

Resumo Aula 2

Temas:

ANTICOLINESTERÁSICOS E ANTICOLINOMIMÉTICOS

BLOQUEADORES DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

INTERAÇÕES COM SISTEMAS ORGÂNICOS ESPECÍFICOS

USOS CLÍNICOS

Classificação dos fármacos que agem no Sistema Nervoso

- **Fármacos parassimpatomiméticos** (agonistas parassimpáticos = agonistas muscarínicos = colinomiméticos): são substâncias que apresentam atividade de estimular (agonista) uma determinada atividade intrínseca parassimpática. Os fármacos colinomiméticos podem atuar de três maneiras principais: (1) Agonistas muscarínicos: mimetizam a ação do receptor muscarínico; (2) Estimuladores ganglionares: mimetizam os receptores ganglionares; (3) Inibidores da colinesterase: previnem a degradação da Ach pela AChE, mimetizando a ação parassimpática.
- **Fármacos parassimpatolítico** (antagonista ou bloqueador parassimpático = bloqueador muscarínico = colinolítico): são drogas cuja função é bloquear e/ou inibir respostas do sistema nervoso autônomo parassimpático. Os fármacos colinomiméticos podem atuar de três maneiras principais: : (1) Antagonistas muscarínicos: bloqueiam a ação do receptor muscarínico; (2) Bloqueadores ganglionares: bloqueiam os receptores nicotínicos ganglionares; (3) Bloqueadores neuromusculares: bloqueiam a Ach.
- **Fármacos simpatomiméticos** (agonistas simpáticos): são substâncias que produzem efeitos provocados pela estimulação dos nervos simpáticos.
- **Fármaco simpatolítico** (antagonista ou bloqueador simpático): são fármacos cuja função consiste em inibir ou bloquear a ação do sistema nervoso simpático. Sua maioria é representada por fármacos anti-hipertensivos.

Os colinomiméticos são fármacos de ação semelhante ao do sistema autônomo parassimpático. Eles podem ser divididos em dois grupos de acordo com seus mecanismos de ação. Os colinomiméticos de ação direta são drogas que atuam como agonistas dos receptores colinérgicos. Os principais exemplos são Betanecol, Metacolina, Pilocarpina, Muscarina, Nicotina. Já os colinomiméticos de ação indireta não atuam nos receptores, mas na transdução do sinal ou no metabolismo da acetilcolina. Os representantes mais significativos são Neostigmina, Fisostigmina, Ecotiofolato.

Anticolinesterásicos

São classificados dentro do grupo dos colinomiméticos de ação indireta. Atuam em grande parte sobre o sistema motor. Porém sem deixar de ter ação parassimpatomimética.

Mecanismo de ação

Os fármacos anticolinesterásicos se ligam a enzima acetilcolinesterase (AChE) inibindo-a. Dessa forma, a enzima deixa de realizar sua função que é degradar acetilcolina em grupamento acetato

e colina. Assim, a concentração de acetilcolina permanece elevada na fenda sináptica, mantendo o estímulo colinérgico. Na placa motora isso resulta em contração muscular.

Estrutura da acetilcolinesterase

A acetilcolinesterase é uma enzima de membrana fixada em células pós-sinápticas. Consiste em tetrâmeros de subunidade catalítica, ligados por dissulfeto a cada um dos três filamentos de uma proteína estrutural semelhantes ao colágeno. Cada subunidade do tetrâmero possui um sítio ativo para acetilcolina.

O sítio ativo da acetilcolinesterase é composto dos sítios aniônico e esterásico. O centro aniônico é formado pelos aminoácidos aspartato e glutamato que são carregados negativamente. Por isso, atraem o grupo positivo de amônio quaternário da acetilcolina, o que possibilita a fixação da acetilcolina na enzima. Por sua vez, o centro esterásico é formado pelos aminoácidos serina e histidina que se ligam a carbonila do grupo éster, sendo nesse local realizada a hidrólise da acetilcolina.

Subclasse de anticolinesterásicos

Os anticolinesterásicos são divididos em três subclasses de acordo com o tempo que esses fármacos permanecem ligados na acetilcolinesterase impedindo a degradação de acetilcolina.

Os anticolinesterásicos de ação curta ou álcoois, cujo principal representante é o Edrofônio, são assim denominados pelo seu curto tempo de ação, cerca de 5 a 15 min. Isso ocorre porque eles tem capacidade de se ligar apenas ao centro aniônico, sendo dessa forma reversíveis.

Os anticolinesterásicos de ação intermediária ou carbamatos, se ligam aos dois centros, o aniônico e o esterásico. Por isso, sua ação é mais prolongada, cerca de algumas horas, apesar de também ser reversível.

E por fim os anticolinesterásicos de ação longa ou organofosforados, que interagem direto com o centro esterásico de forma muito estável, sendo praticamente irreversíveis.

Os organofosforados foram utilizados como inseticidas e provocaram alguns casos de intoxicação, sendo necessário a reativação de acetilcolinesterase com o uso de pralidoxime.

RESUMO Fármacos usados para efeitos colinomiméticos

Subclasse	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
------------------	--------------------------	----------------	----------------------------	-------------------------------------------------

INIBIDOR DA COLINESTERASE DE AÇÃO CURTA (ÁLCOOL)				
• Edrofônio	Álcool, liga-se brevemente a sítio ativo de acetilcolinesterase (AChE) e impede acesso da acetilcolina (ACh)	Amplia todas as ações da ACh) • aumenta a atividade parassimpática e a transmissão neuromuscular somática	Diagnóstico e tratamento agudo da miastenia grave	Parenteral • amina quaternária • não penetra no SNC • <i>Toxicidade:</i> Excesso parassimpatomimético • <i>Interações:</i> Aditivo com parassimpatomiméticos
INIBIDORES DA COLINESTERASE DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA (CARBAMATOS)				
• Neostigmina	Forma ligação covalente com AChE, mas hidrolisada e liberada	Como edrofônio, mas de ação mais longa	Miastenia grave • íleo pós-operatório e neurogênico e retenção urinária	Oral e parenteral, amina quaternária, não penetra no SNC. Duração 2 a 4 horas • <i>Toxicidade e interações:</i> Como edrofônio
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Piridostigmina:</i> Como neostigmina, mas duração mais longa (4 a 6 horas); usada na miastenia • <i>Fisostigmina:</i> Como neostigmina, mas amina terciária alcaloide natural; entra no SNC 				
INIBIDORES DA COLINESTERASE DE AÇÃO LONGA (ORGANOFOSFORADOS)				
• Ecotiofato	Como neostigmina, mas liberado mais lentamente	Como neostigmina, mas de ação mais longa	Obsoleto • foi usado no glaucoma	Somente tópico • <i>Toxicidade:</i> Dor frontal, uveíte, visão turva
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malation:</i> Inseticida relativamente seguro para mamíferos e aves porque metabolizado por outras enzimas em produtos inativos; algum uso médico como ectoparasiticida • <i>Paration</i>, outros: Inseticida, perigoso para todos os animais; toxicidade importante por causa do uso em agricultura e exposição de trabalhadores de fazendas (ver texto) • <i>Sarin</i>, outros: "Gás nervoso", usado exclusivamente em guerra química e terrorismo 				

Farmacocinética

Edrofônio

Esse fármaco não atravessa barreira hematoencefálica, logo limita-se ao sistema nervoso periférico. Seu volume de distribuição é limitado. A eliminação renal é rápida, o que consiste em outro motivo para sua duração curta.

Tacrina e donezepina

Assim como o Edrofônio fazem parte dos inibidores não covalentes. Porém, são mais hidrofóbicas, atuando no sistema nervoso central. E possui uma afinidade e duração maior.

Fisostigmina

Possui uma absorção rápida pelo trato gastrointestinal, ação no sistema nervoso central, baixa excreção renal.

Neostigmina e Piridostigmina

São pouco absorvidas por via oral, sendo a via parenteral mais eficiente. Possui meia-vida plasmática de cerca de 1 a 2 horas e excreção urinária.

Ecotiofato

São lipossolúveis, dessa forma possuem atuação no sistema nervoso central. Absorção rápida pela pele, mucosas, pulmão e trato gastrointestinal. Excreção urinária.

Efeitos colaterais

Mais comuns: náusea, vômito, tontura, diarreia, anorexia e perda de peso.

Outros efeitos: bradicardia, síncope, insônia, pesadelos, agitação, fadiga e vertigem.

Interações com os sistemas orgânicos específicos e usos clínicos

Os anticolinesterásicos enquanto parassimpatomiméticos possuem ação semelhante ao sistema autônomo parassimpático. As interações com os sistemas orgânicos também serão semelhantes. Assim, ocorre aumento das secreções glandulares, broncoconstrição, bradicardia, queda do débito cardíaco, contração da bexiga.

Íleo paralítico e atonia de bexiga

A neostigmina pode ser usada para aliviar a distensão abdominal e a pseudo obstrução colônica aguda de causas clínicas e cirúrgicas. Esse fármaco também é utilizado para tratamento de atonia do músculo detrusor da bexiga, aliviando a disúria pós-operatório. A neostigmina não deve ser usada em casos de obstrução e peritonite.

Glaucoma

É caracterizado pelo aumento da pressão intraocular podendo lesar o disco do nervo óptico na junção com a retina, acarretando em casos mais graves a cegueira. Os anticolinesterásicos são usados no tratamento de glaucoma de ângulo fechado. Porém, bloqueiam a acomodação, induzem miopia. Sendo assim indicados para casos crônicos. O uso contínuo de edrofolato está sendo relacionado ao desenvolvimento de catarata.

Anticolinesterásicos na Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer está relacionada, a nível celular, a redução da concentração de acetilcolina na fenda sináptica, dentre outros neurotransmissores. Assim, a resposta ao tratamento com anticolinesterásicos tem sido eficaz.

Miastenia Gravis

É uma doença neuromuscular autoimune, caracterizada pela fraqueza e fadiga muscular. Por causas ainda não totalmente esclarecidas, anticorpos se ligam aos receptores nicotínicos na placa motora e impedem, via competição pelos receptores, a ação de acetilcolina, bem como a contração muscular. Os anticolinesterásicos aumentam a concentração de acetilcolina na placa motora promovendo uma competição favorável.

Edrofônio no diagnóstico de Miastenia Gravis

A MG é a única doença que apresenta melhora com a ação de anticolinesterásicos, dessa forma o edrofônio, um anticolinesterásico de ação curta, é útil para avaliação.

Reverter a ação dos bloqueadores neuromusculares

Outra ação dos anticolinesterásicos é reverter a paralisia muscular provocada pelos bloqueadores neuromusculares competitivos, especialmente nos pós-operatório.

Bloqueadores neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) são compostos amônio quaternário semelhantes a acetilcolina que impedem a transmissão colinérgica na placa motora, levando a um relaxamento muscular. Sendo utilizados com intuito já mencionado em cirurgias; como adjuvantes de anestésicos, aumentando a segurança pois com os BNM é necessária uma menor concentração

de anestésicos (altas doses de anestésicos podem levar a paralisia do diafragma e parada respiratória); facilitam a intubação orotraqueal.

Os BNM podem ser divididos segundo seu mecanismo de ação em adespolarizantes (não depolarizantes ou competitivos) e despolarizantes.

BNM adespolarizantes

Esses fármacos são semelhantes a acetilcolina e interagem com os receptores nicotínicos, apesar de não promover despolarização. Logo, não ocorre contração e o músculo permanece relaxado. Sua ação pode ser revertida pelos anticolinesterásicos. Os principais representantes são: D-tubocurarina (curare), atracurônio.

BNM despolarizantes

O mecanismo de ação desses compostos ocorre em duas fases. Na primeira, eles ligam-se aos receptores nicotínicos e assim como a ACh despolarizam a placa motora. Porém, esses compostos permanecem em alta concentração, prolongando a despolarização. Acarretando fasciculações, abalos contráteis transitórios do músculo, e por consequência impedindo a transmissão de novos impulsos. Na segunda fase a despolarização permanente dá origem a uma gradativa repolarização e após está uma resistência a despolarização, o que resulta em relaxamento muscular. O principal representante é a succinilcolina.

Parassimpáticos

Substâncias que bloqueiam a ação parassimpática e de um modo indireto, mimetizam a ação simpática promovendo efeitos simpáticos: midríase, taquicardia, vasoconstrição entre outros.

Antagonistas muscarínicos

Todos os antagonistas muscarínicos produzem basicamente efeitos periféricos semelhantes, embora alguns mostrem certo grau de seletividade, por exemplo, para o coração ou para a bexiga, o que reflete a heterogeneidade existente entre os receptores muscarínicos da ACh. Os antagonistas muscarínicos pode ser divididos em 2 grupos, o grupo da atropina, que é um alcaloide natural, extraído da planta belladona. E a partir da atropina foram derivados outros compostos, como homatropina que é um derivado semi-sintético ou ipratrópio que é um derivado completamente sintético.

O outro grupo de antagonistas muscarínicos é derivado da escopolamina, que é um alcaloide natural, extraído da scopolia carniolica, também possui derivados semi sintéticos (N-butilescopolamina) e sintéticos (tiotrópio).

O principal representante dos antagonistas muscarínicos é a Atropina (di-hiosciamina). Trata-se de um alcaloide, é formada por ésteres orgânicos: combinação de um ácido aromático e bases orgânicas complexas.

FARMACOCINÉTICA

Possui uma absorção veloz no TGI. Pode ser usada topicamente. Apresenta metabolismo hepático que elimina 50% da dose e o restante é eliminado na urina. Sua meia-vida é de 2 horas e tem a capacidade de atravessar a barreira placentária;

AÇÃO FARMACOLÓGICA

Esse medicamento é um antagonista competitivo das ações da Ach e outros agonistas muscarínicos. Pode ter o efeito anulado por aumento da concentração de Ach ou agonistas colinérgicos. Todos os receptores muscarínicos (de M1 a M5) são passíveis de serem bloqueados, em glândulas exócrinas, gânglios autônomos e neurônios intramurais. Não produz praticamente nenhum efeito no SNC.

INDICAÇÕES

Parassimpaticolítico; Antiespasmódico; Anti-secretor; Intoxicação por inseticidas; Dilatador dos brônquios no colapso respiratório; Edema pulmonar; Midriático; Antídoto da eserina, pilocarpina, carbamato; Contaminação por gases neurotóxicos.

CONTRAINDICAÇÕES

Glaucoma; Íleo paralítico; Estenose pilórica; Hipertrofia prostática; Coronariopatias; Pacientes sensíveis a alcaloides ou barbitúricos; Gestantes

PRINCIPAIS EFEITOS

Os principais efeitos da atropina são:

- Inibição de secreções: as glândulas salivares, lacrimais, brônquicas e sudoríparas são inibidas por doses muito baixas de atropina, e essa inibição deixa a pele e a boca desconfortavelmente secas. A secreção gástrica é apenas discretamente reduzida. A depuração mucociliar que ocorre no interior dos brônquios é inibida, de modo que secreções residuais tendem a se acumular nos pulmões. O iprátropio não provoca esse efeito.
- Taquicardia: essa ação ocorre por meio do bloqueio dos receptores muscarínicos cardíacos- A taquicardia é moderada, até 80 a 90 batimentos/min em seres humanos. Isso ocorre porque não há efeito sobre o sistema simpático, apenas inibição do tônus parassimpático existente. A taquicardia é mais pronunciada em indivíduos jovens, nos quais o tônus vagal durante o repouso é mais acentuado; com frequência está ausente em idosos. Em doses muito baixas, a atropina causa bradicardia paradoxal, possivelmente como consequência de uma ação central. A resposta do coração aos exercícios físicos não é afetada. A pressão arterial também não é afetada, porque a maioria dos vasos de resistência não possui inervação colinérgica.
- Efeitos oculares: A administração de atropina torna a pupila dilatada (midríase) e não responsiva a luz. O relaxamento do músculo ciliar causa paralisia de acomodação (cicloplegia); por esse motivo, a visão para perto fica comprometida. A pressão intraocular pode subir; embora isso não seja importante para os indivíduos normais, pode ser problemático para os pacientes que sofrem de glaucoma de ângulo estreito.
- Efeitos sobre o trato gastrointestinal: A atropina inibe a motilidade gastrointestinal, mas essa inibição só ocorre com doses maiores do que as que desencadeiam os outros efeitos listados, e não é completa. Isso acontece porque os transmissores excitatórios, com exceção da ACh, são importantes para o funcionamento normal do plexo mioentérico. A atropina é utilizada em condições patológicas nas quais a motilidade gastrointestinal está aumentada. Pirenzepina, em virtude de sua seletividade para receptores M1, inibe a secreção ácida do estômago em doses que não afetam outros sistemas.
- Efeitos sobre outros músculos lisos: A atropina provoca o relaxamento da musculatura lisa da árvore brônquica e dos tratos biliar e urinário. A broncoconstrição reflexa (p.

ex., que ocorre durante a anestesia) é impedida pela atropina, ao passo que a broncoconstrição causada por mediadores locais, como a histamina e os leucotrienos não é afetada. O músculo liso dos tratos biliar e urinário é apenas levemente afetado em indivíduos normais, provavelmente porque outros transmissores além da ACh seja, importantes nesses órgãos; contudo, a atropina e os fármacos semelhantes comumente precipitam o aparecimento da retenção urinária em homens idosos com hipertrofia prostática. A incontinência devida a excesso de atividade da bexiga é reduzida pelos antagonistas muscarínicos.

- Efeito sobre o SNC: A atropina produz principalmente efeitos excitatórios no SNC. Em doses baixas, causa leve inquietação; já doses mais altas provocam agitação e desorientação. No envenenamento pela atropina, que ocorre, sobretudo em crianças pequenas que ingerem bagas de beladona, a excitação e a irritabilidade acentuadas provocam hiperatividade e elevação da temperatura corporal, que é intensificada pela perda da secreção de suor. Esses efeitos centrais são o resultado do bloqueio de receptores muscarínicos do cérebro e são revertidos por fármacos anticolinesterásicos como a fisostigmina, que é um eficaz antídoto para o envenenamento pela atropina. Em doses baixas, a hioscina causa sedação intensa, mas provoca efeitos semelhantes em doses altas. A hioscina também tem útil efeito antiemético e é empregada no tratamento da cinetose. Os antagonistas muscarínicos também afetam o sistema extrapiramidal, reduzindo os movimentos involuntários e a rigidez de pacientes com doença de Parkinson e neutralizando os efeitos colaterais extrapiramidais de muitos fármacos antipsicóticos.

Outros exemplos:

COMPOSTO	USOS CLÍNICOS
Escopolamina	Como a atropina Cinetose
Butilbrometo de escopolamina	Hipermotilidade gastrointestinal
Tiotrópio	Asma e bronquite
Tropicamida	Midríase e cicloplegia (colírio) Ação curta

Ciclopentolato	Midríase e cicloplegia (colírio) Ação prolongada
Pirenzepina	Úlcera péptica
Darifenacina	Incontinência urinária

REFERÊNCIAS:

- ▶ Almeida, O. P. (1998). TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. *Arq Neuropsiquiatr* , 56(3-B):688-696.
- ▶ Anestesiologia, S. B. (s.d.). Tutorial de bloqueadores neuromusculares e anticolinesterasicos.
- ▶ Clark, M. A. (2013). *Farmacologia Ilustrada*.
- ▶ Golan, D. E. (2009). *Principios de farmacologia*.
- ▶ Katzung, B. (2014). *Farmacologia básica e clínica*.
- ▶ Laurence L. Brunton, B. A. (2012). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilmar*. Artmed.
- ▶ *Arlindo Ugulino Neto (2009)*