização. Nas ruas, o **crack** é comercializado ilicitamente a custo relativamente baixo em condições de refino grosseiro (basuco) ou misturado a cânabis (pitilho ou píti), o que constitui fator de ampla disseminação da substância. O **óxi** é forma mais barata e de ampla disseminação. Atualmente, consumo de crack e oxi se alastram em proporção epidêmica nas classes, C, D e E da população brasileira

Efeitos comportamentais. *Ao nível do SNC, a ação da cocaína ocorre principalmente no córtex, provocando euforia acentuada, agitação, aumento da capacidade física, sexual e mental, diminuindo a fadiga. A cocaína é um de anestésico local, além disso, é um vasoconstritor potente nos casos de hemorragia e na retração de membranas mucosas congestionadas. Outra ação proeminente é a de sensibilizar vários órgãos aos efeitos das catecolaminas de ação direta, especialmente a epinefrina.*

Mecanismo de ação. A cocaína é um agente dopaminérgico de ação indireta. Esse fármaco liga-se à proteína transportadora de dopamina bloqueando, assim, a recaptação desse neurotransmissor e aumentando sua concentração na fenda sináptica. O bloqueio desse transportador é altamente correlacionado com os efeitos subjetivos da cocaína em humanos.

Farmacocinética. A farmacocinética da cocaína é dependente da vias de administração. A cocaína é absorvida por via oral com dificuldade, porque produz vasoconstrição, metabolizada em grande parte pelo fígado e excretada pela urina. O **crack** é utilizado por via inalatória e não é fumado devido à destruição térmica (pirólise) da cocaína. Por via pulmonar atinge concentração plasmática no tempo de 5 minutos e se difunde rapidamente no SNC com uma eficácia superior à administração intravenosa de cocaína.

A eliminação de cocaína pela urina se dá lentamente, sendo que a quantidade de substâncias inalteradas é dependente do pH urinário. A cocaína não é encontrada nas fezes. Em 24 horas, ocorre eliminação, no máximo, de 12% de uma determinada dose injetada, sendo que o pico de maior eliminação ocorre de cinco a seis horas.

Efeitos adversos e tóxicos. A cocaína é usada pelos dependentes em forma de rapé, que pode causar ulceração e destruir o septo nasal, quando em uso prolongado. O cloridrato é usado por via intravenosa na forma pura ou associado a morfina, que serve para controlar os efeitos excitatórios da cocaína. Como efeitos da cocaína, além da dependência, podem-se citar deterioração mental, perturbações cardíacas e digestórias (náusea, vômitos, anorexia, perda de peso), parestesia e alucinações. A terapêutica indicada no caso é a suspensão imediata do

fármaco e o tratamento é sintomático.

Crianças (baby crack) que foram expostas a administração pré-natal de cocaína mostraram-se prejudicadas na reatividade e nas respostas comportamentais a condições estressantes.

Usos terapêuticos. Apesar de ter sido usada como anestésico local, seu uso é hoje muito restrito à cirurgia oftalmológica. Aplicada na superfície da mucosa, a anestesia instala de 5 a 10 minutos, persistindo por 20 minutos.

Potencial de abuso e dependência

A cocaína tem alto potencial de abuso e a sua dependência é muito bem documentada. Segundo, relatório mundial de substância de abuso apresentado em 2006 pelo Escritório das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime (UNODC) estima-se que 13,4 milhões de indivíduos (0,3% da população mundial entre 15 e 64 anos) fizeram uso de cocaína no ano pesquisado. No Brasil, 2,3% da população já fizeram uso na vida de cloridrato de cocaína e 0,4% já fizeram uso de “crack”. O consumo de cocaína tem sofrido concorrência de outras substâncias de abuso sintéticas como ecstasy em alguns países. Entretanto, esse fato não foi ainda observado no Brasil.

Os diversos padrões de uso e de vias de administrações da cocaína produzem euforia, aumento da resistência à fadiga, sensação de bem-estar, anorexia, formigamento da pele, aumento da atividade mental, sentimento de superioridade e estimulação da libido.

A sensibilização comportamental resulta do uso intermitente de cocaína e pode ser evidenciada pela ocorrência de hiperatividade comportamental. Ao contrário, a tolerância parece ocorrer para o efeito euforizante; assim, usuários de cocaína frequentemente relatam que é necessário o aumento da dose ao longo do tempo para manter a intensidade do efeito euforizante. A sensibilização aos efeitos psicoestimulantes da cocaína parece ser responsável pelo desenvolvimento de sintomas paranoides quando administrada cronicamente. Por isso, os usuários de *crack* são chamados de “noias”, manifestando ideias persecutórias em relação aos policiais em serviço ou pelo roubo de suas “pedras” por alguém. Esses pensamentos estão geralmente associados a violência e conflitos sociais.

Síndrome de Abstinência. A interrupção abrupta do uso de cocaína geralmente causa sintomas de abstinência, tais como disforia, depressão, fadiga, sonolência, bradicardia e desejo intenso pela cocaína (“fissura”). No caso de usuários de *crack* a “fissura” quase sempre se confunde ao mesmo tempo com a euforia.

A duração da síndrome de abstinência é de 1 a 10 semanas. Em pacientes ambulatoriais de uso compulsivo foram identificadas várias fases com variação na duração e intensidade de sintomas. A primeira fase (ruptura) com duração de 4 a 6 ou mais dias caracteriza-se por intensa disforia e completa anedonia; a intermediária com duração de 1 a 10 semanas predominando diminuição de energia, disforia, falta de motivação e aumento do desejo pela cocaína e por último a fase de extinção, onde desejo pela

substância pode continuar por meses ou anos após a remissão de outros sintomas da abstinência.

Tratamento. A síndrome de abstinência da cocaína é geralmente suave, sendo assim a desintoxicação não é problemática. O maior cuidado reside em auxiliar o usuário no controle da compulsão à cocaína. Isso pode ser feito de modo semelhante aos programas de reabilitação dos Alcoólicos Anônimos ou através de terapia comportamental de reforço, onde os testes de ausência de cocaína na urina dos usuários indicam significativo progresso no tratamento. Além disso, a medicação com antidepressivos é indicada para os sintomas depressivos e risco de suicídio. Cabe assinalar a ineficácia dos tratamentos oferecidos pelos serviços públicos de saúde aos usuários de *crack* em nosso meio.

Fármacos que inibem os transportadores de cocaína e vacina para produção de anticorpos contra cocaína são promissores, porém estão em fase de teste.

ANFETAMINA E DERIVADOS

A anfetamina é uma amina simpatomimética de ação indireta, encontrada sob três formas: dextrógira (dexanfetamina), levógira (levanfetamina) e racêmica (dl-anfetamina). Possui ação central e periférica α e β -adrenérgica. A ação periférica é mais notada para levanfetamina e dl-anfetamina e fraca para a dexanfetamina. Quanto à ação central, ocorre uma situação inversa.

Efeitos comportamentais. Os efeitos centrais da anfetamina são devidos à estimulação cortical e possivelmente à estimulação do sistema reticular ativador. Entre os principais efeitos psíquicos inclui-se aumento do estado de alerta, anorexia, diminuição da fadiga, elevação do humor, euforia e aumento da atividade motora. Além da ação estimulante central, a anfetamina tem ação sobre o sistema cardiovascular, propriedades anoréticas e hipertemizantes.

Mecanismo de ação. Existe um consenso de que a anfetamina produz muito dos seus efeitos comportamentais através da interação com os sistemas catecolaminérgicos, especialmente o dopaminérgico. Estudos realizados com anfetamina sugerem que esta aumenta a atividade dos sistemas catecolaminérgicos através de uma ação indireta, ou seja, aumentando a liberação do neurotransmissor para a fenda sináptica, bloqueando o processo de recaptação e aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores em virtude da inibição da monoaminoxidase (MAO), enzima principal da metabolização das catecolaminas.

Farmacocinética. A absorção da anfetamina por via oral se faz rapidamente, distribuindo-se principalmente no cérebro, nos rins e pulmões. Atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, ao contrário das catecolaminas, aparecendo, portanto em altas concentrações no cérebro e líquido, o que explica, portanto sua grande atividade sobre o SNC. A biotransformação da anfetamina ocorre predominantemente nos microsomas hepáticos. Parte substancial é eliminada, no homem, pela urina, sob forma inalterada, estimando-se que 30 a 40% de uma dose

de anfetamina sejam excretadas na urina em 48 horas sob condições normais de pH (pH urinário flutuante).

Efeitos adversos e tóxicos. Os efeitos adversos e tóxicos se relacionam principalmente às ações centrais e sobre o sistema cardiovascular da anfetamina. Existem relatos de reações idiossincráticas graves como: hipertensão arterial, perda da consciência e convulsões, além da possibilidade de o fármaco desenvolver dependência com uso repetitivo.

A psicose anfetamínica é uma das reações mais importantes da anfetamina, que é descrita em indivíduos que utilizam cronicamente o fármaco. Está demonstrado que sujeitos sadios podem desenvolver um quadro psicótico semelhante ao da esquizofrenia paranoide, após o uso repetido de anfetamina.

O quadro clínico da psicose anfetamínica inclui sintomas de grandiosidade, depressão grave, altos níveis de ansiedade e ocorrência de ilusões e alucinações. Os sintomas da psicose anfetamínica normalmente desaparecem após a retirada do fármaco, contudo indivíduos dependentes de anfetamina podem permanecer hipersensíveis aos efeitos do fármaco, mesmo depois de longos períodos de abstinência

Usos terapêuticos. A anfetamina e seus derivados são usados restritamente na clínica. Suas principais indicações são decorrentes das ações centrais dos fármacos. Age melhorando o comportamento hiperativo de crianças acometidas de distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (DHDA). O derivado mais utilizado é o **metilfenidato** e seu d-enantiômero, dextetilfenidato. A síndrome da hiperatividade é controlada pelo aumento da capacidade de concentração, pela redução dos impulsos agressivos e melhoria da percepção auditiva e visual dessas crianças.

No tratamento da narcolepsia, o metilfenidato tem capacidade de reduzir as crises de narcolepsia pelas suas ações estimulantes. Mais recentemente, o modafinil representa a primeira linha de novos fármacos no tratamento da narcolepsia.

A anfetamina foi o primeiro fármaco a ser utilizado na redução da ingestão de alimentos de pacientes obesos. Entretanto, essa substância possui efeitos adversos e tóxicos como estimulação central e alterações cardiovasculares que limitam o seu uso terapêutico. Assim, vários compostos (dietilpropiona, femproporex) com propriedades anoréticas foram introduzidos no tratamento auxiliar da obesidade apresentando a estrutura da anfetamina (fenetilamina), com exceção do mazindol, que é um derivado imidazoisindólico. Contudo, a eficácia clínica é contestada em vários países e o uso abusivo é rotineiro em nosso meio.

Potencial de abuso e dependência

Os principais derivados da anfetamina são substâncias consideradas ilícitas: (metanfetamina) e lícitas (metilfenidato, dietilpropiona e femproporex). A metanfetamina, a mais potente, é de mais fácil aquisição no mercado ilícito e, por essa razão, a mais usada por via intravenosa ou inalatória. Recentemente, foi observado aumento significativo no consumo de metilfenidato devido à exacerbação de casos diagnosticados como síndrome da hiperatividade e pelo uso abusivo em usuários que desejam melhorar o desempenho em atividade profissional e recreativa (rave).

Os anorexígenos anfetamínicos (dietilpropiona e femproporex) são conhecidos popularmente

como “*rebites*” entre os motoristas que os utilizam para permanecer em alerta durante o trabalho noturno nas estradas. Há relatos de esportistas que utilizam abusivamente o femproporex para aumentar a performance (doping).

A prevalência anual de uso no mundo de anfetamínicos atingiu 0,5 % da população (25 milhões de pessoas) no período compreendido entre 2004 a 2005. No Brasil, o uso na vida dessas substâncias atinge 1,5% da população (CEBRID, 2008), sendo o terceiro país no consumo mundial de anfetamínicos (UNODC, 2008).

A tolerância instala-se lenta e progressivamente. As doses elevam-se, de acordo com o tempo de uso, de 50 para até 400 mg/dia, via intravenosa. A anorexia aumenta a produção de corpos cetônicos, induzindo acentuado teor ácido na urina e aumentando a excreção dos anfetamínicos, o que em parte explica a tolerância.

Com o uso prolongado, a sensibilização pode ser responsável pela instalação da psicose anfetamínica. Ela se caracteriza por ideias vivas de perseguição, alucinações visuais, auditivas e táteis, comportamento compulsivo, midríase, hipertensão arterial e delírios semelhantes à esquizofrenia paranoica.

Síndrome de Abstinência. Os sinais e sintomas da abstinência pela interrupção abrupta incluem: letargia, depressão, insônia, inquietação e fome exagerada.

É comum o dependente reinstalar o uso dos anfetamínicos a fim de obter novamente os efeitos iniciais desejáveis ou então recorrer aos opioides e sedativos para amenizar a abstinência anfetamínica.

Tratamento. O tratamento da abstinência dos anfetamínicos não é intensivo. Inicialmente, podem-se suspender totalmente os anfetamínicos e, no período de desintoxicação, administram-se ansiolíticos ou sedativos, diminuindo assim estados de ansiedade. Nos casos de depressão intensa, utilizam-se antidepressivos tricíclicos em doses controladas e gradualmente menores. Paralelamente, trata-se da hipertensão arterial, corrige-se o equilíbrio hidroeletrolítico, mantêm-se dietas hipercalóricas e hiperproteicas e desenvolve-se a psicoterapia. A semelhança da dependência à cocaína, tudo indica que a dependência anfetamínica persiste, mesmo após o desaparecimento de sinais e sintomas da abstinência, uma vez que a recaída ao uso abusivo é frequente.

CAFEÍNA

A cafeína existe em estado natural numa série de plantas que dão origem ao café, chá, cacau, mate, cola e guaraná. O café é a semente derivada da *Coffea arabica* ou cafete que se cultiva em alguns países da América (Brasil, Colômbia), Arábia e Indonésia.

O chá é derivado da *Camellia (Thea sinensis)*, que se cultiva na China, Japão, Ceilão e na Argentina. O cacau é a semente descascada e fermentada da *Theobroma cacao*, que se cultiva na América Central e no Brasil. O mate originado do *Ilex paraguayensis* é cultivado nas zonas centrais da América do Sul. A coca é a semente descascada da Cola nitida que cresce na África tropical. O guaraná é uma pasta preparada com as sementes de *Paullinia cupana*, que se cultiva na Venezuela e no Brasil.

A cafeína também é amplamente utilizada em alguns medicamentos em associação com analgésicos e anti-inflamatórios. Devido a esta diversidade de produtos que contém cafeína, é seguramente, a substância psicoativa mais popular no mundo.

Dados da “Food and Agriculture Organization of the United Nations” (FAO) estimam que o consumo de cafeína na Brasil esteja em torno de 40 mg/pessoa/dia. A quantidade de cafeína em uma xícara (150 mL) de café varia de 40 a 180 mg de cafeína, enquanto a quantidade dessa substância numa lata de refrigerante do tipo “cola” está em torno de 26-58 mg.

Efeitos comportamentais. A cafeína age primariamente sobre o córtex, a seguir sobre o bulbo e finalmente sobre a medula espinhal. No córtex, a ação se manifesta especialmente sobre as funções psíquicas, no sentido de aclarar as ideias, melhorar a fadiga e o estado de vigília. Estimulam os centros bulbares, principalmente quando estão deprimidos (centros respiratórios, vasomotores e vagal). Na medula provocam excitabilidade reflexa em doses altas, capazes de ocasionar o aparecimento de convulsões clônicas.

A cafeína em dosagens terapêuticas de 150 a 200 mg estimula as funções psíquicas, não ocorrendo depressão após esta atuação.

O esforço intelectual se faz mais fácil, o mesmo ocorrendo com a associação de ideias e atenção. As provas psicológicas demonstram que os tempos de reação se reduzem, a escrita e as operações matemáticas se tornam mais velozes.

Efeitos Fisiológicos. A cafeína exerce estimulação direta sobre o miocárdio, provocando aumento no rendimento cardíaco, na força de contração e frequência. No entanto, por sua ação sobre o nervo vagal, tende a produzir diminuição da frequência cardíaca.

Na circulação cerebral, desde há muito tempo, acreditava-se que as xantinas aumentavam a circulação cerebral por vasodilatação nesse território, mas estudos mais recentes demonstram que a cafeína provoca diminuição do caudal sanguíneo cerebral pelo aumento da resistência cerebrovascular (vasoconstrição), tanto em pessoas normais como em hipertensos. Nesse caso, o efeito das xantinas traz como consequência o alívio da cefaleia pela diminuição da distensão da artéria cerebral. Possuem ligeira ação diurética, principalmente por diminuir a reabsorção tubular do cloreto e do sódio.

A contração muscular estriada é fortalecida pela ação das xantinas, traduzida pelo aumento da capacidade para o trabalho muscular. Esta ação está intimamente relacionada com o aumento do metabolismo celular provocado pelas xantinas que intensificam a glicogenólise.

As xantinas aumentam a secreção gástrica tanto do ácido clorídrico como a da pepsina. Todas as xantinas são irritantes para a mucosa gástrica, podendo produzir náusea e vômito, o que limita as doses quando administradas por via oral.

Potencial de abuso e dependência

É admitido o rápido desenvolvimento de tolerância à cafeína manifestada pela ausência de efeitos da excitação no indivíduo que ingere café habitualmente. Enquanto que a fraca síndrome de abstinência representada principalmente por sonolência transitória, cefaleia, ansiedade e fadiga são manifestadas pela retirada brusca do composto, como observado por mudanças de hábito nos fins de semana, quando o café é pouco consumido. Apesar da síndrome de abstinência, poucos usuários de cafeína perdem o controle de ingestão ou tem dificuldades em reduzir ou parar o uso de cafeína quando desejada.

Razão disso, a cafeína não é listada na categoria de estimulantes que desenvolvem dependência, segundo (DSM-IV).

Embora existam controvérsias quanto ao potencial de dependência da cafeína existem evidências de que a sua utilização pode aumentar o uso de outras substâncias de abuso. Por exemplo, foi demonstrada associação positiva entre a utilização de cafeína, tabaco e álcool. O uso de cafeína parece influenciar também o padrão de consumo de cocaína e anfetamina, podendo aumentar a vulnerabilidade ao abuso destes psicoestimulantes.

BIBLIOGRAFIA

- ARNAUD, M.J. The pharmacology of caffeine. **Prog. Drug. Res.**, v.14, p.67-74, 1987.
- CREESE, L. **Stimulants: neurochemical, behavioural and clinical perspective**. New York: Raven Press, 1983.
- DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. (Eds.) **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: Clube de Autores, 2010.
- GIROS, B.; JABER, M.; JONES, S.R.; WIGTHTMAN, R.M.; CARON, M.G. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. **Nature**, v.379, p.606-612, 1996.
- HIGGINS, S.T.; KATZ, J.L. **Cocaine abuse: behavior, pharmacology and clinical applications**. San Diego: Academic Press, 1998.
- HYMAN, S. E. Addiction to cocaine and amphetamine. **Neuron**, v.16, p 901-904, 1996.
- NESTLER, E.J.; AGHAJANIAN, G.K. Molecular and cellular basis of addiction. **Science**, v. 278, p.58-62, 1997.
- O'BRIEN, C.P. Drug addiction and drug abuse. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: Pergamon, 2001, p.621-642.
- WISE, R.A. Addiction becomes a brain disease. **Neuron**, v.26, p.27-33, 2000.

Capítulo 30

Etanol. Dependência e Abuso

Roberto DeLucia, Fabio C. Cruz, Marcelo T. Marin, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

O uso de bebidas alcoólicas pelo homem se perde no tempo. A disponibilidade do álcool sempre foi muito grande, na medida em que, sendo o produto da fermentação de açúcares, pode ser facilmente obtido em qualquer região. Este fato é provavelmente parte da explicação da difusão praticamente universal das bebidas alcoólicas.

Congêneres. *Além do álcool, as bebidas alcoólicas contêm uma grande variedade de outras substâncias, entre as quais ácidos, cetonas, fenois, aldeídos, ésteres e outros álcoois, como o isoamílico, metílico e propílico; outras substâncias, como vitaminas e sais minerais, também podem estar presentes. A presença de congêneres varia com o tipo de bebida. Por exemplo, é estimado que a vodca contenha 33 mg/L de congêneres, enquanto que, no uísque, este número se eleva para 500-2.600 mg/L. Os congêneres contribuem para o gosto, o cheiro e a cor das bebidas.*

Embora o alcoolismo e o uso abusivo do álcool sejam problemas de saúde pública em vários países, os seus impactos econômico, médico e social ainda não foram devidamente apreciados. Assim, nos EUA, a perda econômica é da ordem de 170 bilhões de dólares anuais. Em nosso meio, estima-se que 10% da população ativa consomem bebidas alcoólicas em quantidades abusivas. O seu uso indevido está associado a acidentes de trabalho e de trânsito, como também constitui a principal causa de internação hospitalar nos tratamentos da dependência.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ação sobre o SNC. O álcool é um fármaco depressor do sistema nervoso central (SNC), porque

ele produz sedação e sono. No entanto, é conhecido o efeito excitatório do álcool em doses baixas, manifesto através de aumento da loquacidade, hilaridade, expressões afetivas aumentadas e diminuição da autocritica. Uma das hipóteses para explicar este aparente paradoxo a baseia-se na possibilidade de o álcool atuar por supressão da formação reticular ativante, sendo o grau dessa inibição dose-dependente. O córtex ficaria desta forma liberado, em parte, do controle integrativo, função da formação reticular ativante. Sem esse controle, os processos corticais relacionados ao pensamento ocorreriam de forma desorganizada, o que se traduziria através de uma desinibição comportamental. Com a ingestão de doses moderadas, predomina o efeito depressor primário e contínuo sobre SNC, de modo semelhante a outros fármacos como barbitúricos e benzodiazepínicos. Em casos de intoxicação (ver adiante), os indivíduos podem exibir humor incontrolado e explosões emocionais com início abrupto de agressões. Com o incremento das doses, instala-se estado de anestesia geral, que pode caminhar para o coma, ocorrendo a morte por depressão respiratória.

Sono. *A administração aguda de etanol reduz a latência do sono MOR (movimentos oculares rápidos) e aumenta o sono não-MOR. Essas alterações podem ser modificadas com ingestões sucessivas de álcool na hora de deitar, resultando em aumento do período de sono e do efeito rebote na hora de despertar ou na sua retirada. A qualidade de sono é reduzida pela ingestão noturna de etanol em grande parte dos indivíduos. Em alcoolistas, o uso crônico de etanol pode causar fragmentação do sono e despertares frequentes. Em razão desses fatos, é contraindicado o uso do álcool como hipnótico-sedativo, embora seja usado popularmente com essa finalidade.*

Mecanismo de ação central. O etanol promove alterações no balanço que existe entre neurotransmissores excitatório e inibitório do SNC. No passado, foi aventada a possibilidade de que o mecanismo básico de ação do álcool seria inespecífico, ou seja, através de modificação da composição lipídica das membranas celulares. Atualmente, vários sítios putativos de ação do etanol foram identificados, e provavelmente o etanol produz seus efeitos alterando o funcionamento de proteínas que afetam a excitabilidade neuronal, a função de enzimas ligadas às membranas, enzimas e proteínas envolvidas em transdução de sinal, canais iônicos e expressão gênica.

A simplicidade de sua estrutura química permite a interação com vários substratos biológicos.

O receptor GABA representa a mediação primária da neurotransmissão inibitória. O etanol potencializa a transmissão sináptica gabaérgica em várias áreas do SNC. Antagonistas de GABA_A bloqueiam tanto os efeitos estimulantes como os depressores do etanol. A fosforilação exercida particularmente pela proteína-quinase C (PKC) parece desempenhar papel principal na sensibilidade dos receptores GABA_A ao etanol.

Os efeitos excitatórios do glutamato, que são mediados por subtipos de receptores NMDA e cainato, são inibidos pelo etanol, enquanto que os receptores AMPA são bastante resistentes.

O etanol inibe o desenvolvimento da potenciação a longo prazo, uma forma de plasticidade neuronal que pode servir de substrato para a memória.

Outros efeitos do etanol podem ser mediados pelos receptores nicotínicos e 5-HT como também os canais de cálcio controlados por voltagem. Dados de literatura mostram que o aumento do consumo e preferência pelo etanol, assim como a estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico induzida pelo álcool, envolve a ativação de receptores nicotínicos colinérgicos da área ventral do tegmento mesencefálico. Alguns subtipos de receptores serotoninérgicos, como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ e 5-HT₃, participam da regulação de consumo de etanol. Os canais de cálcio tipo-L estão envolvidos nos efeitos estimulantes de etanol sobre a liberação de dopamina.

Efeitos Fisiológicos. Sistema cardiovascular. O etanol em doses moderadas produz vasodilatação cutânea, que torna a pele avermelhada e quente, ocasionando com isso perda de calor. A pressão arterial, o débito cardíaco e a força de contração do miocárdio não se alteram muito após ingestão moderada de etanol. Contudo, o uso crônico de álcool em doses excessivas (acima de 30 g/dia) pode acarretar aumento da incidência de distúrbios cardiovasculares não coronarianos, tais como cardiomiopatias, arritmias cardíacas e derrames hemorrágicos.

Paradoxalmente aos efeitos deletérios potenciais do álcool sobre o sistema cardiovascular, vários estudos epidemiológicos têm mostrado uma correlação negativa entre a ingestão diária de etanol em quantidades pequenas e a incidência de coronariopatia. Esse efeito cardioprotetor do etanol foi sugerido pelo amplo consumo de vinho (20 a 30 g de etanol/dia) entre os franceses, paradoxalmente ao elevado consumo de dietas ricas em colesterol e gorduras insaturadas (queijos e pasta de carne). O mecanismo deste efeito protetor do etanol pode ocorrer em virtude do aumento dos níveis plasmáticos de lipoproteínas de alta densidade (HDL), (as quais estão associadas à redução do risco de infarto do miocárdio), diminuição da agregação plaquetária, aumento da atividade fibrinolítica mediada por células endoteliais (reduzindo o risco de trombose) e redução do dano cardíaco por isquemia-reperusão.

Trato gastrointestinal. O álcool aumenta as secreções salivar e gástrica, por uma ação reflexa produzida pela apreciação do seu paladar ou através de ação irritante sobre as mucosas. A presença de etanol em concentrações de 10% no estômago produz secreção gástrica rica em ácido, mas pobre em pepsina. Em concentrações superiores a 20%, inibe tanto a secreção gástrica ácida como a atividade peptídica. As bebidas alcoólicas fortes de alto teor (> 40%) causam hiperemia congestiva e inflamação da mucosa gástrica.

Fígado. O consumo excessivo de álcool pode causar vários efeitos deletérios no fígado, sendo os mais comuns o acúmulo de gorduras (fígado gorduroso ou esteatose), hepatite (inflamação) e cirrose. Essas disfunções são resultantes dos efeitos tóxicos do álcool e de dietas deficientes.

Estado nutricional. A falta de proteína, vitaminas e de outros nutrientes nas bebidas alcoólicas predispõe os consumidores de grandes quantidades de etanol a deficiências nutricionais. A neuropatia periférica, psicose de Korsakoff e encefalopatia de Wernicke são provavelmente devidas a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a tiamina.

Um dado muito importante é o fato de a oxidação do etanol (ver biotransformação) gerar energia (7,1 cal/g). É comum entre os alcoolistas 40 a 60% das calorias diárias derivarem do álcool. Por outro lado, como as calorias do etanol não estão associadas a proteínas, sais minerais ou vitaminas, elas são chamadas de calorias vazias. Além disso, a própria atuação do etanol ao nível metabólico tem uma ação deletéria direta nos processos nutricionais, interferindo na absorção e no aproveitamento de vitaminas (A, B e D) e de minerais como o cálcio que

pode estar implicado na osteoporese.

Outros efeitos. Na esfera sexual, acredita-se que o álcool aumenta as atividades sexuais, entretanto o efeito oposto é mais frequentemente observado. O álcool e outras substâncias de abuso têm efeito inicial desinibidor que pode aumentar a libido. Contudo, o uso crônico de álcool prejudica o desempenho das atividades sexuais. Nos homens, a impotência está presente tanto no uso agudo como crônico de etanol. Alterações da função sexual nas mulheres não são suficientemente claras. Existem relatos de diminuição da libido e de anormalidades no ciclo menstrual. O etanol produz diurese pela inibição da secreção do hormônio antidiurético (HAD).

O uso crônico de etanol está associado a vários tipos de anemias, como microcítica, macrocítica, normocromocítica e sideroblástica. Outros efeitos hematólogicos do etanol incluem trombocitopenia e leucopenia. Em alguns pacientes com hepatopatias decorrentes do uso de álcool, a supressão da migração de leucócitos em áreas inflamadas pode ser responsável em parte pela baixa resistência dos alcoolistas para alguns tipos de infecção (tuberculose, listeriose e pneumonia causada por *Klebsiella*).

FARMACOCINÉTICA

Absorção. O álcool é absorvido pelos pulmões e ao nível do tubo digestório. A absorção através da pele também pode ocorrer. Quando ingerido, cerca de 20% é absorvido pelo estômago e 80% pelo intestino delgado e cólon. A concentração plasmática máxima é atingida entre 30 e 90 minutos após a ingestão. Ao nível de estômago, as bebidas concentradas tendem a ser absorvidas mais rapidamente. A absorção do álcool pelo intestino se processa rapidamente, sendo que os fatores que interferem na motilidade ou circulação intestinal podem também fazê-lo na velocidade de absorção.

Distribuição. O álcool se difunde pelo corpo proporcionalmente ao conteúdo de água dos vários tecidos ou líquidos, concentrando-se em ordem decrescente no sangue e no cérebro, rins, pulmões, coração, intestinos, músculos esqueléticos e fígado, com concentrações muito baixas em tecido adiposo e ósseo. O fato de o tecido adiposo concentrar pequena quantidade de etanol faz com que pessoas mais magras tenham, comparadas a pessoas obesas, uma concentração de álcool no sangue (alcoolemia) maior após a ingestão de uma mesma quantidade de etanol. Levando-se em conta que, com o avanço da idade, diminui a proporção de água no organismo, o mesmo raciocínio se aplica, ou seja, pessoas idosas teriam uma alcoolemia maior após a ingestão de uma mesma quantidade de álcool ingerida por jovens. O álcool se difunde através da barreira placentária, assim tem livre acesso à circulação fetal.

Biotransformação e excreção. Cerca de 90 a 98% do álcool absorvido é oxidado no fígado, sendo apenas 5-10% excretados. Um fato importante no metabolismo do etanol é que ele se processa numa velocidade constante. Esse fenômeno é explicado com base no fato de que o processo de degradação do álcool etílico requer o fator NAD. A redução temporária da disponibilidade do NAD é aparentemente o passo limitante da velocidade com que o álcool pode ser metabolizado. Um outro fator importante a ser considerado é o polifarmaco genético das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH), responsáveis pela biotransformação do etanol. Este fato poderia explicar, em parte, as variações na taxa de biotransformação do etanol observadas em diferentes indivíduos.

Foi verificada uma variação genética, em indivíduos asiáticos, na atividade das enzimas ADH e/ou ALDH, o que resulta em altos níveis de acetaldeído e causa uma reação de rubor, associado à eritema, da face, pescoço e tronco, além de náusea, após consumo de álcool. Isso se deve ao fato de alguns asiáticos apresentarem uma forma da ALDH₂ menos ativa e/ou uma forma mais ativa da ADH, resultando em acúmulo de acetaldeído.

A primeira etapa para a biotransformação do etanol é a conversão, pela ação da enzima álcool desidrogenase (gástrica e hepática), a acetaldeído. Nesta etapa, a álcool desidrogenase utiliza NAD como aceptor de hidrogênio e tem papel predominante na oxidação do etanol no fígado. O metabolismo gástrico do etanol pelo álcool desidrogenase é menor em mulheres do que em homens, o que explica, em parte, o fato de as mulheres serem mais susceptíveis ao etanol do que os homens.

O etanol pode ser metabolizado em acetaldeído por oxidases do sistema citocromo P450 microsômico que utiliza NADPH. Cerca de 10% (no máximo) de etanol é oxidado pelo sistema citocromo P450 em humanos. Entretanto, pode ocorrer uma maior contribuição em indivíduos que consomem álcool regularmente.

A catalase é responsável por 10% da biotransformação do etanol. No interior de peroxissoma, o etanol é oxidado com formação de aldeído, sendo o consumo de peróxido de hidrogênio pelo hepatócito a etapa limitante da atividade da catalase.

O acetaldeído formado nas três vias de biotransformação do etanol é uma substância, altamente tóxica, é rapidamente convertida pela enzima aldeído desidrogenase a acetato. Este, por sua vez, é convertido em acetil-coenzima A, com desdobramento de trifosfato de adenosina (ATP). A acetil-coenzima A participa do ciclo de Krebs, sendo convertida em CO₂ e H₂O ou é utilizada em reações anabólicas envolvidas na síntese de colesterol, dos ácidos graxos e de outros constituintes dos tecidos.

A eliminação do álcool se dá ou por forma alterada, através de metabolização hepática, ou por excreção de forma inalterada, através dos pulmões, rim, sudoração e salivação.

USOS TERAPÊUTICOS

O uso tópico mais comum do álcool (50 a 70%) é como antisséptico na desinfecção da pele e também pode ser usado como rubefaciente e presente em linimentos. O álcool desidratado pode ser injetado próximo às terminações nervosas ou gânglios simpáticos para alívio da dor prolongada em nevralgia do trigêmeo, carcinoma inoperável e no pós-operatório de amputação dos membros inferiores.

A administração sistêmica do etanol é restrita ao tratamento da intoxicação por metanol e etilenoglicol. O ácido fórmico, um metabólito do metanol, pode provocar cegueira. O tratamento da intoxicação por metanol consiste na administração de etanol, que compete com o metanol na biotransformação pela álcool-desidrogenase, evitando a formação do ácido fórmico. Outros recursos adicionais podem ser utilizados no tratamento como bicarbonato para combater a acidose e a hemodiálise.

Interações medicamentosas

Pode ocorrer um processo sinérgico entre o etanol e vários depressores do SNC.. Por exemplo, é sempre

recomendado que pessoas que estejam usando ansiolíticos se abstenham do uso do álcool.

Por outro lado, existe também a chamada tolerância cruzada entre o etanol e os fármacos depressores do SNC. Isso significa que uma pessoa tolerante ao etanol pode apresentar uma diminuição da resposta a esses fármacos. Parece ser aceito, entre os anesthesiologistas, que o paciente tolerante ao etanol requer doses maiores de anestésicos gerais. Entretanto, isso só ocorre quando o paciente está sóbrio, pois na presença de álcool o efeito é exatamente oposto.

O efeito estimulante do etanol pode ser aumentado pela administração aguda e crônica de estimulantes do SNC (cafeína e cocaína), carbamazepina (antiepilético) e benzidamina (analgésico anti-inflamatório). Essas interações podem causar sensações euforizantes nos alcoolistas, contudo, aumentam o risco de toxicidade.

INTOXICAÇÃO ALCOÓLICA AGUDA

A intoxicação alcoólica aguda ocorre quando doses altas de álcool são ingeridas e caracteriza-se por vários sinais, da excitação até em casos mais sérios, por anestesia e coma (Quadro 30-1).

Existe uma relação entre as concentrações plasmáticas de etanol e os efeitos clínicos observados. Contudo, esses efeitos podem ser bem diferentes em indivíduos com igual alcoolemia.

A concentração de etanol pode ser obtida diretamente pela determinação no sangue ou, mais frequentemente, pode ser estimada pela concentração no ar expirado (equivale a 0,05 % da presente no sangue), técnica utilizada nos bafômetros. No Brasil, dirigir com alcoolemia superior a 0,6 g/L constitui infração pelo Código Brasileiro de Trânsito.

Quadro 30-1. Correlação entre os níveis de alcoolemia e os efeitos observados	
<i>Alcoolemia (mg//100 mL)</i>	<i>Efeitos clínicos</i>
0,05-0,10	Confusão mental Incoordenação motora Distúrbios de fala
0,20-0,30	Respostas a estimulação diminuídas Sono Estupor Incoordenação motora acentuada
Maior do que 0,40	Anestesia Coma Depressão de reflexos Paralisia respiratória

Tratamento. O tratamento da intoxicação alcoólica aguda é baseado em medidas emergenciais a serem tomadas sobre a gravidade da depressão do SNC e respiratória. Os pacientes comatosos com evidente depressão respiratória devem ser intubados e mantidos em ventilação assistida. A remoção de etanol do organismo é feita com lavagem gástrica, evitando-se aspiração pulmonar do fluxo de retorno. A hemodiálise é usada para remover o álcool do sangue em casos graves.

POTENCIAL DE ABUSO E DEPENDÊNCIA

O etanol é citado no livro do Gênesis, na Bíblia, como um líquido extraído do suco da uva fermentado. Os egípcios, gregos e romanos já abusavam do álcool tanto quanto o homem contemporâneo.

O alcoolismo é um quadro complexo, sendo que é difícil definir critérios que distingam o chamado “beber social” da condição patológica.

Os limites poderiam ser colocados apenas na frequência e na quantidade de álcool ingerido. Entretanto, no conceito atual de dependência (DMS-IV), além do fato de se ingerir bebidas alcoólicas frequentemente e em grandes quantidades, o que demarca o limite entre o bebedor social e o dependente é a perda do controle sobre o ato de beber.

Isto é, quando se bebe, costuma-se levar em conta se a ingestão de álcool naquele momento é adequada; se não vai interferir com alguma atividade profissional ou social. Já para o dependente, esta opção, esta capacidade de decisão, fica perdida. Ele vai beber independentemente das eventuais implicações para si e para os outros.

No Brasil, estima-se que 68,7% da população já fizeram uso na vida de álcool, sendo que a porcentagem de dependentes a essa substância é de 11,2%.

Tolerância. O álcool etílico induz tolerância duas formas principais de tolerância: farmacocinética e farmacodinâmica.

A tolerância farmacocinética está relacionada à hipertrofia do retículo endoplasmático liso hepático, com consequente aumento da atividade microssômica, ou seja, seu uso crônico produz indução enzimática (P450E1) e, portanto, aumento da velocidade de biotransformação do próprio álcool e de outros fármacos (tolerância cruzada).

A tolerância farmacodinâmica requer alta alcoemia (300 a 400 mg/dL) está relacionada a neuroplasticidade nas vias GABAérgicas, glutamatérgicas e serotoninérgicas no SNC.

Vale a pena lembrar que, a pesquisadora brasileira **Jandira Masur** e colaboradores na década de 80, mostraram pela primeira vez, que a administração repetida de doses baixas de etanol induzia sensibilização comportamental, fenômeno inverso da tolerância.

Síndrome de abstinência. Os sinais e sintomas da síndrome de abstinência do etanol aparecem

algumas horas após a última dose e têm duração de aproximadamente 72 horas. Náusea, sudorese, cólica intestinal, fraqueza, tremor, hiper-reflexia, distorção da percepção, hipertensão, distúrbios do sono, ansiedade são os sinais e sintomas iniciais.

Após 12 a 48 horas, podem ocorrer crises convulsivas. Pode ocorrer ainda a síndrome do *delirium tremens*; essa situação é mais frequente quando o dependente apresenta outros problemas como, p. ex., alterações eletrolíticas, desnutrição ou infecções.

A síndrome do *delirium tremens* se caracteriza por agitação severa, confusão mental, alucinações visuais, febre, sudorese generalizada, náusea, diarreia, midríase.

A severidade da síndrome de abstinência depende da quantidade ingerida por dia e do tempo de exposição ao etanol.

O desejo intenso pelo etanol é outra característica da síndrome de abstinência. Muitos alcoolistas necessitam ingerir uma dose de etanol pela manhã ou mesmo a noite para restaurar a concentração sanguínea do etanol, que diminuiu durante a noite, e assim evitar o desconforto da abstinência.

Os receptores NMDA estão envolvidos nos processos de plasticidade associados com desenvolvimento de tolerância e sensibilização ao etanol, e na síndrome excitatória resultante da abstinência alcoólica.

Tratamento (desintoxicação). O tratamento do alcoolismo crônico difere do empregado na dependência a hipnóticos barbitúricos, embora os fármacos causem efeitos depressores centrais semelhantes.

Em razão da impossibilidade de se diagnosticar a intensidade da dependência física alcoólica, utilizam-se, em todos os casos, fármacos de substituição que apresentam tolerância e dependência cruzada com o álcool etílico. A terapêutica consiste na retirada do álcool e substituição por doses ajustadas e controladas de benzodiazepínicos de meia-vida curta, como oxazepam, para evitar o *delirium tremens*.

O álcool, quando usado crônica e abusivamente, causa deficiência hidroeletrolítica, hipovitaminose e estados de desnutrição, daí a necessidade de reposição dos nutrientes.

Dissulfiram. O dissulfiram (dissulfeto de tetra-etil-tiuram) é uma substância que interfere com a biotransformação do etanol. A sequência metabólica normal do etanol é a sua conversão hepática em aldeído acético, passando a acetato por ação da enzima aldeído desidrogenase. O dissulfiram inibe essa enzima, o que acarreta grande aumento nos níveis de aldeído acético no organismo.

As reações que ocorrem quando o etanol é ingerido na presença de dissulfiram têm sido classicamente atribuídas à elevada concentração de aldeído acético; consistem de rubor facial intenso, palpitações, queda da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, tonturas e vômitos. A intensidade da reação vai depender, além da sensibilidade individual, das doses de dissulfiram e de etanol ingeridas.

O pressuposto subjacente ao uso do dissulfiram é o de que o dependente, sabendo que ao ingerir bebidas alcoólicas apresentará uma reação extremamente desagradável, irá abster-se das mesmas.

Desde a sua introdução no tratamento do alcoolismo, os autores preconizam que o uso do dissulfiram seja acompanhado necessariamente das explicações que permitam ao dependente pleno conhecimento das reações adversas.

Antagonistas de receptor opioides μ . A **naltrexona** é antagonista seletivo de receptores opioides μ , utilizada como coadjuvante das intervenções psicossociais no tratamento ambulatorial do alcoolismo. Estudos clínicos mostram que a naltrexona é capaz de reduzir algumas das propriedades reforçadoras do álcool, diminuindo o desejo pelo fármaco (fissura).

A naltrexona funciona melhor quando é associada a terapia comportamental cognitiva. O fármaco é contraindicado em pacientes com hepatopatias.

Acamprosato. O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) tem sido prescrito em alguns países para a síndrome de dependência de álcool.

O fármaco tem sido considerado um coagonista parcial dos receptores glutamatérgicos NMDA, assim ele pode inibir a atividade excitatória glutamatérgica, especialmente quando há hiperatividade destes receptores.

A monitorização dos níveis de cálcio sérico é recomendada em casos de intoxicação por esse fármaco.

Outros fármacos. O **ondansetron** é um antagonista de receptor 5-HT₃ está sendo recomendado para casos de dependência precoce ao álcool. Principalmente em pacientes com significativa história familiar.

O **topiramato** é um antagonista do receptor glutamatérgico AMPA (ver Capítulo 27). Parece atuar reduzindo o reforço positivo relacionado ao consumo de etanol

Efeitos Tóxicos. Teratogênicos. A pergunta sobre se o álcool ingerido durante a gravidez é prejudicial para o feto é muito antiga.

Em 1973 foi descrito, em filhos de mães alcoolistas, um quadro que foi denominado pelos autores de “Fetal Alcohol Syndrome” (Síndrome Fetal pelo Alcool).

Esse quadro caracteriza-se por uma tríade: (a) deficiência no crescimento pré e pós-natal (baixo peso e estatura); (b) anormalidades craniofaciais (entre as quais, diminuição do perímetro cefálico, pequena fissura palpebral, lábio superior fino) e (c) retardo mental.

Nestes últimos anos este problema tem merecido a atenção de inúmeros pesquisadores, sendo avaliado que cerca de 5% dos filhos de mães caracteristicamente dependentes apresentam a síndrome na sua totalidade, enquanto que cerca de 30% apresentam apenas parte da síndrome.

Doenças associadas. Há associação entre uso prolongado e excessivo de bebidas alcoólicas e disfunções orgânicas em vários níveis, entre os quais gastrointestinal, hematológico, neurológico, metabólico e cardiovascular, como já foi comentado anteriormente (Quadro 30-2).

Em geral essas disfunções se correlacionam com a ingestão média diária entre 30 e 50 g de

etanol por vários anos. Uma das maiores dificuldades em se estabelecer o efeito tóxico intrínseco do álcool está em que o consumo excessivo de bebidas alcoólicas geralmente é acompanhado por problemas nutricionais que poderiam ter um efeito *per se* nas disfunções observadas.

Quadro 30-2. Complicações mais comuns do uso crônico do álcool	
Cardiovasculares	Arritmias
Cardiomiopatia	Derrame hemorrágico
Gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite
	Hepatite
	Cirroze
	Diarreia crônica
Hematológicas	Anemias
Neurológicas e psiquiátricas	Neuropatia periférica
	Síndrome de Wernicke
	Síndrome de Korsakov
	Demência alcoólica
	Alucinoze alcoólica

BIBLIOGRAFIA

- CHANDLER, L.J.; HARRIS, R.A.; CREWS, F.T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.19, p.491-495, 1998.
- DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: AgBook, 2010.
- FELMING, M.; MIHIC, S.J.; HARRIS, R.A. Ethanol. In: BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of Therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.429-445.
- LIEBER, C.S. Hepatic and other disorders of alcoholism: from pathogenesis to treatment. **J. Stud. Alcohol**, v.59, p.9-25, 1998.
- LITTLE, H.J. Mechanism that may underlie the behavioral effects of ethanol. **Prog. Neurobiol.**, v.36, p.171-194, 1991.
- KLATSKY, A.L. Alcohol coronary disease and hypertension. **Annu. Rev. Med.**, v.47, p.149-160, 1996.
- MIHIC, S.J. Acute effects of ethanol on GABA A and glycine receptor function. **Neurochem. Int.**, v.35, p.115-123, 1999.
- RUBIN, R. Effect of ethanol on platelet function. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, v.23, p.1114-1118, 1999.

Capítulo 31

Tabagismo, Canabinoides, Inalantes e Alucinógenos

Roberto DeLucia, Fabio C. Cruz, Marcelo T. Marin, Cleopatra S. Planeta

TABAGISMO

O tabaco é as folhas secas da planta cultivada (*Nicotiana tabacum*) da família da *Solanaceae*, nativa da América do Norte. A espécie primitiva da América do Sul, não era muito agradável de fumar, logo foi substituída pela *Nicotiana tabacum*, de aroma delicado, que chegou inclusive ao Brasil, provavelmente pela migração de tribos tupis-guaranis (Instituto Nacional do Câncer, 2005).

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável em todo o mundo. A OMS estima que um terço da população mundial adulta, isto é, um bilhão e trezentos milhões de pessoas sejam fumantes. O Brasil possui cerca de 30 milhões de fumantes, a maioria dos fumantes tem entre 20 e 49 anos de idade, sendo aproximadamente 11 milhões de mulheres e 16 milhões de homens (Instituto Nacional do Câncer, 2003). Embora, o uso predominante ocorra entre os homens, a prevalência tem aumentado consideravelmente entre as mulheres nos últimos anos.

Mais recentemente, os riscos dos fumantes passivos estão sendo levados em conta em vários países do mundo. Em nosso meio, foi promulgada a lei (13.541) que adota medidas eficazes de proteção contra a exposição à fumaça do tabaco em locais fechados.

Composição química. Na fumaça do cigarro são encontradas mais de 4000 substâncias químicas, muito das quais podem contribuir potencialmente para o desenvolvimento da dependência ao tabaco. O estudo da nicotina como a principal substância responsável pelo tabagismo, reveste-se de especial interesse, em vista de encontrar-se na fumaça de preparações de tabaco, como cigarro, charuto e cachimbo, utilizados por extensa faixa da população mundial com riscos consideráveis para a saúde sendo, portanto de interesse médico social.

A composição química da fumaça depende de vários fatores como, p. ex., qualidade do tabaco, maneira de

fumar, temperatura, comprimento da coluna do tabaco. Entretanto, de modo geral, a fumaça pode ser caracterizada por duas fases: a particulada e a gasosa.

Existem evidências de que as doenças causadas pelo uso crônico do tabaco podem ser atribuídas às substâncias químicas isoladas do tabaco e do condensado do cigarro. Segundo Rosemberg (1983), essas substâncias podem ser classificadas em cinco grupos essenciais:

Agentes tóxicos. O monóxido de carbono interfere no transporte de oxigênio e dióxido de carbono aos tecidos pela formação de carboxi-hemoglobina. O limite estabelecido é de 50 ppm de monóxido de carbono que corresponde a produção 5% de carboxi-hemoglobina. Em fumantes regulares (20 cigarros/dia), os níveis de carboxi-hemoglobina são de 8% (média), podendo resultar em efeitos nocivos sobre o sistema nervoso central e circulatório, sobretudo o miocárdio. Outras substâncias podem ser incluídas como ácido cianídrico, amônia e outros alcalóides do tabaco (lobelina).

Agentes cancerígenos e tumorais. Inúmeras substâncias isoladas do tabaco apresentam potencial cancerígeno, destacando-se as nitrosaminas, a N'-nitrosonornicotina e o polônio 210. Outras substâncias isoladas, que têm propriedades cocancerígenas em graus variáveis, são: fluoranteno, formaldeído e pireno. Atribuem-se ainda efeitos de iniciação tumoral aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (benzopireno), benzoantraceno e dibenzacridina.

Agentes irritantes ou tóxicos ciliares. Os mais importantes são a acroleína, o formaldeído, o ácido cianídrico, os fenóis e os cresóis. Essas substâncias são responsáveis pelas reações irritantes e inflamatórias do trato respiratório.

Aditivos. São substâncias empregadas no tabaco, desde o cultivo até a manufatura, podendo produzir precursores irritantes e com ação cancerígena.

Como exemplo, temos os nitratos fertilizantes, os inseticidas (DDT), fungicidas (ditiocarbamatos) e o mentol. Chamam a atenção, os aditivos que podem promover iniciação ou dependência ao ato de fumar, como é o caso do **ácido levulínico**.

Efeitos comportamentais. A nicotina atua no SNC através de uma ação dual, provocando sedação ('tranquilização') e estimulação discreta que produz analgesia, porém em doses tóxicas sobrevém estimulação intensa, com tremores e convulsões (ver adiante, intoxicação).

Em humanos, a nicotina produz efeito reforçador positivo, incluindo euforia, diminuição da ansiedade e do estresse e redução do apetite. Em fumante regular, a nicotina causa um padrão de alerta no EEG (atividade rápida de baixa voltagem) e aumento no tremor das mãos e ao mesmo tempo há diminuição do tônus em alguns músculos esqueléticos.

A nicotina causa diminuição do apetite por alimentos de sabor doce e aumenta o gasto calórico. A redução do ganho de peso corpóreo é observada em fumantes que pesam em média 2 a 5 kg menos que os não fumantes. Esse fato está associado a motivação de continuar fumando em mulheres e as maiores taxas de recaída.

Em fumantes, está bem documentado que a nicotina facilita a atenção e memória, entretanto, ocorre também melhora do desempenho cognitivo em não fumantes.

Farmacocinética. A nicotina é bem absorvida pelas vias respiratórias, pela mucosa bucal e pele e pouco absorvida pelo estômago, haja vista tratar-se de substância básica, com $pK_a = 8,5$.

A nicotina pode ser administrada na forma de goma, adesivo transdérmico e spray nasal ou mais recentemente como cigarro eletrônico. A nicotina é rapidamente absorvida pelo trato respiratório, pela mucosa oral e pele. Em média um cigarro contém de 6 a 11 mg de nicotina, o que fornece de 1 a 3 mg para o fumante.

Quando inalada a nicotina é rapidamente absorvida pela via pulmonar e atinge o SNC alguns segundos por meio da circulação arterial. Aproximadamente 80 a 90% da nicotina é biotransformada principalmente no fígado, sendo que a cotinina é o principal metabólito, sendo que a nicotina-1'-N-óxido e a 3-hidroxicotinina são produtos encontrados em menores quantidades. A nicotina e seus metabólitos são rapidamente excretados pelos rins, sendo que a velocidade da excreção da nicotina depende do pH da urina.

Potencial de abuso e dependência

O início do ato de fumar de tabaco é típico da adolescência e com elevada probabilidade de continuar na fase adulta dos fumantes. Neste sentido, o uso de cigarros por indivíduos jovens poderia estar relacionado à facilidade de consumo posterior de outras substâncias de abuso, o denominado modelo da “porta de entrada”, cujos os fundamentos e questionamentos são discutíveis.

Há evidências de que os indivíduos inicialmente fumam para experimentar os efeitos psicoativos e que cerca de 90% dos fumantes tornam-se dependentes do tabaco na adolescência entre os 5 e 19 anos, sendo estimado 2,4 milhões de fumantes nessa faixa etária (CEBRID, 1997). Ademais, evidências mostram que adolescentes humanos podem ser mais sensíveis a alguns efeitos da nicotina.

A severidade da dependência de tabaco é evidenciada por estimativas que revelam que, nos EUA, 80% dos fumantes regulares manifestam o desejo de parar de fumar, desses apenas 35% tentam de fato e menos de 5% são bem sucedidos e abandonam o tabaco sem ajuda especializada.

Devido facilidade de obtenção de tabaco, a maioria de adolescentes tem riscos de saúde associado com o ato de fumar. Uma vez estabelecido o padrão de fumante regular é rápida a trajetória para se tornar dependente, permanecendo ao longo da vida do fumante regular por 20 anos em média.

Tolerância. Os fumantes confirmam que a exposição inicial ao tabaco pode produzir mal-estar, náusea, vômito, cefaleia e disforia. A tolerância se desenvolve rapidamente para esses efeitos aversivos iniciais e facilita o desenvolvimento do padrão de uso compulsivo. Existem evidências de que os efeitos subjetivos da nicotina também desenvolvem tolerância. Os estudos farmacológicos clássicos utilizando a nicotina mostram que ocorrem tanto tolerância metabólica como farmacodinâmica.

Síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência devida à cessação ou redução do uso de tabaco apresenta variações interindividuais quanto à duração e intensidade dos sinais e sintomas. Os sinais e sintomas somáticos e motivacionais da síndrome incluem: desejo de fumar, irritabilidade,

impaciência, ansiedade, frustração, disforia, dificuldade de concentração, cefaleia, sonolência, aumento do apetite, acarretando ganho de peso, distúrbios gastrintestinais e bradicardia.

O desejo de fumar e outros sintomas descritos acima começam 6-12 horas após o último cigarro, e atingem um pico entre 1 a 3 dias e, retornado ao normal dentro de 7 – 30 dias, após a cessação de fumar. Entretanto, pode ser evocado por estímulos específicos ambientais que foram previamente associados ao modo de fumar, como, p. ex., após as refeições ou ingestão de café ou bebidas alcoólicas.

Os sintomas da retirada de nicotina (síndrome abstinência protraída) incluem um contínuo desejo intenso (fissura) que pode durar mais de 6 meses. Apesar de muitos fumantes serem inicialmente bem sucedidos nas tentativas de não fumar, as taxas de recaídas ao longo prazo são altas e apenas 10-20% dos fumantes permanecem abstinentes após um ano.

Tratamento. No tratamento farmacológico do tabagismo é preconizada atualmente, a terapia de reposição de nicotina. Os sinais e sintomas da síndrome de abstinência do tabaco podem ser aliviados pela administração de nicotina contida em goma de mascar ou fita adesiva. Além disso, pode ser utilizado medicamento como a bupropiona (antidepressivo), nortriptilina (antidepressivo) e vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico).

Cabe assinalar que a avaliação criteriosa de comorbidades psiquiátricas, como por exemplo, a depressão, é importante para efetividade do tratamento adotado. Ademais, intervenções não farmacológicas complementam os tratamentos.

CANABINOIDES

A cânabis é a designação comum às plantas do gênero *Cannabis*, da família das canabiáceas, mais conhecida como cânhamo ou maconha que crescem em zonas temperadas e tropicais do mundo. No Brasil, a maconha chegou junto com os escravos africanos, que a denominavam de *makaña* quando usada para fins euforizantes, sendo também conhecida como diamba, fumo-de-angola e liamba.

Composição química. A planta (*Cannabis sativa*) tem numerosos princípios ativos, sendo o total de aproximadamente 500 constituintes isolados. A cânabis possui 66 tipos de canabinoides. O Δ^9 -THC, (-) é o principal representante. Os principais produtos obtidos da cânabis, que contém Δ^9 -THC são haxixe (2 a 3,5%), cânabis líquida (11 a 21%), sinsemilla (3,5 a 4,5 %) e skunk (supermaconha, 10 a 15%).

Em comparação ao tabaco, a fumaça do cigarro de cânabis pode ser caracterizada por duas fases: a particulada e a gasosa. Recentemente, foi observado variações nos teores de Δ^9 -THC em diferentes preparações de cânabis.

Atualmente, a cânabis é a substância qualificada como ilícita mais comumente usada em vários países (UNODC, 2008). Estima-se, que cerca de 162 milhões de pessoas usaram maconha no mundo em

2004. No Brasil, estimativa realizada pelo CEBRID através de levantamento domiciliar mostrou que o uso durante a vida de canabinoides foi 6,9% da população (entre 12 e 65 anos). O uso disseminado da maconha entre estudantes de 1º e 2º graus do ensino fundamental cresceu ao longo da última década. Essa tendência de aumento da prevalência do uso de cânabis está ocorrendo em vários países do mundo nos últimos anos.

Efeitos comportamentais. Estudos naturalísticos e laboratoriais mostram que a cânabis tem efeito reforçador em humano. Os efeitos comportamentais da cânabis dependem da dose, do indivíduo, de experiências anteriores, das pessoas que formam o grupo e seus comportamentos, da expectativa e dos objetivos da reunião. O usuário isolado permanece apático, sonolento e introspectivo. Em grupos, os primeiros sintomas constam de sensações de bem-estar, euforia, hilaridade, loquacidade e estados oníricos. Após cerca de 30 minutos da administração, há diminuição do estado de alerta, alteração da consciência, perda de memória, capacidade mental diminuída, apatia, dificuldade de concentração, perda da percepção do tempo, e consequente desorientação entre passado, presente e futuro e prejuízo da coordenação motora. A incoordenação motora pode persistir durante horas, podendo prejudicar atividades como dirigir automóvel e, no local de trabalho, de operar máquinas perigosas.

Os efeitos psicodislépticos estão associados com a intoxicação da cânabis. Altas doses causam alucinações visuais e auditivas e cinestesia.

Entre os efeitos fisiológicos da maconha incluem náusea, sialosquese, diminuição da força muscular, taquicardia, hipotermia, vermelhidão do globo ocular, aumento do apetite e da gustação.

Farmacocinética. A cânabis é bem absorvida pelas vias respiratórias com biodisponibilidade de 10 a 35%, dependendo do fumante. Por via oral, a cânabis é pouco absorvida com biodisponibilidade de 6 a 7%. Após inalação, Δ^9 -THC é rapidamente absorvido pela via pulmonar e atinge circulação sanguínea em alguns segundos, com nível máximo de concentração plasmática entre 3-10 minutos, após o ato de fumar. Devido a sua alta lipofilicidade, o Δ^9 -THC se distribui rapidamente por tecidos e órgãos mais vascularizados. Em humanos, o Δ^9 -THC é metabolizado no fígado, por enzimas do sistema P450, sofrendo hidroxilação (11-OH- THC) e oxidação (THC-COOH) e por último, conjugação com ácido glicurônico. O Δ^9 -THC é excretado como metabólitos ácidos na urina e fezes, podendo ser detectados durante 27 dias (média) em usuários crônicos.

Usos terapêuticos. Entre os usos terapêuticos da cânabis bem aceitos incluem-se o efeito antiemético e a estimulação do apetite em adéticos e na quimioterapia antineoplásica (caquexia). Ademais, a cânabis apresenta outros usos terapêuticos de menor grau de comprovação como os tratamentos de redução da pressão intraocular do glaucoma, dor neurogênica e neuropática, esclerose múltipla e distúrbios de movimento.

Potencial de abuso e dependência

Há ainda uma controvérsia a respeito da existência de uma síndrome de dependência da cânabis, o que provoca grande polêmica na população, principalmente entre os usuários da substância.

As evidências de uma síndrome de dependência de cânabis estão baseadas em estudos com os

critérios DMS-IV. Cabe assinalar que a dependência de cânabís não desenvolve em todo usuário. Ademais, fatores de risco devem ser levados em consideração como o uso na adolescência, personalidade, ambiente familiar, renda baixa e uso prévio de outras substâncias de abuso.

Tolerância. O desenvolvimento de tolerância ocorre rapidamente para muitos efeitos da cânabís, tanto em animais como no homem. Em usuários expostos a altas doses e com padrão de uso frequente e prolongado, é comum o desenvolvimento de tolerância. A tolerância é atribuída principalmente ao tipo farmacodinâmico devido a processo de neuroplasticidade. Contudo, o metabolismo pode influenciar o desenvolvimento de tolerância da cânabís.

Síndrome de Abstinência. Em humanos, a síndrome de abstinência da cânabís é descrita em vários estudos. Apesar da aceitação em grande parcela dos profissionais de saúde, a síndrome de abstinência da cânabís é questionável como critério para o diagnóstico da dependência, segundo Associação Psiquiátrica Americana.

Os relatos da síndrome de abstinência de cânabís apresentam variações, segundo os padrões de uso e o perfil dos usuários. Os sintomas de abstinência mais comumente relatados incluem: diminuição do apetite, irritabilidade, ansiedade, nervosismo, agressão, agitação branda, insônia e sono difícil. Os sintomas acima descritos ocorrem em parcela substancial de usuários crônicos com altas doses. Os sintomas menos relatados incluem: humor deprimido, náuseas, dor de estômago, arrepios e sudorese.

O início da síndrome ocorre entre 1 e 3 dias, após o último ato de fumar. O pico dos efeitos da abstinência é atingido entre 2 e 6 dias e muitos sintomas manifestam tardiamente entre 4 e 14 dias.

A presença de efeitos residuais ou mesmo de uma síndrome de abstinência protraída são controversas. Contudo, déficits cognitivos e distúrbios do sono persistem por um período prolongado após a retirada da cânabís.

Tratamento. Os sinais e sintomas da abstinência de cânabís são relativamente leves na maioria dos usuários, sendo assim, confiados quase que exclusivamente as terapias comportamentais. Neste contexto, destacam-se algumas modalidades como a terapia comportamental cognitiva, terapia de aumento motivacional e os grupos de suporte social que têm propiciado redução do uso de cânabís.

Há pouca evidência científica ainda sobre o tratamento farmacológico para a síndrome de dependência de cânabís, devido à escassez de estudos clínicos de avaliação de novos medicamentos. O tratamento medicamentoso para usuários de cânabís continua focalizado principalmente na busca por comorbidades psiquiátricas associadas ao uso desta substância, como por exemplo, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e esquizofrenia ou nos estados de intoxicação aguda por cânabís.

Intoxicação. *As sensações euforizantes produzidas pela administração aguda da cânabís estão associadas com a intoxicação em muitos usuários. Por outro lado, indivíduos ingênuos ou com a presença de comorbidades*

podem experimentar ansiedade e reações de pânico e, mais raramente disforia, reações psicóticas com ideias paranoicas e despersonalização.

INALANTES

Os inalantes são substâncias voláteis à temperatura ambiente e gases, que provocam abruptas alterações no estado mental quando inaladas. Usualmente, os vapores das substâncias são absorvidos por via pulmonar quando administrados por meio de inalação (sniffing). Em razão disso, o termo “inalante”, refere-se à via de administração dessas substâncias. Cabe acrescentar que os vapores de solventes são inspirados pela boca ou nariz de materiais (algodão) embebidos com a substância (huffing) ou quando colocados em saco plástico (bagging).

Atualmente, estima-se que haja mais de 1000 produtos domiciliares e industriais comercializados, contendo substâncias voláteis sujeitas ao abuso. Nessa categoria estão incluídos diferentes produtos (adesivos (colas), aerossóis, agentes de limpeza, solventes, gasolina e combustíveis engarrafados, dentre outros). Entre as diversas substâncias voláteis destacam-se os anestésicos inalatórios (N_2O), nitritos (de amilo) e solventes orgânicos (tolueno).

No Brasil, estimativas realizadas pelo CEBRID através levantamento domiciliar mostrou que os solventes foram consumidos por 5,8% da população (entre 12 a 65 anos). Dentre os produtos mais abusados estão colas, tiner, esmalte e benzina (CEBRID, 2003).

O interesse pelo estudo do potencial de abuso e dependência de inalantes vem aumentando a partir da última década, pois surgiram muitos problemas de saúde pública, principalmente relacionados ao uso abusivo pela população mais jovem e aos trabalhadores expostos aos solventes nas indústrias.

Os padrões de uso de inalantes e as correlações progressivas com o abuso e dependência entre adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos mostram que o uso de inalantes é o padrão mais comum e apenas um subgrupo de adolescentes (0,5%) encontra-se nos critérios de abuso e dependência do DSM-IV.

A demonstração de desenvolvimento de tolerância aos efeitos dos inalantes tem sido muito difícil de observação em modelos animais e humanos. Em humanos, o uso crônico de inalantes em altas doses durante 1 a 2 meses pode instalar a tolerância. A síndrome de abstinência de inalantes é moderada e caracteriza-se por irritabilidade, “fissura”, tremores, náuseas, distúrbios do sono e respiração acelerada. Entretanto, não há relatos de síndrome de abstinência ao óxido nítrico. Casos de abstinência de inalantes são tratados com baclofeno e lamotrigina.

Intoxicação. *A intoxicação aguda de solventes voláteis manifesta-se através de euforia, estados hilariantes, onipotência vertigens e tonturas com ocorrência de alucinações seguidas de náusea, vômito, tosse e fotofobia. O maior perigo do abuso é a instalação de intoxicações graves, como depressão respiratória, arritmias cardíacas e hipotensão arterial, que podem causar morte súbita. Outras complicações incluem insuficiência renal e*

hepática e reações alérgicas. A exposição crônica pode causar danos a vários órgãos. Os efeitos crônicos são mais frequentes são déficits cognitivos, ataxia, paralisia e perda da sensibilidade dos membros inferiores. Medidas de suporte são adotadas para os casos de intoxicação.

ALUCINÓGENOS

Os alucinógenos são substâncias psicoativas cuja característica principal é produzir alterações de sensopercepção. Os alucinógenos distinguem-se de outras categorias de agentes psicoativos pelas propriedades de induzir alterações na percepção, cognição e humor. O uso de alucinógenos não possui características crônicas ou compulsivas. De modo geral, o uso é praticado esporadicamente entre pessoas afins e segue um verdadeiro ritual. A expectativa dos efeitos estimulantes ou depressores, na ocasião da autoadministração pode ser influenciado por os fatores como personalidade, estado psíquico e afetividade.

Conforme a estrutura química, os alucinógenos podem ser divididos em dois grupos: a) fenetilaminas (similar a mescalina) e b) triptaminas (similar a psilocibina).

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e substâncias correlatas são comumente consideradas como ergolinas, apesar de apresentar algumas características das triptaminas.

As propriedades dos alucinógenos mais representativos estão sumarizadas no Quadro 31-1.

LSD. Dentre os inúmeros princípios ativos, obtidos de fontes vegetais ou por síntese química, a LSD25 (dietilamida do ácido lisérgico) é o mais potente e, por essa razão, considerado protótipo. O número 25 representa a data de sua descoberta: 2 de maio.

A dose da LSD25 (0,5-2,0) µg/kg administrada pela via oral, pulmonar ou intravenosa.

Inicialmente há sensações de fraqueza e sonolência; em seguida, instala-se euforia, exaltação, júbilo, acesso de riso e choro e introspecção intensa.

Duas a três horas após a administração ocorrem alucinações visuais constituídas de luzes intensas, flamejantes e móveis do tipo caleidoscópica, e cinestesia; a noção de forma, tamanho e perspectiva de objetos torna-se alterada; sensações de desprendimento, admiração da beleza de coisas triviais, ideias oníricas e perda da noção do tempo levam à plena convicção de que tudo está magicamente sob controle; os sons estão ampliados e são “visíveis”, as cores são “ouvidas”.

Os efeitos alucinógenos induzem quadros de despersonalização com alterações da imagem do próprio corpo, aumento da tensão e ansiedade, confusão, reações psicóticas e paranoicas (ideias de perseguição) e pânico, alterando o comportamento e colocando em risco a própria vida.

Os efeitos fisiológicos mais comuns na vigência de estados psicóticos são midríase, hipertensão, taquicardia, hiper-reflexia, hipertermia, piloereção e crise convulsiva.

A LSD tem elevada afinidade por receptores 5-HT₂ e diferentes afinidades por outros subtipos de receptores da 5-HT. Apesar de boa correlação entre afinidade pelo receptor 5-HT₂ e potência do efeito alucinógeno

em humanos, não se pode atribuir esse efeito a quaisquer subtipos de receptor 5-HTs.

Quadro 31-1. Propriedades de alucinógenos mais representativos				
Agentes	Estrutura química	Fontes	Dose típica/via	Duração deefeitos
Dietilamina do ácido lisérgico (LSD)	Ergolina	Esporão de centeio	100 µg, oral	6-12 h
Mescalina	Feniletilamina	Peyote cacto <i>L. Williamsii</i>	200-500 mg, oral	10-12 h
3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)	Feniletilamina	Sintético	80-150 mg, oral	4-6 h
Harmina	β-Carbolinas	<i>Banisteriopsis caapi</i>	30 mg, oral (200 mL chá)	4-8 h
Dimetiltryptamina (DMT)	Triptaminas	<i>Psycotria viridis</i>	25mg (200mL de chá)	4 -8 h
Psilocibina	Triptaminas	Cogumelos <i>Psilocybe</i>	4- 6 mg, oral	4-6 h

Potencial abuso e dependência. O uso de LSD e alucinógenos correlatos disseminou a partir do fim da década de 1960, inaugurando a era psicodélica com suas repercussões em movimentos artísticos, políticos e sociais. Após duas décadas de declínio, a retomada atual ao uso da LSD se deu como *club drug*. É alvo de estudos sobre o perfil de usuário de múltiplas substâncias de abuso como ecstasy, ácido gama hidroxibutirato (GHB), cetamina, fenciclidina, cocaína e metanfetamina

A LSD, bem como outras substâncias alucinógenas, parecem não preencher os critérios de diagnóstico da dependência, segundo DSM-IV. O padrão de uso abusivo não é contínuo nem compulsivo, embora haja risco de reações psicóticas e distúrbios psicológicos.

A LSD exibe tolerância bem documentada em animais e humanos. Em humanos, o uso esporádico de LSD normalmente não desenvolve tolerância, sendo necessário 4 a 7 dias de administração diária. Há relatos de tolerância cruzada entre a LSD, psilocibina, e mescalina, mas não a anfetamina e cânabis em humanos.

Não há relatos de que a retirada abrupta da LSD causa síndrome de abstinência. Os flashbacks parecem ser precipitados pelo uso de álcool, cânabis e outros tipos de alucinógenos. Contudo, as recorrências dos efeitos da LSD sem a sua administração oral são denominadas de flashbacks, consideradas como distúrbio de percepção persistente, segundo DMS-IV. Esse genuíno fenômeno persiste às vezes meses ou anos após o uso de LSD com

substancial morbidade e ocorre em aproximadamente 15% dos usuários

Tratamento. A intoxicação por LSD não apresenta esquema especial de tratamento. Nos casos de reações psicóticas prolongadas e crises bipolares (maníaco-depressivas) que surgem com doses tóxicas agudas ou mesmo na sua ausência (retorno dos efeitos, talvez de origem psicológica, para quem tem *experiência* com a LSD em *reuniões*), administram-se eutímicos (carbonato de lítio) para normalizar o humor e diminuir os distúrbios afetivos. Recorre-se ao uso oral de diazepam (20 mg) com intuito de amenizar os sintomas tóxicos que podem advir, cognominados de “viagens desagradáveis” (*bad trips*) e temidos pelos usuários. Os antipsicóticos tradicionais podem ser dispensados, pois intensificam os sintomas. Nessas situações, a conversa de apoio (*talking down*) aos usuários é alternativa de primeira escolha.

MDMA (*Ecstasy*). A MDMA (3,4-metilendioxi~~metan~~anfetamina, *ecstasy* ou êxtase) foi sintetizada e patenteada, em 1912, pela empresa farmacêutica Merck (Alemanha), sob o nome de “metilsafrilamina”. Após longo período e estudos pré-clínicos, a MDMA foi desclassificada pelos efeitos comportamentais e toxicológicos em 1969.

A partir da década de 80, a MDMA deixa a clínica e ganha às ruas. Inicialmente, foi usada experimentalmente por estudantes e depois atinge a sua popularidade em associação com o nascimento da música “acid house” em locais turísticos de Ibiza, Espanha em 1986. A partir de Ibiza, onde era conhecida como “XTC island”, o uso de ecstasy se difundiu por toda Europa e no mundo. Na Inglaterra, entra em cena como “rave drug” e continua muita ativa nos dias de hoje.

O ecstasy é comercializado quase que exclusivamente na forma de comprimidos (raramente cápsulas) que frequentemente contem símbolos (logotipos) e são coloridos. O problema da pureza predominou na década passada quando muitos comprimidos eram impuros. Além disso, ocorrem fraudes na comercialização ilícita dos comprimidos, onde há presença de substâncias adulterantes como 3,4 metilenodioxianfetamina (MDA), parametoxianfetamina (PMA) e DOB. Em nosso meio, a MDMA já foi misturada com cafeína, cocaína e heroína, sendo conhecida com “ecstasy turbinado”.

Segundo a UNODC (2007), estima-se que 0,2 % da população mundial com idade entre 15 a 64 anos fizeram uso de MDMA. As estimativas da tendência do uso de MDMA apontam incremento para os próximos anos nos EUA. No Brasil, há pouca informação epidemiológica.

A MDMA tornou-se uma substância psicoativa apropriada para a dança (dance drug) pelas suas propriedades de alterar o humor que são expressas em “3 Es”: energia, empatia e euforia. Nas doses de 50 a 150 mg, a MDMA induz aumento do estado humor, sensação de completo bem-estar e paz, euforia e sentimentos de proximidade com outros que podem durar de 6 a 8 horas. O usuário se sente agradável, feliz, confiante e sedutor e com o sentimento de perdoar (magnanimidade). A facilidade de comunicabilidade e sociabilidade exibidas pelos

usuários torna a MDMA uma substância de padrão distinto entre outras substâncias de abuso, daí ser designada de “entactógeno”.

A MDMA produz efeitos fisiológicos autonômicos como taquicardia, palpitações, midríase e xerostomia (ver adiante toxicidade aguda).

Os efeitos adversos agudos imediatos da MDMA oscilam de sintomas menores até ao risco de morte. Os efeitos adversos relatados pelos usuários incluem náusea, vômito, contrações da mandíbula (trisma), bruxismo, hipertensão, cefaleia, ataxia, tensão muscular e dificuldades visuais.

Os efeitos agudos graves incluem psicoses, arritmias e colapso cardíaco e hiper-reflexia. A hipertermia fulminante é uma reação adversa grave na intoxicação de MDMA quando atinge temperatura superior a 42°C. A intoxicação aguda provocada pela MDMA exige tratamento emergencial e medidas de suporte.

Potencial abuso e dependência. O alto potencial de abuso da MDMA está bem documentado. A MDMA tem padrões de usos comuns às outras substâncias de abuso. No uso recreacional, o padrão mais frequente é um espaçamento de duas a três semanas entre as doses de MDMA. Uma possível explicação para esse padrão é que os efeitos adversos (“ressaca”) intensificam se a MDMA é usada mais frequentemente em altas doses.

De fato, nos anos 80, a maioria dos relatos de uso recreacional de MDMA foi de duas vezes no mês ou no máximo dez experiências durante a vida. A partir da década de 90, o uso de MDMA como *party drug* passou ser mais frequente e, há casos de uso diário por um tempo prolongado, de doses elevadas, que poderiam produzir certo grau de dependência. Contudo, é amplamente discutível o desenvolvimento de dependência de MDMA, porque ainda não há relatos consistentes de compulsão (*craving*) e síndrome de abstinência.

Tolerância. A exposição repetida a MDMA desenvolve tolerância em modelos animais e humanos. Em humanos, o uso recreacional de MDMA desenvolve tolerância associada à elevada proporção de problemas psicológicos. Há relatos experimentais de tolerância cruzada entre a MDMA, metanfetamina e álcool.

Síndrome de abstinência. É consenso, não haver uma clássica síndrome de abstinência a MDMA em animais e humanos. Entretanto, há algumas evidências de sintomas de abstinência de MDMA em humanos. Há relato de *flashbacks* aos efeitos da MDMA após a sua retirada.

Outras fenetilaminas. Além da MDMA, a categoria compreende muitos compostos que podem alterar o humor e produzir ou não alucinações.

Dentre eles, os alucinógenos incluem a mescalina, 2,5 dimetóxi-4-bromo-anfetamina (DOB) conhecida popularmente como “cápsula de vento” e 2,5 dimetóxi-4-metilanfetamina, (DOM) e designada STP (Serenidade, Tranquilidade e Paz.) no movimento hippie.

Alucinógenos de origem vegetal

O uso de alucinógenos de origem vegetal por povos nativos são tão antigo quanto à própria espécie humana. Os alucinógenos vegetais fazem parte não só da cultura desses povos, mas também desempenham o papel de aumentar as relações sociais do homem em seu meio, sendo capazes de introduzir uma qualidade mística, permitindo-lhe participar da luta entre o bem e o mal e identificar-se com deuses e demônios, existentes dentro de si e da sua sociedade. Neste contexto, há esforços para desenvolver designações mais adequadas que reflitam, entre outros, o caráter sagrado que estas substâncias costumam ter para os grupos que as utilizam e também a sensação de comunhão com o divino ou com o cosmos que costuma ser relatada como um de seus efeitos. A designação “plantas de poder” procura refletir estas dimensões. Ademais, o termo *enteógeno* foi proposto por Hofmann e Ruck (1978), que significa “deus dentro de si”.

O uso de plantas alucinógenas proporciona sensações de prazer, êxtase e poder. Além disso, induz estímulos visionários e auditivos, habilitando-o a diagnosticar, tratar e curar doenças, a livrar-se da dor, afastar ou eliminar seus inimigos e a adivinhação.

Por sua importância e significado, o uso de preparados dessas plantas é resguardado para ocasiões especiais. Um indivíduo é escolhido para exercer as funções de xamã ou pajé passa antes por um período de aprendizagem, sob orientação de chefes espirituais e curandeiros mais antigos, no qual lhe é permitido participar de cerimônias, rituais místicos e entrar em contato gradativo com o alucinógeno. O estágio termina quando sua experiência demonstrar segurança e consciência sobre os efeitos psicotomiméticos. Portanto, a finalidade precípua consiste em dominar e autocontrolar os estados visionários.

O interesse pelas substâncias psicoativas tomou grande impulso com o estudo de alucinógenos vegetais como o peyote, os cogumelos sagrados mexicanos, o vinho de jurema e o ololiuqui.

O peyote (mescalina) era usado em rituais religiosos pelos índios da América Central cerca de 2000 anos antes da vinda dos colonizadores europeus que denominaram de “obra satânica” e condenaram por acreditar que evocava espíritos malignos.

Nos cogumelos sagrados mexicanos usados em fins rituais foram isoladas as triptaminas: psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltripamina) e a psilocina. A N,N-dimetiltripamina (DMT) é um alcaloide encontrado em muitas plantas como, por exemplo, a Mimosa hostilis (jurema, do Tupi-yu’rema) que tem sido utilizada no nordeste brasileiro por tribos em cerimônias.

A raiz e a casca da jurema sagrada eram usadas na forma de bebida conhecida como vinho de Jurema (ayuca) com propriedades alucinógenas. O ololiuqui, Turbina corymbosa e a Ipomea violacea (morning glory) foram utilizadas pelos astecas em rituais mágico-religiosos e de cura.

O efeito psicomimético do ololiuqui é devido à erginina e isoergina semelhantes a LSD, presentes na bebida preparada com as sementes dessas plantas. Ademais, a DMT é também conhecida pela ocorrência em outras plantas como Psycotria viridys que tem sido usada associada a Banisteriopsis caapi (Ayahuasca, Yajé, Oasca) na forma de chá em cerimônias religiosas de povos indígenas da Amazônia e dos Andes e influenciando grupos religiosos de Santo Daime.

O chá de Ayahuasca possui alcaloides β -carbolinas, harmina; harmalina e tetra-hidro-harmalina provenientes da *B. caapi* que devido à ação inibidora da MAO protegem a DMT de eliminação pré-sistêmica hepática e intestinal.

Outros alucinógenos. Dentre as inúmeras substâncias destacam-se a **fenciclidina** é conhecida também como PCP ou pó de anjo na forma de comprimido ou cápsula. A cetamina é um anestésico usado em medicina humana e veterinária. O uso abusivo é semelhante àqueles da fenciclidina, sendo conhecida em festas (club drug) como “K”, Kate e Special K.

O ácido gama hidroxibutírico (GHB) foi usado como anestésico, porém é também conhecido como “club ou rave drug” com a designação de “líquido X” ou “ecstasy líquido”.

Os anticolinérgicos sintéticos são representados pelo ciclopentolato usado na preparação de colírios e a triexafenidila, fármaco utilizado no tratamento sintomático da doença de Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- DANI, J.A.; DE BIASI, M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. **Neuron**, v.16, p 905-908, 1996.
- DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. (Eds.) **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo, Agbook, 2010.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O controle do tabagismo no Brasil**. Disponível em: www.inca.org.br/prevenção/tabagismo/controle_br.html. Acesso em 15/05/2005.
- O'BRIEN, C.P. Drug addiction and drug abuse. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: Pergamon, 2001, p.621-642.
- ROSEMBERG, J. **Tabagismo, sério problema de Saúde Pública**. São Paulo: Almed-EDUSP, 1981.
- TANDA, G.; PONTIERE, F.E.; DI CHIARA, G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by μ_1 opioid receptor mechanism. **Science**, v.276, p.2048-2049, 1997.

Capítulo 32

Opioides

Ciclo de Dependência

Roberto DeLucia, Yara Cury, Fabio C. Cruz, Marcelo T. Marin, Cleopatra S. Planeta

INTRODUÇÃO

Os *opioides* constituem um grupo de fármacos semelhantes à morfina e empregados principalmente como analgésicos, entretanto possuem outros efeitos farmacológicos que serão vistos adiante, como os antitussígenos.

Neste capítulo, as ações farmacológicas dos agonistas e antagonistas opioides são apresentadas.

Dor

Inicialmente, são abordados alguns aspectos fisiológicos da transmissão e percepção da dor e seu controle.

Considerações gerais. *A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a uma lesão tecidual. A dor envolve dois componentes: nocicepção e percepção. A nocicepção é a transmissão da informação nociceptiva da periferia para o sistema nervoso central (SNC).*

A percepção da dor é subjetiva, varia para cada indivíduo, sendo uma função integrativa modulada por condições emocionais, motivacionais, psicológicas e pelo histórico do indivíduo.

A dor fisiológica ocorre quando um estímulo nocivo mecânico, térmico ou químico é aplicado à pele ou tecido. Este tipo de dor está relacionado à defesa do organismo e usualmente não necessita tratamento.

A dor patológica ocorre quando há lesão tecidual, incluindo lesão nervosa e inflamação. A inflamação está frequentemente associada à dor e a dor inflamatória é um dos principais problemas clínicos, particularmente em doenças crônicas. A dor neuropática resulta da lesão de neurônios tanto na periferia quanto no SNC, e é de difícil

controle.

Vias nociceptivas e transmissão da dor. A transmissão da dor da periferia para o SNC depende da ativação dos nociceptores (receptores da dor), que são terminações nervosas livres de uma classe especial de fibras nervosas sensitivas primárias, as fibras A δ e C.

As fibras A δ são fibras finas mielinizadas, de condução rápida (12-30 m/s) e sua ativação é responsável pela dor rápida, aguda e lancinante.

As fibras C são não mielinizadas, de pequeno diâmetro, com baixa velocidade de condução (0,5-2 m/s) e sua estimulação é responsável pela dor lenta e difusa.

Os nociceptores são amplamente distribuídos pelo corpo (pele, músculos, articulações, vísceras e meninges) e são considerados receptores de alto limiar de ativação, sendo ativados apenas por estímulos de intensidade nociva.

No início da década de 1980 demonstrou-se a existência de nociceptores não responsivos em circunstâncias normais, mas que são ativados durante processos inflamatórios. Estes receptores são denominados receptores “silenciosos” ou “adormecidos”, sendo encontrados na pele, articulação e órgãos viscerais.

Os neurônios sensitivos aferentes primários desempenham três funções principais:

- 1-detecção do estímulo nociceptivo ou nocivo (transdução);
- 2-condução do impulso da periferia para a medula espinhal;
- 3-transferência sináptica desses impulsos para neurônios presentes em lâminas específicas do corno dorsal da medula espinhal (transmissão).

As fibras C e A penetram no SNC, através do corno dorsal da medula espinhal, terminando na substância cinzenta neste sítio medular (Fig. 32-1).

O primeiro passo na sequência de eventos que originam o fenômeno nociceptivo é a transformação de estímulos ambientais em potenciais de ação (transdução).

Os nociceptores apresentam, na membrana plasmática, receptores para a transdução de estímulos mecânicos, térmicos ou químicos, em potenciais elétricos. Alguns destes receptores de transdução são canais iônicos que podem ser canais de cátions não seletivos ou canais de sódio não dependentes de voltagem e incluem os receptores vaniloides sensíveis a capsaicina, os canais iônicos sensíveis a ATP e os canais iônicos sensíveis a ácido.

Uma vez ativados, estes canais se abrem, permitindo o influxo intracelular de íons cálcio e sódio, favorecendo a despolarização da membrana do nociceptor. Se a corrente de despolarização for suficiente para ativar canais de sódio dependentes de voltagem, estes canais se abrirão, iniciando os potenciais de ação e a condução do impulso nervoso da periferia ao SNC.

Hiperalgia e alodinia. Dor transitória (fisiológica) é normalmente observada quando fibras nervosas aferentes primárias do tipo C e A δ são ativadas por estímulos breves de alta intensidade, que produzem pouco ou nenhum dano tecidual. Após lesão tecidual ou inflamação, as fibras nervosas sensitivas têm o seu limiar de ativação alterado, podendo responder a estímulos de baixa intensidade, fenômeno denominado de sensibilização periférica.

Neste caso, além da dor, podem ocorrer os fenômenos de hiperalgesia (aumento da resposta a estímulos dolorosos) e alodinia (dor em resposta a estímulos que usualmente não provocam dor, como por exemplo, dor em resposta à estimulação tátil). A sensibilização das terminações nervosas nociceptivas periféricas decorre, em grande parte, da ação de mediadores químicos liberados do tecido lesado ou pelo processo inflamatório. Cabe ressaltar que, adicionalmente à sensibilização periférica, a lesão tecidual ou inflamação podem acarretar o fenômeno de sensibilização central, em que há aumento da excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal ou do núcleo espinhal do trigêmio, contribuindo para o aparecimento dos fenômenos de hiperalgesia e alodinia.

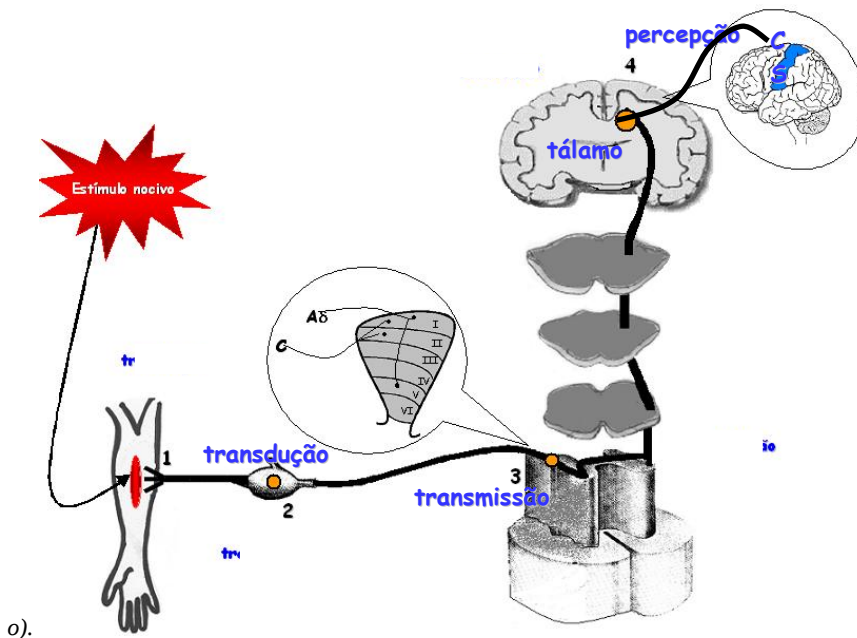


Fig. 32-1. Esquema do mecanismo da transmissão do estímulo doloroso da periferia até o Sistema Nervoso Central. O estímulo doloroso ativa o nociceptor presente na pele, músculos, tecido conjuntivo e vísceras (transdução), favorecendo a geração do potencial de ação nos neurônios de 1ª ordem (neurônios pseudounipolares). Os axônios destes neurônios penetram no corno dorsal da medula espinhal e fazem sinapse (transmissão) com os neurônios de 2ª ordem nas lâminas I, II e V neste sítio medular. O estímulo é transmitido ao cérebro, inicialmente para o tálamo, onde ocorre a sensação de dor.

No tálamo, ocorrem as sinapses com neurônios de 3ª ordem, que enviam as informações ao córtex (área somestésica, CS), onde ocorre a percepção da dor. 1 = nociceptor; 2 = corpo do neurônio de 1º ordem no gânglio da

raiz dorsal; 3 = sinapse com o neurônio de 2º ordem no corno dorsal da medula espinhal; 4 = sinapse com o neurônio de 3º ordem no tálamo. Esquema proposto por Brigatte, P.; Gutierrez, V. (2006).

Mediação química envolvida na transmissão da dor

Diferentes estímulos inflamatórios acarretam a liberação de mediadores químicos que podem ativar diretamente os nociceptores ou sensibilizá-los, contribuindo para os fenômenos de hiperalgesia e alodinia.

Várias substâncias sintetizadas e/ou liberadas durante o processo inflamatório, tais como, íons (K^+ e H^+), aminas biogênicas, cininas, citocinas, eicosanoides, aminas simpatomiméticas, endotelinas, espécies reativas do oxigênio e nitrogênio. Entre outros, além da liberação periférica de neuropeptídeos (SP, CGRP, neurocinina):

A) Podem interferir com a atividade de fibras nervosas sensitivas aferentes. Estes mediadores, através da atuação em receptor específico presente na membrana do nociceptor, e geração de segundos-mensageiros, agem: (a) ativando diretamente os nociceptores, causando dor (por exemplo, histamina, bradicinina, ATP) ou;

B) Diminuindo o limiar de ativação do nociceptor, causando, por exemplo, hiperalgesia (serotonina, dopamina, prostaglandina E_2 , endotelina). Alguns dos mediadores que ativam diretamente os nociceptores podem acarretar também, hiperalgesia, pela liberação de agentes hiperalgésicos. A bradicinina via liberação de prostaglandina E_2 , é um exemplo deste tipo de mediador.

Estes mediadores podem ser liberados sequencialmente e/ou atuar de maneira sinérgica. Os mediadores químicos agem em receptores acoplados a intermediários celulares regulatórios (proteína G, segundo-mensageiro), alterando a permeabilidade da membrana e a concentração iônica celular.

A ativação destes receptores de membrana acarretam a ativação de segundos-mensageiros, como o AMPc, a ativação de proteína-quinases, como PKA e PKC, a fosforilação de canais iônicos, como os canais de sódio $NaV1.8$ e canais de cálcio. Estas alterações acarretam diminuição do limiar de ativação do nociceptor, aumentando a excitabilidade neuronal, contribuindo para os fenômenos de sensibilização periférica. Tem sido proposto ainda uma via de sinalização intracelular adicional, a via das MAP quinases (quinases ativadas por mitógenos), que pode ser ativada independentemente da PKC ou PKA.

Mecanismos endógenos de modulação da dor

Na medula espinhal, a transmissão da informação nociceptiva resulta da atividade de vários sistemas neuronais distintos que modulam o processamento da informação nociceptiva. Assim, a medula espinhal está sob influência de tratos descendentes inibitórios e excitatórios, que se originam em centros

supraespinhais, os quais podem inibir ou facilitar, respectivamente, a transmissão da informação nociceptiva.

As regiões supraespinhais, das quais se originam os tratos descendentes inibitórios, são ativadas por vários neurotransmissores como, por exemplo, acetilcolina, histamina, GABA, glicina, além de opioides, os quais modulam a atividade destes tratos descendentes.

A substância cinzenta periaquedutal (periaqueductal grey/PAG), no mesencéfalo, é um sítio importante no controle endógeno da dor. A PAG recebe informações de outras regiões do cérebro, como hipotálamo, tálamo e córtex, sendo ativada. Uma vez ativada, a PAG ativa uma via neuronal que se dirige ao núcleo magno da rafe, no bulbo. Deste núcleo, partem fibras nervosas descendentes serotoninérgicas, as quais fazem sinapses com interneurônios inibitórios presentes no corno dorsal da medula espinhal. A ativação destes interneurônios inibe a atividade dos neurônios do trato ascendente espinotalâmico. Outra via inibitória descendente importante se origina no locus ceruleus. Esta é uma via noradrenérgica que também exerce papel inibitório na medula espinhal.

Modo de ação de fármacos analgésicos

Pelo exposto, a dor é um processo ativo gerado em parte na periferia e em parte no SNC.

A identificação dos mecanismos, mediadores e transmissores envolvidos no desencadeamento da dor tem contribuído não só para o avanço no conhecimento da fisiopatologia da dor e de seu controle, mas favorecido também a detecção de novos alvos para o desenvolvimento de novos fármacos analgésicos. Esses estudos têm ampliado ainda, o conhecimento dos mecanismos centrais e periféricos envolvidos na atividade analgésica dos fármacos atualmente em uso.

Esses mecanismos incluem a inibição da gênese da dor ou a supressão ou controle da dor em andamento. Como exemplo, de fármacos que inibem a gênese da dor, estão os anti-inflamatórios não hormonais, como a aspirina (ver Capítulo 38). Fármacos como a dipirona e os opioides atuam por suprimir a dor em andamento, sem interferir com os mecanismos fisiopatológicos da dor.

Outros tipos de analgésicos. *As principais classes de analgésicos estão representadas pelos anti-inflamatórios não hormonais e os opioides.*

*Contudo, existe um grande número de fármacos que são utilizados como analgésicos, como os anestésicos locais, antidepressivos e anticonvulsivantes que usados principalmente para o tratamento da dor neuropática, agentes α -adrenérgicos, além de toxinas, como a **toxina botulínica**. Mais recentemente, o **ziconotida**, um produto sintético originado de uma toxina de molusco marinho (**conotoxina MVIIA**), com atividade bloqueadora de canais de cálcio dependentes do tipo N.*

As pesquisas atuais de novos fármacos com atividade analgésica incluem os que atuam ativando as vias centrais descendentes inibitórias, bloqueadores seletivos dos canais de sódio dependentes de voltagem 1.8 ou abridores de canais de potássio. Ainda, o desenvolvimento de fármacos capazes de bloquear o fenômeno de

sensibilização central, mas que apresentem também menor número de efeitos adversos tem sido alvo de intensos estudos. Estes fármacos incluem antagonistas de receptores NMDA para glutamato, que sejam capazes de antagonizar subunidades específicas destes receptores.

PEPTÍDEOS OPIOIDES

Esta classe de compostos abarca peptídeos endógenos ou sintéticos ou sintéticos (Quadro 32-1).

Quadro 32-1. A família de peptídeos opioides*		
<i>β</i> END/ACTH	Pró-encefalina	Pró-dinorfina
<i>β</i> -endorfina:	Met-encefalina:	<i>β</i> -neoendorfina:
Tir-Gli-Gli-Fen-Met Tre-Ser-Glu-Lis-Ser Gln-Tre-Pro-Leu Val-Tre-Leu-Fen-Lis Asn-Ala-Ile-Ile-Lis Asn-Ala-Ter Lis-Lis Lis-Gli-Glu	Tir-Gli-Gli-Fen-Met Leu-encefalina: Tir-Gli-Gli-Fen-Leu <i>Metencefalina-8:</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Met Arg-Gli-Leu <i>Met-encefalina-7:</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Met Arg-Fen Peptídeo F: Tri-Gli-Gli-Fen-Met Arg-Arg-Val-Gli-Arg- Pro-Glu-Trp-Trp-Met Asp-Tir-Gln-Lis-Arg TirGli-Gli-Fen-Leu	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu- Arg-Lis-Tri-Pro-Lis <i>α</i>-neo-endorfina: Tir-Gli-Gli-Fen-Leu- Arg-Lis-Tir-Pro Lis <i>Dinorfina A (1-8):</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Leu Arg-Arg-Ile <i>Dinorfina A (1-17):</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Leu- Arg-Arg-Ile-Arg-Pro Lis-Leu-Trp-Asp Asn-Gln <i>Dinorfina B (1-13):**</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Leu- Arg-Arg-Gln-Fen-Lis Val-Val-Ter

*Segundo Akil *et al.* (1984). Note-se que todos os peptídeos possuem a sequência **Tri-(ou Tir)-Gli-Gli-Fen-Met (ou Leu)**. **Rimorfina.

Atualmente, a atenção se volta para vários peptídeos endógenos, que possuem marcante atividade biológica, entre os quais a endorfina, as encefalinas e as dinorfinas. Outros peptídeos são descritos com atividade farmacológica, mas suas estruturas químicas ainda não estão suficientemente esclarecidas. O precursor da **nocipetina/orfanina** (N/OFQ) tem uma distribuição anatômica única no SNC, que possibilita a este peptídeo exercer papéis importantes em área cerebrais como hipocampo, córtex e sítios sensoriais. Mais recentemente foi identificado as **endomorfinas** (*endomorfin-1 e endomorfin-2*).

RECEPTORES OPIOIDES

Os estudos farmacológicos e comportamentais definiram 3 tipos básicos de receptores opioidérgicos: μ , κ , e δ . Mais recentemente foi identificado o receptor N/OFQ, que tem possibilitado uma nova dimensão aos opioides. Além destes, foi proposta três classes de subtipos de receptores dos opioides (MOR, DOR e KOR) que são universalmente reconhecidos (ver Quadro 32-2).

Quadro 32-2. Efeitos farmacológicos de fármacos opioides em relação ao tipo de receptor envolvido*			
Efeitos farmacológicos	Tipo de receptor opioidérgico		
	μ_1	κ	δ
Liberação de prolactina			
Analgesia espinhal		X	X
Analgesia supraespinhal	X	X	X
Sedação	X	X	
Hipotermia	X		
Liberação de GH	X		
Bradycardia	X		X
Depressão respiratória	X		
Respostas comportamentais			X
Renovação de dopamina no estriato			X
Catalepsia	X		
Inibição de concentrações no fêlo de cobaia	X		
Promoção de diurese			

O estudo das funções biológicas dos receptores opioides in vivo foi realizado por meio de agonistas e

antagonistas seletivos. Em geral, existe um paralelo entre os receptores μ e δ e grandes discrepâncias entre μ/δ e κ . Ademais, tem-se procurado relacionar o efeito farmacológico com o tipo presumido de receptor opioidérgico envolvido.

Os receptores opioides estão amplamente distribuídos no SNC, em regiões como o córtex, tálamo, amígdala, núcleo acumbens, substância negra, formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal e medula espinhal (particularmente na lâmina II). Além da presença no SNC, receptores opioides têm sido detectados na porção periférica das fibras nervosas aferentes primárias, em terminais distais das fibras C e em células do sistema imune, como linfócitos T e B e em monócitos/macrófagos.

Opioides + Receptores acoplados à proteína Gi

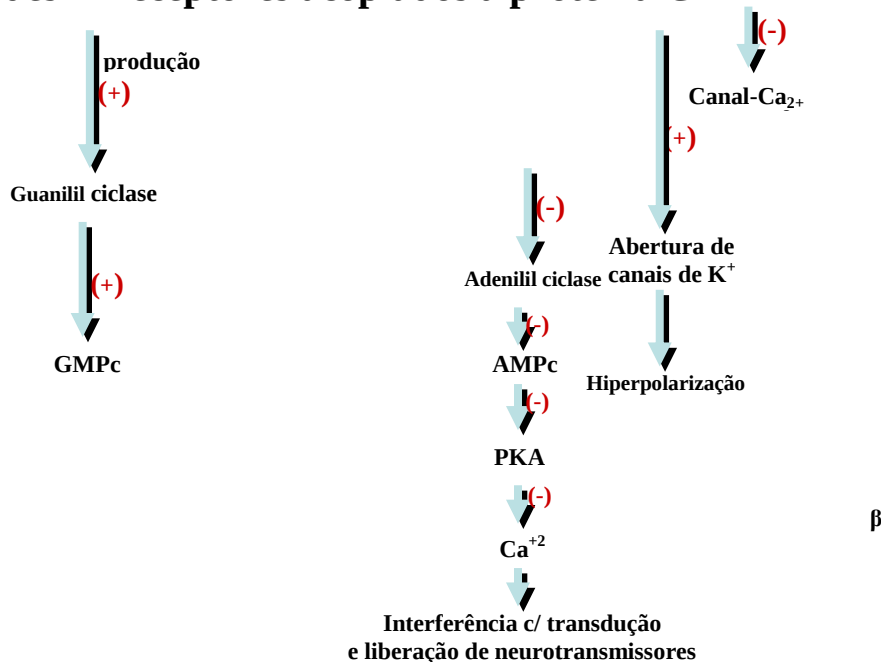


Fig. 32-2. Esquema dos possíveis mecanismos envolvidos na ação analgésica dos opioides. Os mecanismos propostos são desencadeados após a ligação do opioide com o receptor acoplado à proteína G. Os canais de cálcio inibidos pelos opioides correspondem a canais de cálcio dependentes de voltagem. NO = óxido nítrico; PKA = proteínaquinase A. Esquema proposto por Piccolo, G.

Os receptores opioides presentes em nervos periféricos podem responder aos opioides, quando administrado perifericamente, e a opioides endógenos liberados durante os processos inflamatórios da dor. Mais recentemente, foram identificados receptores OFQ/N nos circuitos descendentes do controle da dor.

Transdução de receptores opioidérgicos e ações intracelulares. Na figura 32-1 está representada a transdução dos receptores opioidérgicos.

Os receptores opioidérgicos μ , κ , e δ são pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G (GiGo), e agem inibindo adenilil ciclase, consequentemente diminuindo a concentração intracelular de AMPc.

Sabe-se que esses receptores promovem a ativação de abertura de canais de K^+ retificadores de influxo e inibem a abertura de canais de Ca^{2+} operados por voltagem. A hiperpolarização do potencial de membrana pela maior condutância de K^+ e a supressão da entrada de Ca^{2+} é o mecanismo que pode explicar os efeitos agudos dos opioides relacionados à inibição da liberação de neurotransmissores e à transmissão da dor. Estudos em receptores clonados indicam a possibilidade de outro sistema de segundo mensageiro, incluindo as MAPquinas.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Inicialmente, a terminologia utilizada para esses fármacos foi *opióceos*, para fármaco derivado do ópio (*Papaver somniferum*). A seguir, foi introduzido o termo *opíoides*, para designar os compostos de origem natural, semissintética e sintética que apresentavam ações semelhantes às da morfina. Entretanto, a palavra *opióceos* é empregada por alguns autores de modo mais abrangente, e nesses casos os termos opioides e opióceos podem ser considerados sinônimos. O termo narcótico caiu no desuso da terminologia farmacológica, embora tenha sido utilizada por muitos anos.

Os opioides apresentam variações quanto a sua especificidade para os diferentes tipos de receptores opioides (μ , κ , δ) como também em relação a sua afinidade por mais de um receptor. Nesse sentido, alguns fármacos agem como agonistas sobre um determinado tipo de receptor e como antagonista em outro, gerando diversos perfis farmacológicos. Tomando como base de comparação a morfina e o maior interesse clínico, os opioides podem ser classificados em três categorias: agonistas, agonistas-antagonistas mistos e antagonistas.

Efeitos comportamentais e terapêuticos

A morfina e os opioides correlatos têm diversos efeitos comportamentais, tais como analgesia, sonolência, obnubilação mental e euforia.

Analgesia. A morfina e os opioides semelhantes à morfina são eficazes no alívio de vários tipos de dor aguda e crônica, sendo os analgésicos mais potentes e efetivos no alívio da dor em humanos. Uma característica marcante da analgesia é que ela ocorre nos pacientes sem a perda da consciência. Os

pacientes relatam que a dor ainda está presente, menos intensa e mais tolerável. Até mesmo a dor grave associada à cólica biliar ou renal é aliviada pela administração de doses adequadas de morfina. Entretanto, em dores de origem neuropáticas (por desaferenciação ou nevralgia do trigêmeo), os opioides são geralmente ineficazes.

É geralmente aceito que todos os tipos de experiências dolorosas incluem tanto a sensação primária da dor como as reações causadas por esta sensação. Assim, não é apenas a sensação da dor que é alterada pelos analgésicos opioides, mas as respostas afetivas usuais (ansiedade, medo, pânico e sofrimento) são também reduzidas.

Alterações de humor. Os opioides produzem sensação de bem-estar (euforia) e outras alterações de humor, como a sedação incluindo o efeito reforçador. A euforia parece ser mediada através dos receptores μ , enquanto que a disforia está relacionada à ativação dos receptores κ . A microinjeção de opioides μ na área tegmental ventral ativa os neurônios dopaminérgicos que se projetam para estruturas límbicas, como o núcleo *accumbens* e o córtex frontal. Há evidências que o sistema dopaminérgico mesolímbico e o negroestriatal são vias neurais importantes na mediação do reforçador positivo provocado por opioides e substâncias de abuso com potencial para o desenvolvimento de dependência. A naloxona e os antagonistas seletivos μ provocam efeitos aversivos

Efeitos fisiológicos

Em doses terapêuticas, a morfina produz discreta queda da temperatura corpórea por ação hipotolâmica. A morfina e opioides correlatos deprimem a respiração respiratória mesmo em doses baixas e aumenta progressivamente quando dose é aumentada, podendo ocasionar a morte por parada respiratória em casos de intoxicação aguda. No homem, a constrição da pupila (miose) é provocada por morfina e um grande número de agonistas opioides μ e κ .

As náuseas e vômitos ocorrem em 40% de pacientes que receberam doses terapêuticas de morfina. No trato gastrointestinal, a morfina e alguns opioides causam aumento do tono e redução da motilidade e diminuição das secreções digestórias.

A morfina causa vasodilatação cutânea, sendo a face, o pescoço e a porção superior do tórax tornam-se ruborizados. Este efeito é causado em parte pela liberação de histamina dos mastócitos pela morfina. A pressão arterial e a função cardíaca não são alteradas significativamente pela morfina em doses terapêuticas.

Os opioides têm efeitos imunossupressivos complexos que podem ser responsáveis pelo aumento da susceptibilidade às infecções e de invasão tumoral.

Farmacocinética

Os opioides são rapidamente absorvidos por via oral, bem como pela via pulmonar, quando o ópio é fumado, ou pela mucosa nasal no caso da heroína utilizada na forma de rapé. As vias parenterais como a

intramuscular e subcutânea promovem uma pronta absorção dos opioides, sendo que o efeito de determinada dose é maior pela via oral em razão do metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Quando se administra a maioria dos opioides, inclusive a morfina por via intravenosa, a instalação do efeito é imediata. Entretanto, os fármacos mais lipossolúveis apresentam pronta instalação do efeito quando administrados subcutaneamente, pelas diferenças quanto à passagem pela barreira hematoencefálica e à velocidade de absorção.

Após administração de morfina em doses terapêuticas, o fármaco liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de um terço da concentração. A morfina acumula-se em órgãos parenquimatosos como pulmões, fígado, rins e baço. Substâncias mais lipossolúveis, como a codeína, heroína e a metadona, ultrapassam a barreira hematoencefálica mais rapidamente que a morfina. A permanência da morfina nos tecidos é relativamente pequena, sendo que, após a última dose administrada, baixas concentrações teciduais são encontradas.

A maioria dos opioides é metabolizada por reação de N-desmetilação, embora essa via não pareça ser importante para a biotransformação da morfina em humanos. A principal via de metabolização da morfina é a conjugação com ácido glicurônico formando morfina-3-glicuronídeo. A morfina é excretada por filtração glomerular, principalmente na forma de glicuronídeo, sendo que apenas uma fração reduzida é eliminada na forma inalterada. Cerca de 90% da excreção de morfina ocorre durante o primeiro dia e de 7 a 10% é eliminada nas fezes provenientes da bile.

A heroína, sendo mais lipossolúvel do que a morfina, é capaz de atingir maior concentração no SNC. A biotransformação da heroína é por desacetilação, transformando-se em 6-monoacetilmorfina e morfina que são responsáveis pelos efeitos farmacológicos da heroína.

Toxicidade aguda

A intoxicação aguda por opioides pode ocorrer em casos de superdosagem clínica, acidental ou proposital entre os dependentes. O indivíduo que ingere dose excessiva de opioides apresenta um estado de torpor inicialmente, podendo evoluir para coma profundo, quando não é capaz de ser despertado. A frequência respiratória é reduzida, e na medida em que as trocas respiratórias tornam-se mais precárias, pode ocorrer queda progressiva da pressão arterial. As pupilas se apresentam em forma de cabeça de alfinete e, em caso de choque podem se tornar dilatadas. A pele apresenta-se fria e úmida e ocorre queda da temperatura corpórea. Em casos de intoxicação letal, a insuficiência respiratória é a *causa mortis*, podendo ocorrer outras complicações que levam à morte, tais como pneumonia ou choque.

O diagnóstico da intoxicação aguda por opioides é sugerido pela tríade de sinais, coma pupilas punctiformes e depressão respiratória. O achado de picadas de agulhas é sugestivo de dependência por opioides e reforça o diagnóstico de intoxicação aguda acidental ou proposital entre os dependentes.

A análise da urina e do conteúdo gástrico pode auxiliar o diagnóstico em casos de intoxicações mistas por outros fármacos, como álcool, barbitúricos e benzodiazepínicos.

Superdosagens acidentais advindas de amostras de heroína mais concentradas ou misturadas com fentanil em laboratórios clandestinos podem ocasionar morte por depressão respiratória ou edema pulmonar agudo.

Tratamento. Vários recursos são utilizados no tratamento da intoxicação aguda por opioides. Inicialmente procura-se restabelecer as condições de ventilação dos pacientes.

A naloxona é o fármaco de escolha para reversão da depressão respiratória. Outros antagonistas opioides como a nalorfina e o levalorfan devem ser utilizados com cuidado, uma vez que são capazes de deprimir a respiração pelas suas ações agonistas.

Outro aspecto que merece ser levado em conta é a duração da ação dos antagonistas opioides, que é, em geral, inferior a de muitos opioides.

Na intoxicação aguda por superdosagem de metadona, o efeito depressor persiste por 24 a 72 horas e a retirada do antagonista opioide pode resultar em nova entrada em coma.

Os antagonistas opioides podem precipitar síndrome de abstinência em indivíduos dependentes. Nesses casos, o uso desses fármacos no tratamento da intoxicação aguda em dependentes deve ser realizado com máximo cuidado.

Na intoxicação aguda por via oral, pode ser utilizada como recursos auxiliares a lavagem gástrica e a precipitação dos alcaloides opióceos, pela ação do carvão ativado ou oxidação por solução diluída de permanganato.

POTENCIAL DE ABUSO E DEPENDÊNCIA

O alto potencial de abuso e dependência de opioides é bem documentado. Segundo, o relatório mundial de substância de abuso apresentado em 2006 pelo Escritório das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime (UNODC) cerca de 16 milhões de pessoas no mundo (0,4% da população mundial entre 15 e 64 anos) usou abusivamente os opioides. Mais da metade da população que abusa de opioides vive na Ásia, principal local de cultivo da papoula. No Brasil, o uso não médico de opioides pode ser considerado como relativamente não frequente. O uso durante a vida de xaropes contendo codeína foi relatado por 2,0% dos que foram entrevistados, o uso de opioides por 1,4% e heroína por 0,4% (CEBRID, 2007).

Na terapêutica, os opioides são utilizados primariamente para o alívio sintomático da dor. Além do efeito analgésico, os opioides produzem sensação de bem-estar e euforia, o que pode gerar o uso abusivo dos opioides com a finalidade de se obter alterações do estado do humor. Nessas situações médicas ou abusivas, predominam falsas concepções populares de que o uso de opioide acarreta intratável compulsão e dependência física. Entretanto, vários trabalhos sobre os padrões de uso opióides estabeleceram ampla variedade de usuários de opioides, que se caracterizam gradativamente de serem não problemáticos até aos abusivos.

Do ponto vista da história natural, a dependência de opioides é um transtorno significativamente estável todo o tempo. Enquanto o ciclo repetido de recaída e reinstalação de uso ocorre, esses padrões se estendem por longo período. Estudos longitudinais mostram que a heroína é uma condição de longa data para alguns usuários. No acompanhamento (*follow-up*) de usuários ao longo das décadas foram

registrados que as causas mais comuns de morte ocorreram por overdose, doenças hepáticas, câncer e doenças cardiovasculares. Nas entrevistas de usuários com teste positivo para heroína relataram problemas de saúde mental e envolvimento no sistema de justiça criminal, enquanto que os abstinentes delongam duração foram associados a uma menor incidência desses problemas.

A heroína é aproximadamente duas vezes mais potente que a morfina quanto aos efeitos analgésicos, mas é discutível se produz mais euforia (*rush*) durante 10 s, que é frequentemente verbalizada em termos sexuais. Após a administração de heroína, há um estado de *satisfação* (*high*) de todos os impulsos e desejos durante várias horas sob os efeitos da substância, “tem-se a impressão de que nada mais precisa ser efeito, porque tudo está feito como devia ser”, descreve o dependente. Além disso, a injeção intravenosa de um opioide produz calor e rubor na pele, aprofundamento da voz e sensações no baixo ventre semelhante ao orgasmo sexual.

Nos EUA, o número de dependentes de heroína é estimado entre 800 mil a 1 milhão. O consumo de heroína no Brasil é baixo, embora não existam dados precisos. Entretanto, as apreensões de heroína estão aumentando nos últimos anos.

Tolerância. O uso continuado de opioides produz rápida tolerância, principalmente aos efeitos euforizantes. A tolerância instala-se mais lentamente para a miose, constipação intestinal, analgesia, sedação e emese.

A dose letal da morfina por via parenteral é da ordem 30 mg para indivíduos não tolerantes. Há dependentes, no entanto, que tomam por via intravenosa 2 g ou mais por dia, evidenciando alto grau de tolerância.

A tolerância aos opioides se desenvolve numa proporção que é dose-dependente da substância, dos padrões de uso e contexto de uso. Por exemplo, o uso intermitente de dose terapêutica pode resultar num efeito analgésico por período mais duradouro. A tolerância cruzada é comum entre os opioides, ou seja, o dependente tolerante a um opioide o será a qualquer outro, principalmente quando estes atuam no mesmo subtipo de receptor opioide.

A tolerância aos opioides é de dois tipos: farmacocinética (alterações na produção de metabólitos, expressão de enzimas metabolizadoras, e função de transporte) e farmacodinâmica (tipo de receptor, localização e funcionalidade e alteração nas vias de sinalização).

Síndrome de Abstinência. Os opioides, principalmente heroína e morfina, são usados pelos dependentes a fim de evitarem a síndrome de abstinência e obterem uma sensação de “alívio” ou bem-estar. Os sinais e sintomas são variáveis de acordo com a intensidade da dependência física bem como com o tipo e a dose da substância usada. Os opioides como morfina e heroína causam sintomas de curta duração, porém bem mais graves; outros como metadona e petidina causam sintomas mais brandos com duração prolongada.

Os sinais de abstinência em sequência de aparecimento podem ser agrupados em 4 estágios:

1) Bocejos, rinorreia, sudorese e lacrimejamento aparecem entre 8 e 14 horas após a última dose de heroína e morfina, respectivamente;

2) Aumentam de intensidade após 12-16 horas, ocorrendo midríase, sensações de calafrio, pele fria e pelos arrepiados (*pele de peru depenado*), tremores e anorexia;

3) Após 18-24 horas para heroína e 24-36 para morfina, aumentam a ansiedade e a inquietação, insônia, aparecem contração muscular, câibra, hipo e hipertermia, taquipneia, hipertensão, pulso acelerado, insônia e náusea;

4) Aumenta intensidade acima após 24-36 horas para heroína e 36-48 horas para morfina, ocorrendo cólica intestinal, diarreia, desidratação, desequilíbrio hidroeletrólítico, perda de peso corpóreo, orgasmo espontâneo, eosinopenia e fraqueza.

Se não houver colapso cardíaco e consequente morte, a duração da síndrome é de aproximadamente dez dias.

Em qualquer estágio da síndrome de abstinência, a administração do opioide em dose adequada, faz com que os sintomas desapareçam completamente, restabelecendo um estado de normalidade aparente. O desejo pela substância de abuso (“fissura”), entretanto, permanece mesmo após a remissão da síndrome de abstinência e é responsável pelo alto índice de recaídas ao uso dos opioides.

Tratamento. Os sinais e sintomas da abstinência podem ser tratados por diferentes abordagens. Na primeira, reduz-se a dose do opioide preferido do paciente substituindo-o pela metadona. É a abordagem mais aceita, pois, além de substituir qualquer opioide, a metadona evita os sintomas graves da síndrome de abstinência. As doses de substituição variam de acordo com o grau de dependência física e o estado clínico do paciente. Determinada a dose ótima de metadona, ou seja, a que mantém um nível de estabilização física e psíquica, sua redução paulatina também é indicada. Não há dúvidas de que, na vigência do tratamento, se consegue diminuir os sintomas, bem como recuperar aos níveis normais o estado físico e mental.

A buprenorfina é um derivado semissintético da tebaína. O seu principal uso terapêutico é como analgésico e foi aprovada provisoriamente no tratamento da dependência à heroína.

A terceira abordagem de desintoxicação envolve o uso de clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico que diminui a neurotransmissão adrenérgica no *locus coeruleus*. Muitos sintomas autonômicos da síndrome de abstinência, tais como náusea, vômito, sudorese, taquicardia e hipertensão, são aliviados. Entretanto, a clonidina não alivia dores generalizadas e o desejo intenso (fissura) pelo fármaco, que são características da síndrome de abstinência e permanecem por longos períodos. A hipotensão causada pela clonidina limita seu uso clínico.

A quarta opção é o tratamento com antagonistas opioides. A naltrexona é um antagonista de receptor opioide μ , que bloqueia os efeitos da heroína e de outros agonistas opioides μ . Entretanto, a naltrexona não alivia os sintomas de abstinência prolongada e também não reduz a compulsão pelos opioides. Por essas razões, a naltrexona deve ser utilizada após a desintoxicação em pacientes de elevada motivação para ficarem livres dos opioides.

Uma indicação de tratamento seria para os profissionais da saúde com problemas de dependência, que têm acesso frequente com opioides.

Recaída. Observa-se um grande número de recaídas ao uso de opioides, quando o dependente retorna ao seu ambiente social, após a remissão dos sinais e sintomas da abstinência. A dependência é um distúrbio crônico que requer longo tratamento. Existem sinais e sintomas (abstinência prolongada) que podem persistir por anos após a interrupção do uso do opioide, como por exemplo, desejo intenso pelo agente psicoativo (“fissura”), ansiedade e insônia, que podem levar o paciente à recaída. Dessa forma, o tratamento que produz melhores resultados é a estabilização com metadona.

USOS TERAPÊUTICOS DOS OPIOIDES

Os opioides são utilizados clinicamente no alívio da dor, tosse ou diarreia de modo sintomático. O clínico necessita avaliar sempre os riscos e benefícios desse alívio de sintomas, os quais se manifestam diferentemente em moléstias agudas ou crônicas. Em doenças agudas, a administração de opioides pode mascarar a localização e a intensidade da dor. Por outro lado, o alívio da dor pode facilitar a anamnese do paciente e com isso contribuir para o diagnóstico.

No tratamento de doenças crônicas surgem problemas mais complexos. A administração prolongada de opioides pode desenvolver tolerância para certos efeitos farmacológicos e determinado grau de dependência (física e psíquica). Dessa maneira, é importante a avaliação de sintoma crônico, em especial a dor, antes da administração de opioides, para não prejudicar o paciente. O clínico pode dispor de terapias alternativas eficazes no alívio da dor crônica como acupuntura, hipnose, estimulação elétrica etc.

Outros aspectos que devem ser levados em conta pelo médico são seu apoio emocional ao paciente como também as variações individuais na capacidade de tolerar a dor e as respostas à administração dos opioides.

Analgésicos. A morfina e os agonistas μ apresentam a mesma eficácia clínica, variando na duração de ação, administração por via oral e no risco de produzir dependência (Quadro 32-3).

Os opioides são utilizados no alívio de muitos tipos de dor que surgem em situações como doença em estado terminal, no pós-operatório, no trabalho de parto e em cefaleias.

Em pacientes com doenças terminais dolorosas, o uso de opioides proporciona menor angústia

tanto para os pacientes como para os familiares, por suas ações analgésica, sedativa e euforizante. Nesses casos, o desenvolvimento de tolerância e dependência produzido pela administração diária e prolongada dos opioides não deve impedir de maneira nenhuma o clínico em seu dever de aliviar o sofrimento do paciente.

A morfina é o medicamento de escolha nessas situações, sendo que a via e a dose devem ser ajustadas a cada paciente. A constipação intestinal é a complicação mais frequente, quando utilizados os opioides, e o uso de laxativos administrados precocemente é indicado.

O uso de opioides no alívio da dor e a angústia no período pós-operatório devem ser considerado com muita cautela. Os efeitos colaterais desses fármacos, como a depressão da respiração, constipação, retenção urinária, podem impedir o reconhecimento precoce de complicações pós-operatórias. Em casos de dores intensas, podem-se utilizar codeína por via oral ou associações com analgésico semelhantes à aspirina, evitando-se os efeitos colaterais de doses terapêuticas da morfina.

Quadro 32-3. Características farmacológicas de alguns agonistas e antagonistas opioides				
Nome	Dose (mg)	Vias de administração	Duração de ação (horas)	Uso clínico
Morfina	10	IM, SC	4	Analgésico
Heroína	3-5	—	3-4	Sem uso
Hidromorfo na	1-2	IM	4-5	Analgésico
Codeína	30-60	VO	4-6	Antitussígeno
Meperidina	75-100	IM	2-4	Analgésico
Metadona	1,0-15	VO	4-6	Tratamento das síndromes de abstinência
Levorfanol	2-3	IM	4-5	Analgésico
Tramandol	100	VO	6	Analgésico
Propoxifeno	30-60	VO	2-4	Analgésico
Buprenorfina	0,3-0,4	IM	6-8	Analgésico
Pentazocina	30	IM, VO	3-4	Analgésico
Naloxona	0,4	IV, IM, SC		Antagonista opioide
Nalorfina	5	IV		Antagonista opioide

Na analgesia obstétrica, o emprego de morfina e derivados exige o máximo de eficácia para assegurar mínima interferência no trabalho de parto e proteção ao feto, no sentido de evitar a depressão respiratória fetal. A meperidina, por apresentar menores efeitos depressores sobre o feto, tem preferência à morfina no uso obstétrico.

Os analgésicos opioides não devem ser utilizados rotineiramente no tratamento da cefaleia, à exceção da codeína. Em casos excepcionais, o insucesso de outros tratamentos, o uso de opioides deve ser muito cuidadoso pela possibilidade de produção de dependência.

ANTITUSSÍGENOS

Tosse. *A tosse é um dos mecanismos mais importantes de que o organismo dispõe para proteger o trato respiratório da inalação de corpos estranhos e da retenção de secreções. Outros mecanismos protetores incluem a atividade ciliar, o muco, a fagocitose e a broncoconstrição.*

Tratamento. O tratamento da tosse é, portanto, sempre o da causa básica, mas em muitas situações clínicas, é necessário agir sintomaticamente para interromper ou prevenir os acessos de tosse..

Antitussígenos opioides. São fármacos derivados dos alcaloides do ópio e atuam deprimindo os centros bulbares da tosse. A codeína é considerada o fármaco padrão para o efeito antitussígeno dos opioides. Existem evidências que a ação antitussígena dos opioides é mediada por receptores distintos da ação analgésica.

Codeína. A codeína e derivados possuem pequeno potencial de depressão respiratória, e, como não provocam euforia, não há praticamente risco de dependência. Contudo, há relatos de uso abusivo de xarope a base de codeína em nosso meio.

Existem evidências que a ação antitussígena dos opioides é mediada por receptores distintos da ação analgésica.

Antitussígenos não opioides. São fármacos que agem elevando o limiar de estimulação do centro da tosse no bulbo. Elas vêm substituindo os derivados do ópio por não apresentarem risco de dependência, ser mais potentes e de ação mais prolongada. Os efeitos adversos são praticamente inexistentes. A lista de fármacos desse grupo é extensa, mas o mais empregado é o dextrometarfan, análogo codeínico do levorfanol, podendo ser incluída a **folcodina**, alcaloide da mesma classe da papaverina. O **dextrometarfan** age centralmente, sendo usado na dose de 15 a 30 mg para adultos, e sua ação dura de 8 a 12 horas. Não há evidência de taquifilaxia e desenvolvimento de dependência com o seu uso prolongado.

Expectorantes. São fármacos que visam estimular e facilitar a eliminação de secreções broncopulmonares. Além da água, empregada como hidratante sistêmico, não há agente que comprovadamente cumpra o papel de expectorante. Na realidade, não se pode substituir o diagnóstico e o tratamento específicos da condição causadora de secreções por uma simples prescrição de expectorante.

Os expectorantes mais empregados incluem o iodeto de potássio e o guaiacolato de glicerila. O primeiro não atua nas doses habitualmente empregadas, mas seus efeitos colaterais não são poucos: distúrbios gastrintestinais, tireoidianos, reações de hipersensibilidade, irritação cutânea, febre e parotidite. O guaiacolato é tido como mais eficaz, mas essa opinião não foi comprovada em testes clínicos bem conduzidos.

Mucolíticos. Cerca de 100 a 150 ml de muco são produzidos diariamente em condições normais. Em presença de infecção, as fibras mucopolissacarídeas são substituídas por fibras de DNA, que aumentam a viscosidade do escarro purulento.

- *Acetilcisteína:* age sobre as fibras de DNA e mucopolissacarídeas, liquefazendo o muco. É apresentada em soluções para inalação, ingestão oral e injeções. A dose intramuscular, em adultos, é de 200 mg três vezes ao dia. Entre os efeitos colaterais incluem estomatites, rinorreia, broncorreia, náuseas, vômitos e, quando inalado, broncoconstrição.

- *Bromolisina:* age sobre as fibras mucopolissacarídeas, e, na dosagem de 16 mg 3 vezes ao dia, diminui a viscosidade mucosa e aumenta o volume de expectoração em pacientes bronquíticos crônicos, embora não se observe modificação significativa da capacidade ventilatória.

A despeito de ser amplamente empregado em nosso meio, o real papel clínico dessas substâncias ainda não está bem definido. Embora a redução da viscosidade do muco possa facilitar sua eliminação e assim auxiliar na eliminação dos fatores estimulantes da tosse, existe uma consistência ótima para que as secreções brônquicas possam ser expelidas eficientemente. O muco muito aquoso é na realidade, de eliminação mais difícil.

Constipantes. Os alcaloides do ópio (tintura de ópio, elixir paregórico) e opioides semelhantes à morfina permanecem como medicamentos eficazes no tratamento da diarreia e para promover a constipação. Nesse caso, a dose terapêutica é também inferior àquela para produzir analgesia. Os opioides sintéticos como o difenoxilato e a loperamida são fármacos que reduzem a motilidade intestinal e exercem ação antissecretória em determinados tipos de diarreia (ver Capítulo 48).

Outros usos. *A morfina é utilizada no alívio de certas formas de dispneia, como da insuficiência aguda do ventrículo esquerdo e do edema pulmonar. O mecanismo para esse alívio é ainda desconhecido. Os opioides são utilizados em doses elevadas como medicação pré-anestésica em determinados tipos de cirurgia. Administração epidural é utilizada no alívio de dor crônica ou do pós-operatório (ver Capítulo 33).*

Perspectivas. O uso de opioides na clínica é uma importante ferramenta no controle de dores agudas e crônicas. Contudo, os diversos efeitos adversos observados para estes fármacos têm limitado a sua aplicação terapêutica. Os analgésicos opioides usualmente utilizados na clínica agem preferencialmente em receptores μ . A ativação destes receptores tem sido associada à expressão de vários dos efeitos adversos atribuídos aos opioides. Assim, as pesquisas atuais visam a obtenção de novos fármacos que apresentem maior segurança farmacológica. Neste sentido, vários esforços têm sido realizados com o intuito da obtenção de fármacos opioides que apresentem maior seletividade para subtipos de receptores opioides, particularmente do tipo δ e κ , os quais apresentam menor tendência ao desenvolvimento de efeitos aditivos (receptores δ) ou de tolerância, dependência, euforia, constipação e retenção urinária (receptores κ). Além disso, as pesquisas atuais envolvem a obtenção de agonistas opioides com ação periférica, uma vez que a maioria dos efeitos adversos dos opioides é decorrente da ação no SNC.

BIBLIOGRAFIA

- AKIL, H.; OWENS, C.; GUTSTEIN, H.; TAYLOR, L.; CURRAN, E.; WATSON, S. Endogenous opioids and current issues. **Drug. Alcohol. Depend.**, v.51, p.127-140, 1998.
- COSTIGAN, M.; WOOLF, C.J. Pain: molecular mechanisms. **J. Pain**, v.1, p.35-44, 2000.
- DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. (Eds.) **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: Agbook, 2010.
- EDDY, N.B.; FRIEBEL, H.; HAHN, K.J.; HALBACH, H. Codeine and its alternative for pain and cough relief. **Bull. World Health Organ.**, v.40, p.639-719, 1969.
- HUGHES, J.; SMITH, T.W.; KOSTERLITZ, H.W.; FOTHERGILL, L.A.; MORGAN, B.A.; MORRIS, H.A. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. **Nature**, v.258, p.577-580, 1975.
- MARTIN, W.R. Pharmacology of opioids. **Pharmacol. Rev.**, v.35, p.283-323, 1983.
- PASTERNAK, G.W. Multiple morphine and enkephalin receptors: biochemical and pharmacological aspects. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.467, p.130-139, 1988.
- RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain and antinociception: current concepts. **Z. Rheumatol.**, v.60, p.404-415, 2001.
- SCHOLZ, J.; WOOLF, C.J. Can we conquer pain? **Nat. Neurosci.**, v.5, p.S1062-1067, 2002.
- STEIN, C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p.1685-1690, 1995.
- WOOLF, C.J. Pain. **Neurobiol. Disease**, v.7, p.504-510, 2000.
- WOOLF, C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Ann. Intern. Med.**, v.140, p.441-451, 2004.

Capítulo 33

Anestésicos Gerais

Roberto DeLucia, Rosa B. Amorim

INTRODUÇÃO

As anestésias, conforme as abrangências do comprometimento da sensibilidade são classificadas em parciais e gerais (Quadro 33-1).

Quadro 33-1. Classificação das anestésias

Parciais

- *Tópica* ou de superfície: quando o AL é colocado diretamente sobre a mucosa
- *Infiltrativa*: quando o AL é injetado no tecido a distância
- *Troncular*: quando o AL é injetado junto a um tronco nervoso
- *Plexular*: quando o AL é injetado junto a um plexo nervoso na raque
 - *Subaracnoidea*: quando o AL é injetado no espaço subaracnoideo
 - *Peridural*: quando o AL é injetado no espaço peridural
 - *Por via intravenosa*: quando o AL é injetado na veia, produz bloqueio regional amplo (técnica de Bier)

Gerais

- *Intravenosa*: quando os fármacos são injetados na corrente sanguínea, através de punção venosa
- *Por via pulmonar, ou inalatória*: quando os agentes são administrados por meio de inalação
- *Por via digestória* (oral ou retal)

As anestésias parciais se referem ao bloqueio da dor, em regiões anatômicas específicas. As gerais, a par da extensão generalizada desse efeito, se acompanham de comprometimento da consciência. E, para realizá-las, utilizam-se, os anestésicos locais (AL) e gerais, respectivamente (Quadro 33-2).

MECANISMO DE AÇÃO

As primeiras tentativas para explicar os mecanismos celulares e moleculares dos anestésicos gerais na produção de seus efeitos surgiram no século passado. A ideia de um mecanismo comum para todos anestésicos resultou em uma **teoria unitária comum** de que anestesia se produzia por alteração nas propriedades físico-químicas das membranas celulares.

Esta proposição se baseava em parte no coeficiente de partição óleo/gás que indica a solubilidade dos anestésicos em lipídeos (óleo) e de grande importância para cinética e potência anestésica (ver a seguir). Segundo, a regra de Meyer & Overton, a dupla camada lipídica das membranas poderia ser assumida como um provável alvo de ação dos anestésicos.

Contudo, esta teoria lipídica de anestesia se mostrou inconsistente ao longo do tempo e acabou sendo abandonada. Por isso, passou ser pesquisada a interação de anestésicos com sítios específicos de natureza proteica.

Em relação aos mecanismos celulares da anestesia geral destacam-se duas ações fisiológicas. Inicialmente, os anestésicos inalatórios podem causar hiperpolarização neuronal, em especial, nos neurônios de função de marco-passo ou de circuito de geração padrão. Assim, a diminuição da excitabilidade em neurônios pós-sinápticos pode prejudicar a iniciação do potencial de ação em reposta à liberação de neurotransmissor. Outra ação está relacionada, aos anestésicos inalatórios e intravenosos de produzir efeitos marcantes sobre as sinapses excitatórias ou inibitórias.

Os mecanismos moleculares dos anestésicos gerais estão relacionados à modulação de receptores, canais iônicos controlados por ligantes e proteínas transdutoras de sinais. Entre eles, se destacam os receptores GABA_A e NMDA e os canais de potássio (K⁺). Ademais, os receptores de glicina e os colinérgicos nicotínicos e outros canais controlados por ligantes são incluídos pela relação estrutural ao receptor GABA_A.

Neste contexto, os anestésicos inalatórios apresentam ampla variedade de ações, intensificam a transmissão inibitória GABAérgica, inibem receptores colinérgicos nicotínicos e ativam, canais de K⁺. Os anestésicos intravenosos têm ações predominantes sobre os receptores GABA e algumas ações sobre canais controlados por ligantes com NMDA e canais de K⁺.

Como exceções, a cetamina, o óxido nitroso e o xenônio são os únicos anestésicos gerais sem efeitos marcantes sobre os receptores GABA_A ou glicina, atuando por inibição em canal iônico de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

ANESTESIA INALATÓRIA

Introdução. A anestesia inalatória é obtida com líquidos voláteis e/ou agentes gasosos, sendo influenciada pelos seguintes aspectos de ordem física e fisiológica: concentração na mistura inalada, ponto de ebulição, ventilação pulmonar, transferência alvéolo/sangue, solubilidade no sangue, fluxo sanguíneo e absorção tecidual e potência.

Quadro 33-2. Fármacos e agentes utilizáveis, conforme o tipo de anestesia	
Anestesias	Fármacos e agentes
Parciais	Anestésicos locais
Gerais	
Inalatórias	Agentes gasosos e/ou líquidos voláteis
Intravenosas	Benzodiazepínicos, opioides, neurolépticos e hipnóticos (barbitúricos e não barbitúricos)

Concentração na mistura inalada. No momento em que ocorre a primeira inspiração de um agente anestésico, sua pressão parcial ao nível alveolar depende de sua concentração na mistura inalada. Durante os ciclos respiratórios seguintes, há tendência ao equilíbrio das pressões parciais, na mistura inalada, nos alvéolos, no sangue e nos tecidos; até que esse equilíbrio ocorra, decorre certo tempo, definido como “período de indução da anestesia”. Quando esse equilíbrio se estabelece, configura-se o “período de manutenção da anestesia”. Quando se atinge esse momento, caracterizado por sinais clínicos, como estabilidade circulatória, regularidade da respiração, imobilidade do doente, ausência de reação a estímulos dolorosos, deve ser diminuída a concentração do agente anestésico na mistura inalada, a fim de não se ultrapassar aquela que é adequada ao efeito desejado.

Ponto de ebulição. Os agentes anestésicos inalatórios devem apresentar seus pontos de ebulição próximos à temperatura ambiente, para que, no alvéolo, se encontrem sob a forma gasosa. Se o ponto de ebulição dos líquidos voláteis for superior à temperatura do meio ambiente, sua vaporização torna-se difícil, retardando o período de indução.

Ventilação pulmonar. O agente anestésico é transferido do sistema acoplado ao aparelho de anestesia para o alvéolo, na dependência também da ventilação pulmonar. Portanto, só é possível a indução da anestesia inalatória se a ventilação for adequada. Fatores que a intensificam, aceleram a indução; e, inversamente, quando está diminuída, contribui para o retardo desse período.

Transferência alvéolo-sangue. A passagem do agente anestésico, do alvéolo para o sangue, depende das

condições da membrana alveolar e da circulação pulmonar. A integridade anatômica e funcional da parede alveolar é fator, então, de fundamental importância e pode, quando alterada, comprometer a difusão do agente anestésico. Zonas de atelectasia, p. ex., representam áreas de comprometimento da ventilação, do mesmo modo que a presença de secreção alveolar prejudica o contato da mistura inalada com a membrana; por esse motivo, a administração de atropina tem significativa importância, como fármaco utilizável na medicação pré-anestésica, a fim de diminuir a secreção da árvore respiratória.

Solubilidade no sangue. Como o conteúdo de lipídeos nas hemácias é maior que no plasma, a solubilidade lipídica dos anestésicos gerais é fator de importância para seu transporte. Entretanto, o transporte se faz também pelo plasma, sob forma livre, em solução ou ligação lipídica. Assim, o coeficiente sangue/ar que define a solubilidade do agente anestésico nos lipídeos e no ar é indicativo de tempo de indução e de regressão da anestesia. Quando seu valor é alto, maior é a solubilidade do anestésico no sangue e mais rápida é sua passagem para os tecidos, o que retarda a saturação sanguínea; neste caso, a indução da anestesia é lenta.

Fluxo sanguíneo tecidual. É um fator de importância maior que o teor lipídico tecidual. Como exemplo, o tecido gorduroso que apresenta baixo fluxo sanguíneo é lentamente saturado. Já o SNC, que apresenta elevado teor lipídico e alto fluxo sanguíneo, é rapidamente saturado pelos agentes lipossolúveis.

A potência dos anestésicos inalatórios é definida pela concentração alveolar mínima (CAM) que expressa a concentração mínima capaz de produzir a imobilidade em 50% de indivíduos submetidos a estímulos cirúrgicos (Quadro 33-3).

Quadro 33.3. CAM dos anestésicos inalatórios	
	CAM
Metoxifluorano	0,16
Halotano	0,75
Isoflurano	1,11
Enflurano	1,68
Éter etílico	1,92
Ciclopropano	9,2
Óxido nitroso	105

Agentes inalatórios fluorados

Os três agentes anestésicos halogenados voláteis, isoflurano, enflurano e halotano de uso mais frequente na prática clínica, são comentados abaixo.

HALOTANO. A atividade elétrica do córtex cerebral monitorizada pelo EEG, durante o aprofundamento da anestesia produzida pelo halotano, mostra a sucessiva substituição do traçado com

ritmo rápido e baixa voltagem pelo ritmo lento com grande amplitude. A pressão intracraniana aumenta, observando-se perda do mecanismo de autorregulação da vasculatura cerebral e consequente aumento de fluxo sanguíneo para essa região. Observa-se queda do consumo do oxigênio pelo cérebro.

O seu principal efeito tóxico é observado no fígado. Logo após o início do uso clínico do halotano, foram descritos no período pós-operatório quadros febris acompanhados por icterícia. Hipoxia e hipotensão em território esplâncnico podem ser fator de risco para a complicação. Mais recentemente, admitiu-se uma reação de autoanticorpos contra antígenos produzidos nos hepatócitos, após a exposição ao halotano, e que o surgimento desses anticorpos estaria relacionado às exposições repetidas ao halotano. No entanto, a etiopatogenia da hepatite pós-halotano está longe de ser entendida.

Quadro 33-4. Propriedades físico-químicas dos anestésicos halogenados segundo Jones			
	<i>Isoflurano</i>	<i>Enflurano</i>	<i>Halotano</i>
Peso molecular	184,5	184,5	197,4
Ponto de ebulição (°C)	48,5	56,5	50,2
Pressão de vapor a 20°C (mmHg)	238	172	243
Coeficientes de partição			
Sangue/gás	1,4	1,9	2,3
Água/gás	0,6	0,8	0,7
Óleo/gás	97,8	98,5	224,0
Gordura/gás	9,45	105,5	185,0
CAM com O ₂	1,28	1,58	0,75
CAM com 70% de N ₂ O	0,56	0,57	0,29
Percentual de metabólitos	0,17	2,4	20,0

ENFLURANO. A característica mais marcante do enflurano em relação aos outros dois agentes halogenados, no que diz respeito à sua ação no sistema nervoso central, é a produção de contrações musculares tônico-clônicas, além de um padrão típico no EEG. Esse padrão normalmente é observado quando o paciente apresenta hipocarbica ou plano profundo de anestesia e caracteriza-se por ondas de voltagem e frequências altas, que progridem para um padrão de espículas, alternadas com períodos de

silêncio elétrico. Durante essas manifestações eletroencefalográficas, ocorrem períodos de atividade muscular aumentada, caracterizando a ativação de um foco epilético. Esse fenômeno é autolimitado e não deixa sequelas; no entanto, o fármaco deve ser evitado em pacientes previamente epiléticos.

Da mesma forma que o halotano, o enflurano produz aumento do fluxo sanguíneo cerebral, porém com menor intensidade que o halotano. Ocorrem também vasodilatação e aumento da pressão intracerebral, acompanhados de queda no consumo de oxigênio pelo tecido cerebral. A hepatotoxicidade do enflurano é pouco evidente, manifestando-se mais raramente do que a do halotano, em virtude de sua biotransformação oxidativa. Não há aparente formação de radicais livres. As exposições repetidas não aumentam o risco de hepatite.

ISOFLURANO. O isoflurano provoca alterações no EEG que, de modo geral, são semelhantes às produzidas por outros agentes anestésicos halogenados. Diferentemente do enflurano, apresenta propriedade anticonvulsivante, além de manter a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, tal propriedade é dose-dependente, pois, acima de 1,6 CAM, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta 100%. Ocorre queda do consumo de oxigênio pelo cérebro. O mesmo ocorre com a pressão intracraniana, importante parâmetro para os procedimentos neurocirúrgicos, a qual apresenta menor aumento quando se compara o efeito do isoflurano em relação ao produzido pelo enflurano e halotano. O fígado tem pouca importância na metabolização da molécula, sendo pequena sua hepatotoxicidade. Não foram encontradas no período pós-operatório alterações da função hepática, e, embora a hepatotoxicidade não tenha sido ainda excluída, é provável que o isoflurano seja o halogenado com menor propriedade hepatotóxica.

DESFLURANO. *O desflurano foi recentemente introduzido como anestésico inalatório, sendo quimicamente semelhante ao isoflurano. O desflurano tem baixo coeficiente de partição sangue:gás (0,42) e pouca solubilidade em gorduras; consequentemente promove rápida indução e recuperação da anestesia. O desflurano não causa nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade.*

SEVOFLURANO. *O sevoflurano tem propriedades semelhantes aos outros anestésicos inalatórios halogenados. É o mais usado na indução de anestesia, particularmente de crianças, por ser bem tolerado pelo paciente, pelo fato de não causar irritação das vias aéreas e pelo seu perfil de rápida indução e despertar, embora a alta anestésica não seja influenciada. O sevoflurano tem potencial nefrotóxico e não há relatos de hepatotoxicidade. Usado isoladamente, em concentrações de até 3,0 %, não promove aumento da frequência cardíaca. Apesar de seu efeito vasodilatador coronariano, não predispõe o roubo de fluxo. Também não é sensibilizante do miocárdio à exposição de catecolaminas.*

ÓXIDO NITROSO

O óxido nitroso é um agente anestésico pouco potente, capaz de produzir uma anestesia apenas superficial, correspondente, no máximo, ao primeiro plano do esquema de Guedel, citado para o éter. A

indução da anestesia é relativamente rápida, porém a concentração necessária para tal é elevada, 75% ou mais, o que sem dúvida acarreta o risco de hipoxia. Como agente único, sua utilização é limitada às cirurgias de curta duração, como, p. ex., uma redução incruenta de fratura. Como a recuperação da consciência é, também, muito rápida, trata-se de um agente de escolha para tal tipo de procedimento. Com essas vantagens, tem indicação precisa em analgesia para o trabalho de parto. O seu uso, entretanto, é maior quando associado a outros tipos de fármacos, como os opioides e os antipsicóticos ou halogenados. Em tais casos, nas concentrações de 33 a 50%, contribui, sobremaneira, para uma anestesia equilibrada e facilmente controlável.

Xenônio. *O xenônio é um gás inerte de custo elevado que pode ser utilizado em situações especiais de anestesia.*

ANESTESIA VENOSA

BARBITÚRICOS. Dentre os barbitúricos, os de média e longa duração são utilizados como medicação pré-anestésica, com a finalidade de produzir sedação e sono. Os de ação ultracurta, administrados apenas por via intravenosa, produzem um sono tão intenso, na dependência da dose, concentração e velocidade de administração que um estímulo doloroso não é percebido, nem conscientizado; daí serem considerados “anestésicos gerais”, como o tiopental e o tiamilal.

Tiobarbitúricos. Os tiobarbitúricos apresentam-se em preparações aquosas com pH de 11, sendo portanto, soluções fortemente alcalinas.

Os tiobarbitúricos deprimem todo o SNC, do córtex cerebral à medula. Em torno de 15 a 20 segundos após a administração venosa, na concentração usual de 2,5%, ocorre sonolência e, a seguir, perda de consciência, quando se instala, também, a depressão respiratória. Esses fatos devem ser valorizados para testar a sensibilidade do doente, o que certamente contribuirá para evitar que doses excessivas sejam administradas. A depressão dos centros respiratórios é responsável pela diminuição da frequência e da amplitude respiratórias, sendo comum a ocorrência de apneia; na vigência da depressão, não ocorre aumento da sensibilidade ao CO₂, porém a respiração pode apresentar retorno aos níveis de normalidade. A hipoxemia é a responsável pelo retorno à normalidade; os quimiorreceptores estimulados pela menor concentração de oxigênio no sangue arterial estimulam, por sua vez, os centros respiratórios. Entretanto, em hipótese alguma, deve-se esperar que isso ocorra, pois o risco de complicações diversas pela hipoxia não deve ser desprezado; a atitude a ser tomada é manter uma respiração auxiliada, ou mesmo artificial, durante todo o tempo em que se constatar a depressão.

Contraindicações ao uso de barbitúricos. *É absoluta quando o paciente é portador de porfiria, pois a*

doença pode se exacerbar, ocorrendo ainda paralisia e morte por insuficiência respiratória. As contraindicações relativas são hipotensão arterial grave, cardiopatia grave, asma, miastenia gravis e insuficiência hepática grave.

PROPOFOL. *O propofol é o 2,6-diisopropifenol, um composto de propriedades anestésicas. Inicialmente foi apresentado dissolvido no cremofor-E1, explicando-se assim sua pouca solubilidade aquosa. Recentemente foi desenvolvida outra apresentação em que o solvente contém óleo de soja e fosfatídeos, na forma de emulsão.*

O propofol apresenta propriedade hipnótica cerca de 1,6 vez mais potente que o tiopental. A indução da anestesia é realizada dentro um tempo de circulação braço-cérebro.

Estudo de Fragen e Auran mostrou que 92% dos pacientes consideram boa a anestesia pelo propofol, não colocando obstáculos caso houvesse necessidade de reutilização. Raramente são observados fenômenos excitatórios durante a indução, a manutenção e a recuperação da anestesia.

Com relação às propriedades analgésicas, apresenta maior grau de depressão da resposta ao estímulo doloroso quando comparado com o tiopental. Quando administrado com relaxantes musculares, não apresenta interação medicamentosa capaz de alterar o início de ação ou o grau e a duração do relaxamento muscular.

ETOMIDATO. O etomidato é um agente hipnótico potente e de curta duração e que não apresenta propriedade analgésica.

Atualmente, o etomidato é utilizado para indução da anestesia em solução aquosa de propilenoglicol a 35%. Nessa formulação apresenta pH alcalino, diminuindo a incidência de dor à injeção.

As alterações eletroencefalográficas produzidas pela administração do etomidato são semelhantes àquelas vistas com o uso dos barbitúricos. Durante a indução da anestesia, utilizando-se doses de 0,3 mg/kg, há depressão descendente das estruturas do sistema nervoso central. O etomidato, no entanto, como já dito, não apresenta propriedades analgésicas.

Durante a indução da anestesia, frequentemente, são observadas mioclonias, caracterizadas por movimentação espontânea e descontrolada de um ou vários grupos de músculos, afetando, de modo particular, a região proximal dos membros superiores e inferiores. Tais movimentos seriam consequência de episódios de inibição ou liberação de estruturas diencefalo-mesencefálicas, nas quais o GABA estaria envolvido com o neurotransmissor.

Após o uso de etomidato não foram detectados potenciais paroxísticos no ECG, e a administração a vários pacientes epiléticos mostrou-se segura, pois, com o uso desse tipo de monitorização. Por outro lado, o etomidato apresenta efetiva atividade anticonvulsivante em doentes nos quais as formas convencionais de tratamento, como o emprego de diazepam, mostraram-se ineficazes.

O etomidato diminui o consumo de oxigênio cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana.

Segundo alguns autores, o fármaco apresenta efeito protetor cerebral, semelhante ao descrito

para os barbitúricos, principalmente durante episódios de hipoxemia.

CETAMINA. A cetamina é um derivado do ácido lisérgico, cuja principal característica é produzir sono superficial que contrasta com analgesia intensa, propiciando um quadro definido como anestesia dissociativa.

A analgesia da cetamina pode ser comparada à da morfina, sendo indicada no pós-operatório para os pacientes com resistência à morfina. A analgesia pode ser obtida com subdoses de 0,1 a 0,5 mg./kg intravenosa, ou com doses de 4,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹, em infusão contínua.

A cetamina é mais utilizada em crianças, pois não apresenta fenômenos desagradáveis como no adulto. Também está bem indicada nos casos de hipotensão e asma, podendo ser administrada a pacientes com história familiar de hipertermia maligna ou miopatias.

Porém está contraindicada nos portadores de hipertensão arterial ou craniana, aneurismas, hipertireoidismo, doença miocárdica isquêmica ou valvulopatia mitral, alterações psiquiátricas e síndromes epiléticas, assim como pacientes em mau estado geral e com depleção de catecolaminas, pelo risco aumentado de hipotensão arterial.

Nas doses de 2,0 a 4,0 mg/kg de peso administradas por via venosa, a cetamina provoca perda da consciência, em poucos segundos. Os olhos permanecem abertos e refletem um quadro paradoxal de sono que, embora superficial, é acompanhado de intensa analgesia, a qual é consequência da ação da cetamina nas células da 5ª camada do corno posterior da medula, tronco cerebral e sistema talamocortical.

A ação hipnótica e analgésica é acompanhada por fenômenos psicodislépticos, caracterizados por pesadelos com visões coloridas, distorção dos objetos e ruídos, o que é extremamente desagradável e muito bem referido pelo adulto. Se administrada repetidamente, em ocasiões diversas, a cetamina pode ser responsável pela mudança comportamental do indivíduo, com alteração de sua personalidade. Por esses motivos é aconselhável que sua administração seja acompanhada do emprego de antipsicóticos ou benzodiazepínicos, já na medicação pré-anestésica, para diminuir muito ou mesmo abolir tais intercorrências.

O ECG mostra irritabilidade cortical, justificando o desencadeamento até de crises convulsivas em indivíduos epiléticos.

FÁRMACOS ADJUVANTES

BENZODIAZEPÍNICOS. Dentre os disponíveis, dois são mais empregados em anestesia clínica, o *diazepam* (ação prolongada) e, mais recentemente, o *midazolam* (ação curta).

O diazepam é insolúvel em água, sendo diluído em propilenoglicol e ácido benzoico, para uso intravenoso.

O anel imidazol presente no midazolam confere maior hidrossolubilidade em pH de 3,5, em

formulações de uso intramuscular e intravenoso. No pH plasmático, a molécula do midazolam sofre mudanças estruturais, conferindo ao agente grande lipossolubilidade.

Os parâmetros farmacocinéticos mais relevantes do diazepam e midazolam estão mostrados no Quadro 33-5.

Quadro 33-5. Parâmetros farmacocinéticos do diazepam e midazolam				
	<i>T_{1/2} de distribuição (min)</i>	<i>T_{1/2} de eliminação (horas)</i>	<i>Volume de distribuição (L. kg⁻¹)</i>	<i>Depuração plasmática mL . min⁻¹)</i>
Diazepam	9-130	31-46	0,31-0,41	26-35
Midazolam	3-38	2,1-2,4	0,17-0,44	202-324

Os efeitos ansiolíticos, hipnóticos e amnésicos que caracterizam os benzodiazepínicos são úteis quando empregados como medicação pré-anestésica. A perda da consciência é mais lenta que a observada após o uso do tiopental e etomidato, não ocorrendo, diferentemente do observado com esses agentes, produção de nível adequado de hipnose, em tempo igual ao da circulação braço-cérebro. Além disso, os benzodiazepínicos apresentam grande variabilidade de resposta individual no que diz respeito à produção do sono. Existem dúvidas quanto à produção de estado de anestesia por eles apresentado, através de seus efeitos no SNC, mesmo quando são empregadas doses elevadas por via intravenosa.

Provocam redução do fluxo sanguíneo cerebral e do consumo de O₂ pelo cérebro. O EEG mostra o desaparecimento do ritmo alfa, estabelecendo-se, a seguir, atividade beta. Diminuem a pressão intracraniana, sendo considerados agentes alternativos aos barbitúricos para indução de anestesia em pacientes com doenças cerebrais.

Os benzodiazepínicos, pelos efeitos que produzem no SNC, são mais bem empregados na medicação pré-anestésica, na sedação de pacientes submetidos à anestesia regional e em associação com outros anestésicos na indução e na manutenção da anestesia.

ANALGÉSICOS OPIOIDES. Os opioides são os principais analgésicos usados durante o período pré-cirúrgico. Entre eles destacam-se fentanil, sufentanil, alfentanil, meperidina e morfina (Quadro 33-6).

A **morfina** e a **petidina** são, dentre os opioides, aqueles mais utilizados em medicação pré-anestésica, com a finalidade de produzir analgesia e sedação; e os demais, como fentanil e sufentanil, apresentam o risco de, concomitantemente com esses efeitos, desencadearem acentuada depressão respiratória. A analgesia obtida com a morfina e a petidina potencializa os anestésicos gerais e contribui para um pós-operatório mais tranquilo.

O **fentanil**, em doses de 0,5 a 1,0 mg, produz analgesia em indivíduo adulto, de modo capaz a permitir a realização de atos cirúrgicos, principalmente quando associado ao óxido nitroso. Em doses maiores, de 3,0 a 5,0 mg, pode ser utilizável como agente anestésico único após a administração de benzodiazepínico ou hipnótico, como fármacos de escolha para a indução da anestesia; então, após a perda de consciência e obtido o relaxamento muscular com relaxante muscular de ação periférica, devem ser realizadas a ventilação artificial e a entubação traqueal. Somente após esses procedimentos é que o fentanil pode ser injetado, pois, a par da analgesia, ocorre intensa depressão respiratória. Sua aplicação exige observação criteriosa da ventilação pulmonar, mesmo no período pós-operatório imediato, por ser duradoura a ação do fármaco.

Quadro 33-6. Meia-vida, volume de distribuição, depuração, pKa e potencial de distribuição dos principais opioides usados em anestesia					
	<i>T_{1/2β}</i> (h)	<i>Vd</i> (l/kg)	<i>Depuração</i> mL/kg/min)	<i>pKa</i>	<i>Potencial de penetração no SNC*</i>
Morfina	2-3	2-6	10-23	7,9	1
Petidina	3-5	3-6	8-12	8,5	12
Fentanil	2-4	3-5	10-22	8,4	155
Alfentanil	1,4-1,6	0,4-1,0	3-8	6,5	10

*Coeficiente de partição em pH de 7,4 x fração livre no plasma/valor da morfina.

O **sufentanil** é cerca de dez vezes mais potente que o fentanil e, do mesmo modo que ele, produz redução das frequências das ondas alfa e teta, no EEG, e diminui o fluxo sanguíneo cerebral em cerca de 47% e o metabolismo cerebral em 36%, conforme observação experimental (rato).

O **alfentanil**, menos potente que o fentanil, do mesmo modo que os demais opioides utilizados em anestesia, não altera significativamente a memória, mas apresenta um início de ação mais rápido.

O **remifentanil**, um agonista sintético do receptor opioide μ . Apresenta rapidez no início e término de seus efeitos e, diferentemente de outros opioides agonistas do receptor μ , não apresenta efeito acumulativo, tendo sido aceito prontamente para a utilização em infusão contínua como adjuvante de outros anestésicos. Sua potência analgésica é oito vezes superior a do alfentanil. É rapidamente hidrolisado por esterases não específicas no sangue, sendo seus metabólitos eliminados por via renal, em cerca de 3,8 a 8,3 minutos, inativos; apenas 1,5 % do remifentanil administrado é eliminado *in natura* .

ANTIPIPSICÓTICOS. Os principais antipsicóticos tradicionais utilizados em anestesia são a clorpromazina (Amplitil), a levomepromazina (Neozine), do grupo dos fenotiazínicos, e o

desidrobenezperidol (Droperidol), do grupo das butirofenonas. O haloperidol, que foi o primeiro neuroléptico utilizado na técnica conhecida como neuroleptanalgesia tipo 1, em associação com a fenoperidina e o óxido nítrico, foi substituído pelo desidrobenezperidol que, associado ao fentanil e ao óxido nítrico, integra a neuroleptanalgesia tipo 2. Um dos principais motivos dessa substituição foi a alta incidência de manifestações extrapiramidais produzidas pelo haloperidol (ver Capítulo 26).

BLOQUEADORES DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR. O uso de bloqueadores competitivos (pancurônio) e o dos despolarizantes (succinilcolina) foram discutidos no capítulo 20.

BIBLIOGRAFIA

AMARAL, J.L.G. Anestesia inalatória. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F.; AULER JR, J.O.C.; IWATA, N.M. (Eds.). **Anesthesiologia Saesp**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001, p.551-577.

CAVALCANTI, I.L.; CANTINHO, F.A.F.; VINAGRE, R.C.O. **Anestesia Venosa**. Rio de Janeiro: Editora SAERJ, 2004, 354p.

EGER, E.I. II Uptake and distribution. In: MILLER, R. D. (Ed.). **Anaesthesia**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p. 74-95.

FRANKS, N.P.; LIEB, W.R. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. **Nature**, v. 607, p 607-614, 1994.

GARCIA, P.S.; KOLESKY, S.E.; JENKINS, A. General anesthetic actions on GABA (A) receptors. **Curr. Neuropharmacol.**, v.8, p.2-9, 2010.

PATEL, M.P; PATEL, H.H.; ROTH, M. D. General anesthetics and therapeutic gases. In: BRUTON, L.L. et al. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2011, p.527-564.

SNEYD, J.R.; RIGBY-JONES, A.E. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). **Br. J. Anaesth.**, v.105, p.246-254, 2010.

Capítulo 34

Anestésicos Locais

Roberto DeLucia, Rosa B. Amorim

INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais (AL) são fármacos que possuem a propriedade específica de bloquear de forma reversível a condução do influxo nervoso, abolindo a sensibilidade e, até, a atividade motora. Os AL são classificados, conforme a ligação do resíduo aromático, em tipo éster ou amida:

1) Tipo éster

Derivados do PABA: benzocaína, procaína, clorprocaína e tetracaína.

Derivados do ácido benzoico: piperocaína e hexilcaína.

2) Tipo amida

Derivados da anilina: lidocaína, articaína, prilocaína, bupivacaína, mepivacaína e ropivacaína.

Derivados da quinolina: dibucaína.

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais atualmente mais utilizados são constituídos de três partes estruturais: a) um grupo lipofílico, normalmente um anel aromático; b) uma cadeia intermediária, incluindo, geralmente, um éster ou uma amida; c) um grupamento hidrofílico, em geral uma amina terciária.

Os anestésicos locais são bases fracas muito pouco solúveis na água, porém muito solúveis nos lipídeos.

O anestésico local destinado a ser empregado clinicamente é preparado na forma de sal (cloridrato), pela adição de ácido clorídrico, o que melhora sua hidrossolubilidade, aumenta a estabilidade em meio aquoso e impede que a solução sofra precipitação, antes de ser administrada. Uma vez injetada, a solução ácida do AL é rapidamente neutralizada por tampões do líquido intersticial, e uma fração da forma catiônica é convertida à base livre, que, embora pequena, é importante para a difusão através de tecidos conjuntivos e outras membranas celulares. Nessas condições, quando injetado, se não houvesse um mecanismo capaz de regenerar a base difusível, o agente anestésico empregado seria ineficaz.

De modo geral, o AL é administrado nas proximidades da área das fibras nervosas a serem bloqueadas. A base livre difunde-se pelo meio extracelular e pelas barreiras lipídicas que envolvem o nervo e com isso atinge a membrana do axônio, onde irá exercer sua atividade. Portanto, somente em um meio onde a capacidade de tamponamento de prótons for adequada, a regeneração da base pode se processar.

A capacidade de difusão do AL é uma propriedade íntima-mente associada ao seu pKa e ao pH tecidual. Assim, de acordo com Henderson Hasselbach, quanto maior a fração livre difusível, maior será a lipossolubilidade e penetração e menor será o tempo de latência. No entanto, anestésicos locais que possuem pKa elevados (p. ex. procaína) apresentam maior período de latência do que aqueles que apresentam constantes de dissociação mais favoráveis.

Em meio ácido, ou mesmo pobre em tampão, a dissociação do cloridrato é prejudicada e pouca base livre é formada, tornando ineficiente o bloqueio de condução. Regiões inflamadas, onde o pH é baixo, não propiciam a liberação da base e o bloqueio de condução é insuficiente para a manutenção de anestesia adequada. Acresce também o fato de que essas regiões apresentam vasodilatação, o que acelera a remoção do AL.

Um modo prático de verificar rapidamente quanto de base livre e cátion são formados consiste em utilizar uma fórmula simplificada da equação de Henderson-Hasselbach:

$$[I] = [M] \cdot 10^{pKa - pH}$$

onde: [I] = concentração catiônica;

[M] = concentração molecular de base livre;

10 = base (logaritmo) decimal.

Assim, se injetarmos um AL com pHa 7,4 em um meio hipotético, cujo pH for igual a 4,4, e substituirmos esses valores na equação anterior, obteremos:

$$[I] = [M] \times 10^{7,4-4,4} \quad [I] = [M] 10^3$$

Se fizermos [M] = 1, [I] = 1.000

Portanto, para cada molécula formada, haveria a formação de 1.000 íons, uma quantidade muito grande em relação à formação de base livre, e com isso não se obteria um bloqueio eficaz.

SEQUÊNCIA DO BLOQUEIO NEURONAL

As fibras nervosas de menor diâmetro, geralmente desmielinizadas, são mais sensíveis aos anestésicos locais do que as fibras de maior calibre. Assim, funções autonômicas providas pelas fibras pré-ganglionares B e pós-ganglionares C são prontamente interrompidas pelos anestésicos locais, ao contrário da atividade motora, dependente das fibras A. No entanto, as fibras mielinizadas A delta, que são sensitivas, são bloqueadas mais precocemente, exigindo concentrações menores de anestésicos do que a maioria das fibras C. Portanto, verifica-se que a sensibilidade aos agentes anestésicos locais não é determinada exclusivamente pelo diâmetro da fibra, mas também pelo tipo de função que a mesma exerce. As sensibilidades diferenciais das fibras de calibre desigual resultam das variações no “comprimento crítico” exposto a um anestésico local para que a condução não possa ser realizada. Nas fibras mielinizadas, p. ex., os potenciais de ação são propagados de um nódulo de Ranvier para o seguinte de maneira saltatória, com fator de segurança tal que três nódulos consecutivos devem ser bloqueados, a fim de que seja interrompida a transmissão do impulso.

Normalmente, na raquianestesia, observa-se a seguinte ordem no bloqueio de fibras: pré-ganglionares, autonômicas relacionadas à condução térmica, à sensibilidade dolorosa, ao tato, somático-motoras e propagadoras de impulsos proprioceptivos.

MECANISMO DE AÇÃO

A membrana excitável dos corpos celulares neuronais e axônios nervosos mantêm um potencial de transmembrana em torno de -90 mV, sendo relativamente impermeável aos íons sódio, quando esta se encontra na fase inativa ou de repouso.

Canais iônicos de sódio – complexos heterotriméricos de proteínas glicosiladas (300.000 dáltons) com subunidades individuais α (260.000), β_1 (36.000 dáltons) e β_2 (33.000). A subunidade α do canal de Na^+ contém quatro domínios (I a IV), sendo que cada domínio parece ser formado de seis segmentos transmembranas (S1 a S6) em conformação α -helicoidal e um adicional poro em curva. O poro transmembrana do canal de Na^+ parece ser localizado nos segmentos transmembranas helicoidais S5 e S6 a segmentos curtos da membrana designados por SS1 e SS2, que são responsáveis pela condutância e seletividade do canal. Os canais iônicos são as principais vias pelas quais os íons difundem-se através de poros das membranas. Esses canais apresentam elevada especificidade iônica, e o fluxo através deles, ao que tudo indica, são controlados por “portões” (sensor de voltagem), considerados como cadeias peptídicas flexíveis contendo resíduos de arginina e lisina e localizadas no segmento helicoidal (S4). Postula-se que esses resíduos sob influência do potencial transmembrana iniciam uma série de alterações conformacionais nos domínios que pode acarretar o estado de abertura do canal. Cada tipo de canal apresenta características próprias: assim os canais de sódio apresentam dois “portões” e os de potássio apenas um, sendo que cada tipo de “portão” é aberto, ou fechado, por condições específicas de potencial transmembrana, isto é, no estado de repouso, os “portões” M dos canais de sódio permanecem fechados e impedem o fluxo desse íon para dentro da célula.

Quando em repouso, o cálcio fixa-se em grupamentos polares de fosfolipídeos, existentes nos canais iônicos. Nessa fase, com a membrana completamente polarizada, o “portão” M, mais próximo à superfície externa, está fechado, enquanto o “portão” H, mais interno, está aberto, determinando diminuta migração de sódio. Durante a fase de excitação, mediante estímulo apropriado, ocorre a disjunção do complexo cálcio-fosfolipídeo, abre-se o “portão” M dos canais de sódio, com aumento brusco e temporário da sua condutância. Um influxo rápido através de seus canais seletivos despolariza rapidamente a membrana, desenvolvendo-se o potencial de ação. Após poucos milissegundos, os “portões” mais lentos, H, localizados nos domínios III e IV, são fechados, e os canais de sódio tornam-se inativos. Um estímulo adicional aplicado a este canal inativado não poderá abri-lo. Pelo potencial de ação ser muito transitório em qualquer segmento da membrana da fibra nervosa, a repolarização é rápida.

A modulação da ativação ou inativação do canal iônico ocorre por fosforilação proteica com participação das proteínas-quinases C ou AMP dependente.

A aplicação do AL a uma fibra nervosa propicia a formação de um complexo anestésico-fosfolipídeo mais duradouro do que um complexo cálcio-fosfolipídeo. Os anestésicos locais em sua forma de base livre se incorporariam à membrana celular, rompendo a integridade normal da mesma e promoveriam pressão lateral na membrana, que está aumentada pela presença do anestésico. Em razão dessa “pressão lateral” aumentada, os canais se retraem, impossibilitando a passagem de íons sódio, responsáveis pela despolarização da membrana. Uma vez no lado interno, o AL, em sua forma catiônica, iria fixar-se na superfície interna da membrana, nos poros internos dos próprios canais de sódio (segmento S6 no domínio IV), estabilizando-os para outra configuração inativa, impedindo sua oscilação para outra configuração mais aberta, mais permeável ao sódio, quando submetidos à corrente despolarizante. Isso resulta em redução progressiva na frequência da fase de despolarização do potencial de ação, redução na velocidade de propagação de impulsos, redução na amplitude de potencial de ação, elevação gradual do limiar de excitabilidade elétrica com diminuição do fator de segurança para a condução. Com isso, a capacidade da fibra nervosa de produzir um potencial de ação é abolida. Como os anestésicos locais não alteram significativamente o potencial de repouso normal da membrana da fibra nervosa, verifica-se apenas estabilização das condições elétricas da membrana.

O bloqueio dos canais de sódio pelos anestésicos locais é dependente do estado em que esses canais se apresentam. Assim, fibras nervosas em estado de repouso (canais fechados, porém viáveis para a ativação), onde predominam os potenciais de membrana mais negativos, possuem afinidade bem menor pelos anestésicos locais do que fibras nervosas que tiveram sido recente e repetidamente estimuladas: ativados (canais abertos) e inativados (fechados, mas não viáveis para a ativação), onde predominam potenciais de membrana mais positivos. Quanto maior a frequência de estimulação precedente, maior é o grau de bloqueio, sendo esses efeitos dependentes de frequência e uso dos anestésicos locais decorrentes do fato de que os mesmos se ligam mais firmemente e estabilizam o estado inativo do canal de sódio. Para a molécula do AL, em sua forma quaternária (presença do cátion), ter acesso ao receptor na face interna dos canais de sódio, os “portões” H precisam estar abertos, sendo que os anestésicos locais exibem essas propriedades em magnitudes diversas e dependentes, p. ex., de suas lipossolubilidades, pKa e tamanho molecular.

Os anestésicos locais também são capazes de reduzir o aumento da condutância ao potássio, que normalmente ocorre em resposta a uma alteração de voltagem. No entanto, esse efeito é muito menor do que aquele observado sobre a condutância de sódio, não contribuindo para maior bloqueio da condução nervosa. Esse efeito sobre a condutância ao potássio vai se manifestar principalmente por lentidão na fase de repolarização, dando em consequência prolongamento na duração do potencial de ação.

Estudos mais recentes sugerem que o receptor aos anestésicos locais se situa na superfície interna (axoplasmática) da membrana celular, visto que seus análogos quaternários somente são efetivos quando aplicados internamente, permanecendo inativos quando aplicados à superfície externa da membrana, e as moléculas permanentemente carregadas (presença do cátion) não conseguem atingir o sítio dos receptores. Atualmente, no entanto, está bem estabelecido de que ambas as formas estruturais apresentam atividade anestésica. A base é necessária para a penetração, causando com isso a expansão lateral da membrana celular e o cátion, ao se ligar ao receptor na face interna da membrana celular, é importante para um bloqueio eficaz.

O aumento da concentração de cálcio no meio que banha a fibra nervosa pode abolir ou intensificar o bloqueio de condução, por alteração do potencial elétrico transmembrana. Na suspensão do bloqueio, ocorre redução do grau de inativação dos canais de sódio e de sua afinidade pelas moléculas do AL. A intensificação ocorre pela alteração da cinética de abertura do canal de sódio.

EFEITOS ADVERSOS

O principal efeito dos anestésicos locais é o bloqueio da condução do influxo nervoso. No entanto, essa propriedade não é específica para a fibra nervosa periférica e estende-se a todos os tecidos excitáveis. Isso pode ser consequência de superdosagem, injeção vascular acidental ou outro fator que leve ao aumento de concentração sanguínea.

Sistema nervoso central. A administração de altas doses de anestésicos locais pode produzir estimulação do SNC, que se caracteriza por tremores, agitação, desorientação e, muitas vezes, convulsões. A essa estimulação, pode-se seguir depressão e, mesmo, óbito por insuficiência respiratória. A reversão desses fenômenos requer assistência ventilatória e emprego dos fármacos para o controle das convulsões, e os benzodiazepínicos são os fármacos de escolha. Os anestésicos locais, em doses terapêuticas, possuem propriedades anticonvulsivantes e, com isso, podem ser empregados no controle da epilepsia (ver Capítulo 27).

Aparelho cardiovascular. São desprezíveis os efeitos cardiovasculares dos anestésicos locais quando utilizados em baixas concentrações, não se observando alterações significativas nem nas propriedades hemodinâmicas nem na resistência periférica. Observa-se apenas discreta alteração elétrica com leve diminuição no cronotropismo. Essas propriedades são responsáveis pelo efeito antiarritmico de alguns anestésicos locais, notadamente a lidocaína, usada em arritmias ventriculares, e a procainamida (mudança do grupamento éster por um grupamento amida), esta tanto utilizada em arritmias ventriculares quanto em arritmias supraventriculares. Depressão acentuada no inotropismo, com alterações sensíveis no dromotropismo e consequente colapso

cardiovascular caracterizado por ressuscitação difícil, foi observada com etidocaína e bupivacaína, quando ocorria absorção muito intensa. Recentemente, verificou-se em cães que a administração prévia de solução hipertônica de cloreto de sódio (7,5%) impede a queda acentuada da pressão arterial induzida pela bupivacaína ou mesmo reverte a hipotensão.

Sangue. Quando se administram doses elevadas de prilocaína (> 10 mg/kg), pode ocorrer o acúmulo do metabólito o-toluidina, um agente oxidante capaz de converter a hemoglobina em metemoglobina, do que resulta o aparecimento de cianose. Para reversão da metemoglobina em hemoglobina, deve-se administrar azul de metileno por via intravenosa.

Músculo liso. Contrações intestinais e espasmos brônquicos podem ser deprimidos com os anestésicos locais. No entanto, a anestesia raquidiana e a peridural podem causar bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático e com isso promover aumento do tônus da musculatura gastrointestinal.

Hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade aos AL são pouco frequentes, podendo manifestar-se na forma de dermatite alérgica ou até mesmo como reação anafilática. A hipersensibilidade ocorre mais intensamente nos AL do tipo éster do que nos do tipo amida, embora nesses últimos os preservativos das soluções que contêm tais fármacos possam induzir a hipersensibilidade.

FARMACOCINÉTICA

Absorção. Ainda que o principal objetivo do AL seja a produção de um bloqueio localizado do influxo nervoso, alguns agentes como a procaína e a lidocaína podem acelerar significativamente sua própria absorção, principalmente quando injetados no interior de espaço altamente vascularizado. Com exceção da cocaína, que, por dificultar a recaptação de norepinefrina, apresenta vasoconstrição, os demais anestésicos locais produzem paralisia vasomotora, o que leva a aumento do fluxo sanguíneo na região injetada. Embora a pele intacta seja relativamente impermeável aos anestésicos locais, a maioria das superfícies mucosas é permeável, o que permite a rápida absorção. A lidocaína, a bupivacaína e a etidocaína, embora apresentem estruturas químicas semelhantes, são sensivelmente diferentes quanto a seus comportamentos farmacocinéticos. A etidocaína exibe latência inferior à da lidocaína e da bupivacaína, além de efeito prolongado. Como a etidocaína pode se fixar facilmente a proteínas inespecíficas, diminuindo sua concentração no sangue, sua toxicidade é inferior à da lidocaína e da bupivacaína. A associação com vasoconstritor retarda a absorção, aumentando a duração do bloqueio. Clinicamente, o vasoconstritor mais utilizado é a epinefrina na concentração de 1:200.000. Os anestésicos locais que não são potentes vasodilatadores, como prilocaína e mepivacaína, não aumentam acentuadamente sua própria absorção e por isso exigem soluções menos concentradas de epinefrina, para limitar a absorção.

Distribuição. Após a absorção, todos os tecidos são expostos aos anestésicos locais, porém a concentração atingida pode variar entre os diferentes órgãos. Ainda que a concentração mais alta possa ocorrer em órgãos mais perfundidos, como rins, pulmões e cérebro, alguns fatores como lipossolubilidade e grau de ligação proteica também afetam a distribuição. A lipossolubilidade é um fator muito importante, pois pode propiciar captação do agente

anestésico pelos tecidos adiposo e nervoso. Os anestésicos locais que apresentam elevada lipossolubilidade podem se difundir através da placenta, tão rapidamente, que a velocidade de equilíbrio entre a circulação fetal e materna limita-se apenas pelo fluxo sanguíneo placentário. Ainda que os anestésicos locais tenham afinidade pela fração albumina das proteínas plasmáticas, essa fixação é geralmente pouco significativa, exceção à bupivacaína, que se encontra ligada à proteína circulante na ordem de 90 a 95%, o que leva ao aumento da duração da anestesia.

A benzocaína, AL usado topicamente em mucosas, apresenta ionização insignificante em pH fisiológico, pois não contém o grupamento aminoterciário e, no entanto, bloqueia o influxo nervoso, independentemente do pH do meio. Pouco solúvel em líquido aquoso, a benzocaína tende a permanecer no local da aplicação, não sendo prontamente absorvida para o interior da circulação sistêmica.

Biotransformação e excreção. A biotransformação dos anestésicos locais depende da existência de uma ligação amida ou éster no composto. Os do tipo éster são rapidamente hidrolisados no plasma, possivelmente pela pseudocolinesterase plasmática; possuem tempo de meia-vida muito curto, como, p. ex., menos de 1 min para a procaina e a clorprocaína. A tetracaína, embora seja um éster, é mais resistente às esterases plasmáticas, sendo metabolizada principalmente no fígado, o que explica seu tempo de ação mais prolongado. O metabolismo dos anestésicos locais que contêm grupamento amida ocorre principalmente no retículo endoplasmático liso hepático, com reações iniciais envolvendo N-desalquilação e hidrólise subsequente. Assim, deve ser evitado o uso extensivo de anestésicos locais amídicos em pacientes com grave lesão hepática. Por exemplo, o tempo de meia-vida da lidocaína pode aumentar de 1,5 hora, em indivíduos normais, para mais de 6 horas em pacientes com hepatopatias. Os metabólitos menos tóxicos ou inativos são prontamente eliminados pelos rins. Como os anestésicos locais possuem caráter básico, a acidificação da urina irá facilitar sua eliminação.

A excreção pulmonar e biliar é pouco significativa, sendo que uma pequena fração do total administrado é eliminada sem alterações metabólicas.

USOS TERAPÊUTICOS

- **Anestesias locais e regionais:** a escolha de um anestésico local e a técnica para seu uso será feita conforme as determinantes da sua toxicidade. O uso dos AL é avaliado em termos de vantagens e desvantagens potenciais em determinadas condições clínicas. As técnicas para a administração são apresentadas em maiores informações em (Leitão, 1987).

- **Anestesia de superfície ou tópica:** quando o AL é aplicado diretamente sobre as membranas mucosas do nariz, da boca, do esôfago e da garganta e do trato geniturinário e na pele. Benzocaína (6%), tetracaína (2%), lidocaína (2 a 5%) e cocaína (4%) são os fármacos usados com maior frequência. A articaína (4%) é usada amplamente em anestesia local odontológica. A pele intacta não é penetrada pelos sais aminados dos AL e as feridas e superfície ulceradas devem ser tratadas com preparações pouco hidrossolúveis nos líquidos teciduais, pois permanecem por longos períodos de tempo produzindo ação anestésica contínua e são lentamente absorvidos para serem tóxicos. Os AL são rapidamente absorvidos

pelas mucosas após aplicação tópica. A concentração sanguínea após aplicação de AL nas vias aéreas é aproximadamente igual àquela obtida após administração intravenosa, podendo trazer risco de reações sistêmicas tóxicas.

- **Anestesia de campo:** é realizada por injeção subcutânea de AL em volta do local a ser anestesiado. Os AL usados e as concentrações recomendadas são os mesmos da anestesia por infiltração.

- A vantagem da anestesia de campo é o uso AL mais diluído, o que possibilita a utilização de volumes maiores de solução. A associação com adrenalina (1:200.000) aumenta o tempo de ação do AL e, no entanto, não deve ser administrada em tecidos irrigados por artérias terminais, como p.ex. dedos, nariz, orelha e pênis.

- **Anestesia de bloqueio nervoso:** consiste na injeção extraneural e paraneural de AL nas proximidades de nervos responsáveis pela sensibilidade da área que se deseja bloquear. Os bloqueios nervosos podem ser divididos em:

- bloqueio de nervos, de troncos (truncular) ou de plexos: a injeção de AL é feita ou diretamente ou em torno de nervo periférico (ciático, intercostal etc.) ou de um plexo nervoso (cervical, braquial). Como os troncos nervosos são protegidos por membranas, há necessidade de usar soluções mais concentradas de AL.

- bloqueio peridural (em torno da dura) ou epidural (sobre a dura): é obtido pela injeção do AL no espaço peridural dentro do canal vertebral em qualquer altura, seja cervical, torácica lombar ou pelo hiato sacro (caudal).

O espaço peridural se encontra entre a dura-máter e os ligamentos e periósteo que limitam o canal vertebral. Este se estende do buraco vertebral, onde a dura se funde com periósteo do crânio, até a membrana sacrococcígea, e contém as raízes nervosas, tecido areolar frouxo, vasos sanguíneos e linfáticos. As soluções de AL podem se dispersar por esse espaço, para cima e para baixo, e dele sair pelos buracos de conjugação para o espaço paravertebral. Os AL aí injetados bloqueiam a condução nervosa por vários mecanismos (paravertebral, difusão subpial etc). O número de segmentos bloqueados depende da idade do paciente (fator determinante do maior ou menor escape da solução do canal vertebral), do volume e da concentração da solução injetada. A necessidade de doses relativamente elevadas e a grande vascularização do espaço peridural aumentam a possibilidade de absorção sistêmica com níveis sanguíneos mais elevados e tóxicos. A injeção de doses fracionadas pode ser obtida pela colocação de um cateter para permitir anestesia prolongada (peridural contínua).

Os fármacos mais usados são a ripovacaína, a bupivacaína e a lidoocaína. A ripovacapina é disponível para uso clínico a partir de 1996, possui toxicidade cardíaca menor que a da bipivacaína; apresenta grande volume

de distribuição e depuração 30% maior do que a da bipivacaína, com consequente menor acúmulo e toxicidade durante a administração contínua, principalmente na analgesia de parto.

- **Raquianestesia ou bloqueio subaracnoideo:** introdução do AL dentro do espaço subaracnoideo. O local de escolha da injeção é o interespaço entre as vértebras lombares 3-4, levando-se em conta que a medula, no adulto, termina ao nível do corpo da primeira vértebra lombar. O anestésico atua principalmente ao nível das raízes nervosas que emergem da medula, principalmente após o gânglio da raiz dorsal. O nível da anestesia e o número de segmentos bloqueados dependem do volume e da concentração da solução empregada, da sua densidade e da posição do paciente, além de outros fatores variáveis. As soluções empregadas em raquianestesia são divididas, em relação com a densidade do líquido cefalorraquiano, em hiperbáricas (diluídas em glicose) ou hipobáricas (diluídas em água destilada). O AL preferido para raquianestesia é a tetracaína, mas também são usadas soluções de lidocaína, prilocaína, procaína e nupercaína. A adrenalina é o vasoconstritor de escolha, para prolongar mais de 50% o tempo de duração da anestesia, e por essa via não apresenta efeitos sistêmicos devidos à absorção limitada no espaço subaracnoideo.

- **Anestesia intravenosa regional:** é obtida pela injeção por via venosa de AL após isquemia prévia e garroteamento da parte superior de um membro. O AL, após preencher o sistema venoso, dele se difunde para os tecidos, indo bloquear as terminações nervosas periféricas. Anestesia útil, principalmente em ambulatório, é limitada ao tempo de tolerância ao garrote. Uma variedade menos comum, feita com os mesmos cuidados, é a injeção por via arterial.

- **Analgesia:** Os AL, após absorção sistêmica em pequenas doses, produzem efeito sedativo e analgésico por ação central. Essa analgesia não é muito intensa, mas pode ser comparada à dos analgésicos antitérmicos. A procaína por via venosa gota a gota (4 mg/kg) foi preconizada para auxílio no tratamento de dores por artrite reumatoide, dor pós-operatória, prurido por icterícia etc. Também como coadjuvante da anestesia geral a procaína (1%) e lidocaína (0,25%) têm sido usadas como analgésico para facilitar a aceitação de tubo traqueal em anestesia geral superficial.

- **Anticonvulsivante:** pequenas doses de AL atuam como anti-convulsivante ao nível do SNC, apesar de que, em doses maiores, uma das manifestações de toxicidade seja a ação convulsivante. A lidocaína (2 mg/kg) tem sido proposta para diminuir as convulsões subintrantes do estado de mal epilético (ver Capítulo 27).

- **Antiarrítmicos:** a propriedade dos AL de diminuir a condução miocárdica tem sido aproveitada para sua indicação como antiarrítmicos, principalmente para diminuir as arritmias de origem ventricular. Parece que a porção não ionizada do AL é a que atua mais diretamente na fibra miocárdica.

A lidocaína (1,5 mg/kg) por via venosa tem merecido a preferência geral. A colocação de um grupo amida na procaína (procainamida) torna-a menos ionizada, prolonga o tempo de sua metabolização e torna-a também útil como antiarrítmico.

BIBLIOGRAFIA

BORGEAT. A.; AGUIRRE, J. Update on local anesthetics. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.23, p.466-471, 2010.

BUTTERWORTH, I.V.; STRICHARTZ, G.R. Molecular mechanisms of local anaesthesia. **Anesthesiology**, v.72 ,p.711-734, 1990.

CATTERALL, W.A. From ionic current to molecular mechanisms:the structure and function of voltage-gated sodium channels. **Neuron**, v.26, p.13-25, 2000.

COVINO, B.G.; VASSALLO, H.G. **Local Anesthetics:mechanisms of action and clinical use** .New York:Grune &Stratton, 1976.

DE JONG, R.H. **Local anesthetics**. St.Louis:Mosby, 1994.

GASSER, H.S.; ERLANGER, J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. **Am. J. Physiol.**, v.88, p.581-591, 1929.

NARAHASHI, T.; FRAZIER, D.T. Site of action and active form of local anesthetics. **Neurosci. Res.**, v.4, p.65-99, 1971.

PAXTON, K.; THOME. D.E. Efficacy of articaine formulations: quantitative reviews. **Dent. Clin. North. Am.**, v.54, p.643-653, 2010.

STRICHARTZ, G.; RITCHIE, J.M. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In: STRICHARTZ,G.(Ed.). **Handbook of Experimental Pharmacology** . Berlin:Springer-Verlag, 1987, p.21-53.

VIANNA, P.T.G.; MÓDOLO, N.S.P. Anestésicos locais. In: BRAZ, J.R.C.; CASTIGLIA, Y.M.M. (Eds.). **Temas de Anestesiologia para o Curso de Graduação em Medicina**. São Paulo: Editora UNESP: Artes Médicas, 2000, p.95-118.

