

**CENTRO UNIVERSITÁRIO FEDERAL
EFOA/CEUFE**



FARMACOLOGIA

Profª Drª Olinda Maria Gomes da Costa Vilas Boas
Profª do Depto de Farmácia da EFOA/CEUFE

COLABORADORES:

José Geraldo Borges
Oswaldo Miguel Júnior
Fabiana de Souza Santos
Francisca Helena Calheiros Zanin
Zuleica Raquel de Novaes
Maria Betânia de Freitas
Mariana Queiroz Silva
André Antonieti Silva
Andréia Elisa Rodrigues Telles
Lueli Paula dos Santos

ALFENAS - MG

2004

I - Princípios gerais

História da Farmacologia

As civilizações antigas usavam uma mistura de magia, religião e drogas para o tratamento de doenças e as drogas freqüentemente eram tidas como mágicas, sendo oriundas de plantas ou animais. Aquele que detinha o conhecimento sobre as drogas e poções era respeitado e temido.

O conhecimento das drogas cresceu paralelamente ao conhecimento das funções orgânicas como anatomia, fisiologia, bioquímica, e ao desenvolvimento da química.¹

1- PAGE, C; CURTIS, M; SURTER, M; WALKER, M; HOFFMAN, B. **Farmacologia Integrada**. São Paulo: Manole, 1999.

? Pesquisar sobre a história da farmacologia.

Farmacologia é a ciência voltada para o estudo das drogas sob todos os aspectos, desde as suas origens até os seus efeitos no homem. Atualmente, a farmacologia é estudada em seus aspectos de farmacodinâmica e farmacocinética.

1) CONCEITOS

Fármaco – Uma substância definida, com propriedades ativas, produzindo efeito terapêutico

Droga – Qualquer substância que interaja com o organismo produzindo algum efeito.

Medicamento – É uma droga utilizada com fins terapêuticos ou de diagnóstico.

Muitas substâncias podem ser consideradas medicamentos ou não, depende da finalidade com que foram usadas.

Por exemplo:

A vitamina C se for obtida por meio dos alimentos é considerada um nutriente, mas se for administrada na forma pura para correção de estados carenciais ou como estimulante das defesas orgânicas é definida como um medicamento

- **Reações Adversas :**

• **Relacionadas com a ação farmacológica principal do fármaco:** Podem ocorrer quando há um aumento da dose ou interação entre fármacos. São classificadas como **A** – “aumentadas” e são previsíveis

Ex: Hemorragias por anticoagulante

• **Não-relacionadas com a ação farmacológica principal do fármaco:** Podem ser entendidas quando aparecem em consequência de dose excessiva, mas com efeitos não relacionados ao modo de ação.

Ex: Hepatotoxicidade ocasionada por analgésicos

Podem ser também imprevisíveis, pois podem ocorrer mesmo com doses terapêuticas

Ex: Anemia aplática com o uso de antibacterianos

São classificadas como **B** – “bizarras” e são chamadas de idiossincráticas.

2) FARMACODINÂMICA

A farmacodinâmica estuda a inter-relação da concentração de uma droga e a estrutura alvo, bem como o respectivo mecanismo de ação.

No que concerne ao mecanismo de ação, os fármacos podem ser classificados em dois grandes grupos.

a-) **Fármacos estruturalmente inespecíficos**, cuja atividade resulta da interação com pequenas moléculas ou íons encontrados no organismo. As ações dessas drogas dependem, em última análise, de suas propriedades físico-químicas tais como a solubilidade, o pKa, o poder oxi-redutor e a capacidade de adsorção.

b-) **Fármacos estruturalmente específicos**, cuja atividade resulta da interação com sítios bem definidos apresentam, portanto, um alto grau de seletividade. As drogas desse grupo também apresentam uma relação definida entre sua estrutura e a atividade exercida.

b.1. Fármacos que interagem com enzimas

b.2. Fármacos que interagem com proteínas carregadoras

b.3. Fármacos que interferem com os ácidos nucleicos

b.4. Fármacos que interagem com receptores

? Cite exemplos de fármacos de estruturas específicas e fármacos de estruturas inespecíficas.

2.1) Receptores

“Receptores são estruturas moleculares altamente especializadas, que tem no organismo afinidade de interar-se com substâncias endógenas com função fisiológica, e que podem também reagir com substâncias exógenas, que tenham características químicas e estruturais comparáveis às substâncias que ocorrem naturalmente no organismo.”²

²(Prof^a Dr^a W.P.B. Ramos – Apostila de Farmacologia – Unesp)

Os receptores ligados diretamente ao canal iônico são constituídos por macromoléculas contendo várias subunidades que, pelo modo como se distribuem, formam um canal central (ionóforo). Em pelo menos uma dessas subunidades encontra-se o local de reconhecimento de ligantes ou de fármacos.

Os receptores vinculados às proteínas G, quando ativados, desencadeiam um processo de transdução e amplificação, cujo resultado final resulta de uma ativação em cascata de sistemas enzimáticos.

Os receptores ligados a proteínas de transdução são receptores de membrana que incorporam um domínio intercelular de proteína quinase (em geral, tirosina quinase) em sua estrutura. Podem fazer uma acoplamento direto ou indireto, ex. receptor de insulina, receptor de fator de crescimento.

Os receptores nucleares são receptores que regulam a transcrição de genes.

? Exemplos de medicamentos que atuam sobre receptor.

2.2) Ligação fármaco-receptor

Tipos:

- Ligações covalentes
- Ligações iônicas
- Ligações de H ou pontes de H
- Ligações dipolo-dipolo
- Ligações de Van der Waals

A ligação covalente é uma ligação forte e estável podendo ser irreversível; as outras ligações não são permanentes, e as mais observadas. Isso decorre no intervalo e na regularidade das doses. Assim tem-se:

- ◆ Uma molécula de fármaco combina-se reversivelmente com um único receptor.
- ◆ Todos os receptores são idênticos e acessíveis ao fármaco.
- ◆ Somente pequena fração do fármaco participa da formação de

complexos.

- ◆ A resposta biológica é proporcional ao grau de ocupação.

2.3) Conseqüências da ligação fármaco-receptor

A **afinidade** de uma droga por algum componente macromolecular específico da célula e sua **atividade** estão intimamente relacionados a sua estrutura química. A configuração espacial, o arranjo atômico, e a disposição da molécula determinam especificidade e encaixe com o receptor farmacológico.

Se a estrutura do fármaco for específica ao receptor ocorrerá uma interação farmacológica à situação, podendo ou não decorrer em atividade intrínseca.

Chama-se agonista a droga que apresenta afinidade pelo receptor e atividade intrínseca na célula; agonista parcial é aquela que possui afinidade e atividade intrínseca reduzida; o agonista inverso é a droga que apresenta afinidade e atividade intrínseca contrária a ação original da mesma. O antagonista possui afinidade mas não apresenta mesma atividade intrínseca.

O conhecimento da localização e função do receptor de fármacos permite ao farmacologista prever com segurança os efeitos colaterais e interações que possam ocorrer com o uso clínico dos medicamentos.

O estudo do mecanismo de ação da droga é de grande importância, não só para o uso racional adequado e consciente da droga, como para a elucidação de fenômenos fisiológicos e bioquímicos nos diversos níveis da estrutura do organismo

? Traçar as curvas dose/efeito para agonistas e antagonistas

3) FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética estuda o caminho percorrido pelo medicamento no organismo, desde a sua administração até a sua eliminação. Pode ser definida, de forma mais exata, como o estudo quantitativo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos ou dos seus metabólitos. O fármaco não

cria ações no organismo, ele atua aumentando ou diminuindo o metabolismo em determinada situação.

Existem conceitos básicos na farmacocinética cuja compreensão é fundamental para a utilização dos medicamentos. O primeiro deles refere-se ao que é chamado de biodisponibilidade: a quantidade de uma substância que, introduzida no organismo, ganha a circulação e, portanto, torna-se disponível para exercer sua atuação terapêutica. Com a via intravenosa a biodisponibilidade é de 100%, pois toda substância alcança a corrente circulatória. Mas no caso da via oral (ou outra via que não a intravenosa), a absorção nunca é total e, portanto, a substância não ficará 100% disponível, pois é certo que parte não conseguirá chegar à corrente sanguínea.

⇒ **Biodisponibilidade** : É a fração da droga não alterada que atinge seu local de ação após a administração por qualquer via.

A concentração máxima (C_{max}) que a substância atinge no plasma e o tempo máximo (T_{max}) para aquela concentração ser atingida, são aspectos do comportamento das drogas dentro do organismo utilizados como parâmetros que definem as doses terapêuticas, as reações adversas e as intoxicações com medicamentos.

Bioequivalência é o aspecto no qual comparamos a biodisponibilidade de dois medicamentos, isto é, como ambos se comportam no organismo em termos de disponibilidade para exercer sua ação terapêutica. Caso ambos tenham C_{max} e T_{max} semelhantes, ou seja, AUC equiparáveis, são considerados bioequivalentes. Assim tem-se um medicamento genérico, caso tenha passado pela prova da bioequivalência, sendo sua biodisponibilidade semelhante àquela do medicamento padrão ou de referência.

➤ Para ilustrar, usaremos um paciente que toma um comprimido de diclofenaco (Cataflam[®]):

Cinética:

Ele é desintegrado pelo estômago, absorvido pelo intestino vai para a corrente sanguínea onde é transportado até o local da inflamação.

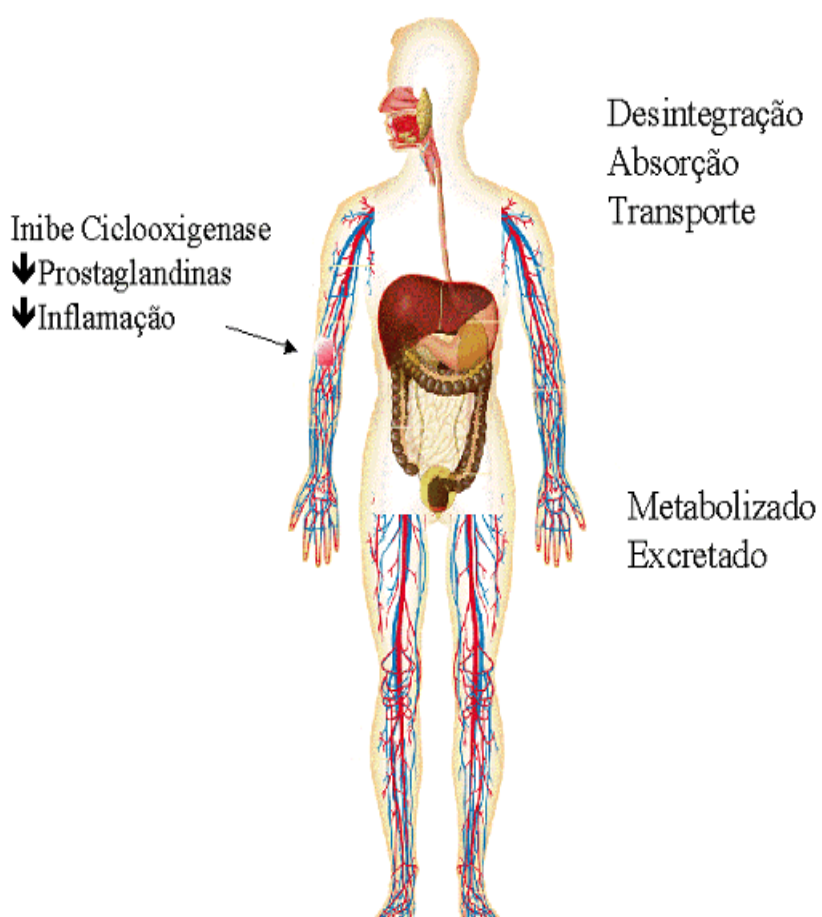
Dinâmica:

Lá o diclofenaco atua inibindo a atividade da ciclooxigenase e conseqüentemente diminui a produção de prostaglandinas as quais, por serem vasodilatadores potentes, aumentam a permeabilidade vascular e causam as reações inflamatórias, ou seja, o diclofenaco diminui a produção de prostaglandinas e a inflamação.

Cinética:

Depois de exercer sua função o diclofenaco é metabolizado pelo fígado e depois eliminado pelos rins.

Farmacodinâmica	Farmacocinética
------------------------	------------------------



3.1) Absorção e distribuição das drogas

A absorção é definida como a passagem de um fármaco de seu local de administração para o plasma. A absorção deve ser considerada para todas as vias de administração exceto para a endovenosa. Há casos, como a inalação de um aerossol, ou para aplicação tópica, em que a absorção não é necessária para a ação do fármaco, mas para grande maioria, só ocorre ação farmacológica se houver absorção. Dessa forma, a via de administração é um fator importante na ação terapêutica do fármaco.

Vias de Administração de Fármacos

a-) Administração sublingual

É necessária uma resposta rápida, uma vez que a região sublingual é extremamente irrigada e conectada aos vasos de bom calibre, especialmente se o fármaco é instável ao pH gástrico ou é metabolizado rapidamente pelo fígado.

b-) Administração oral

Na grande maioria, os fármacos são tomados pela boca e engolidos. Via de regra cerca de 75% de um fármaco oralmente administrado são absorvidos em 1-3 h. Deve-se considerar a motilidade gastrointestinal, o fluxo sanguíneo esplâncico, o tamanho das partículas, a formulação e fatores físico-químicos.

As formas de administração por via oral, como comprimidos, drágeas, cápsulas, xaropes são simples e práticos, conferindo comodidade ao usuário.

Devido às necessidades terapêuticas, as preparações farmacêuticas são formuladas normalmente de modo a produzir as características de absorção desejadas.

Assim, as cápsulas podem ser elaboradas de modo a permanecerem intactas por algumas horas após a ingestão, para retardar sua absorção ou os comprimidos podem ter um revestimento resistente com a mesma finalidade. Pode-se ter incluído numa cápsula uma mistura de partículas de liberação lenta e rápida, para produzir absorção prolongada. Essas preparações podem reduzir a frequência de administração necessária, e diminuir os efeitos adversos relacionados com elevadas concentrações plasmáticas logo após a administração.

c-) Administração retal

A administração retal é utilizada para fármacos que têm, necessariamente, produzir um efeito local, ou para a produção de efeitos sistêmicos. A absorção por via

retal muitas vezes não é confiável, mas esta via pode ser útil em pacientes incapazes de tomar medicações pela boca (apresentando vômitos, crianças, idosos, portadores de transtornos psiquiátricos ou em estado de coma).

d-) Administração cutânea

Esta é utilizada principalmente quando se quer um efeito local sobre a pele. A absorção é considerável, podendo levar aos efeitos sistêmicos. Muitas drogas são mal absorvidas pela pele devido à baixa solubilidade das mesmas.

Tem-se aumentado o uso de formas de administração transdérmica, em que o fármaco é incorporado a uma embalagem presa com fita adesiva a uma área de pele fina. Essas embalagens adesivas produzem um estado de equilíbrio estável e têm diversas vantagens, especialmente a facilidade de retirada no caso de efeitos indesejáveis. Contudo, o método só é adequado para certos fármacos relativamente lipossolúveis, e essas preparações são caras.

Muitos fármacos podem ser aplicados como gotas oculares, baseando-se na produção de seus efeitos pela absorção através do epitélio do saco conjuntival.

e-) Administração por inalação

A inalação é a via usada para anestésicos voláteis e gasosos. Para esses agentes o pulmão serve como via de administração e eliminação, e as trocas rápidas que são possíveis em consequência da grande área de superfície e do grande fluxo sanguíneo permitem a obtenção de ajustes rápidos na concentração plasmática.

f-) Administração por injeção

A injeção endovenosa é a via mais rápida e mais precisa para administração de um fármaco. A concentração máxima eficaz que chega aos tecidos depende fundamentalmente da rapidez da injeção. Na administração endovenosa não ocorre absorção, apenas distribuição.

A injeção subcutânea ou intramuscular de fármacos produz geralmente um efeito mais rápido que a administração oral, mas a taxa de absorção depende muito do local de injeção e de fatores fisiológicos, especialmente do fluxo sanguíneo local. Os fatores que limitam a velocidade na absorção a partir do local de injeção são: difusão através do tecido, remoção pelo fluxo sanguíneo local, formação de complexos entre fármacos (ex: insulina + protamina, benzilpenicilina) ou injeções oleosas (para hormônios).

As drogas comumente utilizadas apresentam um tamanho molecular pequeno e portanto essas drogas deixam facilmente a circulação por filtração capilar, embora

isso possa ser modificado pela extensão de ligação da droga às proteínas plasmáticas como a albumina. Em presença de ligação às proteínas, a concentração de droga livre é menor, a atividade farmacológica diminui, e a depuração da droga por filtração glomerular e por processos ativos também está diminuída. A proteína ligada serve como reservatório de fármaco. Uma droga extensamente ligada às proteínas plasmáticas pode ser deslocada de forma competitiva por outra droga que também apresente ligação extensa.

Após absorção o fármaco se distribui nos líquidos corporais podendo ser armazenado nos tecidos, metabolizado ou excretado diretamente. O volume de distribuição é um volume aparente, pois a distribuição não se dá de forma homogênea nos líquidos corporais, e este parâmetro é definido como o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco no corpo na mesma concentração presente no plasma.

3.2) Fatores que influenciam na absorção e distribuição das drogas

Existem propriedades químicas do fármaco e variações fisiológicas do organismo que interferem na sua absorção.

Sabe-se que as drogas são absorvidas na sua forma íntegra, não ionizada, uma vez que as membranas celulares são essencialmente bicamadas lipídicas contendo várias moléculas protéicas que regulam a homeostasia celular. Dessa forma o pH do local no qual a droga desintegra-se e dissolve-se, determina a fração da mesma na forma não ionizada que pode se difundir através das membranas celulares. Um conceito útil é o de que as substâncias tendem a existir na forma ionizada quando expostos a ambientes que apresentam pH oposto ao seu. Portanto as drogas ácidas são crescentemente ionizadas com o aumento do pH, ou seja, em locais básicos; enquanto as drogas básicas tornam-se crescentemente ionizadas com a diminuição do pH, em locais ácidos.

O coeficiente de partição, pode exercer papel importante na absorção da droga, pois reflete a solubilidade da molécula em um solvente lipídico em relação à sua solubilidade em água ou em um tampão fisiológico.

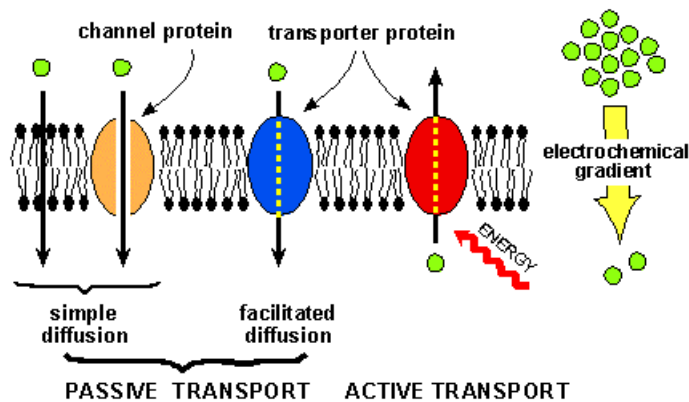
Outros fatores devem ser considerados:

- ◆ Natureza química da molécula
- ◆ Peso molecular
- ◆ Motilidade gástrica
- ◆ Área da superfície de absorção
- ◆ Fluxo sangüíneo
- ◆ Eliminação pré-sistêmica
- ◆ Ingestão com ou sem alimentos

4) TRANSPORTE DE FÁRMACOS ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

A absorção, a distribuição, a biotransformação e a eliminação de uma substância envolvem a sua passagem através das membranas celulares. Por conseguinte, é essencial conhecer os mecanismos pelos quais os fármacos atravessam as membranas e as propriedades físico-químicas das moléculas e das membranas que influenciam esta transferência. A capacidade da droga em atravessar as paredes capilares, membranas celulares e outras barreiras, para circular livremente, depende em grande parte do tamanho e forma moleculares e da sua solubilidade em meios aquosos e lipídicos.

Os seguintes mecanismos de transporte através de membranas são relevantes para o transporte das drogas.



4.1) Difusão passiva de drogas hidrossolúveis:

Depende, em grande parte, do tamanho molecular da droga. Isto se deve ao fato de canais aquosos da membrana celular ter em aproximadamente 8 Å e restringirem a passagem de qualquer molécula maior do que as que possuem peso molecular de 150. Esses canais da membrana celular consistem em vias através das proteínas.

Não é o principal mecanismo de transporte de drogas.

4.2) Difusão passiva das drogas lipossolúveis:

Principal mecanismo de transporte dos fármacos. A velocidade de difusão depende dos seguintes fatores:

- Concentração da droga
- Coeficiente de partição óleo/água
- Concentração de prótons (pH)
- Área para difusão da droga

4.3) Transporte Ativo :

Ocorre entre membranas neuronais, células tubulares renais e hepatócitos. As características do transporte ativo:

- Seletividade Inibição competitiva
- Demanda de energia
- Saturabilidade
- Movimento contra um gradiente eletroquímico

4.4) Pinocitose e Fagocitose:

A pinocitose envolve a invaginação de uma parte da membrana celular e o encerramento, no interior da célula, de uma pequena vesícula contendo componentes extracelulares. O conteúdo da vesícula pode então ser liberado na célula ou expulso pelo outro lado desta. Este mecanismo parece ser importante no transporte de algumas macromoléculas, mas não há nenhuma evidência de que contribua de modo apreciável para o movimento de moléculas pequenas.

4.5) Difusão Facilitada:

Transporte mediado por transportadores, no qual não existe demanda de energia e o movimento da substância é a favor do gradiente eletroquímico. A difusão facilitada ocorre principalmente para substâncias endógenas, que têm baixa velocidade de difusão simples pelas membranas.

4.6) Passagem através de lacunas intercelulares:

Nos capilares o fluxo maciço através dos poros intercelulares é o principal mecanismo de passagem de fármacos, com exceção do Sistema Nervoso Central. Estas lacunas intercelulares são suficientemente grandes para que a difusão através da maioria dos capilares seja limitada pelo fluxo sanguíneo e não pela lipossolubilidade ou pH (não precisa ocorrer passagem pelas membranas). Isto é um fator importante na filtração pelos glomérulos nos rins e na absorção de drogas administradas por via IM e SC.

5) BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS

A maioria das drogas é metabolizada antes da catabolização no organismo. Após as reações de metabolização, todos os compostos formados tendem a ser mais hidrossolúveis e com menor atividade biológica.

As reações de metabolização das drogas foram classificadas em duas categorias com processos de fases 1 e 2.

❁ Os processos de fase 1 envolvem oxidação, redução, e hidrólise. Essas reações fornecem um grupo funcional que aumenta a polaridade da droga, e um sítio que é utilizado em reações para o metabolismo de fase 2. Nessa fase ocorre conversão do fármaco original em um metabólito mais polar através de oxidação, redução ou hidrólise.

O metabólito resultante pode ser farmacologicamente inativo, menos ativo ou, às vezes, mais ativo que a molécula original.

Quando o próprio metabólito é a forma ativa, o composto original é denominado pró-droga (p. ex. enalapril). Assim, as pró-drogas são compostos químicos convertidos em substâncias farmacologicamente ativas após a biotransformação.

❁ Os processos de fase 2 envolvem a conjugação ou reações sintéticas em que um grupamento químico grande é ligado à molécula. Isto também aumenta a solubilidade em água e facilita a excreção do metabólito.

Deve-se ressaltar que um mesmo fármaco pode sofrer várias vias de metabolização no organismo, e que não necessariamente ambas as fases ou na ordem que elas se apresentam.

As enzimas que metabolizam as drogas apresentam uma multiplicidade de formas e diferenças inter-individuais na expressão genética que podem contribuir para as diferenças inter-individuais no metabolismo das mesmas.

A síntese enzimática elevada como resultado da presença de um composto químico exógeno é referida como indução, e pode ser decorrente de alterações nos ácidos nucleicos, ou nos processos pós-tradução, por exemplo. Esta estimulação pode ser produzida por certas drogas e constituintes alimentares, álcool e tabagismo.

Embora o fígado seja considerado o órgão máximo de metabolização das drogas, a maioria dos tecidos é capaz de metabolizar drogas específicas, isso vai depender da expressão genética da enzima no tecido.

a-) Metabolismo de fase 1

- Oxidação:

Grande parte do metabolismo oxidativo das drogas é catalisada pelos citocromos P-450, que constituem uma superfamília de isoformas enzimáticas das proteínas.

As enzimas do citocromo são susceptíveis à indução enzimática.

Os fármacos são catalisados por um grupo importante de enzimas oxidativas que fazem N- e O- desalquilação, hidroxilação de cadeia lateral e de anel aromático, formação de sulfóxido, N- oxidação, N- hidroxilação, desaminação de aminas primárias e secundárias e substituição de um átomo de enxofre por um de oxigênio (dessulfuração).

A maioria das reações oxidativas é realizada por um grupo de hemoproteínas estreitamente relacionadas denominadas de **Citocromo P-450** que são encontradas principalmente no retículo endoplasmático hepático, porém podem ocorrer também no córtex adrenal, nos rins, na mucosa intestinal, os quais são locais de metabolização de droga.

Outras enzimas oxidativas incluem a *Monoaminoxidase* (MAO) e a *Diaminoxidase* (DAO) que são mitocondriais e desaminam oxidativamente aminas primárias e aldeídos. A MAO está envolvida no metabolismo das catecolaminas e alguns antidepressivos são seus inibidores e podendo interferir no metabolismo de outras drogas. A DAO metaboliza histamina.

- Redução:

As reações de redução são muito mais raras que as de oxidação, mas algumas delas são importantes, por exemplo as que envolvem a conversão de um grupo cetona em hidroxila. Os glicocorticóides são administrados como cetonas que devem ser reduzidas a compostos hidroxilados correspondentes.

Existem reações de redução que também envolvem enzimas microssômicas. O fármaco warfarina é inativado por conversão de um grupo cetônico em um grupo hidroxila.

- Hidrólise:

As reações hidrolíticas podem envolver enzimas microssômicas hepáticas, ou ocorrerem no plasma e em muitos tecidos. Tanto ligações éster, como amida são susceptíveis à hidrólise, as primeiras mais facilmente que as últimas.

As proteases hidrolisam os polipeptídeos e proteínas e têm grande importância na aplicação terapêutica.

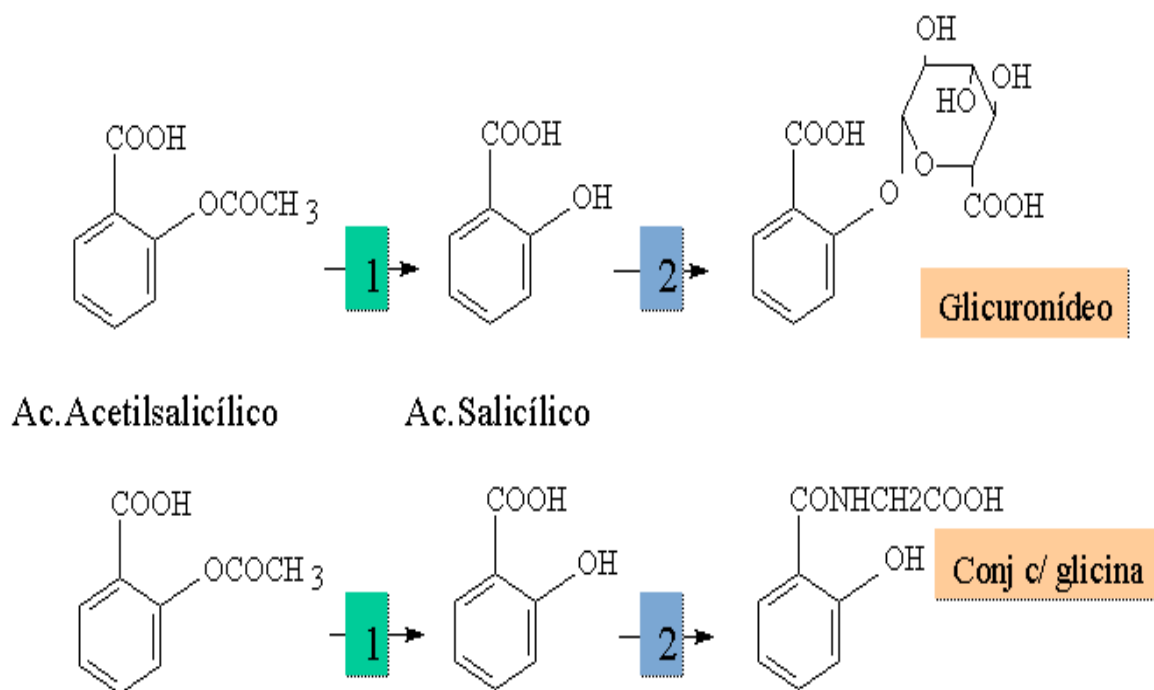
b-) Metabolismo de fase 2

- Conjugação:

Se houver um sítio adequado, que pode decorrer da fase 1 ou que ela já pode possuir naturalmente, a molécula do fármaco é susceptível à conjugação, isto é, a fixação de um grupo substitutivo.

Os grupos mais frequentes envolvidos na formação de conjugados são: glicuronil, sulfato, metil, acetil, glicil, e glutamil.

➤ **Exemplo:**



Exemplo do ácido acetilsalicílico que por hidrólise é metabolizado a ácido salicílico (que ainda possui atividade farmacológica) e depois é conjugado ao ácido glicurônico ou a glicina, gerando, portanto, dois metabólitos diferentes, que já não apresentam atividade e são mais hidrossolúveis, sendo facilmente excretados pelos rins.

6) EXCREÇÃO DAS DROGAS

As drogas podem ser excretadas por vias incluindo os rins(urina), o trato gastrintestinal(bile e fezes), os pulmões(ar exalado), glândula mamária e suor, sendo as mais comuns a via renal e fecal. A pele e o cabelo não são órgãos de excreção, mas servem de depósito para algumas substâncias.

6.1) Excreção renal

Os produtos do metabolismo de fase 1 e de fase 2 , são quase sempre eliminados mais rapidamente que o composto original. Há três processos responsáveis por essas grandes diferenças na excreção renal:

- Filtração glomerular
- Reabsorção ou secreção tubular ativa
- Difusão passiva através do epitélio tubular

➤ pH compatível com o da urina: a influência do pH na excreção de drogas é notória.O pH final da urina, entretanto, pode variar de 4,5 a 8 de acordo com a acidez ou alcalinidade da urina. Se esta estiver ácida, teremos reabsorção de ácidos fracos (salicílico,barbitúrico,sulfonamidas.); se estiver básica, teremos a reabsorção de bases fracas (anfetamina.).

A presença de nefropatias pode prejudicar a excreção de algumas drogas.

As interações entre drogas podem alterar a velocidade de eliminação das drogas por qualquer uma das vias excretoras (por exemplo fezes, bile, suor, lágrimas e pulmões). Todavia, as únicas interações desse tipo que foram alvo de estudos cuidadosos são as que envolvem a excreção renal.

As unidades anatômicas funcionais do rim são os néfrons.

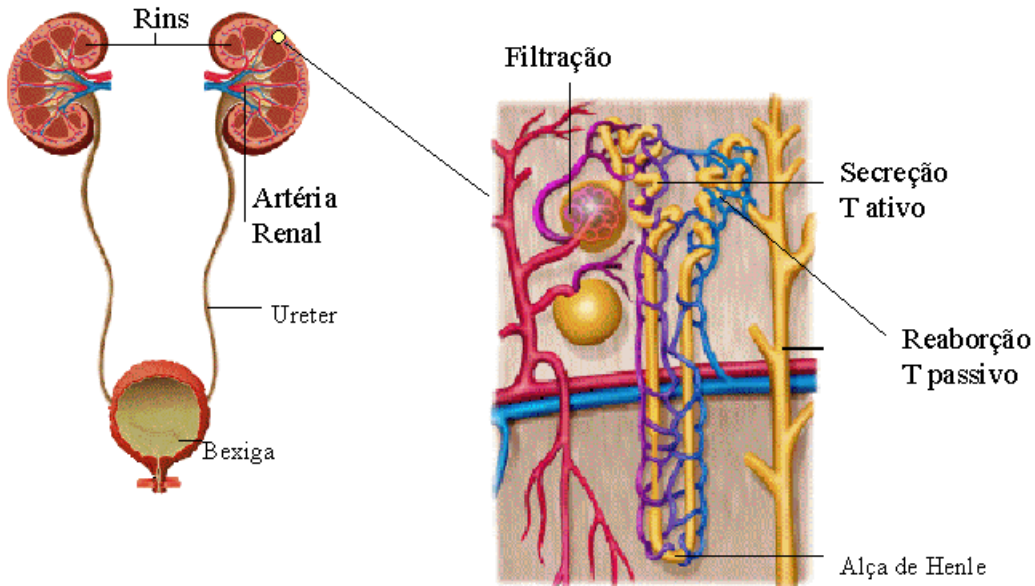
O sangue arterial passa em primeiro lugar pelos glomérulos, que filtram parte da água plasmática e seu conteúdo. Muitas substâncias também são excretadas nos túbulos proximais.

A maior parte da água é reabsorvida ao longo do néfron, seqüencialmente pelos túbulos proximais distais e coletores.

Numerosas substâncias também podem ser reabsorvidas pelo epitélio tubular e liberadas no líquido intersticial renal e, a seguir, no plasma.

Consequentemente, a excreção renal de drogas resulta de três processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular.

Assim:



A) FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A filtração glomerular é limitada pelo tamanho dos poros no endotélio capilar e pela membrana de ultrafiltração (400 – 600 Å). Desse modo, somente as pequenas moléculas são filtradas pelos glomérulos no líquido tubular. As macromoléculas, inclusive a maioria das proteínas, não podem atravessar o filtro. Assim somente as drogas livres que não estão ligadas às proteínas plasmáticas podem ser filtradas.

O processo de filtração é passivo e relativamente lento, é limitado pela velocidade de difusão através do filtro e fluxo sanguíneo.

B) SECREÇÃO TUBULAR

As células dos túbulos contornados proximais transportam ativamente certas substâncias do plasma para a urina tubular. Neste local, a transferência das drogas ocorre contra o gradiente de concentração pois as drogas tornam-se relativamente concentradas no interior da luz tubular.

O processo de transporte ativo caracteriza-se por:

- Necessidade de energia

- Cinética de saturação, ou seja, uma droga precisa de um transportador (proteína da membrana celular) para atravessar as membranas, portanto se duas drogas utilizarem o mesmo transportador elas competirão entre si.

A secreção tubular ativa é um processo relativamente rápido, que depura rapidamente toda a droga do sangue.

Existe pelo menos dois mecanismos de transporte, um para substâncias ácidas e outra para substâncias básicas.

Os ácidos orgânicos (como a penicilina) e metabólitos (como os glicuronídeos são transportados pelo sistema que secreta substâncias endógenas (como por exemplo o ácido úrico).

Bases orgânicas, como o tetraetilamônio, são transportadas por um sistema separado que secreta colina, histamina e outras bases endógenas.

C) REABSORÇÃO TUBULAR

Pode ocorrer via transporte ativo principalmente para substâncias endógenas como a glicose e ácido úrico.

A maioria dos fármacos são reabsorvidos pelo processo passivo. Essas substâncias deixam o filtrado para penetrar nas células tubulares e devem ser capazes de sair novamente da célula para circular no sangue. Desse modo, devem atravessar pelo menos duas membranas lipídicas.

Como devemos lembrar as substâncias lipossolúveis são capazes de atravessar as membranas celulares e, por tal motivo, sofrem reabsorção passiva.

Em geral, as moléculas com cargas não têm capacidade de atravessar as membranas das células epiteliais tubulares e, por isto, são excretadas na urina.

Foram observados os seguintes tipos principais de interações ao nível de excreção:

A **filtração glomerular** de drogas aumenta em consequência de seu deslocamento da albumina.

A **secreção tubular** de drogas é diminuída por competição pelos sistemas de transporte ativo (por exemplo, a probenecida bloqueia a secreção de penicilinas), com conseqüente prolongamento de sua meia-vida no organismo.

A **reabsorção tubular** das drogas é diminuída em alguns casos por diuréticos.

As drogas ácidas (salicilatos, barbitúricos) têm sua **reabsorção** diminuída por alcalinizantes da urina como NaHCO_3 , acetazolamina, etc.

As drogas de caráter básico (anfetaminas, metadona, quinidina e procainamida) têm sua **reabsorção** diminuída por acidificantes da urina como por exemplo, ácido ascórbico, NH_4Cl .

Esses processos decorrem de alterações na ionização da droga, modificando consequentemente a sua lipossolubilidade e a sua capacidade de ser reabsorvida no sangue a partir dos túbulos renais aumentando assim a depuração renal da droga.

A alteração significativa da eliminação do fármaco por causa de mudança do pH urinário depende da magnitude e da persistência dessa mudança.

Em alguns casos a alcalinização da urina pode produzir uma elevação de quatro a seis vezes na excreção de uma droga ácida como o salicilato, enquanto a cimetidina e amiodarona podem inibir a excreção de drogas básicas como a procainamida.

Um exemplo da exploração deste tipo de interação é a utilização de bicarbonato como alcalinizante da urina para aumentar a eliminação de barbitúricos em casos de intoxicação.

A determinação da velocidade de excreção de certas drogas pelos rins serve como valioso subsídio no diagnóstico da função renal. Pode ser obtido pelo método de depuração ou **Clearance**, que consiste em medir a quantidade absoluta de uma substância excretada pelos rins em um minuto, relacionando-a com sua concentração plasmática.

◆ DEPURAÇÃO OU CLEARANCE

Quantidade de fármaco removida do organismo/ unidade de tempo.

$$CL = VD \cdot K_{el}$$

* **constante de eliminação**: é a fração da droga eliminada do corpo, em qualquer período de tempo.

$$K_{el} = \frac{0.69}{t_{1/2}}$$

* **volume de distribuição**: é o volume aparente de distribuição.

$$VD = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

7) INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

A inibição das enzimas microsossomais:

- Diminui a velocidade de produção de metabólitos
- Diminui a depuração total

- Aumenta a meia vida da droga no soro
- Aumenta as concentrações séricas da droga livre e total
- Aumenta os efeitos farmacológicos se os metabólitos forem inativos

Os inibidores clinicamente importantes da biotransformação de drogas incluem:

- Exposição aguda ao etanol
- Cloranfenicol e alguns outros antibióticos
- Cimetidina
- Dissulfiram
- Propoxifeno
- Metronidazol

O dissulfiram inibe a enzima mitocondrial *Acetaldeído Desidrogenase* e provoca o acúmulo de acetaldeído após o consumo de álcool.

Dentre as numerosas enzimas que sofrem interferência de inibidores, assumem especial importância as *colinesterases*, a *Monoaminoxidase (MAO)*, *Aldeído Desidrogenase*, *Álcool Desidrogenase* e o *Citocromo P450*.

8) INDUÇÃO ENZIMÁTICA

A estimulação da atividade das enzimas microsossomais por medicamentos e outras substâncias representa importante problema clínico. Centenas de drogas, inclusive analgésicos, anticonvulsivantes, hipoglicemiantes orais, sedativos e tranqüilizantes, estimulam a sua própria biotransformação e a de outras drogas.

A indução enzimática:

- Aumenta a velocidade de biotransformação hepática da droga
- Aumenta a velocidade de produção dos metabólitos
- Aumenta a depuração hepática da droga
- Diminui a meia-vida sérica da droga
- Diminui as concentrações séricas da droga livre e total
- Diminui os efeitos farmacológicos se os metabólitos forem inativos.

As drogas que produzem aumentos significativos das enzimas envolvidas na biotransformação de drogas no ser humano incluem os barbitúricos (por exemplo, fenobarbital), hidrocarbonetos da fumaça de cigarro, carbamazepina, ingestão crônica e excessiva de etanol e rifampicina.

No caso dos barbitúricos são necessários cerca de 4 a 7 dias para que surja algum efeito clinicamente significativo e podem ser necessários duas a quatro semanas para que desapareça a indução enzimática.

Muitas enzimas são capazes de aumentar em quantidade e em atividade, respostas a certas substâncias conhecidas como indutoras.

Um indutor pode estimular ativamente a síntese de uma enzima.

Em muitos casos, um indutor é também um substrato para a enzima que ele induz, porém alguns substratos não são bons indutores e alguns indutores não são substratos.

O citocromo P450 é rapidamente induzido por muitas drogas.

9) INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS COM ALIMENTOS

O alimento pode causar alterações nos efeitos farmacológicos ou na biotransformação do fármaco e este, por sua vez, pode modificar a utilização do nutriente, com implicações clínicas tanto na eficácia terapêutica medicamentosa como na manutenção do estado nutricional.

A ocorrência dessas interferências progride ao longo do trato gastrointestinal, sendo desprezível ao nível da boca, garganta e esôfago, maior no estômago e intensa durante a passagem pelo intestino.

As interações são dependentes de:

- Natureza dos nutrientes
- Elementos que compõem o alimento
- Características do fármaco
- Tempo de trânsito nos diferentes segmentos do tubo digestivo
- Frequência de contato com as vilosidades intestinais
- Mecanismos de absorção intestinal

O volume, a temperatura, a viscosidade, a pressão osmótica, o caráter ácido básico dos alimentos, altera o tempo de esvaziamento gastrintestinal e as condições de solubilização através da formação de quelatos ou complexos e, conseqüentemente, absorção de fármacos.

De forma semelhante, os fármacos modificando a motilidade gastrointestinal, o pH intra-luminal, a morfologia celular da mucosa e a atividade de enzimas intestinais, a flora bacteriana e formando complexos mais ou menos insolúveis, alteram a solubilização e a absorção de nutrientes.

Os alimentos alcançando o intestino após um período de tempo variável de acordo com a natureza do bolo alimentar, estimulam mais ou menos a secreção da bile. Os ácidos e sais biliares, pelas suas propriedades tensoativas e a capacidade de formar meio coloidal, aumenta a dissolução e favorecem a absorção de nutrientes e de fármacos. Esse mecanismo explica o aumento da absorção de certos fármacos lipossolúveis quando administrados durante uma refeição gordurosa.

O estado nutricional, por exemplo, aumenta ou retarda as funções digestivas, hepáticas e pancreáticas, influenciando o metabolismo ou a biotransformação tanto na

mucosa intestinal, como no fígado. Desta forma, a meia-vida plasmática de muitos fármacos pode ser reduzida quando dietas forem predominantes protéicas ou aumentado com dietas ricas em açúcares e gorduras, uma vez que os aminoácidos aumentam a atuação enzimática do sistema citocromo P450 hepático, enquanto os glicídios e ácidos graxos exercem efeitos opostos no mesmo sistema enzimático.

As interações por competição pelas proteínas plasmáticas podem ser intensificadas em estado subnutricionais devido a hipoalbuminemia.

Do ponto de vista clínico, as interações entre os alimentos e fármacos são importantes quando houver diminuição da eficácia terapêutica, aumento de efeitos tóxicos ou quando resultarem em má absorção e utilização incompleta de nutrientes, comprometendo o estado nutricional ou acentuando a desnutrição já existente. Tais situações despertam interesse particularmente em pacientes com idade avançada, devido à presença muitas vezes de doenças crônicas e utilização de múltiplos medicamentos.

Em algumas circunstâncias, recomenda-se a administração de determinados medicamentos com o estômago cheio, a fim de minimizar a ação irritativa destas drogas sobre a mucosa gastrointestinal.

Em muitos casos, a própria ação pretendida do medicamento exige que ele seja administrado de forma seqüencial com as refeições. Tal seria o caso dos digestivos (eupépticos ou antidispépticos) e muitas vezes dos antieméticos, medicamentos utilizados no tratamento da hiperacidez gástrica e úlcera péptica, antiflatulentos (antifiséticos), hepatoprotetores, vitaminas, etc.

Além disso, o tipo de alimentação ingerida pode dificultar ou impedir a ação de medicamentos como, por exemplo, a ingestão excessiva de açúcares em pacientes fazendo uso de antidiabéticos ou dieta inadequada no caso de doentes usando medicamentos hipocolesterolemiantes, antigotosos, antihipertensivos e diuréticos etc.

Assim, a ingestão de um medicamento longe, próximo, imediatamente antes ou depois e durante as refeições pode ter muita importância na obtenção de efeito desejado. Tais fatos devem ser do conhecimento do profissional que deve advertir seus pacientes a respeito.

⇒ Exemplos de interações entre alimentos e medicamentos:

- Medicamentos ácidos fracos:

Como ácido acetilsalicílico, aminoglicosídeos, barbitúricos, diuréticos, penicilinas, sulfonamidas, podem ter sua excreção aumentada por dietas predominantemente alcalinas, devido à alcalinização da urina pelos resíduos alcalinos dos alimentos.

- Bases fracas:

Amitriptilina, anfetamina, cloroquina, morfínicos, teofilina podem ter sua excreção aumentada por dietas predominante ácida ou que gerem metabólitos ácidos (como a ameixa, carnes, frutos do mar, pães, biscoitos, bolachas) devido à acidificação da urina.

A tiramina presente em alimentos com queijos fermentados, iogurte, chocolate, vinho tinto, cerveja, carnes e peixes embutidos ou defumados, atuam liberando noradrenalina nas terminações adrenérgicas, o que pode potencializar os efeitos dos IMAO causando crises hipertensivas.

A Piridoxina (Vit. B₆) acelera a conversão da L-Dopa em dopamina plasmática pela ativação da *Dopa Descarboxilase*.

O ácido tânico presente no café, chá, mate, frutas e vinhos pode precipitar vários tipos de medicamentos como clorpromazina, flufenazina, prometazina, alcalóides, entre outros.

As tetraciclina, apesar de irritarem o estômago, devem ser administrada longe das refeições, pois além de formar complexos insolúveis com o cálcio de leite e derivados, as tetraciclina são instáveis em meio ácido e a diminuição da motilidade gastrointestinal pelos alimentos diminui a sua absorção.

A L-Dopa e a Metildopa competem com os aminoácidos provenientes de uma dieta protéica, pelo transporte para o Sistema Nervoso Central.

Penicilina V deve ser administrada pelo menos com 2 horas de diferença com as refeições, pois estas aumentam a ocorrência da inativação (abertura do anel beta-lactâmico).

Os alimentos causam retardo do esvaziamento gástrico, da liberação e da dissolução de muitos medicamentos diminuindo e/ou prolongando o seu tempo de absorção.

Medicamentos muito lipossolúveis, como Carbamazepina, Fenitoína, Griseofulvina, Nitrofurantoína, tem sua absorção aumentada com dietas hiperlipídicas, pois aumenta a excreção de sais biliares, a formação de micélios e a solubilização.

Medicamentos de difícil absorção gastrointestinal ou instáveis em meio ácido devem ser administrados longe das refeições.

Os medicamentos que causam efeitos irritativos sobre a mucosa gastrointestinal como os Antiinflamatórios não esteróides (AINE) devem ser administrados junto com as refeições.

A ingestão de alimentos com o propranolol reduz o efeito de primeira passagem e aumenta a sua biodisponibilidade.

⇒ **Interações de medicamentos com álcool.**

O Etanol sob a forma de bebida alcoólica, é a substância psicoativa mais consumida no mundo.

Além do comprometimento de órgãos como o fígado, coração e pâncreas, o consumo excessivo e crônico de etanol ocasiona dano cerebral, levando a incapacidade física e intelectual. Ademais, as deficiências nutricionais, particularmente as vitamínicas, comuns em alcoólatras, são responsáveis por síndromes neuropsiquiátricas como a psicose de Korsakoff, a polineuropatia e a encefalopatia de Wernicke.

Devido a seu baixo peso molecular (46) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, o etanol atravessa facilmente os canais de água das membranas celulares. Consequentemente, distribui-se e se equilibra rapidamente em todo o líquido contido no organismo; se difunde para todos os tecidos e compartimentos, incluindo o SNV, suor, urina e respiração.

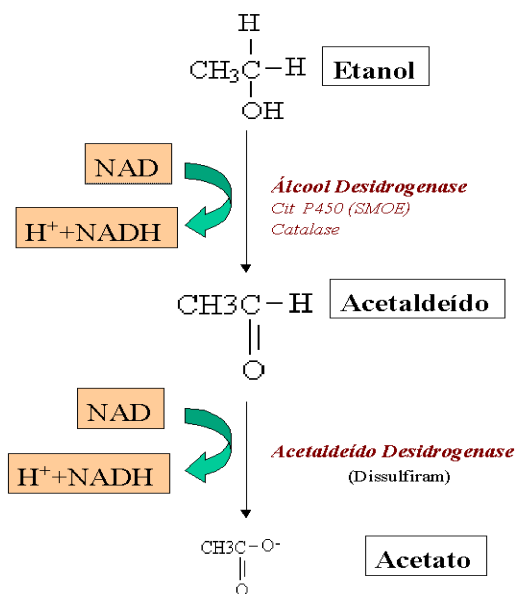
Sob o ponto de vista farmacológico, o etanol é um depressor do sistema nervoso central. A ação depressora do etanol se exerce de modo não seletivo.

Em doses moderadas, o etanol tem efeito euforizante. Esta desinibição é resultante da depressão dos sistemas inibitórios. Com o aumento da dose, evolui para fala incompreensível, diminuição da acuidade visual e mental, incoordenação motora, perda de consciência, coma e morte.

Doses moderadas de etanol provocam vasodilatação periférica com ruborização e perda de calor, acarretando a instalação de hipotermia, que pode levar à morte, dependendo das condições climáticas. Estimulam as secreções gástricas e salivares.

O etanol tem efeito diurético, pois inibe a liberação do hormônio antidiurético pela hipófise posterior.

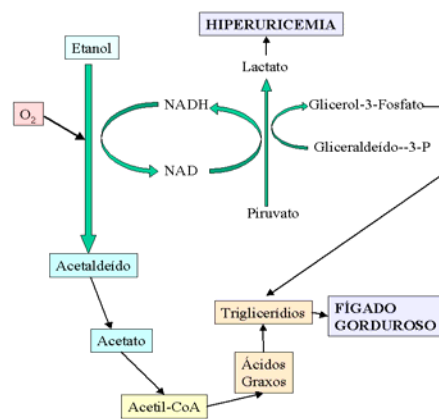
Muitos efeitos do álcool se devem a seu metabolismo:



* Biotransformação do Etanol

Uma quantidade insignificante de etanol é conjugada aos ácidos glicurônico e sulfúrico e excretada pela urina. De longe, a reação de biotransformação mais importante é, entretanto, a oxidação em acetaldeído e daí para acetato, que ocorre primariamente no fígado.

Os três principais mecanismos enzimáticos responsáveis por sua oxidação em acetaldeído são; *álcool desidrogenase*, *catalase* e *sistema microsomal de oxidação do etanol* (SMOE) que essencialmente parte do citocromo P450. A *álcool desidrogenase* é a enzima mais importante para a oxidação do etanol. Entretanto a ingestão crônica de álcool leva a uma indução e aumento da taxa de oxidação pelo Citocromo P450.



O Acetato é convertido em acetil-CoA no fígado, que é oxidada ou convertida em aminoácidos, ácidos graxos ou glicogênio da mesma forma que a acetil-CoA proveniente de outros tecidos.

⇒ Efeitos metabólicos do álcool.

- Elevação de lactato e de acidose metabólica. Como o lactato inibe a secreção renal de ácido úrico, pode precipitar ataques de gota.
- O aumento do nível de NADH, estimula a síntese de ácidos graxos no fígado, enquanto a oxidação via ciclo de Krebs está bloqueada.
- Acúmulo de Triglicerídios neutros no fígado e lipidemia.
- O aumento de NADH e a diminuição de piruvato provocam redução de gliconeogênese. Conseqüentemente, se o suprimento de glicogênio hepático

estiver depletado pela falta de uma ingestão alimentar adequada, o etanol causará hipoglicemia.

- A ingestão crônica e acentuada de álcool aumenta não somente a oxidação mas também o consumo de O_2 . Conseqüentemente, o risco de hipóxia no fígado está aumentado, causando necrose das células hepáticas nos alcoólatras.

⇒ **Interações entre medicamentos e etanol**

As interações do álcool com os medicamentos podem se dar nos seguintes sentidos:

- Ingestão aguda de álcool concomitante com medicamentos

- O etanol estimula a secreção ácida, desnatura certos fármacos, retarda o esvaziamento gástrico e facilita a dissolução de substâncias lipossolúveis, causando, ocasionalmente, a absorção de substâncias que, em outras circunstâncias, não seriam absorvidas.
- Na presença de etanol no organismo o metabolismo de muitas drogas como benzodiazepínicos, barbitúricos, tetraciclina, antidepressivos, hipoglicemiantes orais, etc. estão com o seu metabolismo diminuído, podendo exacerbar seus efeitos.
- Uma interação muito relevante é potencialização do efeito depressor do SNC do álcool por ansiolíticos, hipnóticos e sedativos. A depressão resultante desta interação é bem maior que a simples soma dos efeitos. Consistindo, com freqüência, grave ameaça à vida. Nessas circunstâncias, a morte pode advir por falência cardiovascular, depressão respiratória ou grave hipotermia.

Concentrações sanguíneas de barbitúricos e etanol associados à ocorrência de morte em vários grupos de pacientes com superdosagem.

Concentração média de barbitúrico no sangue (mg/l)	
Morte por Barbitúrico apenas	3,67
Morte por Barbitúrico + Etanol	2,55
Concentração média de barbitúrico no sangue (mg/l)	
Morte por Etanol apenas	6500
Morte por Barbitúrico + Etanol	1750

- O álcool pode interferir no tratamento da gota, uma vez que diminui a excreção do ácido úrico devido ao aumento de lactato (que compete pela secreção de ácido úrico)
 - A vasodilatação produzida pela nitroglicerina é aumentada pelo etanol, podendo levar a hipotensão.
 - O álcool diminui acentuadamente a capacidade motora e alerta em pacientes usando anti-histamínicos, anticonvulsivantes, anfetaminas e antidepressivos.
 - Devido ao efeito hipoglicemiante do álcool, ele pode aumentar o risco de hipoglicemia grave em pacientes diabéticos, que fazem uso de hipoglicemiantes.
- Ingestão crônica de álcool que causam mudanças bioquímicas e fisiológicas e alteram a ação dos medicamentos.
- Consumo excessivo de etanol interfere com a absorção de nutrientes essenciais, levando a deficiências minerais e vitamínicas.
 - Ácido acetilsalicílico pode causar hemorragia gastrointestinal devido a seu efeito aditivo de irritação gástrica.
 - Aceleração de biotransformação de fármacos, em decorrência da indução de enzimas hepáticas.
 - Os consumidores crônicos de bebidas alcoólicas desenvolvem tolerância ao etanol e a outros fármacos (tolerância cruzada). Essa tolerância é devida, em parte, à

adaptação do sistema nervoso central (tolerância farmacodinâmica) e à indução enzimática (tolerância farmacocinética). Assim os alcoólatras, quando sóbrios, necessitam de doses maiores que os abstêmios para evidenciar efeitos farmacológicos de anticoagulantes, anticonvulsivantes, antidiabéticos, antimicrobianos e outros fármacos biotransformados pelo sistema oxidase de função mista. Tendo em vista que a tolerância persiste por vários dias ou mesmo semanas, após a interrupção do consumo abusivo do álcool, esses fármacos devem ser prescritos em doses maiores para pacientes em fase de recuperação do alcoolismo.

- Medicamentos e produtos que têm efeitos hepatotóxicos como Clorofórmio, Paracetamol, Isoniazida tem sua hepatotoxicidade aumentada pelo efeito aditivo do álcool.

⇒ Interações em nível de biotransformação do etanol

- Alguns fármacos como ácido etacrínico, fenilbutazona, clorpromazina, hidrato de cloral, inibem a álcool desidrogenase, promovendo o acúmulo de etanol no organismo elevando a exacerbação de seus efeitos.

- Algumas substâncias, Dissulfiram, Metronidazol, Griseofulvina, Tolbutamida, Fentolamina, Cloranfenicol, Quinacrina, Cefalosporinas, inibem a **aldeído desidrogenase**, elevando a concentração sanguínea em 5-10 vezes de acetaldeído e desencadeando a síndrome do acetaldeído ou Antabuse. Essa síndrome caracteriza-se por intensa vasodilatação, cefaléia, dificuldade respiratória, náusea, vômito e taquicardia.

- Interações medicamentosas potencialmente perigosas podem ocorrer durante o tratamento com o dissulfiram, pois este interfere com o sistema oxidase de função mista e inibe a biotransformação de antidiabéticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, antimicrobianos e outros fármacos.

II - FARMACOLOGIA DE SISTEMAS

Fármacos que atuam sobre o SNA

A divisão autônoma do sistema nervoso é amplamente independente no sentido de que suas atividades não estão sob controle voluntário direto. Ela diz respeito fundamentalmente às funções viscerais necessárias à vida.

Anatomicamente, o sistema nervoso autônomo consiste em duas divisões principais: a divisão simpática, que parte da região tóracolombar da coluna vertebral, e a divisão parassimpática, crânio-sacral. Os termos simpático e parassimpático, são anatômicos, e não necessariamente apresentam ações antagonistas. A atividade simpática tende a predominar no estresse (resposta de luta ou fuga), sendo altamente catabólico. Já a atividade parassimpática predomina durante a saciedade e o repouso, sendo anabólico. Entretanto ambos sistemas funcionam continuamente, quando o corpo não está em nenhum extremo.

As fibras pré ganglionares do SNA são colinérgicas, ou seja agem por liberação de acetilcolina. As fibras pós ganglionares do simpático são adrenérgicas, agem por liberação da norepinefrina, e as do parassimpático são também colinérgicas.

É importante lembrar que numa terminação nervosa ocorrem os processos de síntese, armazenamento, e liberação. Junto aos neurotransmissores pode haver liberação de outras moléculas, como peptídeos p.ex., que podem atuar como co-transmissores, ainda não totalmente conhecidos.

As terminações dos neurônios colinérgicos possuem um grande número de pequenas vesículas ligadas à membrana, concentradas perto da porção sináptica da célula, elas contêm acetilcolina em alta concentração e alguns co-transmissores. A maior parte da acetilcolina é sintetizada no citoplasma a partir da colina proveniente da alimentação, e do acetil CoA que é sintetizada nas mitocôndrias a partir do ciclo de Krebs, através da ação catalítica da enzima colina-acetiltransferase. A liberação do transmissor ocorre quando um potencial de ação atinge o terminal e dispara um influxo de íons Ca^{2+} que desestabiliza as vesículas de armazenamento. Ocorre a fusão das membranas vesiculares com a membrana neuronal e expulsão das moléculas para a fenda sináptica, a acetilcolina liberada pode ligar-se aos receptores, colinoceptores, e finalmente encontram uma molécula de acetilcolinesterase que degrada a acetilcolina em colina, que será utilizada para a síntese de outra molécula, e acetato que é muito hidrossolúvel e se difunde no citoplasma.

Os neurônios adrenérgicos também estocam suas substâncias transmissoras em vesículas ligadas à membrana, mas a síntese de catecolaminas é mais complexa que a da acetilcolina. Na medula adrenal e em certas áreas do cérebro, a norepinefrina é convertida em epinefrina. Vários mecanismos de transporte no terminal nervoso adrenérgico são sítios de ação de drogas. Um deles transporta noradrenalina para o citoplasma da célula, e pode ser inibido por fármacos do tipo da cocaína e antidepressivos tricíclicos. Um outro transporte de alta afinidade para catecolaminas é localizado dentro da vesícula de armazenamento, e pode ser inibido pela classe dos alcalóides da reserpina. O mecanismo de liberação de NOR na fenda sináptica parece ser cálcio dependente como para a acetilcolina, após serem liberadas ligam-se aos adrenoceptores e são metabolizadas por várias enzimas, em especial pela monoaminoxidase. Os produtos metabólicos são excretados na urina, uma estimativa da

renovação das catecolaminas pode ser obtida por análise laboratorial. O VMA (ácido vanil mandélico) é um metabólito usado como elemento de diagnóstico, é dosado na urina de 24h, e em altos níveis significa liberação em excesso de NOR, que pode ser devida a uma situação de estresse, hipertensão ou tumor na glândula supra renal conhecido como feocromocitoma. O fim da transmissão noradrenérgica resulta em vários processos incluindo a difusão para longe do sítio receptor, com metabolização final no plasma ou fígado, e recaptção para a terminação nervosa (captação 1) ou para a glia ou músculo liso perissináptico (captação 2).

FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

- ◆ O sistema autônomo controla: músculo liso (visceral e vascular); secreções exócrinas (e algumas endócrinas); frequência e força do coração; alguns processos metabólicos (por ex. utilização da glicose).
- ◆ Os sistemas simpático e parassimpático possuem ações opostas em algumas situações. Por exemplo, controle da frequência cardíaca, músculo liso gastrointestinal, mas não em outros (como glândulas salivares, músculo ciliar).
- ◆ A atividade simpática tende a predominar no estresse - resposta de luta ou fuga - enquanto a atividade parassimpática predomina durante a saciedade e o repouso. Entretanto, ambos os sistemas funcionam continuamente, quando o corpo não está em nenhum extremo.

- Transmissores do sistema nervoso autônomo

- ◆ Os principais transmissores são a **acetilcolina e a noradrenalina**.
- ◆ Os neurônios pré-ganglionares são colinérgicos; a transmissão ganglionar ocorre via receptores nicotínicos da Ach, embora também haja receptores muscarínicos da Ach excitatórios presentes nas células pós-ganglionares.
- ◆ Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares são colinérgicos, atuando em receptores muscarínicos de órgãos-alvo.
- ◆ Os neurônios simpáticos pós-ganglionares são principalmente noradrenérgicos, embora alguns sejam colinérgicos, como exemplo, as glândulas sudoríparas.

◆ Outros transmissores além da noradrenalina e acetilcolina (transmissores NANC) ocorrem em várias situações, principalmente no sistema nervoso entérico, mas também em várias partes dos sistemas simpático e parassimpático. Os transmissores NANC incluem 5-HT, ATP, dopamina, GABA e vários neuropeptídeos.

◆ A co-transmissão pode ser um fenômeno geral.

RECEPTORES DA ACETILCOLINA

• A principal subdivisão é em subtipos nicotínicos (nAChR) e muscarínicos (mAChR).

• Os **nAChR** são diretamente acoplados aos canais catiônicos e medeiam transmissão sináptica excitatória rápida na junção neuromuscular, gânglios autônomos e em vários sítios do SNC. Os nAChR musculares e neuronais diferem em sua estrutura molecular e farmacológica.

• Os **mAChR** são receptores acoplados à proteína G, causando:

→ ativação da fosfolipase C (portanto, a formação de InsP3 e DAG como segundos mensageiros)

→ inibição da adenilato-ciclase

→ ativação dos canais de potássio ou inibição dos canais de cálcio.

• Os mAChR medeiam efeitos da Ach nas sinapses, causando secreção, contração do músculo liso visceral, relaxamento vascular.

• Todos os mAChR são ativados pela Ach e bloqueados pela atropina. Há também agonistas e antagonistas seletivos para os subtipos.

DROGAS QUE ATUAM NOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

- AGONISTAS MUSCARÍNICOS

◆ Importantes compostos incluem a ACh, carbacol, metacolina, muscarina e pilocarpina. Variam em seletividade muscarínica / nicotí-

◆ nica e na susceptibilidade a colinesterase.

◆ Os principais **efeitos** são bradicardia e vasodilatação endotélio-dependente, levando à redução da pressão arterial; contração do músculo liso vesical (intestino, bexiga, brônquios, etc.); secreções exócrinas; constrição pupilar e contração do músculo ciliar, levando à redução da pressão intra-ocular.

◆ O principal uso é no tratamento do glaucoma (principalmente a pilocarpina).

- *ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS*

◆ As substâncias mais importantes são atropina, hioscina e pirenzepina.

◆ Os principais **efeitos** são: inibição das secreções, taquicardia, dilatação pupilar e paralisia de acomodação; relaxamento do músculo liso (intestino, brônquios, vias biliares, bexiga); inibição da secreção de ácido gástrico (principalmente pirenzepina); efeitos no SNC (principalmente excitatórios com a atropina; depressor, incluindo amnésia, com a hioscina), incluindo efeito antiemético e anti-parkinsoniano.

◆ Principais usos: pré-medicação anestésica (principalmente hioscina); úlcera péptica (principalmente pirenzepina); hipermotilidade gastrointestinal; em oftalmologia, para produzir midríase; cinetose (principalmente hioscina); distúrbios motores extrapiramidais.

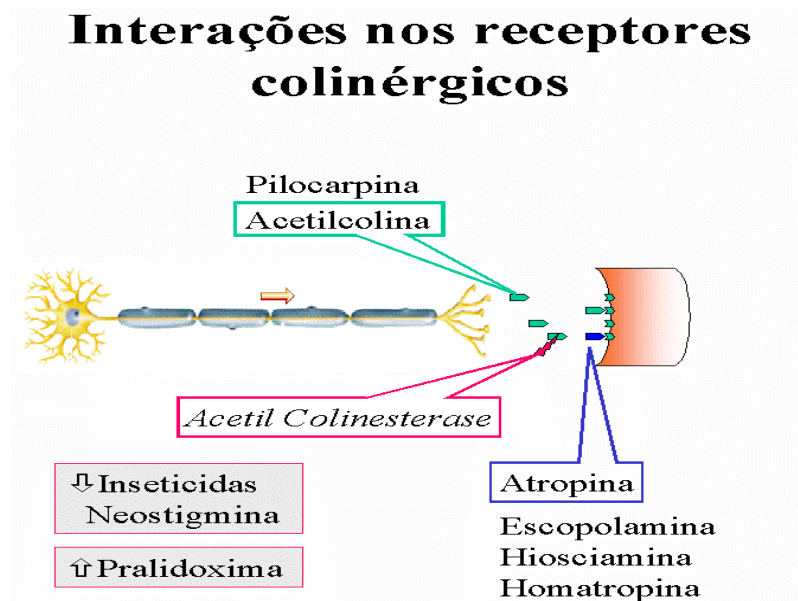
? Exemplo de especialidades farmacêuticas de colinérgicos diretos muscarínicos.

? Citar alguns exemplos de especialidades farmacêuticas que encerram atropina ou homatropina ou hiosciamina ou mesmo beladona com alcalóides totais.

COLINESTERASE E DROGAS ANTICOLINESTERÁSICAS

• Há duas formas principais de colinesterase (ChE): acetilcolinesterase (AChE), que se liga à membrana, relativamente específica para a ACh e responsável pela rápida hidrólise da ACh nas sinapses colinérgicas; butilcolinesterase (BChE) ou pseudocolinesterase, que é relativamente não seletiva e está presente no plasma e vários tecidos. Ambas as enzimas pertencem à família das hidrolases séricas.

- As drogas anticolinesterásicas são de três tipos principais: ação curta (edrofônio); ação média (neostigmina, fisostigmina); irreversível (organofosforados, diflos, ecotiopato). Diferem na natureza de sua interação química com o local ativo da ChE.



- Os efeitos das drogas anti-ChE decorrem principalmente do estímulo da transmissão colinérgica em sinapses autônomas colinérgicas e na junção neuromuscular. Os anti-ChE que atravessam a barreira hematoencefálica (por ex.: fisostigmina, organofosforados) também possuem acentuados efeitos no SNC. Os efeitos autônomos incluem bradicardia, hipotensão, secreções excessivas, broncoconstrição, hipermotilidade gastrointestinal, redução da pressão intra-ocular. A ação neuromuscular causa fasciculação muscular e aumento da tensão de contração, podendo produzir bloqueio por despolarização.

- Usos de drogas anti-ChE: reversão da ação de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes usados em anestesia; glaucoma (geralmente na forma de colírios); tratamento de miastenia grave.

- Pode haver envenenamento por anti-ChE causado pela exposição a inseticidas ou gases nervosos.

- Os anticolinesterásicos ou inibidores de acetilcolinesterase são usados como inseticidas e pesticidas e, acidentalmente, podem provocar intoxicações. Também pode ocorrer superdosagem no seu uso terapêutico.

? Quais são os sintomas da intoxicação aguda provocada pelo acúmulo de acetilcolina nas sinapses?

? Como deve ser o tratamento desta?

? Se a intoxicação é causada por um organofosforado, qual deve ser a conduta?

? Cite exemplos de especialidades farmacêuticas anticolinesterásicas

TRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

- **Síntese do transmissor:**

- * A L-tirosina é convertida em DOPA pela tirosina-hidroxilase (etapa de limitação da velocidade). A tirosina-hidroxilase só é encontrada nos neurônios catecolaminérgicos.

- * A DOPA é convertida em dopamina pela dopamina-descarboxilase.

- * A dopamina é convertida em NA pela dopamina- β -hidroxilase (DBH), localizada em vesículas sinápticas.

- * Na medula supra-renal, a NA é convertida em adrenalina pela feniletanolamina-M-metiltransferase.

- **Armazenamento do transmissor:**

A NA é armazenada em altas concentrações em vesículas sinápticas juntamente com ATP, cromogranina e DBH, todos liberados por exocitose. O transporte da NA no interior das vesículas ocorre por um transportador sensível a reserpina. Em condições normais, o conteúdo de NA do citosol é baixo, em virtude da presença de monoamino-oxidase nas terminações nervosas.

- **Liberação do neurotransmissor:**

Ocorre normalmente através do processo de exocitose mediada por cálcio a partir das varicosidades existentes na rede terminal. A probabilidade de liberação em resposta a um potencial de ação pré-sináptico é bem menor do que nas terminações colinérgicas. Ocorre liberação não-excitotóxica em resposta a drogas simpaticomiméticas de ação indireta (por exemplo, anfetaminas) que deslocam a NA das vesículas.

- A ação do transmissor termina principalmente com a recaptção de NA nas terminações nervosas. Essa captação (captação1) é bloqueada por antidepressivos tricíclicos.
- A liberação de NA é controlada por retroalimentação auto-inibitória, mediada por receptores α_2 .
- Ocorre co-transmissão em numerosas terminações nervosas adrenérgicas, com freqüente liberação concomitante de ATP e neuropeptídeo Y juntamente com a NA.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

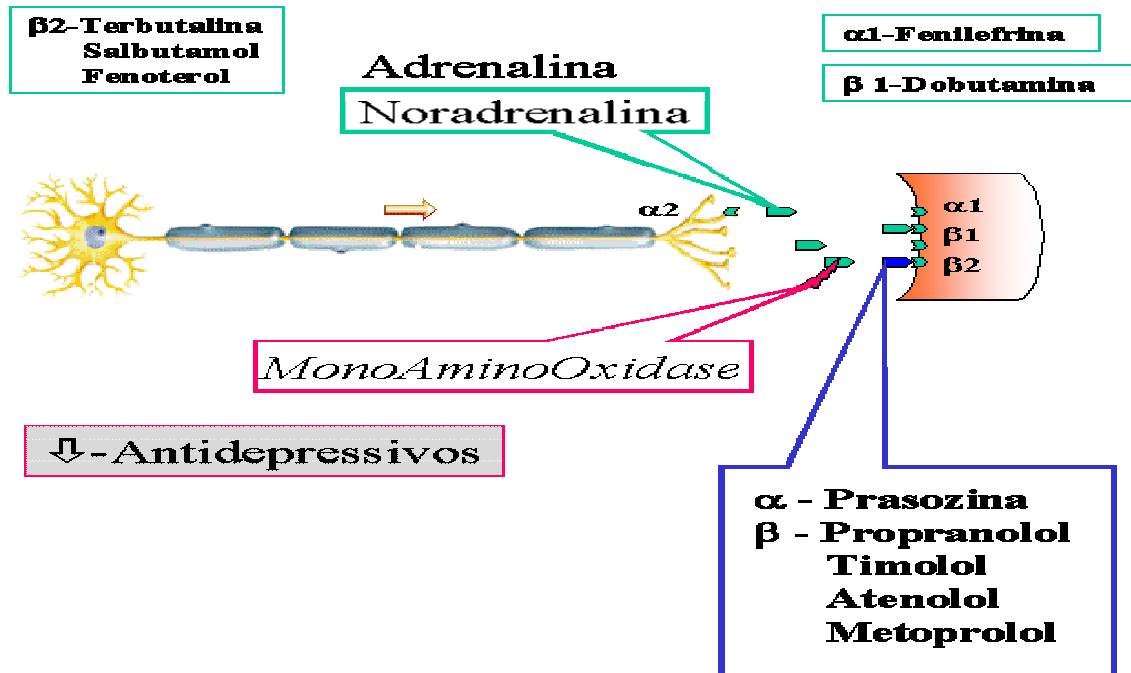
- Principal classificação farmacológica em subtipos α e β , baseada originalmente na ordem de potência entre agonistas e, mais tarde, em antagonistas seletivos.
- Tanto os receptores α quanto os receptores β são divididos em dois subtipos : α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . Estudos de clonagem mostram que todos se assemelham quanto a sua estrutura e pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G.
- **Segundos mensageiros:** os receptores α_1 ativam a fosfolipase C, produzindo IP3 e DAG como segundos mensageiros; os receptores α_2 inibem a adenilato ciclase e, por conseguinte, reduzem a formação de AMPc; ambos os tipos de receptores β estimulam a adenilato ciclase.
- Os principais **efeitos da ativação dos receptores** incluem:
 - * **receptores α_1 :** vasoconstrição, relaxamento do músculo liso gastrointestinal, secreção salivar e glicogenólise hepática;
 - * **receptores α_2 :** inibição da liberação de transmissor (incluindo liberação de NA e Ach dos nervos autônomos), agregação plaquetária;

- * **receptores β_1** : aumento da frequência e da força cardíacas, relaxamento da musculatura lisa gastrointestinal;
- * **receptores β_2** : broncodilatação, vasodilatação, relaxamento da musculatura lisa visceral, glicogenólise hepática e tremor muscular.
- * **receptores β_3** : lipólise

AGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

- Existem drogas seletivas para todos os quatro subtipos principais de receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . A própria NA exibe certa seletividade pelos receptores α em relação aos receptores β ; a adrenalina possui pouca seletividade.
- **Os agonistas α_1 -seletivos** incluem a **fenilefrina** e a **oximetazolina**, que podem ser utilizadas como descongestionantes nasais. A adrenalina é por vezes utilizada em conjunção com anestésicos locais para produzir vasoconstrição e retardar a dissipação do anestésico.
- **Os agonistas α_2 -seletivos** incluem a **clonidina**, **guanfacina**, **metilnoradrenalina**. Provocam queda da pressão arterial, em parte, através de uma ação central. A metilnoradrenalina é formada como falso transmissor a partir da metildopa, utilizada como droga hipotensora.
- **Os agonistas β_1 -seletivos** incluem a **dobutamina**. A ação cardíaca pode ser útil no tratamento de certos tipos de choque circulatório. Entretanto, todos os agonistas β_1 podem causar disritmias cardíacas.
- **Os agonistas β_2 -seletivos** incluem **salbutamol**, **terbutalina**, utilizados principalmente pela sua ação broncodilatadora na asma.
- A dopamina exerce alguma ação sobre os receptores β_1 e α , sendo utilizado no choque circulatório.

Interações nos receptores adrenérgicos



? Citar exemplos de especialidades farmacêuticas:

- agonistas α_1 -seletivos
- agonistas α_2 -seletivos
- agonistas β_1 -seletivos
- agonistas β_2 -seletivos

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

- A maioria dos antagonistas é seletiva para os adrenoceptores alfa e beta (exceção: labetalol).
- Drogas que bloqueiam os receptores α_1 e α_2 : **fenoxibenzamina** (antagonista haloalquilamina irreversível), **fentolamina**, **tolazolina** (antagonistas competitivos reversíveis). Essas drogas podem ser utilizadas para produzir vasodilatação no tratamento da doença vascular periférica, porém não são empregadas na hipertensão, em virtude da hipotensão postural e taquicardia reflexa.

- Alguns alcalóides do esporão do centeio (em particular a ergotamina e a diidroergotamina) são antagonistas dos adrenorreceptores α , com alguns efeitos agonistas parciais. Além disso, afetam os receptores de 5-HT e de dopamina.
- Os antagonistas α_1 seletivos incluem o **prazosin**, que é utilizado no tratamento da hipertensão. A hipotensão postural e a impotência constituem efeitos adversos.
- A ioimbina é um antagonista α_2 - seletivo. Não é utilizada clinicamente.
- Os antagonistas dos receptores β incluem o **propranolol**, **alprenolol**, **oxprenolol** (não seletivos entre β_1 e β_2), **atenolol** (β_1 -seletivo). Alguns como **alprenolol** e **oxprenolol** possuem atividade agonista parcial, tida como vantajosa por algumas autoridades. Essas drogas são utilizadas principalmente no tratamento da ansiedade. Os riscos associados incluem broncoconstrição, bradicardia e insuficiência cardíaca (possivelmente de menor grau com agonistas parciais). Os efeitos colaterais incluem extremidades frias, insônia, depressão. Podem sofrer rápido metabolismo durante a sua primeira passagem, com conseqüente biodisponibilidade baixa.
- O **labetalol** bloqueia ambos os receptores α e β . É utilizado na hipertensão, sobretudo no feocromocitoma.
- ? Citar exemplos de especialidades farmacêuticas antagonistas dos receptores adrenérgicos.

DROGAS QUE ATUAM SOBRE TERMINAÇÕES NERVOSAS ADRENÉRGICAS

- As drogas que inibem a síntese de NA incluem:
 - * **α -metiltirosina** bloqueia a tirosina-hidroxilase; não é utilizada clinicamente;
 - * **carbidopa** bloqueia a dopa descarboxilase, sendo utilizada como adjuvante no tratamento do parkinsonismo com L-dopa, a fim de evitar a descarboxilação periférica. Não tem muito efeito sobre a síntese de NA.
- A **metildopa** dá origem a um falso transmissor (metil-NA) que é um potente agonista α_2 , produzindo uma poderosa retroalimentação inibidora pré-sináptica (também exerce ações centrais), Utilizada como agente anti-hipertensivo.

- A **reserpina** bloqueia o acúmulo de NA nas vesículas mediado por transportador, com conseqüente depleção das reservas de NA e bloqueio da transmissão. Eficaz na hipertensão, embora possa causar grave depressão.
- As drogas **bloqueadoras de neurônios adrenérgicos**, como a guanetidina e bretilio são seletivamente concentradas nas terminações pela captação 1 e bloqueiam a liberação de transmissor, em parte através de sua ação anestésica local. Eficazes na hipertensão, todavia provocam efeitos colaterais graves, como hipotensão postural, diarreia, congestão nasal, etc., de modo que são atualmente pouco utilizadas.
- A **6-hidroxidopamina** é seletivamente neurotóxica para neurônios adrenérgicos, uma vez que é captada e convertida em metabólito tóxico. Utilizadas experimentalmente para eliminar os neurônios adrenérgicos. Não tem nenhuma aplicação clínica.
- As **aminas simpaticomiméticas** de ação indireta, como anfetamina, efedrina, tiramina, são acumuladas pela captação 1 e deslocam a NA das vesículas, permitindo o seu escapamento. O efeito é intensificado por inibição da MAO, podendo resultar em grave hipertensão após a ingestão de alimentos ricos em tiramina por pacientes tratados com inibidores da MAO.
- As **drogas que inibem a captação 1** incluem cocaína e antidepressivos tricíclicos. Os efeitos simpáticos são intensificados por tais drogas.

? Citar exemplos de especialidades farmacêuticas que atuam sobre as terminações nervosas adrenérgicas.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

- Substâncias que **bloqueiam a captação de colina**: hemicolínio, trietilcolina - não usadas clinicamente.
- Substâncias que **bloqueiam a liberação de ACh**: antibióticos aminoglicosídeos, toxina botulínica.
- Drogas usadas para causar paralisia durante a anestesia:

* **bloqueadores neuromusculares não despolarizantes:** tubocurarina, galamina, pancurônio, atracúrio. Estas atuam como antagonistas competitivos em nAChR e diferem principalmente na duração de ação;

* **bloqueadores neuromusculares despolarizantes:** *suxametônio, succinilcolina.*

⇒ **Importantes características das drogas bloqueadoras não despolarizantes e despolarizantes:**

* O bloqueio não despolarizante é reversível por drogas anticolinesterásicas; o bloqueio por despolarização não;

* O bloqueio despolarizante produz fasciculações iniciais e freqüentemente dor muscular pós-operatória.

• **Principais efeitos colaterais:**

* ***tubocurarina:*** causa bloqueio ganglionar, liberação de histamina e, portanto, hipotensão, broncoconstrição.

* ***suxametônio:*** pode causar bradicardia, arritmias cardíacas por liberação de potássio (principalmente em pacientes queimados e traumatizados), aumento da pressão intraocular, hipertermia maligna (rara).

? Citar :

→ UFT dos bloqueadores neuromusculares

→ interações medicamentosas

→ reações adversas

→ exemplos de especialidades farmacêuticas bloqueadores neuromusculares

Casos Clínicos

1) Amanda C., uma oftalmologista de 58 anos, apresentou dificuldades motoras. Seus movimentos tornaram-se lentos e sua postura rígida. Ela começou a apresentar dificuldades para levantar-se de sofás e cadeiras, ou acompanhar seus amigos em

caminhadas. Ela também notou um irritante tremor em suas mãos. Reconhecendo os sinais precoces do mal de Parkinson, ela consultou seu médico, que prescreveu o tratamento com L-dopa. Entretanto, o tratamento não foi bem sucedido pois ela não tolerou a náusea persistente e vômitos ocasionais. Ela decidiu, então, diminuir a dose de L-dopa e combiná-lo com carbidopa. Desta maneira, conseguiu trabalhar, apesar de sentir, às vezes, tonturas. Gradualmente, entretanto, ela começou a apresentar movimentos anormais involuntários (discinesia), durante o tempo em que a droga está presente, e também uma perda da mobilidade como se o efeito do fármaco parasse repentinamente (síndrome on/off). Bromocriptina foi então prescrita iniciando com uma dose de 2,5 mg/dia e gradualmente aumentando até 40 mg. Isto aliviou o problema, mas com altas doses, ela começou a ter alucinações visuais e confusão, que desapareciam quando a dose era reduzida. Durante os próximos 2 anos, ela começou a queixar de deterioração gradual de memória, e com 65 anos ela aposentou-se de suas atividades profissionais e públicas.

2) Uma senhora de 55 anos observou que seus ciclos menstruais estavam mais curtos, e consultou seu médico após 4 meses de amenorréia. Ela queixou-se de ondas de calor, distúrbios do sono e ressecamento vaginal. Foram, então, prescrito estrógenos conjugados 0,625 mg diariamente e medroxiprogesterona 5 mg nos dias 16 a 25 de cada mês. Este tratamento produziu um retorno do sangramento menstrual normal ao final de cada ciclo. Inicialmente, ela sentiu algumas náuseas, e engordou 3 kg, mas o desconforto desapareceu após 3 ciclos de tratamento.

Quatro anos após, a paciente notou uma pequena massa com aproximadamente 2 cm de diâmetro no seu seio esquerdo. A investigação radiológica e uma biópsia de aspiração revelaram um carcinoma de seio. O estrógeno e a progestina foram suspensos, e a paciente submeteu-se a uma mastectomia e recebeu tratamento radioativo pós-operatório. O carcinoma provou ser fortemente positivo para estrógenos, e ela iniciou o tratamento com tamoxifeno 40 mg diariamente. Ela permaneceu bem com este tratamento, e não houve sinais de metástases durante os próximos 5 anos. O tamoxifeno foi retirado e ela continuou sentindo-se bem.

3) Um homem de 30 anos queixou-se de dor epigástrica que o acometia durante a noite. Em geral, a dor não se estendia às costas nem para os lados do corpo. Ele disse que poderia comer alimentos gordurosos sem sentir dor, muito embora ele tenha abandonado os alimentos muito picantes e quentes durante algum tempo. Na verdade, a dor parecia acontecer quando ele passava mais tempo sem se alimentar, e comer fazia com que se sentisse melhor. Ocasionalmente, ele tomava algum antiácido

líquido por sua própria conta, mas, ultimamente isso não estava resolvendo. Ele negou que apresentasse fezes endurecidas ou vômitos com sangue.

O exame clínico revelou um homem com bom estado físico, bem nutrido. O abdômen não estava distendido, mas havia sensibilidade epigástrica com apalpação. Testes laboratoriais foram solicitados. A taxa de hemoglobina estava um pouco baixa (12,2 mg/mL) e a contagem de plaquetas, ligeiramente elevada. A endoscopia do estômago e do duodeno mostraram gastrite nodular com uma úlcera de 1 cm na parte superior do duodeno. Biópsia de antro foi coletada para histologia e cultura.

O paciente iniciou o tratamento com ranitidina (300 mg) na hora de deitar, à noite. Ele sentiu-se melhor. Após 7 dias, os dados laboratoriais estavam disponíveis: as biópsias gástricas foram positivas para *Helicobacter pylori*. Desta forma, o tratamento foi alterado: a ranitidina foi suspensa e a terapia tríplice incluído um supressor ácido e antibiótico foi substituído. Uma vez que o paciente era alérgico à penicilina, amoxicilina foi substituída pela claritromicina. Com uma combinação de omeprazol, claritromicina e metronidazol, o paciente sentiu-se bem apesar da queixa de náusea persistente. Quando tentou beber vinho no jantar, ele vomitou. Após 2 semanas, o tratamento foi suspenso e ele sentiu-se melhor.

Seis meses depois, os sintomas dispépticos retornaram. A endoscopia do trato gastrointestinal superior foi repetida, mas o estômago e o duodeno pareciam normais. Em particular, nenhuma úlcera foi encontrada. A biópsia gástrica foi feita e mostrou-se novamente positiva para *H. pylori*. O tratamento foi reinstituído com subsalicilato de bismuto, claritromicina e tetraciclina. O tratamento cessou após 2 semanas e os sintomas não recorreram.

4) Uma mulher com 48 anos, com menopausa precoce, aparentava boa saúde e estava fazendo reposição hormonal, apresentou alergia sazonal nos últimos invernos e outonos. Nestes períodos ela se auto medicava com difenidramina, ou outros anti-histamínicos relacionados, que proporcionava melhora dos sintomas, mas acompanhados de moderado grau de sedação. Uma propaganda veiculada em uma revista a convenceu que os novos anti-histamínicos poderiam causar significativa melhora sem sedação ao longo do dia. Assim, ela passou a usar terfenadina (60 mg) 3 vezes ao dia. Uma vez que esse medicamento é vendido sem prescrição médica, ela não se importou em avisar seu médico. Ela estava feliz com a sua escolha porque não se sentia sedada nem apareceram outros fenômenos colaterais. Ao final do período alérgico, ela foi acometida de uma infecção aguda do trato respiratório superior, para qual seu médico prescreveu claritromicina (250 mg) 3 vezes ao dia. Após 3 dias, tomando terfenadina e claritromicina, ela queixou-se de fadiga, dor de cabeça, palpitação e fraqueza nos membros inferiores. Um ECG mostrou um prolongamento significativo no intervalo QT, com disritmia ventricular (torsades de pointes). Quando

questionada, ela contou ao seu médico sobre a terfenadina, e ele trocou por difenidramina durante a terapia com antibiótico. Ela foi avisada para não misturar anti-histamínicos chamados não sedativos com outros medicamentos sem antes consultar seu médico.

5) Um garoto de 6 anos com um histórico de febre feno médica, tratada sucessivamente com vários tipos de medicamentos, teve uma reação anafilática como resultado de uma picada de abelha. Num pronto-socorro, foi ordenado que se administrasse adrenalina 0,3 mg, em água estéril por via subcutânea. Entretanto, por um erro, a adrenalina foi administrada intravenosa, por uma jovem enfermeira atendente de emergência. Isto resultou em um perigoso aumento da pressão arterial (180/125 mmHg) e aumento dos batimentos cardíacos. O garoto estava bastante assustado e tenso. Ele estava com finos tremores nas mãos, a pele estava fria e pareceu estar com dificuldade respiratória.

Foi administrado imediatamente nitroprussiato de sódio por infusão contínua, numa taxa de 0,5 µKg/min, assim como propranolol por infusão endovenosa lenta numa concentração em torno de 1,0 mg/min.

Houve cuidadosa monitorização da pressão sanguínea, da função cardíaca com ECG acompanhada de intervenção quando necessário. Atropina foi deixada para ser utilizada se a diminuição dos batimentos cardíacos se tornasse muito intensa e um problema se iniciasse.

A hipertensão e a taquicardia foram sucessivamente controladas, as condições do garoto se tornaram estáveis em algumas horas e, então, ele estava pronto para retornar a sua casa. O médico da família sugeriu que os pais do garoto tivessem sempre um kit contendo adrenalina SC e orientou para que o usasse no caso do garoto sofrer um ataque subsequente.

6) Uma mulher com 55 anos de idade, fumava mais de 20 cigarros ao dia, até três meses antes de sentir dores no peito. A dor era localizada atrás do esterno irradiada para o braço esquerdo. A dor aparecia quando subia escadas e era notada quando ela caminhava ao vento frio. A sensação melhorava após 2 ou 3 minutos de cessar o exercício. Ao exame médico, a paciente demonstrou sobrepeso (30% acima de seu peso ideal), a pressão estava em 180/100 mmHg (tomada após 4 minutos na posição supina) e o coração, avaliado : o ECG demonstrou um desvio nos batimentos dos ventrículos esquerdos, mas nenhuma evidência de doença valvular.

A paciente foi instruída para usar nitroglicerina sublingual ao sentir a dor no peito, ou antes de iniciar qualquer atividade que sabidamente produzisse dor.

Ela permaneceu bem por vários meses durante o verão e outono. Mas no início do inverno, apareceram novamente as dores no peito que ocorriam ao se exercitar. Um fármaco bloqueador do canal de cálcio (diltiazem) foi prescrito começando com a dose de 180 mg de Cardizem CD, o que promoveu redução significativa na frequência e severidade da dor ao exercício.

7) Um senhor de 64 anos foi ao consultório médico devido à dificuldade de respiração, cansaço e aparecimento de edema periférico. Há 20 anos apresenta uma história de Diabetes Melitus não insulino-dependente, tratada com hipoglicemiantes orais. No passado ele teve 2 infartos do miocárdio, e desde então vem utilizando Captopril 50 mg, duas vezes ao dia, e ocasionalmente Furosemida, quando necessário. Ao exame, foi observada fibrilação atrial, que não havia sido vista anteriormente. Os batimentos cardíacos eram 130 bpm na sístole e 100 na diástole. O exame clínico revelou edema em ambas pernas e joelhos e finos estentores na base de ambos pulmões. Ao paciente foi prescrita Digoxina na dose de 0,25 mg ao dia, e Furosemida 40 mg duas vezes ao dia, e foi recomendado diminuir a ingestão de sal.

Dez dias após a consulta, o paciente queixou-se de palpitações pois estava sentindo períodos de batimentos cardíacos irregulares várias vezes ao dia. Um eletrocardiograma (ECG) realizado mostrou batimentos cardíacos ventriculares prematuros com taquicardia ventricular. Ele foi encaminhado ao cardiologista de plantão no hospital, e os exames mostraram que a creatinina sérica estava duas vezes acima do normal. Os níveis de Digoxina eram 3,8 nmol/L (faixa terapêutica: 1,0 a 2,6 nmol/L); o potássio sérico estava normal. O cardiologista retirou a Digoxina e internou o paciente no hospital para monitorização do ECG. Após 6 dias as arritmias ventriculares desapareceram e os níveis de Digoxina estavam em 1,8 nmol/L. O paciente recebeu alta com 0,125 mg de Digoxina diariamente, e a velocidade dos batimentos cardíacos passou a 80-90 bpm.

8) Um homem de 53 anos e história de hipertensão grave por pelo 20 anos, geralmente bem controlada com medicamentos, interrompia periodicamente o tratamento, às vezes por períodos prolongados. Algumas semanas antes de admissão ao hospital, ele resolveu interromper os medicamentos que incluíam lisinopril, nifedipina e atenolol. Alguns dias antes do internamento esse homem apresentou cefaléia, e sua esposa observou um certo grau de confusão mental. No internamento foram encontrados sinais neurológicos multifocais. A pressão sangüínea estava em 240/135 mmHg, e o paciente apresentava papiledema, ruídos em ambos os pulmões e inúmeros eritrócitos na urina.

9) Um homem de 45 anos consultou o médico, pois estava apresentando muita vontade de urinar durante a noite, muita sede e fadiga. Nesta época, ele apresentava sobrepeso e seus hábitos eram sedentários. Os testes laboratoriais mostraram que os níveis de glicose em jejum estavam em 180 mg/dL (normal 70 – 110 mg/dL), mas não havia presença de cetonas na urina, ou outro desvio metabólico. Diabetes Melitos foi o diagnóstico, e o paciente foi orientado a seguir uma dieta com restrições de açúcar e gorduras. Após 2 meses com esta dieta ele apresentou um nível de glicose em jejum de 115 mg/dL, e 2 horas após o lanche seu nível foi de 188 mg/dL. Os níveis de hemoglobina Alc estavam em 10,5% (normal < 6%). Iniciou-se então o tratamento com Glibenclamida na dose de 5 mg antes do café da manhã e 5 mg antes do jantar, mas os níveis de glicose ainda permaneceram elevados. A dose foi então aumentada para 10 mg, duas vezes ao dia, quando apresentou um bom resultado.

No ano seguinte, durante visitas de rotina ao médico, sua pressão estava 140/190 mmHg, 150/95 mmHg, 150/100 mmHg. Seu médico iniciou terapia anti-hipertensiva com enalapril e propranolol. Três semanas depois, o paciente foi encontrado em casa em estado semi-consciente, como resultado de uma severa hipoglicemia, porque havia caminhado um pouco mais durante a manhã. Após ser reanimado, ele relatou que não sentiu qualquer sintoma de hipoglicemia.

10) Um senhor de 65 anos de idade, com história de DPOC e DMNID, procurou seu médico com queixa de excreção urinária entrecortada e nocturia. Ao exame físico, a próstata demonstrou aumento na palpação. Ele foi encaminhado ao urologista e agendado para prostatectomia transuretral.

Três semanas antes da cirurgia, ele desenvolveu disuria e hematúria. A cultura de urina confirmou cistite por *E. coli*, sensível a ampicilina e quinolonas e resistente ao sulfametoxazol-trimetropim. A infecção foi tratada com ampicilina oral (250 mg) 4 vezes ao dia, por 7 dias, e a recuperação ocorreu totalmente. Três semanas após, o paciente foi internado para prostatectomia, que foi realizada sob profilaxia antibiótica perioperativa intravenosa, com ampicilina (1g) e gentamicina (80 mg) administradas 1 hora antes e nas 6 horas após a cirurgia. Ele recuperou bem deste procedimento.

Uma semana após a alta, ele foi ao urologista para retorno. Um teste de VDRL (“Veneral Diseases Research Laboratory”) e um teste confirmatório, que havia sido feitos como parte da rotina hospitalar, mostraram-se positivos. O paciente não se lembrava de história de sífilis, mas havia se relacionado com prostitutas quando serviu como soldado na Segunda Guerra. Ele não apresentava nenhuma evidência clínica de sífilis terciária no SNC e SCV. Muito embora, um resultado falso positivo no teste VDRL não pudesse ser descartado, ele foi tratado com penicilina G benzatina 2.400.000U, semanalmente por 3 semanas, devido à possibilidade de sífilis latente não tratada.

Três anos depois, ele deu entrada à emergência com sintomas de dor retroesternal no peito por 3 horas. Foi feito um diagnóstico de angina peitoral instável. Após um cateterismo coronário de urgência, foi confirmada uma disfunção vascular. Procedimento de ponte arteriolar foi feito, durante o qual ele recebeu profilaxia antibiótica endovenosa com cefazolina 1g antes e 1 g após, de 6 em 6 horas, até 48 horas. A cirurgia foi bem sucedida, mas 48h após ele apresentou febre e elevação na contagem da série branca, bem como um infiltrado pulmonar observado pelo exame de raio X peitoral. O diagnóstico de pneumonia nosocomial foi feito, e ele foi tratado com cefotaxima (1g) a cada 8 horas. Tal decisão foi baseada no conhecimento de que organelas Gram-negativas são os patógenos usuais em pneumonias hospitalares. Uma cefalosporina de terceira geração foi escolhida neste caso, porque o paciente apresentou elevação da creatinina sérica para 300µmol/mL após a cirurgia, e seu médico preferiu descartar os aminoglicosídeos devido a nefrotoxicidade. Quarenta e oito horas após, a cultura do exudato mostrou-se positiva para *Klebsiella pneumoniae* resistente à ampicilina e sensível à cefotaxina, e uma cepa de *Pseudomonas aeruginosa* sensível à tobramicina e imipenem, e resistente a cefotaxima e ceftazidima. Cefotaxima foi então alterada para imipenem (500 mg) a cada 6h por 48horas.

Apesar de continuar o tratamento antibacteriano, a incisão no local da remoção da veia ficou vermelha e quente. Uma coleta foi feita do exudato purulento e mostrou cultura positiva de *staphylococcus aureus*, meticilina-resistente. Vancomicina intravenosa, 1g a cada 12h, foi adicionada ao regime antibiótico e o paciente foi mantido no isolamento. A situação melhorou com a pneumonia resolvida, e o paciente teve alta do hospital após mais 2 semanas de terapia.

11) Miguel F., um adolescente ativo, era o primeiro aluno de sua sala na escola rural de Manitoba, para onde ia de bicicleta. Com 12 anos de idade, ele começou a relatar visões e geralmente apresentava-se mal humorado e confuso. Um diagnóstico de esquizofrenia foi feito, e ele iniciou o tratamento com haloperidol. Ele começou a apresentar tremor muscular, e seu médico adicionou benztropina à sua medicação. Com esse tratamento, ele apresentou-se sonolento, não responsivo e confuso, e foi hospitalizado para melhor investigação. Após 12 dias, Miguel teve uma convulsão tônico/clônica. Sob esta condição foi feito um novo diagnóstico de epilepsia parcial complexa, e ele começou o tratamento com carbamazepina. No início, ele reagiu com confusão e diplopia geralmente 2 horas após cada dose. Então foi alterada para uma preparação de liberação lenta e os sintomas desapareceram. Carbamazepina previniu os ataques tônico-clônicos posteriores, mas ele ainda experimentava experiências ocasionais de convulsões parciais complexas, nos quais percebia alucinações auditivas e visuais semelhantes àquelas que apresentou no início da doença. Ele foi capaz de

continuar os estudos, mas precisa fazer um cuidadosa monitorização da dose do fármaco.

12) Uma frágil senhora de 72 anos, foi admitida no hospital com um histórico de dor lombar com duração de 3 semanas. O médico de sua família fez um diagnóstico de artrite degenerativa da espinha lombar e precreveu AINEs para dor e diazepam como relaxante muscular e sedativo. O dor persistiu, entretanto, e o exame radiográfico revelou uma fratura comprimindo a 4º vértebra lombar. Na admissão, a paciente media 1,62m e pesava 44,5Kg. Na seqüência foi prescrito sulfato de morfina 7,5 mg IM 6/6h. A 1º injeção produziu uma grande redução da dor, entretanto ela sentiu um pouco nauseada e não teve apetite para a comer a refeição que lhe foi servida. No segundo dia deste tratamento, ela sentiu muita sonolência e confusão mental. Seu volume de urina baixou para 270ml em 24h e não teve movimento no intestino. Sua cor se tornou acizentada e sua respiração diminuiu, se tornou superficial e irregular.

Neste ponto, uma injeção de Naloxona 100µg foi administrada e sua cor e respiração voltaram quase que imediatamente, entretanto a dor também retornou. Uma hora depois, ela se sentiu bastante sonolenta e com depressão respiratória.

Em consideração a este quadro, foi ordenado retirar a morfina IM e foi iniciado o PCA (analgesia controlada pelo paciente) com morfina EV, 1-2mg/injeção e um limite máximo permitido de 7mg em 1 hora. Como terapia suplementar doses baixas de AINEs também foi considerado, mas foi suspenso uma vez que o PCA promoveu em efeito calculado

Referências Bibliográficas:

PAGE, C; CURTIS, M; SURTER, M; WALKER, M; HOFFMAN, B. **Farmacologia Integrada**. São Paulo: Manole, 1999.

RANG, H.P et al., **Farmacologia**. 5º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

FARMACOLOGIA. Disponível em : <<http://www.farmacologia.com.br>>. Acesso em: 02 outubro 2002.

KATSUNG,B.G; **Farmacologia Básica e Clínica**. 8^a ed. São Paulo: Editora Guanabara S.A, 2003.