



APOSTILA DE FARMACOLOGIA I

Rayssa Mendonça Vitorino - 9º SEMESTRE

FARMACOLOGIA I

COMO SURGEM OS FÁRMACOS

- Como surge o medicamento?
 - Ensaio Pré Clínicos:
 - Ocorre de 3 a 5 anos.
 - Precede as etapas dos ensaios clínicos (in vitro, in vivo).
 - Avaliação do perfil farmacológico: Métodos moleculares (Seletividade pelo receptor). Órgão alvo ou doença.
 - Avaliação farmacológica e toxicológica – Segurança: Dose que é necessária para obter o efeito terapêutico não reduza outros efeitos que possam ser considerados fatores de risco; Índice terapêutico é o que determina a dose mínima para ter efeito e a dose máxima não tóxica.
 - Avaliação preliminar dos parâmetros: Qualificação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção, dose, posologia (Intervalo que se é tomado o remédio), ensaios clínicos.
 - Ensaio Clínicos: Ocorre de 10 a 15 anos; Alto custo (50 – 70% do custo total do desenvolvimento de um novo fármaco); Tempo (Podem durar anos, dependendo da área terapêutica); 90% dos novos fármacos que chegam à fase de pesquisa clínica são descartadas.
 - Fase I: Avaliação inicial em humanos (20 a 80 pacientes), especificando a segurança e a faixa de dosagem; Tolerância em voluntários saudáveis (Maior dose tolerável; Menor dose efetiva; Relação dose/efeito; Duração do efeito; Efeitos Colaterais); Farmacocinética e farmacodinâmica no ser humano (Metabolismo e Biodisponibilidade).
 - Fase II: Avalia eficácia (Capacidade de resolver o problema); Primeiros estudos controlados em pacientes, para demonstrar efetividade potencial do medicamento (Indicação da eficácia; Confirmação da segurança; 100 a 300 pacientes; Biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações, esses dois últimos testes podem avaliar os tipos de medicamentos, como é a melhor eficácia em relação à forma, exemplo, líquido, comprimido, drágea, supositório, etc); Tipos de medicamentos que tem são os de referência, genérico (Tem que ter os testes de biodisponibilidade e bioequivalência, em que este último analisa a eficácia) e similar (Só o teste de biodisponibilidade).
 - Fase III: Avalia o perfil do fármaco; Estudos internacionais, de larga escala, multicêntricos, com diferentes populações de pacientes (800 pacientes); Estabelecimento do perfil terapêutico (Indicações, dose e via de administração, contra-indicações, efeitos colaterais, medidas de precaução e interações com medicamentos e alimentos).
 - Fase IV: Após a liberação para comercialização (Revisão); Novas revisões terapêuticas; Surgimento de uma nova RAM (Reação Adversa Medicamentosa); Farmacovigilância (Monitoramento); Estratégia de publicação e comunicação (Exemplo: Congressos e Workshops); Interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito, tais como idade.

Efeito Colateral X Efeito Adverso

- A diferença é no mecanismo.
- O efeito colateral consegue se explicar a origem do efeito.
- O efeito adverso não se consegue explicar o mecanismo.

Para que possa agir, os fármacos precisam atingir uma concentração adequada nos tecidos-alvos.

FARMACOLOGIA I

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Escolha da via de administração:
 - Efeito local ou sistêmico (Este último atinge todos os sistemas).
 - Forma farmacêutica do medicamento (Comprimido, drágea, líquido; Este último possui um efeito mais rápido).
 - Idade do paciente.
 - Conveniência (O que for mais conveniente para o paciente).
 - Obediência do paciente ao regime terapêutico.
- Principais vias de administração:
 - Oral: O medicamento se perde na metade do caminho, mas é suficiente para se ter o efeito.
 - Sublingual ou bucal: Não tem perda do medicamento no caminho; Ação imediata devido à presença de muitos vasos sanguíneos.
 - Parenteral (Intravenosa, intrarterial, intrarticular, intraóssea, intraperitoneal, subcutânea, peridural e intratecal): Não tem perda do medicamento no caminho; Não passa pelo trato gastrointestinal; Não tem barreira de pele mucosa; A via intratecal é quando se aplica o fármaco diretamente no líquido encéfalo raquidiano.
 - Tópica
 - Transdérmica
 - Intraocular
 - Retal
 - Vaginal
 - Intraarterial
 - Intrarespiratória
- Administração Oral:
 - Uso interno ou enteral: Efeito local no TGI; Absorção no TGI (Sangue ou linfa), em que há maior taxa de absorção no intestino delgado.
 - Absorção: Na boca, intestino delgado, reto (Medicamentos retal pode ter efeito sistêmico) e muito pouco no estômago e no intestino grosso.
 - Solução oral X Preparações sólidas (Comprimidos): Soluções aquosas, comprimidos, pílulas (Não é mais utilizada), cápsulas (Revestimento de plástico), drágeas (Tem cobertura de açúcar, porque o princípio ativo é sensível ao pH ácido do estômago).
 - Formas farmacêuticas com liberação modificada: Liberação retardada (Não age de imediato), liberação repetida (Libera a mesma concentração de tempo em tempo), liberação sustentada (Libera numa concentração constante; Vai sustentar a liberação), liberação controlada (Libera devagar, visto que toma uma vez e vai liberando aos poucos; Sabe exatamente quanto tempo ele vai passar no organismo), liberação aumentada (Aumenta o início da liberação do medicamento).
 - Vantagens: Redução posologia (Tempo programado para liberar); Redução dos efeitos adversos (Porque vai ter que tomar a dose de novo); Maior seletividade; Efeito constante (Sempre mantém a liberação); Melhor adesão ao tratamento.

Obs.: O medicamento não pode estar acoplado na proteína sendo ele ativo, porque se ele se ligar a proteína, não vai deixá-lo agir. Se não tiver proteína o medicamento não vai agir.

Obs.: Nem todo medicamento ingerido tem efeito sistêmico.

FARMACOLOGIA I

○ Via Retal:

- Ação local ou sistêmica (Se o supositório for colocado na região distal vai ter ação local, mas se for colocado na região proximal, vai ter ação sistêmica, pois é mais vascularizado).
- Via alternativa: Crianças, pacientes com deficiência mental, náuseas e vômitos.
- Supositórios:
 - O efeito é bem mais rápido do que pela via oral.
 - Excipientes: Se o princípio ativo do medicamento for lipossolúvel, o excipiente tem que ser hidrossolúvel (Ou vice-versa).
 - 37°C, não ser irritante, atóxico, compatível.
 - Manteiga de cacau que é lipossolúvel (Tipo de excipiente).
 - 20 – 30 minutos.
 - Artéria retal superior.
- Enemas: São preparações osmóticas que são usados para constipação (Quem não defeca por muitos dias).

○ Vias parenterais:

- Vantagens: Pacientes inconscientes com náuseas e vômito; Fármacos ineficazes por outra via; Rápido início de ação (Endovenosa); Prolongar a liberação (Via intramuscular); Adesão ao tratamento; Alimentação (Existe alimentação por vias parenterais).
- Desvantagens: Treinamento (Deve ser realizado por profissionais; Deve ser aplicado muito devagar); Assepsia correta; Dor; Dificuldade de reversão dos efeitos (Alergia e toxicidade); Alta frequência de administração.

- Tipos:

▪ Via intravenosa:

- Não tem barreira para ser vencida, não possuindo absorção.
- Intensidade e duração de ação dependem da dose administrada, da ligação com proteínas plasmáticas, da extensão da distribuição pelo organismo, da taxa de metabolismo e/ou excreção, da infusão (Drogas com meia-vida curta; Medicamentos no soro mantêm uma concentração por mais tempo; Para manter a concentração constante; Exemplo ocorre em cirurgias, em que deve-se manter a liberação do anestésico).

- Veias do braço, perna, pés e cabeça.
- Diluição inadequada.
- Assepsia.

▪ Via intramuscular:

- Aplicada em músculos esqueléticos.
- Cuidado com nervos e vasos.
- Regiões glúteas, deltóide, lateral da coxa.
- Depósito do músculo.
- Absorção varia com propriedades físico-químicas do fármaco; Formulação; Dissolução da droga e Perfusão sanguínea local.

Particularidades das vias parenterais:

- Idade e condição física (Para saber o local de aplicação).
- Idoso (Queda da massa muscular, por isso é preferível aplicar no glúteo).
- Criança: O músculo da coxa é mais desenvolvido.

Via Tópica X
Transdérmica:

- Na via tópica, o efeito é local (Exemplo: Pomada); Não atinge as camadas profundas da pele.

- Na via transdérmica, o efeito é sistêmico (Exemplo: Adesivo anticoncepcional); Entra na corrente sanguínea, para que o medicamento seja absorvido; É mais rápida do que a interal; Deve ser aplicado em braços e costas.

FARMACOLOGIA I

- Anticoncepcional oral.
- Via subcutânea:
 - Injeção de pequenos volumes.
 - Variação no local de injeção (Locais que consiga fazer infusão).
 - Subcutânea X Intradérmica: É basicamente no volume, pois a subcutânea o volume pode ser maior.
 - Mais estabilidade com drogas.
 - Hidrossolúveis (Tem mais estabilidade por esta via).
- Via respiratória:
 - Indicado em doenças broncopulmonares e anestesiologia.
 - Vantagens: Administração localizada e início de ação rápido; Redução de efeitos adversos sistêmicos.
 - Desvantagens: Eficácia dependente (Da quantidade que chega da distribuição e excreção); Concentração das partículas que irão atingir a superfície respiratória; Patologia pulmonar (Mais fácil tratar pneumonia do que efizema pulmonar); Distribuição das partículas pela árvore pulmonar (Depende do tamanho das partículas).
- Via intranasal:
 - Atingem a corrente sanguínea (Absorção sistêmica, pois atinge todos).
 - Alternativa para drogas instáveis no TGI e alto metabolismo hepático.
 - Congestão rebote (Excesso de descongestionante nasal causa edema e diminui o canal para a respiração).
- Administração na orelha:
 - Orelha externa (Não usa medicamentos com efeito sistêmico): Uso tópico.
 - Orelha média (Uso de droga com efeito sistêmico).
 - Orelha interna: Antibióticos, antiinflamatórios e corticóides (Medicamentos que diminuem a produção de cera).
- Outras vias:
 - Via vaginal: Não tem efeito sistêmico; Efeitos locais (Aplicador de creme vaginal).
 - Via intra-uterina: Absorção sistêmica; DIU (Dispositivo intra-uterino) libera hormônio.
 - Via uretral e peniana: Disfunção erétil (Medicamento aplicado no corpo cavernoso do pênis).
 - Via oftálmica: Colírios.
 - Via intra-óssea: Mais usada em crianças muito desidratadas; É raramente usada.
 - Via intracárdica: Cirurgias em que se aplica adrenalina no coração; Raramente usada.
 - Via intratecal: Aplicação direta no líquido encéfalo raquidiano.

FARMACOLOGIA I

PROCESSOS FARMACOCINÉTICOS

- Ocorre liberação do fármaco em quantidade adequada no organismo para alcançar o efeito terapêutico, pois tem que chegar a uma quantidade suficiente no órgão.
- Para que ocorra o efeito tem que resistir à degradação metabólica, ser transportados pelos líquidos corporais (Membranas biológicas) e tem que penetrar no local de ação em concentração adequada.
- Transportes através das membranas:
 - As membranas delimitam o espaço célula-célula ou organela-organela.
 - A membrana é constituída por lipídios: Compartimentalização das células e organelas; Dificulta a absorção de substâncias.
 - Constituídas por proteínas.
 - Trocam massa e energia com o meio externo.
- Coeficiente de partição: Interfere na entrada do medicamento na membrana; Relação de quantidade do medicamento é dissolvida.

- Quanto maior for a concentração do fármaco hidrossolúvel, menor o CP.
- Quanto maior for a concentração do fármaco lipossolúvel, maior o CP.

- CP = $\frac{[] \text{ Lipossolúvel}}{[] \text{ Hidrossolúvel}}$

Obs.: O medicamento deve ser mais lipossolúvel, pois facilita a passagem pela membrana.

- Permeabilidade a substâncias lipossolúveis (Afinidade por lipídios).
- CP: Relação entre as concentrações do princípio ativo na fase lipídica e na fase hidrofílica.
- Hidrossolubilidade é necessária: Distribuição em meio aquoso.
 - ↳ Baixo CP: Pequena penetração.
 - ↳ Médio CP: Ótima penetração (Tanto a lipo quanto a hidrossolubilidade).
 - ↳ Alto CP: Não saem da membrana, totalmente dissolvidos.

- Processos farmacocinéticos / Tipos de transporte através da membrana:

- Difusão simples:

- A favor do gradiente de concentração.
- Sem gasto de energia.
- Coeficiente de difusão: A razão da quantidade dentro da célula pela quantidade fora da célula.
- Coeficiente de partição: Um pouco maior do que 1.
- Lipossolubilidade tem que ser maior do que 1.

\uparrow CP = $\frac{\uparrow [] \text{ Lipossolúvel}}{\downarrow [] \text{ Hidrossolúvel}}$

- Difusão através de poros / Difusão aquosa:

- Não passa da porção lipídica.
- Atravessa substâncias hidrossolúveis.
- Baixo peso molecular.
- Células endoteliais.
- Albumina não atravessa.
- Importante nos tecidos renais e hepáticos.

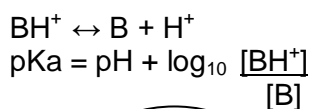
- Difusão facilitada:

- Do meio menos concentrado para o mais concentrado.
- A favor do gradiente de concentração.

FARMACOLOGIA I

- Sem gasto de energia.
- Utiliza um carreador para transportar a molécula.
- Característico de moléculas grandes.
- Filtração:
 - A favor do gradiente de concentração.
 - Solutos e solventes.
 - Tamanho e carga elétrica.
 - Capilares e glomérulo.
 - Pressão osmótica (Empurra para fora) e hidrostática (Empurra para dentro).
- Transporte ativo:
 - Contra o gradiente de concentração.
 - Com gasto de energia (ATP ou ligações energéticas).
 - Passível de competição (Bainha de sódio e potássio, em que entra 3Na^+ e sai 2K^+).
- Fagocitose e Pinocitose:
 - Partículas sólidas e líquidas.
 - Após a fusão com a membrana, há liberação do conteúdo para o exterior.
- Velocidade do transporte:
 - Espessura e área permeável da membrana.
 - Tamanho e forma regular.
 - Coeficiente de partição lipídio / água.
 - pKa da substância e pH do meio.
 - k_A = É a constante de ionização.
 - O pKa não muda, o que muda é o grau de dissociação com a variação do pH.
 - O pH em que aquela substância está, é 50% na forma molecular não-ionizada e outro 50% ionizada (Se adiciona em água), em que esta é a forma mais absorvível.
 - O pH do meio determina o grau de dissolução em uma solução.
 - A passagem através da membrana depende da lipossolubilidade e quantidade da forma não ionizada.
- O importante é que quando muda o grau de dissolução, muda também o grau de dissociação dependendo do local do medicamento.
- A maioria dos medicamentos são ácidos e bases fracas. Obs.: Se for forte é veneno.
- A forma mais absorvível é a molecular, pois é mais lipossolúvel.
- pH e Ionização:
 - Equação de Henderson-Hasselbalch:

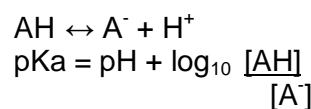
BASES



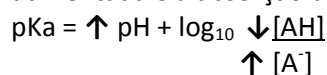
Exemplo:

- Estômago pH 3: Não-ionizável
- Sangue pH 7,5: Ionizável
- Intestino pH 10: Ionizável

ÁCIDOS



Quando aumenta o pH, a fase ionizada também tem que ser aumentada e a absorção diminui.



Na base acontece ao contrário.

FARMACOLOGIA I

Esta ligação depende de três fatores:
- Afinidade para ligações.
- Concentração dos fármacos livres.
- Concentração de proteínas.

- Fármacos ácidos são melhores absorvidos em meio ácido.
 - Fármacos básicos são melhores absorvidos em meio básico.
 - Fármacos ácidos são mais excretados em meio básico.
 - Fármacos básicos são mais excretados em meio ácido.
- Ligação com proteínas plasmáticas / Deslocamento por afinidade:
- Fármaco → Albumina e Glicoproteínas ácidas → Fármaco
 - ↻ Dois fármacos → Albumina e Glicoproteínas ácidas → Fármaco ativo
- Obs.: O fármaco que consegue atravessar a membrana plasmática é o 2, porque a proteína não está ligada e já no caso 1, a proteína funciona como âncora e não deixa o fármaco entrar.
- *O que pode alterar a concentração dos fármacos e das proteínas?* Quando tem pouca proteína o fármaco fica mais livre, causando deslocamento de fármacos por questão de afinidade. No caso se chegar um fármaco que se liga covalentemente, ela consegue deslocar o fármaco que estava nos receptores e se tornar ativo, conseguindo entrar. Exemplo: Varfarina (99% dela é ligada e 1% não-ligada).
- Participação no tecido adiposo e em outros tecidos:
- Compartimento:
 - Gordura: Morfina (CP = 0,4); Tiopental (CP = 10); Suplementos Sanguíneos; Anestésico tem alta afinidade por gordura, logo no caso de gordinhos, vai para a circulação e será absorvido, diferentemente dos magros, pois não tem reabsorção.
 - Melanina: Cloroquina (Afinidade por melanina).
 - Ossos e dentes: Tetraciclina (Grávidas e crianças não podem usá-lo, pois tem alta afinidade com o cálcio, prejudicando a formação de ossos e dentes).



- Conceitos e fatores determinantes da absorção:
 - Passagem do fármaco de um local para o plasma.
 - Fatores que afetam a absorção gastrointestinal:
 - 75% dos fármacos são absorvidos em 1-3h:
 - Em casos de estase gástrica, como no caso de enxaquecas, que a motilidade do TGI está diminuída, o fármaco indicado é a metoclopramida, que diminui a enxaqueca, fazendo com que provoque aumento da motilidade do estômago, conseqüentemente causando diarreia.
 - Fluxo sanguíneo esplâncnico – Fluxo sanguíneo gastrointestinal:
 - Alimentos: Propanolol (Absorção aumentada, pois aumenta o fluxo sanguíneo local). Quando toma o medicamento com o alimento, a absorção é menor, porém alguns medicamentos são beneficiados com o fluxo sanguíneo esplâncnico aumentado.
 - Tamanho da partícula e formulação:
 - São fatores que afetam a absorção gastrointestinal.
 - Exemplos: Digotixina de diferentes fabricantes.
Indometacinina liberada por bomba osmótica retirada.
 - Fatores físico-químicos:
 - Tetraciclina com leite (A tetraciclina liga-se fortemente ao Ca^{2+} e alimentos ricos em cálcio, como o leite, impedem sua absorção).
 - Colestiramina liga-se com varfarina e tiroxina
 - Biodisponibilidade: É a fração do mecanismo que resistiu e chegou à corrente sanguínea e não sofreu nenhum empecilho, ou seja, na forma intacta.
 - Para passar da luz intestinal para corrente sanguínea: Penetrar na mucosa intestinal, Resistir à inativação de enzimas hepáticas e intestinais.
 - Empecilhos
 - Atividade enzimática
 - pH gástrico
 - Motilidade intestinal.

FARMACOLOGIA I

DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

Transporte pelo sangue e pela linfa para os tecidos / Compartimentos líquidos

- Padrão de distribuição:
 - Permeabilidade através das barreiras teciduais
 - Ligação dentro do compartimento
 - Coeficiente de partição
 - Volume de distribuição
 - Permeabilidade capilar
- Condicionantes da distribuição:
 - Irrigação nos órgãos (Perfusão local)
 - Ligação às proteínas plasmáticas
 - Diferenças de pH – Dissociação (Quando altera o pH, altera a dissociação, logo altera a movimentação do fármaco na membrana).
 - Coeficiente de partição óleo / água de cada substância quando altera o pH, altera dissociação, alterando a passagem.
- Para atingir o local de ação:
 - A substância deve:
 - Atravessar a parede vascular através de canais
 - Atravessar a membrana celular
 - Estar no estado apolar.
 - Equilíbrio da distribuição:
 - Rapidamente: Tecidos bem perfundidos, pois é lipossolúvel. Coração, cérebro e fígado.
 - Lentamente: Tecido mal perfundido. Ossos, unhas, dentes e tecido adiposo.
- Volume de distribuição:
 - Vd: Volume na qual o fármaco teria que se dissolver, a fim de atingir um equilíbrio com o plasma sanguíneo.
 - CP ↑: Fácil reabsorvido, pois é lipossolúvel, está na ionização baixa → Forma mais reabsorvível e chega bem ao órgão.
 - Depende do fármaco e do paciente.

Volume de distribuição lipossolúvel → Melhor absorção hidrossolúvel → Melhor excreção
--

Vd pequeno → Maior parte no plasma

$$Vd = \frac{\text{Quantidade de medicamento no órgão e tecido (Bem distribuído)}}{\text{Quantidade que ficou no plasma (Não foi distribuído)}}$$

- Barreiras:
 - Hematoencefálica
 - Pouco permeável
 - Não tem capacidade de penetrar no cérebro
 - Espessura do vaso cerebral (Seletividade)
 - É lipolítica (Coeficiente de partição alta)
 - Placentária
 - Circulação materno-fetal
 - É lipolítica (Coeficiente de partição alta)
 - Capacidade de metabolizar fármacos

Quando o medicamento vence todas as degradações, ela pode ser absorvida. Depois dessa absorção, é metabolizada no fígado.
--

FARMACOLOGIA I

- Grande perfusão, menos permeável
- Se for hidrofílico, ela não consegue atravessar a membrana

Rayssa Mendonça



FARMACOLOGIA I

METABOLISMO DOS FÁRMACOS

- Antes da absorção:
 - Metabolismo de primeira passagem (Via oral):
 - A dose usual e bem maior do que a dose sublingual
 - Diferença individual
 - Biodisponibilidade aumentada em pacientes com patologias hepáticas
 - Competição pelo metabolismo
- Eliminação:
 - Metabolismo e excreção
 - Exclusão irreversível do organismo
 - Metabolismo: Conversão química hepática. Exceto o pró-fármaco, pois ele só é ativado no fígado, logo quando passar para o TGI é absorvida. Exemplo: Prednisona.
 - Excreção: Saída de fármaco (Inalterado ou metabólitos) do organismo. Principais vias de excreção do sistema de primeira passagem:
 - Rins
 - Sistema hepato-biliar
 - PulmõesMetabolismo (Conversão hepática) ou biotransformação
 - Inativação: Formação de produtos inativos
 - Metabólito ativo de droga ativa: Formação de produtos mais ativos (Serão absorvidos)
 - Ativação de droga inativa: Pró-fármaco – Entra no organismo inativo, e só é ativado quando chega ao fígado.
 - Ausência de metabolismo: Anestésicos gerais inalatórios.
- Metabolismo:
 - Detoxificação de substâncias exógenas
 - Geralmente CYP 450: Toxinas, carcinogênicos, medicamentos
 - Reações de fase I (Oxidação / Redução / Hidrólise)
 - Catabólicos (Quebra)
 - Inserção de um grupo funcional reativo (Pois prepara para a fase II)
 - Inserem ou retiram grupamentos (Reações de redução, oxidação e hidrólise)
 - Oxidação: Adição de um oxigênio ou remoção de um hidrogênio; Lidocaína, procaína e oxicodona.
 - Reações de fase II
 - Anabólitos (Síntese)
 - Compostos inativos. Exceção: Metabólito do minoxidil
 - Formação de um conjugado inativo e mais polar
 - Quanto mais reativo, maior a ação e se for tóxica, aumenta a toxicidade.
 - Conjugação: É necessário um gancho para a ligação de um grupo substituinte (Glicuronil, Glicil, Glutatiana, Acetil e Metil)
- Fatores que interferem no metabolismo:
 - Fatores genéticos

Quando o medicamento é na veia (Diretamente na corrente sanguínea), ele não tem metabolismo de primeira passagem.

Obs.: Metabolismo do paracetamol
É um exemplo importante de fármaco com um metabólito altamente tóxico.

FARMACOLOGIA I

- Acetiladores lentos
- Metabolizadores fortes e fracos
- Indução enzimática
 - Aumenta o metabolismo, inativa o fármaco e aumenta a excreção.
 - Menos tempo no organismo
 - Rifampicina, Etanol e Carbamazepina
 - Aumentam a atividade do citocromo P450
 - Aumenta a taxa de síntese
 - Reduzem a taxa de degradação
 - Aumento da inativação
 - Toxicidade em caso de fármacos que produzem metabólitos ativos. Exemplo: Esteróides, Inseticidas, Barbitúricos
 - Podem aumentar a toxicidade e a capacidade carcinogênica de um fármaco
 - Ativa enzimas
 - Aumenta o funcionamento do fígado
- Inibição enzimática
 - Inibe o funcionamento do citocromo P450, que é responsável pelo metabolismo, logo inibe a inativação, ficando ativo e menos excretável (Permanecendo mais tempo no organismo)
 - Cimetidina e Cetoconazol (Núcleo imidazólico)
 - Ligam-se ao ferro do P450: Inibição competitiva
- Excreção Renal – Rim:
 - Filtração glomerular
 - Depende muito do tamanho
 - Substâncias Hidrossolúveis (Obrigatoriamente secretada)
 - Fármacos ligados à proteína não atravessam
 - Maior permanência no organismo
 - Reabsorção tubular
 - Elas voltam para o túbulo
 - Substâncias lipossolúveis
 - Influência do pH da urina na excreção
 - Secreção tubular
 - Ela volta para o túbulo por ser lipossolúvel
 - Sangue para urina por transporte ativo
 - Competição pelo transporte: Penicilina + Probenecida
- Excreção pelo TGI:
 - Produtos do metabolismo hepático e eliminação biliar
 - Diretamente do sangue para o intestino (Difusão passiva)
- Excreção Pulmonar:
 - Substâncias voláteis
 - Quanto mais dissolvida nos pulmões, mais dificuldade de ser excretada
 - Quanto menos dissolvida, menor a dificuldade de ser excretada
 - Bafômetro
- Parâmetros biológicos:

FARMACOLOGIA I

- Meia-vida ($T^{1/2}$):
 - Tempo necessário para que os 100% (No momento que toma o remédio) seja reduzido pela metade.
 - Meia-vida longa passa mais tempo no organismo
 - Tempo para que a concentração seja reduzida 50%, após a completa absorção.
 - Medicamento com menor meia-vida, passa menos tempo no organismo.
- Depuração ou Clearance (Cl):
 - Capacidade do organismo em eliminar o agente
 - Remoção completa da substância de um volume sanguíneo por unidade de tempo.
 - Fígado e Rins
 - Creatinina: Capacidade de excretar a creatinina
 - Tem que está em baixa concentração no sangue, pois se estiver alta, há algum problema nos rins.
 - Sofre filtração glomerular completa.



FARMACOLOGIA I

AÇÃO DOS FÁRMACOS

- Ligação fármaco-célula:
 - Interação química entre fármacos e tecidos
 - Especificidade: Toxina diftérica
 - Proximidade do fármaco com os constituintes celulares
 - Um fármaco não agirá, a menos que esteja ligado a alvos farmacológicos.
- Alvos farmacológicos:
 - Local onde o fármaco vai agir
 - Interação com as proteínas da membrana

Não interagem apenas com proteínas.

 - Antitumorais: Age no DNA
 - Biofosfato: Age com o cálcio
- Alvos protéicos:
 - Receptores
 - Enzimas
 - Moléculas carreadoras
 - Canais iônicos

Todo receptor é um alvo farmacológico, mas nem todo alvo farmacológico é um receptor.
- Receptores farmacológicos:
 - Alvo farmacológico X Receptor
 - Sistema chave de comunicação química. Exemplo: Adrenalina
 - Reconhecer os sinais químicos endógenos e respondê-los.
 - Agonista: Efeito contrário
 - Antagonistas: Não age (Não tem efeito)
- Especificidade dos fármacos:
 - Angiotensina
 - Músculo liso vascular: Ocorre vasoconstrição
 - Túbulo renal: As mudanças químicas alteram a especificidade. A especificidade total não existe.
 - Antidepressivos tricíclicos
 - Inibe a recaptação das substâncias normais
 - Potência X Dose:
 - Quanto mais potente, menor a dose.
 - A potência está relacionada com afinidade. Quanto maior a afinidade, menor a dose e maior a potência.
 - Quanto mais específico, menor os efeitos colaterais.
 - Quanto maior a especificidade, menor a dose.
 - Grande identificação de alvos protéicos
 - Benzodiazepínicos: Clonagem de genes
- Interação fármaco-receptor:
 - A ocupação de um receptor por um fármaco
 - Ativação
 - Presença da resposta tecidual
 - Agonista

FARMACOLOGIA I

- Não ativação - Não gera resposta tecidual
- Antagonista

- Agonista Pleno (Age plenamente): Mesmo ocupando poucos receptores, consegue atingir a resposta máxima; Sua eficácia é suficiente para desencadear uma resposta tecidual máxima.
- Agonista Parcial (Age parcialmente): Mesmo ocupando a maioria dos receptores, não consegue chegar à resposta máxima; Eficácia intermediária; Resposta submáxima.
- Agonista Inverso (Age inversamente): Consegue se ligar, e é mais eficaz do que o antagonista para se obter a resposta.
- Antagonista (Não age): Consegue se ligar.

- Curva dose-resposta:

- $E_{m\acute{a}x}$: Resposta máxima (100%)
- CE_{50} : Concentração do fármaco capaz de causar 50% da resposta máxima.

- Eficácia (Gerar resposta):

- $e = 0$: Antagonista
- $e = 1$: Agonista Pleno
- e entre 0 e 1: Agonista Parcial

O efeito de um fármaco é proporcional à quantidade de receptores ocupados por ele.

- Ligação fármaco-célula:

- Interação química entre fármaco e tecido
- Especificidade

- Antagonismo farmacológico:

- Antagonismo: Bloqueio do efeito

- Químico:

- Duas substâncias se combinam em solução (Uma anula o efeito da outra).
- Efeito do fármaco ativo é perdido. Exemplo: Tetraciclina com leite, Dimercaprol com metais pesados.

- Receptores de reserva:

- Só tem na situação de agonista pleno, pois precisa se ligar a pouco receptor para se ter uma resposta máxima.
- São receptores que normalmente não são ligados, pois precisa se ligar a todos os receptores para ter uma eficácia máxima. Esses receptores que sobram são chamados de receptores de reserva.

- Farmacocinético:

- Substância ("Antagonista") reduz o fármaco ativo em seu sítio de ação.
- Velocidade de absorção reduzida: Atropina diminui a motilidade do estômago, logo diminui a absorção; Adrenalina X Anestésicos é que a adrenalina melhora a distribuição.
- Velocidade de degradação aumentada: Varfarina X Fenobarbital
- Velocidade de excreção aumentada: Mudança do pH na urina.

- Por bloqueio de receptor:

- Competitivo (Reversível ou não-reversível)
- Reversível quando aumenta a dose, tem a resposta máxima; Aumenta a dissociação

Ex.:
 $X = pK_a = 3$
 $CP = 0,8$
 $Ph = 2,1$
 $\downarrow V_d$

Como fazer para excretar?
Aumenta o pH!

FARMACOLOGIA I

- Irreversível mesmo se aumentar a dose, não tem resposta
- O aumento da agonista aumenta a velocidade de dissociação complexo (REC + ANTA)
- Não-competitivo:
 - Bloqueia em algum ponto da cadeia de eventos que leva a resposta do agonista.
 - Verapamil: Impede o influxo de Ca^{++} ; Bloqueia a ação de contratora de outros fármacos; Ligação do antagonista nem outro sítio “esterásico”.
 - Diminuição da resposta máxima
- Fisiológico:
 - Duas substâncias produzem efeitos fisiológicos opostos
 - Histamina (Vasodilatação; No estômago aumenta a concentração de ácido clorídrico) X Omeprazol (Diminui a produção de ácido clorídrico no estômago)
- Dessensibilização:
 - Efeito diminuído com a administração repetida (Se ativar muito os receptores)
 - Dessensibilização:
 - Poucos minutos
 - Dose maior para ter o efeito
 - Tolerância: Dias ou semanas
 - Resistência:
 - Perca da eficácia
 - A resistência bacteriana não é dessensibilização, porque a bacteriana é que fica resistente ao antibiótico.
 - Alteração dos receptores: Se liga no receptor, mas não ativa cascata.
 - Perca dos receptores: Redução no número (Endocitose)
 - Depleção nos mediadores: Anfetaminas (Aumenta a liberação, como por exemplo, a noradrenalina)
 - Aumento de degradação de um fármaco: Tolerância – Se aumenta a degradação, precisa aumentar a dose
 - Adaptação fisiológica: O organismo se acostuma; Diminuição do efeito adverso; Estimula o receptor e não vai ter mais o efeito colateral
- Aspectos Moleculares:
 - Alvos para ação de fármacos
- Tipos de receptores – Dependendo do tipo de receptores, o tempo da resposta é diferente:
 - Ionotrópico (Mais rápido)
 - Monuclear (Mais lento, porém o efeito é mais eficiente)
 - Metabotrópico e outro
- Canais iônicos (Geralmente são monômeros; poros):
 - Tem porção extracelular, transmembrana e intracelular
 - O neurotransmissor se liga para o íon passar
- Receptores acoplados a proteína G:

FARMACOLOGIA I

- O ligante se liga no receptor → ocorre a fosforilação → GDP → GTP → se liga ao efetor → o canal iônico ou a enzima se abrem → substâncias passam e o GTP se transforma em GDP (Ficando sem energia, e assim, volta a se acoplar ao receptor)
- Alvos da proteína G / Segundos mensageiros:

- GS: Produz AMP_c
- GI: Não produz AMP_c
- GQ: Estimula a fosfolipase C e forma o IP₃ e DAG

- Adenilato-Ciclase:
 - Formação de AMP_c
 - Pode ser uma enzima estimulatória (GS) ou inibitória (GI)
 - Ativa a proteína quinase A, ativando uma cascata de ações
 - Inativado por uma família de enzimas fosfodiesterases
 - Fosfolipase C:
 - Formação de IP₃ (Libera cálcio intracelular) e DAG (Ativa a proteína quinase C)
 - É uma enzima
 - Canais iônicos: Cálcio e potássio
- Receptores ligados a quinase:
 - Receptores tirosina-quinase:
 - Fator de crescimento
 - Insulina
 - Serina / Treonina quinase:
 - Fator de transformação de crescimento
 - Receptores de citocinas
 - Ativa a Jak
 - Acoplados a guanilil-ciclase:
 - Receptor para “peptídeo natriurético atrial”
 - Receptores nucleares:
 - Receptor encontra-se no citosol



FARMACOLOGIA I

MEDIADORES QUÍMICOS E O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

○ Sistema Nervoso Periférico:

- Tem como função principal levar as informações do sistema nervoso central para a periferia do corpo.
- Dividido em sistema nervoso autônomo, somático e entérico.
- O sistema nervoso autônomo é dividido em simpático e parassimpático e controla as vísceras (órgãos) e músculos lisos tendo funções involuntárias.
- O somático tem funções voluntárias, controla os músculos esqueléticos.
- O sistema entérico como já foi visto na fisiologia controla as secreções e o peristaltismo do TGI.
- Dentre estes o de interesse é o autônomo com suas fibras simpáticas e parassimpáticas.
- O sistema parassimpático deve ser sempre aliado à situação de repouso, já o simpático é comparado à situação de fuga.
- Ações do sistema parassimpático e simpático sobre os órgãos

ÓRGÃO/TECIDO	SIMPÁTICO	PARASSIMPÁTICO
CORAÇÃO	ESTIMULO	INIBIÇÃO
PULMÃO	DILATAÇÃO	CONSTRIÇÃO
FÍGADO	GLICOGENÓLISE GLICONEOGENESE	E GLICOGÊNESE
MÚSCULOS LISOS	RELAXAMENTO (INIBIÇÃO)	CONTRAÇÃO
GLÂNDULAS	INIBIÇÃO (EXCETO SUDORÍPARA)	ESTÍMULO
PUPILA	DILATAÇÃO	CONTRAÇÃO
ENDOMÉTRIO	RELAXAMENTO	CONTRAÇÃO
BEXIGA	RELAXAMENTO	CONTRAÇÃO
TGI	RELAXAMENTO MUSCULATURA	DA CONTRAÇÃO
VASOS SANGUÍNEOS	CONTRAÇÃO	NÃO AGE

OBS: Note que o sistema parassimpático não age sobre os vasos, pois neles não há ramos parassimpáticos no seu lugar age o óxido nítrico, e a única glândula exócrina que é estimulada pela inervação simpática é a sudorípara (único ramo simpático da acetilcolina).

○ Sistema Colinérgico:

- A acetilcolina age em dois receptores diferentes: muscarínicos e nicotínicos.
- As ações muscarínicas assemelham-se muito aos efeitos da estimulação parassimpática. Após bloqueio efeito dos receptores muscarínicos pela atropina, doses maiores de ACh produzem outro conjunto de efeitos, muito semelhante aos efeitos causados pela nicotina.
- Tais efeitos incluem:
 - A estimulação de todos os gânglios autônomos
 - A estimulação da musculatura voluntária
 - A secreção de adrenalina pela medula das supra-renais

FARMACOLOGIA I

- Uma dose grande de ACh, administrada após a atropina, produz efeitos nicotínicos: uma elevação inicial da pressão arterial, decorrente da estimulação dos gânglios simpáticos e conseqüente vasoconstrição, e uma segunda elevação dessa pressão, resultante da secreção de adrenalina.
- A ACh provoca vasodilatação generalizada, embora a maioria dos vasos sanguíneos não possua inervação parassimpática. Este é um efeito indireto: a ACh age sobre as células endoteliais dos vasos promovendo a liberação de óxido nítrico, que relaxa o músculo liso.
- A ACh provoca a secreção das glândulas sudoríparas, que são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático.
- Síntese e liberação de ACh:
 - A ACh é sintetizada no interior da terminação nervosa a partir da colina, que é levada para dentro da terminação por um transportador específico. Quando liberada, a ACh sofre hidrólise através de colinesterases em colina e ácido acético. A colina resultante é rapidamente recapturada pelas terminações nervosas. A etapa limitante da velocidade da síntese de ACh parece ser o transporte da colina, cuja atividade é regulada pela velocidade com que a ACh é liberada.
 - A maior parte da ACh sintetizada é armazenada em vesículas sinápticas, onde sua concentração é muito alta. A liberação das vesículas ocorre por exocitose desencadeada pela entrada de Ca^{++} na terminação nervosa. As vesículas colinérgicas acumulam ACh ativamente por meio de um transportador específico; esse acúmulo é bloqueado pelo fármaco vesamicol. Após sua liberação, a ACh difunde-se através da fenda sináptica e combina-se com os receptores situados na célula pós-sináptica. Parte da ACh perde-se no caminho ao ser hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChE), uma enzima que permanece ligada à membrana basal e que é encontrada entre as membranas pré e pós-sinápticas.
- Receptores Nicotínicos:
 - Os receptores nicotínicos (canais iônicos controlados por ligantes) da ACh podem ser divididos em três classes principais: musculares, glandulares e do SNC. Os receptores musculares estão confinados à junção neuromuscular esquelética; os receptores ganglionares são responsáveis pela transmissão nos gânglios simpáticos e parassimpáticos; e os receptores do tipo SNC estão espalhados por todo o cérebro e são heterogêneos com respeito à sua composição molecular e à localização.
 - Ao agir sobre a membrana pós-sináptica de uma sinapse nicotínica (neuromuscular/ ganglionar), a acetilcolina provoca grande aumento da permeabilidade dessa membrana a cátions, particularmente ao Na^+ e ao K^+ e, em menor grau, ao Ca^{++} . O influxo de Na^+ resultante despolariza a membrana a membrana pós-sináptica.
- Bloqueio por despolarização:

FARMACOLOGIA I

- O bloqueio por despolarização ocorre nas sinapses colinérgicas quando os receptores nicotínicos excitatórios são ativados de modo persistente e resulta da diminuição da excitabilidade elétrica da célula pós-sináptica.
- Efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares:
 - Como seria de se esperar, os efeitos dos fármacos bloqueadores são numerosos e complexos, pois ambas as divisões do sistema nervoso autônomo são bloqueadas de modo indiscriminado.
 - Na prática os efeitos importantes são aqueles que afetam o sistema cardiovascular. Uma queda acentuada da pressão arterial resulta principalmente do bloqueio dos gânglios simpáticos, que causa vasodilatação arteriolar. A maioria dos reflexos cardiovasculares está bloqueada. Em particular, a venoconstrição, que ocorre normalmente quando uma pessoa fica em pé e é necessária para impedir que a pressão venosa central caísse abruptamente, está reduzida. O ato de ficar em pé, portanto, causa queda súbita do débito cardíaco e da pressão arterial (hipotensão postural) que podem causar desmaios.
 - Por causa dos inúmeros efeitos colaterais que produzem, os fármacos que bloqueiam os gânglios estão clinicamente obsoletos, com exceção da trimetafana, um fármaco de ação muito curta que pode ser administrado na forma de infusão intravenosa em certos tipos de procedimento anestésico.
- Fármacos bloqueadores neuromusculares:
 - Os fármacos capazes de bloquear a transmissão neuromuscular agem na região pré-sináptica, inibindo a síntese ou liberação de ACh, ou na região pós-sináptica. Na prática clínica, o bloqueio neuromuscular é utilizado apenas como um adjuvante da anestesia, quando a ventilação artificial está disponível; não consiste em uma intervenção terapêutica. Todos os fármacos empregados atuam interferindo na ação pós-sináptica da ACh e podem ser divididos em duas categorias:
 - Agentes bloqueadores não-despolarizantes, que agem bloqueando os receptores da ACh;
 - Agentes bloqueadores despolarizantes, que são agonistas dos receptores da ACh.
 - Agentes bloqueadores não-despolarizantes:
 - O curare é o maior exemplo, uma mistura de alcalóides encontrados em várias plantas da América do Sul. O componente mais importante é a tubocurarina. Atualmente, a tubocurarina é muito pouco utilizada na medicina clínica, pois foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades. Os mais importantes são o pancurônio, o vecurônio e o atracúrio. Todas essas substâncias são compostas de amônio quaternário, o que significa que elas são pouco absorvíveis e em geral rapidamente eliminadas. Também não atravessam a placenta, característica importante para seu uso em anestesia obstétrica. A baixa absorção oral da tubocurarina permitiu que fosse empregada com segurança na caça de animais para alimentação.

FARMACOLOGIA I

- Todos os bloqueadores não-despolarizantes atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACh situados na placa terminal.
- Os efeitos dos agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes são principalmente resultantes da paralisia motora, embora alguns deles também produzem efeitos autônomos clinicamente significativos. Os primeiros a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho (provocando visão dupla) e os pequenos músculos da face, dos membros e da faringe. Os músculos da respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem.
- O principal efeito colateral da tubocurarina é a queda da pressão arterial, resultante, sobretudo do bloqueio ganglionar. Outro efeito é a liberação de histamina dos mastócitos, que também pode provocar broncoespasmos em indivíduos sensíveis. A liberação de histamina não está associada aos receptores nicotínicos.
- Agentes bloqueadores despolarizantes:
 - Succinilcolina, em particular, verificou-se que essa substância produzia contrações espasmódicas transitórias (fasciculação) da musculatura esquelética antes de provocar o bloqueio.
 - A succinilcolina, o único tipo de fármaco desse tipo utilizado em clínica, é capaz de produzir vários efeitos adversos importantes como bradicardia, liberação de potássio, aumento da pressão intra-ocular e paralisia prolongada.
- Receptores muscarínicos:
 - Os receptores muscarínicos são típicos receptores acoplados à proteína G. Os subtipos com numeração ímpar (M1, M3 e M5) acomplam-se à proteína G para ativar a via fosfatos de inositol, enquanto os subtipos com numeração par (M2 e M4) agem por meio da proteína G inibindo a adenilato-ciclase e reduzindo assim o AMPc intracelular.
 - Os receptores M1 estão envolvidos no aumento da secreção ácida do estômago que ocorre por estimulação vagal. Os receptores M2 estão presentes no coração (a ativação desses receptores é responsável pela inibição colinérgica do coração). Os receptores M3 produzem principalmente efeitos excitatórios, ou seja, estimulação das secreções glandulares (salivares, brônquicas, sudoríparas) e contração do músculo liso das vísceras. Os receptores M3 também atuam como mediadores do relaxamento da musculatura lisa (principalmente vascular), que resulta da liberação de óxido nítrico das células endoteliais vizinhas. Os receptores M4 e M5 estão em grande parte confinados ao SNC.
 - A classificação farmacológica dos vários tipos de receptores vale-se da seletividade limitada de certos agonistas e antagonistas que é capaz de diferenciá-los.
- Fármacos que afetam os receptores muscarínicos – Agonistas muscarínicos:
 - Os agonistas muscarínicos, tomados como um grupo, são frequentemente denominados parassimpatomiméticos, porque os principais efeitos que produzem no animal inteiro se assemelham àqueles resultantes da

FARMACOLOGIA I

estimulação parassimpática. A própria ACh e alguns ésteres de colina correlatos agem como agonistas tanto nos receptores muscarínicos quanto nos nicotínicos, porém atuam de modo muito mais potente sobre os muscarínicos. Atualmente, apenas o betanecol e a pilocarpina são utilizados na prática clínica.

- As características-chave da molécula da ACh importantes para sua atividade são o grupo amino quaternário, que possui uma carga positiva, e o grupo éster, que apresenta uma carga negativa parcial e é suscetível à hidrólise rápida pela colinesterase. As variantes da estrutura éster da colina têm o efeito de reduzir a suscetibilidade do composto à hidrólise pela colinesterase e de alterar a atividade relativa sobre os receptores muscarínicos e nicotínicos.
- Efeitos dos agonistas muscarínicos:
 - Efeitos cardiovasculares. Incluem a diminuição do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Também ocorre vasodilatação generalizada (efeito mediado pelo óxido nítrico), o que causa diminuição da pressão arterial.
 - Efeitos sobre o músculo liso. O músculo liso, com exceção do músculo liso dos vasos, contrai-se em resposta aos agonistas muscarínicos. A atividade peristáltica do trato gastrointestinal aumenta, o que pode causar dor em cólica, e a bexiga e a musculatura dos brônquios também se contraem.
 - Efeitos sobre as secreções sudorípara, lacrimal, salivar e brônquica. Essas secreções resultam da estimulação de glândulas exócrinas. O efeito combinado da secreção brônquica com a constrição dos brônquios pode interferir na respiração.
 - Os agonistas muscarínicos são utilizados principalmente no tratamento do glaucoma, por meio da instilação local na forma de colírio. A pilocarpina é o fármaco mais eficaz, visto que, por ser uma amina terciária, é capaz de atravessar a membrana conjuntiva. O betanecol é utilizado muito ocasionalmente para auxiliar no esvaziamento da bexiga ou para estimular a motilidade gastrointestinal.
- Antagonistas muscarínicos:
 - Os antagonistas dos receptores muscarínicos (fármacos parassimpatolíticos) são antagonistas competitivos cujas estruturas químicas geralmente contêm grupos éster e grupos básicos encontrados na mesma proporção encontrada na ACh, porém apresentam um grupo aromático volumoso no lugar do grupo acetil. Os dois compostos de ocorrência natural, a atropina e a escopolamina são alcalóides encontrados em plantas solanáceas. Trata-se de compostos de amônio quaternários suficientemente lipossolúveis para serem facilmente absorvidos no intestino ou no saco conjuntival e, vale destacar, para atravessar a barreira hematoencefálica.
 - Os principais efeitos dos antagonistas muscarínicos são: inibição das secreções, taquicardia, midríase (pupila dilatada) e inibição da motilidade gastrointestinal.
- Fármacos que agem em nível pré-sináptico – Fármacos que inibem a síntese de acetilcolina:

FARMACOLOGIA I

- A etapa limitante da velocidade de síntese parece ser o transporte da colina para dentro da terminação nervosa. O hemicolinio bloqueia esse transporte e, conseqüentemente, inibe a síntese de ACh. Ele é útil como ferramenta experimental, mas não possui aplicação clínica. O vesamicol, que age bloqueando o transporte de ACh para dentro das vesículas sinápticas, tem efeito semelhante.
- Fármacos que inibem a liberação de acetilcolina:
 - A liberação de acetilcolina por um impulso nervoso envolve a entrada de Ca^{++} na terminação nervosa: a elevação da $[Ca^{++}]$ estimula a exocitose e aumenta a velocidade de liberação quantal. Os agentes que inibem a entrada de Ca^{++} incluem o Mg^{++} e vários antibióticos aminoglicosídeos. A toxina botulínica atua especificamente inibindo a liberação de ACh, através do impedimento da fusão das membranas da vesícula de ACh e da terminação nervosa. A intoxicação botulínica causa paralisia parassimpática progressiva, com boca seca, visão turva e dificuldade para deglutição, seguidas de progressiva paralisia respiratória.
- Fármacos que intensificam a transmissão colinérgica:
 - Os fármacos que intensificam a transmissão colinérgica atuam inibindo a colinesterase ou aumentando a liberação de ACh.
 - Há dois tipos distintos de colinesterase, a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE), que possuem estruturas moleculares muito semelhantes, mas que diferem com relação à distribuição, à especificidade por substrato e às funções.
 - Nas sinapses colinérgicas, a AChE ligada age hidrolisando o transmissor liberado e encerra sua ação rapidamente. A AChE solúvel também está presente nas terminações nervosas colinérgicas, onde parece ter um papel na regulação da concentração de ACh livre, e de onde pode ser secretada; a função da enzima secretada ainda não está clara. A AChE é bastante específica para a ACh e para ésteres muito semelhantes a ela.
 - A butirilcolinesterase (pseudocolinesterase) apresenta uma ampla distribuição, sendo encontrada em tecidos como o fígado, pele, cérebro e musculatura lisa gastrointestinal, bem como no plasma, na sua forma solúvel. Não está particularmente associada às sinapses colinérgicas, e sua função fisiológica é incerta. A enzima plasmática tem importante papel na inativação de fármacos. A duração muito curta da ação da ACh administrada por via intravenosa é conseqüência de sua rápida hidrólise no plasma. Normalmente, a AChE e a BuChE mantêm a ACh do plasma em um nível indetectavelmente baixo, por essa razão a ACh é estritamente um neurotransmissor e não um hormônio.
- Fármacos que inibem a colinesterase:
 - Os agentes anticolinesterásicos de ação periférica podem ser divididos em três grupos principais de acordo com a natureza de sua interação com o sítio ativo, que determina a duração da sua ação:
 - Anticolinesterásicos de ação curta;

FARMACOLOGIA I

- Anticolinesterásico de duração média. Os anticolinesterásicos de duração média englobam a neostigmina e a piridostigmina que são compostos de importância clínica, e a fisostigmina, uma amina terciária;
 - Anticolinesterásicos irreversíveis. Os anticolinesterásicos irreversíveis são compostos de fósforo pentavalente que contêm um grupo lábil, como o fluoreto (no diflos), ou um outro grupo orgânico (no paration e no ecotiopato). A enzima fosforilada é geralmente muito estável. Com fármacos com o diflos, não ocorre uma hidrólise apreciável, e a recuperação da atividade enzimática depende da síntese de novas moléculas da enzima, um processo que pode levar semanas. O diflos e o paration são substâncias apolares voláteis com alta lipossolubilidade rapidamente absorvidas através das membranas mucosas e até mesma através da pele íntegra.
- Efeitos dos fármacos anticolinesterásicos - Efeitos sobre as sinapses colinérgicas autonômicas:
 - Esses efeitos refletem principalmente o aumento da atividade de ACh nas sinapses pós-ganglionares parassimpáticas (aumento das secreções salivares, lacrimais, brônquicas e gastrintestinais; aumento da atividade peristáltica; broncoconstrição; bradicardia e hipotensão; constrição pupilar). Doses grandes são capazes de estimular, e posteriormente bloquear os gânglios autonômicos, produzindo efeitos autônomos complexos. O bloqueio, quando ocorre, consiste em um bloqueio por despolarização e está associado ao acúmulo de ACh no plasma e nos líquidos orgânicos. A intoxicação aguda por anticolinesterásicos causa bradicardia grave, hipotensão e dificuldade para respirar.
 - Neurotoxicidade dos organofosforados:
 - Muitos organofosforados podem provocar um tipo grave de desmielinização dos nervos periféricos, que causa fraqueza e comprometimento sensorial progressivos. Esse problema não é observado com os anticolinesterásicos utilizados na clínica, mas ocorre ocasionalmente no envenenamento acidental por inseticidas.
 - Reativação da colinesterase:
 - A hidrólise espontânea da colinesterase fosforilada é extremamente lenta, o que torna o envenenamento por organofosforados muito perigoso. A pralidoxima reativa a enzima ao levar um grupo oxima à estrita proximidade do sítio esterásico fosforilado. Esse grupo tem forte ação nucleofílica, que atrai o grupo fosfato e o afasta do grupo da hidroxila da serina da enzima. A principal desvantagem no emprego dessa substância como antídoto para o envenenamento por organofosforados consiste no fato de que, em poucas horas, a enzima fosforilada sofre alteração química (“envelhecimento”) que a torna não mais suscetível à reativação; por essa razão, a pralidoxima precisa ser administrada o mais cedo possível para que funcione.
- Sistema Noradrenérgico:

FARMACOLOGIA I

- As catecolaminas são compostos que contêm um catecol (anel benzênico com dois grupos hidroxila adjacentes) e uma cadeia lateral amina. Do ponto de vista farmacológico, as catecolaminas mais importantes são:
 - Noradrenalina → um transmissor liberado pelas terminações nervosas simpáticas
 - Adrenalina → um hormônio secretado pela medula da supra-renal
 - Dopamina → o precursor metabólico da noradrenalina e adrenalina, e também um transmissor/ neuromodulador do sistema nervoso central
 - Isoproterenol → um derivado sintético da noradrenalina, ausente no organismo
- Há dois tipos de receptores noradrenérgicos: α e β , definidos em termos de potência:
 - α → noradrenalina > adrenalina > isoproterenol
 - β → isoproterenol > adrenalina > noradrenalina
- Todos os receptores noradrenérgicos são receptores acoplados à proteína G típicos. Cada uma das classes de receptores (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3) está associada a um sistema específico de segundos-mensageiros. Assim, os receptores α_1 estão acoplados à fosfolipase C e produzem seus efeitos principalmente pela liberação de Ca^{++} intracelular; os receptores α_2 estão negativamente acoplados à adenilato-ciclase e reduzem a formação de AMPc, assim como inibem canais de Ca^{++} ; e todos os três tipos de receptores β agem por estimulação da adenilato-ciclase.
- A distinção entre receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos é importante, pois os receptores β_1 são encontrados principalmente no coração, onde são responsáveis pelos efeitos cronotrópicos e inotrópicos das catecolaminas. Por outro lado, os receptores β_2 são responsáveis pelo relaxamento do músculo liso em vários órgãos. Estes últimos efeitos são, com frequência, úteis terapêuticamente, enquanto os primeiros são mais frequentemente prejudiciais; em conseqüência, foram realizados esforços consideráveis para produzir agonistas β_2 -seletivos, capazes de relaxar o músculo liso sem afetar o coração, e antagonistas β_1 seletivos, que pudessem exercer um efeito bloqueador útil sobre o coração, sem ao mesmo tempo bloquear os receptores β_2 no músculo liso brônquico. É importante lembrar que a seletividade desses fármacos é mais relativa do que absoluta. Assim, compostos usados como antagonistas β_1 seletivos invariavelmente têm também alguma ação sobre os receptores β_2 de modo que podem causar efeitos adversos, tais como broncoconstrição.
- Os neurônios noradrenérgicos na periferia consistem em neurônios pós-ganglionares simpáticos cujos corpos celulares encontram-se nos gânglios simpáticos. Eles geralmente têm axônios longos que terminam em uma série de varicosidades inseridas ao longo da rede de ramos terminais. À exceção da medula supra-renal, as terminações simpáticas são responsáveis por todo o conteúdo de noradrenalina dos tecidos periféricos. Órgãos tais como coração, baço, ductos deferentes e alguns vasos sanguíneos são particularmente ricos em noradrenalina.
- Síntese de noradrenalina:
 - O precursor metabólico da noradrenalina é a L-tirosina, um aminoácido aromático que está presente nos fluidos corporais e é captado pelos neurônios

FARMACOLOGIA I

adrenérgicos. A tirosina hidroxilase, uma enzima citosólica que catalisa a conversão da tirosina em DOPA, é encontrada apenas em células que contêm catecolaminas. Trata-se de uma enzima bastante seletiva; diferentemente das outras enzimas envolvidas no metabolismo das catecolaminas. Esta primeira etapa da hidroxilação é o principal ponto de controle para a síntese de noradrenalina. A tirosina hidroxilase é inibida pelo produto final da via de biossíntese, a noradrenalina.

- A próxima etapa da conversão de DOPA em dopamina, é catalisada pela DOPA descarboxilase, uma enzima citosólica que não está confinada exclusivamente em células que sintetizam catecolaminas. Ela é uma enzima relativamente inespecífica. A atividade da dopa descarboxilase não é fator limitante da velocidade da síntese de noradrenalina.
- A dopamina β -hidroxilase (DBH) é também uma enzima relativamente inespecífica, mas está restrita às células que sintetizam catecolaminas. Essa enzima está localizada em vesículas sinápticas.
- Armazenamento de noradrenalina:
 - A maior parte da adrenalina nas terminações nervosas ou células cromafins está contida em vesículas; e em condições normais, apenas uma pequena quantidade encontra-se na forma livre no citoplasma.
- Liberação da noradrenalina:
 - A despolarização da membrana da terminação nervosa abre canais de cálcio na membrana, e a conseqüente entrada de Ca^{++} promove a fusão e o esvaziamento das vesículas sinápticas.
- Regulação da liberação de noradrenalina:
 - A liberação de noradrenalina é afetada por uma variedade de substâncias que agem em receptores pré-sinápticos. A noradrenalina, atuando em receptores pré-sinápticos, pode regular sua própria liberação. Acredita-se que isso ocorra fisiologicamente, de tal modo que a noradrenalina liberada exerce um efeito inibitório local sobre as terminações das quais ela se origina – o chamado mecanismo de retroalimentação auto-inibitória.
- Captura e degradação das catecolaminas:
 - A ação da noradrenalina liberada termina principalmente pela captura do transmissor nas terminações nervosas noradrenérgicas. A adrenalina e a noradrenalina circulantes são degradadas enzimaticamente, porém muito mais lentamente do que a acetilcolina, onde a acetilcolinesterase localizada na sinapse inativa o neurotransmissor em milissegundos. As duas enzimas principais que metabolizam as catecolaminas estão localizadas intracelularmente, por isso a captação pelas células necessariamente precede a degradação metabólica.
 - As catecolaminas endógenas e exógenas são metabolizadas principalmente por duas enzimas : a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metil transferase (COMT). A MAO ocorre no interior das células, ligada à membrana externa das mitocôndrias. A COMT está ausente nos neurônios

FARMACOLOGIA I

noradrenérgicos, mas é encontrada na medula da supra-renal e em muitas outras células e tecidos.

- Fármacos que agem sobre os receptores adrenérgicos. A atividade geral desses fármacos é ditada por sua afinidade, eficácia e seletividade, com respeito aos diferentes tipos de receptores adrenérgicos. De modo geral, os agonistas de receptores β -adrenérgicos são úteis como broncodilatadores, enquanto que os antagonistas de receptores α e β -adrenérgicos são usados principalmente em indicações cardiovasculares, em virtude de seus efeitos cardiodepressivos e vasodilatadores.
- Agonistas de receptores adrenérgicos – Ações:
 - Musculatura lisa:
 - Todos os tipos de musculatura lisa, exceto do trato gastrintestinal, contraem-se em resposta à estimulação dos receptores α 1-adrenérgicos. Grandes artérias e veia, assim como as arteríolas, são também contraídas, resultando em diminuição da complacência vascular, aumento da pressão venosa central e aumento da resistência periférica, tudo contribuindo para um aumento da pressão arterial sistólica e diastólica e aumento do trabalho cardíaco. Alguns leitos vasculares (cerebral, coronariano e pulmonar) são relativamente pouco afetados. No animal inteiro, os reflexos barorreceptores são ativados pelo aumento na pressão arterial produzido por agonistas α -adrenérgicos, causando bradicardia reflexa e inibição da respiração.
 - A estimulação dos receptores β -adrenérgicos causa o relaxamento da maioria dos tipos de músculo liso através do aumento da formação de AMPc.
 - No sistema vascular, a vasodilatação mediada por receptores β 2 é principalmente endotélio-dependente e mediada pela liberação de óxido nítrico. Ocorre em muitos leitos vasculares e é especialmente acentuada no músculo esquelético.
 - O poderoso efeito inibitório do sistema simpático sobre o músculo liso gastrintestinal é produzido por ambos receptores α e β -adrenérgicos.
 - A musculatura lisa brônquica é fortemente dilatada pela ativação dos receptores β 2 adrenérgicos, e agonistas seletivos dos receptores β 2 são importantes no tratamento da asma. O músculo liso uterino responde de modo semelhante, e esses fármacos são usados para retardar o trabalho de parto prematuro.
 - Terminações nervosas. Receptores adrenérgicos pré-sinápticos estão presentes nas terminações nervosas colinérgicas e noradrenérgicas. O efeito principal (mediado por α 2) é inibitório.
 - Coração. As catecolaminas, através de sua ação nos receptores β 1 adrenérgicos, exercem um poderoso efeito estimulante sobre o coração. Tanto a frequência cardíaca (efeito cronotrópico) quanto à força de contração (efeito inotrópico) são aumentadas, resultando no aumento expressivo do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo coração. Em corações normais, a

FARMACOLOGIA I

dose necessária para causar arritmia expressiva é maior do que aquela que produz efeitos inotrópicos e cronotrópicos, mas em condições isquêmicas as arritmias são produzidas muito mais facilmente.

- Metabolismo. As catecolaminas favorecem a conversão dos estoques de energia (glicogênio e gordura) em combustíveis facilmente disponíveis e causam aumento na concentração plasmática dessas substâncias.
- Em seres humanos a adrenalina e outros agonistas β 2-adrenérgicos causam um tremor intenso.
- Aminas simpatomiméticas de ação indireta:
 - Os fármacos mais importantes na categoria de aminas simpatomiméticas de ação indireta são tiramina, anfetamina e efedrina, que são estruturalmente relacionadas à noradrenalina.
 - Estes fármacos, especialmente a anfetamina têm importantes efeitos no sistema nervoso central que dependem de sua capacidade de liberar não apenas a noradrenalina, mas também 5-HT e dopamina das terminações nervosas no cérebro. Uma importante característica das aminas simpatomiméticas de ação indireta consiste no desenvolvimento de acentuada tolerância. Doses repetidas de anfetamina ou tiramina, por exemplo, produzem respostas pressoras progressivamente menores. Isso provavelmente é causado por uma depleção das reservas liberáveis de noradrenalina. Verifica-se também desenvolvimento de tolerância similar aos efeitos centrais com a administração repetida explicando, em parte, a tendência das anfetaminas e fármacos relacionados a causar dependência.
 - Ações: As ações periféricas das aminas simpatomiméticas de ação indireta incluem broncodilatação, pressão arterial aumentada, vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e da força de contração do miocárdio, e inibição da motilidade intestinal. À exceção da efedrina, que ainda é algumas vezes utilizada como descongestionante nasal, em virtude de sua ação central bem menos, esses fármacos não são mais usados por causa dos seus efeitos simpatomiméticos periféricos.

FARMACOLOGIA I

ANALGÉSICOS OPIÓIDES

- Os analgésicos opióides são outras alternativas terapêuticas para quem tem dores que não conseguem ser cessadas com antiinflamatórios não-esteroidais (AINES); dependendo do grau da dor do paciente, quando os AINES não resolvem, passam para alternativas terapêuticas, que é o uso de opióides.
- Mecanismo de ação dos AINES: Inibição de cox, porque ela inibe produz prostaglandinas, citocinas e interleucinas (Mediadores inflamatórios periféricos).
- A dor começa periféricamente, mas ela possui um componente central, porque para que possamos perceber essa dor, ela deve ser transmitida pelo Sistema Nervoso Central (SNC).
- Dor é uma experiência sensorial desagradável, porém com componente emocional, pois o sistema límbico está ligado às nossas emoções; A dor geralmente é gerada por uma lesão tecidual, porque há a produção de mediadores inflamatórios; Assim que esse tecido é lesado na periferia, há formação de mediadores como a bradicinina e prostaglandinas, que são os mediadores periféricos que são responsáveis pela ativação de fibras C que transferem a informação para o SNC e combatem com os AINES, aí esses mediadores transferem a informação para que você possa sentir a dor, que é no sistema nervoso central (medula -> cérebro); Uma lesão no braço vai passar para a medula e depois vai para o cérebro, e o fato de você perceber a dor chama-se nocicepção (Percepção dos estímulos nocivos); O componente central existe a produção de outras substâncias, como a substância P (Que é um peptídeo endógeno) e o gene CGRP (Que é um gene relacionado com a calcitonina), e essas duas substâncias, principalmente a substância P é produzida para transmitir a informação para o SNC, e aí sim você consegue perceber a dor. Então se você não consegue bloquear a dor pela periferia com os AINES, deve-se bloquear a transmissão do estímulo, através do bloqueio dessas substâncias que são produzidas, interceptando a sinapse nervosa, com o uso de opióides (Dor central).
- A primeira alternativa para minimizar a dor é o uso de AINES, e caso não solucione, é receitado o uso de opióides.
- Para sentir a dor, precisa ter uma excitação neuronal, precisa da substância P, pois ela ativa a excitação neuronal e aí o SNC sente dor.
- A dor é protetora, pois é um sinal de que tem algo errado e que precisa ser concertado; ela tem a causa identificável; exemplo é a dor de cólica e que tem uma duração limita; normalmente está relacionada com a lesão tecidual.
- A dor crônica ou patológica não há necessariamente uma causa identificável; exemplo é uma enxaqueca, que se fazem diversos exames e não se sabe a real; normalmente não está relacionada com lesão tecidual; pode estar relacionada com a lesão de nervos, pois é muito mais dolorida do que lesão tecidual (Exemplo é a neuralgia do trigêmeo); Duração é prolongada.
- A dor tem uma origem periférica e ela tem que ser transmitida para o SNC para que você consiga percebê-la (Nocicepção). O início da dor normalmente é com uma lesão tecidual, e há uma produção de mediadores inflamatórios (Bradicinina e Prostaglandinas), aí ativa as fibras C que ativa as fibras da medula (SNC), produzindo substância P e o gene CGRP e isso vai ser transmitido através de sinapses nervosas pro SNC, e aí sim você vai perceber mesmo a dor.

FARMACOLOGIA I

- Analgesia significa sem dor; hiperalgesia é aumento da dor.
- A substância P (Auxilia na nocicepção) e glutamato (Canal de sódio) são elementos que causam algisia; o GABA (É um canal de cloreto que é inibitório), serotonina e noradrenalina causa analgesia.
- Encefalinas e endorfinas são analgésicos naturais. Substâncias endógenas que combatem a dor.
- Escala analgésica da OMS:
 - Grau 1 – Dor de pequena intensidade (Leve): Não-opioides (Aspirina, Ibuprofeno, Nimesulida, Dipirona)
 - Grau 2 – Dor de média intensidade (Moderada): Não utilizam mais antiinflamatórios, e sim o uso de opioides fracos, ou então se faz a associação de antiinflamatórios com opioides fracos (Codeína ou Tramadol, que é um antiinflamatório fraco + um Paracetamol)
 - Grau 3 – Dor intensa: Opioides fortes (Principal medicamento é a morfina)
- Se o paciente tiver reação alérgica à morfina, pode-se receitar para ele: Metadona, Fentanil e Oxycodona.
- Existem dois termos que são utilizados para essas substâncias: Analgésicos Opioides (Substâncias naturais ou sintéticos que agem no SNC promovendo o alívio da dor, sem perder a consciência do paciente. Isso é uma vantagem, em relação aos benzodiazepínicos e barbitúricos, pois pacientes com câncer terminal, amenizam a dor, sem perder a consciência e aproveitam os últimos instantes de vida com eles; e já com o uso de BZDs e barbitúricos, teria que ser uma dose muito elevada para amenizar a dor, porém o paciente perderia a consciência) e Opiáceos (Foram criados primeiro, mas já estão em desuso; estão relacionados apenas às substâncias de origem natural, derivados do ópio).
- O ópio é obtido através do extrato da seiva da papoula, e antigamente faziam um suco com essa flor. Era utilizado para diminuir a dor, melhorar o sono e também como antidiarréico. Em 1902 conseguiram isolar o componente da morfina. Tem esse nome, “morfina” em homenagem ao Deus grego Morfeu, que é o Deus do sono.
- Classificação dos fármacos análogos da morfina:
 - Agonista (Análogos): Morfina (Opióide forte), Codeína (Opióide fraco)
 - Agonistas parciais (Há ativação de todos os receptores e mesmo assim não consegue ter uma resposta máxima; eles não são usados clinicamente, e sim em experiências laboratoriais com animais): Nalorfina, Levalorfan
 - Antagonistas: Naloxona (Efeito rápido; É utilizado para intoxicação por opioides), Naltrexona (Efeito prolongado)
- Existem outros medicamentos não relacionados com a morfina: Petidina, Fentanil, Metadona, Propoxifeno e o Tramadol. Criaram outro opióide chamado Loperamida, porém ele não consegue chegar ao SNC, assim ele não acaba a dor, e é utilizado apenas como antidiarréico.
- Encefalinas e endorfinas são os nossos opioides endógenos; Foi descoberto que existia uma substância com a ação das nossas substâncias endógenas que era a morfina, então agiam nos mesmos receptores. Todos eles têm ações de analgesia, sedação, constrição pupilar, bradicardia e supressão da tosse; esses efeitos estão diretamente relacionados aos

FARMACOLOGIA I

SNC, como a sedação e a sonolência; porém também existem efeitos periféricos, como a bradicardia, supressão da tosse e antidiarréico.

- Os efeitos dos opióides são decorrentes da ligação deles com três receptores diferentes:
 1. μ (Mu)
 2. σ (Sigma)
 3. κ (Kappa)
 - Todos eles são receptores que promovem analgesia (Mecanismo inibitório);
 - São associados à proteína Gi (Esta interfere na adenilato ciclase, que produz a AMP_c), porém ela não produz a AMP_c, porque ela é inibitória, então não há a ativação da proteína quinase, assim não existe dor.
 - A proteína Gi interfere na abertura dos canais iônicos de Potássio (Aumenta a abertura, ocorrendo hiperpolarização) e de Cálcio (Diminui a abertura, fazendo com que diminua a liberação dos transmissores).
- A ligação com cada receptor diferente proporciona um efeito específico:
 - μ : Analgesia supra-espinhal, depressão respiratória, euforia e dependência física.
 - σ : Redução da motilidade do TGI e depressão respiratória.
 - κ : Analgesia espinhal, disforia e sedação.
- Mecanismo de ação: Ocorrem ações celulares, ou seja, mediação por receptores; mas também ocorrem as ações na medula espinhal; e a inibição da substância P (Que é responsável pela transmissão do impulso). Então esses efeitos celulares de canais iônicos e proteína Gi associados a essa inibição do impulso na medula espinhal, tudo isso está relacionado ao efeito analgésico dos opióides.
- Ações farmacológicas / Efeitos sobre o SNC: Analgesia (Principal efeito), pode causar euforia, depressão respiratória (Porque ele aumenta a pressão de CO₂, causando dificuldade para respirar, e isso pode acontecer em doses terapêuticas, sendo o principal sintoma para se avaliar uma intoxicação, tendo que trocar a medicação), depressão do reflexo da tosse (A codeína é utilizada para isso, usando 1/3 dele associado a um outro antitussígeno), provoca náuseas e vômitos (É controlados pela zona do gatilho), e também outro importante efeito é a constrição pupilar (Se um paciente chegar com depressão respiratória e estiver com a pupila contraída, provavelmente ele estará intoxicado por opióide; e isso é importante porque tendo percebido isto, é usado naloxona que é um antagonista fraco, agindo justamente para reverter quadros de intoxicação).
- Efeitos da morfina:
 - Pode interferir no TGI, aumentando o tônus do músculo e reduzindo a motilidade, e isso causa constipação intestinal (Por isso é utilizado como antidiarréico; isso e a depressão do sistema respiratório são os principais efeitos colaterais da morfina;
 - Retarda a absorção dos medicamentos; pode ser utilizado em cólicas renais, porém deve ser evitada em pacientes com dor decorrentes de cálculos biliares (Pedra na vesícula), porque a morfina tem a capacidade de contrair a vesícula e o esfíncter;
 - Há também a liberação de histaminas (Ela é vasodilatadora) pelos mastócitos, causando coceira (Prurido no local da injeção e urticária);
 - Causa também broncoconstrição (A parede dos alvéolos se fecham), por isso é contra-indicado para pacientes asmáticos, e nesse caso, a alternativa é o uso da petidina, pois ela não causa broncoconstrição;
 - Há bradicardia, causando a hipotensão, pois se o coração está batendo mais devagar, será bombeado menos sangue para a periferia e o vaso estará mais dilatado;

FARMACOLOGIA I

- Provoca alteração nos movimentos dos músculos lisos como ureter, bexiga e útero; outro efeito também é a retenção urinária, porque causa a paralisia da bexiga;
- O uso maior causa imunossupressão.
- o Tolerância e Dependência:
 - Tolerância: Tomar uma dose do medicamento e o organismo não causar o mesmo efeito, sendo necessário tomar uma dose maior; o mecanismo de ação da tolerância dos opióides é diferente do que ocorre com os BZD, pois há uma supra-regulação da adenilato ciclase (Está relacionada com a enzima e não com o receptor em si);
 - Dependência: Existe dois tipos, a física e a psicológica. A morfina causa principalmente a dependência física e muito pouca a psicológica. A física está relacionada com a presença de sintomas da Síndrome de Abstinência ou de Retirada (Agitação, coriza, diarreia, tremores, piloereção ou arrepio); Essa dependência física está intimamente ligada ao receptor μ , pois quanto mais ligado a esse receptor, maior a chance de sentir esses sintomas.
- o A Metadona é um agonista fraco do receptor μ , eles podem utilizar para aliviar esses sintomas
- o A Codeína e o Tramadol tem menos chances de causar dependência física, por isso são bem mais utilizados, pois eles não são muito ligados ao receptor μ . O tratamento com esses medicamentos não são usados por muito tempo.
- o Efeitos adversos:
 - Intoxicação / Superdosagem de morfina: Causa coma e depressão respiratória com constrição pupilar; então nesse caso o tratamento é o uso com naloxona (Antagonista opióide fraco);
 - Constipação (Aumenta o tônus e reduz a motilidade);
 - Depressão respiratória, devido o aumento da pressão do CO_2 e da broncoconstrição;
- o Usos clínicos dos opióides: Prevenção de dor (Pré e pós-operatório), aliviar a dor (Oncológica, artralgia, queimadura, cólica renal, trabalho de parto e traumas) e não é muito utilizado em dores neuropáticas, e nesse caso é usado BZDs e antidepressivos.
- o Existem dois antagonistas:
 - Naloxona: Tem afinidade pelos três receptores; tem ação curta; é muito mais utilizado; intoxicação pela morfina, ela que é utilizada; ela isolada não produz efeito significativo (Hiperalgésico em casos de estresse e inflamação); usado em tratamento de superdosagem de opióides ou no caso de mães que utilizaram opióides durante a gravidez, o bebê nasce com depressão respiratória, e então é usado para melhorar esse quadro do bebê.
 - Naltrexona é bem menos utilizada; tem ação longa; usado em pessoas que já não usa mais a morfina (Dependentes “desintoxicados”).

FARMACOLOGIA I

FUNDAMENTOS DA FARMACOLOGIA CARDIOVASCULAR

- Principais doenças cardiovasculares: Hipertensão (sendo a mais incidente), Insuficiência cardíaca, Angina, Infarto do miocárdio e Arteriosclerose.
- Quando a nossa pressão cai, quem percebe isso são os nossos barorreceptores; Há três órgãos principais que regulam a pressão arterial (Cérebro, coração e rim); Quando a nossa pressão cai, os barorreceptores estão ativados e eles vão mandar informação para o cérebro, e este vai enviar noradrenalina para o coração e rins; o efeito que vai causar no coração é que ele vai bater mais forte e mais rápido e isso vai mandar mais sangue para a periferia, e assim aumenta a pressão arterial; quando ela chega aos rins, estimula a renina que converte angiotensinogênio em angiotensina I, aí ela vai ser convertida em angiotensina II através da ECA (Causa vasoconstrição e aumenta a liberação da aldosterona, aumentando a retenção de sódio e conseqüentemente há retenção de água e aumento da pressão).
- Tratamento usado para a Hipertensão é usado: Diuréticos, Beta-bloqueadores, Alfabloqueadores, Antagonistas dos canais de cálcio, Inibidores da ECA, Antagonistas de Angiotensina II e outros (Vasodilatadores).
- **DIURÉTICOS:**
 - Todos eles, independentes de onde eles ajam, tem função é de eliminar sódio; ao eliminar sódio, elimina também água e isso faz com que diminua a pressão arterial
 - Há o tipo específico de diurético que age em cada parte do néfron, como os: Diuréticos que atuam sobre o túbulo proximal, de alça, que atuam sobre o túbulo distal e os poupadores de potássio
 - Diuréticos que atuam sobre o túbulo proximal: A acetazolamida age inibindo a anidrase carbônica; Nessa região há uma enzima chamada anidrase carbônica, ela é responsável pela degradação do íon bicarbonato, que normalmente ele está ligado ao sódio; Então a enzima degrada esse bicarbonato, em moléculas menores para que se consiga reabsorvê-las; Porém se o medicamento (Acetazolamida) inibe a função dessa enzima, o bicarbonato não consegue ser degradado e nem reabsorvido, logo ele é apenas eliminado; e junto com ele, perde-se também sódio, potássio e água; Esse tipo de medicamento tem a propriedade de aumentar o fluxo urinário; Ocorre acidose metabólica, pois diminui o pH sanguíneo; Hoje em dia eles não são muito utilizados como diuréticos ou em hipertensão sistêmica, visto que ainda são usados no tratamento de glaucoma
 - Diuréticos de Alça de Henle: Há o transporte de sódio, potássio e cloro; ao inibir esse transporte, é capaz de impedir a reabsorção iônica; A furosemida é a mais potente dessa classe, pois ela consegue excretar até 25% do sódio que seria reabsorvido; Há aumento do fluxo urinário, e é usado em paciente com edema ou acúmulo de líquido; Porém apesar de quanto mais ele ser potente, maior a quantidade de efeitos colaterais, assim, há grande perda do potássio (Ele existe um limite, visto que não pode nem ser muito baixo e nem muito elevado); Como perde muito hidrogênio, ocorre alcalose metabólica, que é o aumento do pH sanguíneo; Aumenta o ácido úrico (Problema para pacientes que tem Gota); Como ele é muito

FARMACOLOGIA I

potente, é usado em casos de hipertensão complicadas ou em Insuficiência Cardíaca Crônica

- Diuréticos que atuam sobre o túbulo distal: Nesse transporte, há a hidroclorotiazida que é um medicamento não muito potente; É usado em casos de hipertensão não complicadas ou em Insuficiência Cardíaca Leve; Os efeitos indesejáveis são a hipocalcemia (Perda de potássio), disfunção erétil e hipocalciúria (Pouco cálcio na urina; É um bom medicamento para pacientes que tem osteoporose e cálculo)
- Poupadores de potássio: Principal medicamento é a espironolactona; Eles também agem perdendo o sódio, porém não eliminam o potássio, fazendo com que o paciente não sofra as consequências pela perda do potássio; A espironolactona é um antagonista da aldosterona, visto que esta última retém sódio, e se ele bloqueia o receptor da aldosterona, ele faz com que o sódio seja eliminado, mas não interfere no potássio; Ele sozinho tem uma ação limitada, pois ele não tem boa ação diurética; Eles impedem a hipocalcemia (Perda de potássio) em associação com tiazídicos; Efeitos indesejáveis que ocorrem é a hipercalemia, ginecomastia e atrofia testicular.

○ **BETA-BLOQUEADORES:**

- Eles bloqueiam os receptores β ; Se for o β_1 vai aumentar a contração e a frequência cardíaca, porém se for β_2 , vai ocorrer broncodilatação; O Propranolol bloqueia β_1 e β_2 , pois ele não é cardioseletivo; Já o Atenolol interfere apenas no β_1 , visto que esse já é cardioseletivo; Por o Propranolol não ser cardioseletivo, ele não é indicado para pacientes asmáticos, mas pode-se usar o Atenolol, porque ele não atinge o pulmão, sem causar broncoconstrição; Há redução do débito cardíaco e da liberação de renina, reduzindo a atividade simpática.

○ **ALFA-BLOQUEADORES:**

- A noradrenalina se liga aos receptores α (α_1 e α_2) e β (β_1 e β_2). O α_1 está localizado no vaso, e já o α_2 no receptor pré-sináptico;
- Interfere nos dois tipos receptores: α_1 há vasoconstrição; e o α_2 há a diminuição da liberação de noradrenalina; Inibindo os dois, há diminuição da pressão sanguínea;
- Quem se liga ao α_2 é a noradrenalina (Agonista), assim é necessário que se utilize outro agonista que é a Clonidina;
- Há também um antagonista α_1 que é a Prazosina.

○ **ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO**

- Eles bloqueiam a entrada de cálcio para o interior da membrana; Canais iônicos do tipo L (Longa duração), logo necessitam de voltagem; Eles localizam-se no coração, músculo esquelético, músculo liso (Vasos), cérebro e retina
- O que diferencia cada um desses medicamentos é a localização dos canais de cálcio que eles vão bloquear
- Representantes dessa classe: Verapamil (Fenilalquilaminas), Nifedipina (Dihidropiridinas) e Diltiazem (Benzotiazepinas)
- Verapamil: Vão bloquear os canais de cálcio localizados no músculo cardíaco (Coração); Ele diminui a frequência cardíaca; Há redução da condução átrioventricular; É um vasodilatador fraco; O único efeito colateral que ocorre é a bradicardia;

FARMACOLOGIA I

- Nifedipina: Vão bloquear os canais de cálcio localizados nos músculos lisos (Artérias); Há efeito de vasodilatação das artérias; Tem pouco efeito sobre o coração, logo há efeito mínimo sobre a condução átrio-ventricular; Efeitos colaterais que ocorrem é a cefaléia (Dor de cabeça, devido à vasodilatação), rubor facial (Rosto vermelho), edema nos membros inferiores e taquicardia reflexa ou compensatória (Está sendo estimulada por outro fator que não é o medicamento)
- Diltiazem: Vão bloquear os canais de cálcio localizados intermediariamente (Coração e vasos).

* Observação: IMPORTANTE para os dois próximos tratamentos anti-hipertensivos:

○ INIBIDORES DA ECA

- Se bloquear a ECA, não vai existir a Angiotensina II, conseqüentemente não vai ter como se ligar no receptor;
- O mais eficiente é inibir a ECA do que inibir a Angiotensina II;
- Representantes dessa classe são o Captopril e o Enalapril (Ambos agem da mesma forma, inibindo a ECA; A diferença entre eles, é que o Enalapril é um pró-farmaco, pois só é ativado quando passa pelo metabolismo de primeira passagem, ou seja, quando chega ao fígado, passando pelo processo de hidrólise);
- A ECA está relacionada com a inibição da bradicinina;
- Causa hipotensão e vasodilatação (Justamente porque inativa a bradicinina; Não tem ação direta no vaso), diminuindo a aldosterona (Excreção de sódio e água);
- Efeitos adversos: Principalmente tosse seca, hipercalemia e rash cutâneo (Devido ao captopril).

○ ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

- Os medicamentos dessa classe são mais específicos;
- Representantes dessa classe são a Losartana, Valsartana e a Candesartana;
- Eles são mais específicos porque não vão afetar o metabolismo da bradicinina;
- Então, se o paciente tiver tosse seca (Efeito adverso dos medicamentos que são inibidores da ECA), qual a primeira escolha do medicamento para ser substituído? É por um que seja antagonista de receptor de angiotensina II.

○ VASODILADORES

- O óxido nítrico é produzido nas células endoteliais, e ele estimula um conjunto de enzimas (Guanilato ciclase) nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos; essa guanilato ciclase transforma ATP em AMPc e transforma também o GTP em GMPc; diminui o cálcio intracelular, e não há contração do músculo, logo há uma vasodilatação;
- Há aumento do óxido nítrico → aumento do estímulo do guanilato ciclase → aumento do AMPc → diminuição do cálcio → vasodilatação;
- O representante dessa classe é o Nitroprussiato de sódio, que é um potente vasodilatador; não se tem esse medicamento na forma de comprimido; ele é muito instável à luz; só tem ele por via endovenosa; esse efeito de vasodilatar age tanto nas veias quanto nas artérias; por ser muito potente, é usado apenas em emergências hipertensivas;

FARMACOLOGIA I

- A síndrome da insuficiência cardíaca é consequência da incapacidade dos ventrículos em bombear quantidades adequadas de sangue para manter as necessidades metabólicas do corpo, ocorre uma redução da capacidade do coração para manter um rendimento eficaz; Há déficit de contratilidade.
- Tratamento é indicado para ICC (Insuficiência cardíaca e para arritmias supraventriculares);
- Insuficiência cardíaca + edema, é recomendada o uso de Digoxina (Faz o coração bater mais forte para bombear o sangue para a periferia; tem um índice terapêutico pequeno, logo tem um potencial tóxico alto) e algum outro diurético, como a furosemida (Em casos de ICC grave, pois a furosemida é muito potente);
- A intoxicação digitálica ocorre quando há aumento da concentração da Digoxina → ocorre diminuição do potássio → uso de diuréticos diminui a função renal;
- Sintomas da Intoxicação Digilática: Arritmia cardíaca (Dependendo do grau pode ser fatal), anorexia, náuseas e vômitos, visão embaçada e desorientação.

