

Prezados alunos:

Em anexo encontram-se os seminários de casos ou situações clínicas referentes aos conteúdos de farmacocinética, efeitos adversos e neuropsicofarmacologia.

Para o bom aproveitamento desta parte do curso é essencial que os alunos procurem responder, através de consulta a um dos livros indicados, às questões formuladas **previamente** ao seminário.

Para isso estamos indicando a consulta a um dos livros abaixo: 1) Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da Terapêutica 10ª a 12ª Edição (edições anteriores também são úteis). 2) Katzung, Farmacologia básica e clínica, 9 ou 10ª. Edição; 3) Rang & Dale Farmacologia, 5ª a 7ª edição; 4) Graeff FG & Guimarães FS. Fundamentos de Psicofarmacologia, 2ª. edição, Atheneu, São Paulo, 2012.

A realização prévia dos casos clínicos (por escrito) será cobrada no dia do respectivo seminário e valerá 10% da nota referente aquele tópico.

É também importante que os alunos tenham algum do material bibliográfico indicado para consulta durante os seminários.

Atenciosamente

Dr. Francisco Silveira Guimarães
Departamento de Farmacologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Seminário no. 1. Efeitos adversos e interações de drogas

Não existe medicamento que produza apenas um efeito farmacológico, e **toda droga tem potencial de produzir efeitos adversos**. Até 30% dos pacientes hospitalizados podem apresentar algum tipo de efeito adverso, e de 5% a 15% das internações podem ter como causa alguma forma de efeito adverso de drogas. Felizmente, **80% desses efeitos são previsíveis, embora nem sempre evitáveis**.

Classificação dos Efeitos Adversos de Drogas

Os efeitos adversos de drogas podem ser classificados em **previsíveis** ou **imprevisíveis**. Entre os primeiros temos: **1) efeitos tóxicos**: são aqueles decorrentes de concentrações elevadas da droga no organismo, acima das concentrações consideradas terapêuticas.

2) efeitos colaterais: embora previsíveis, esses efeitos são frequentemente inevitáveis, pois ocorrem nas concentrações terapêuticas dos diferentes compostos.

3) efeitos secundários: são efeitos que decorrem de uma ação primária da droga. Por exemplo, o aparecimento de dependência fisiológica a certas drogas de abuso, que envolve alterações do organismo desencadeadas pela ação continuada desses compostos. Merecem ainda menção **efeitos teratogênicos**, isto é, alterações no desenvolvimento fetal que podem levar a malformações congênitas. Drogas como o lítio e alguns anticonvulsivantes têm sido descritas como potencialmente teratogênicas. Outro grupo de efeitos adversos, que podem ser previstos na maior parte dos casos, são aqueles decorrentes de **interações medicamentosas** (ver a seguir).

As reações imprevisíveis geralmente envolvem alguma peculiaridade individual, de natureza genética e/ou imunológica. São elas: **1) intolerância**: descreve o aparecimento de reação adversa, que normalmente seria considerada tóxica em concentrações terapêuticas da droga.

2) idiossincrasia: envolve o aparecimento de efeito aberrante (não relacionado às propriedades farmacológicas da droga), decorrente de defeito genético, que somente se expressa em presença da droga.

3) reações alérgicas: efeitos adversos decorrentes da ativação do sistema imunológico pela reação antígeno-anticorpo ou por linfócitos T sensibilizados. Além de serem distintos dos efeitos farmacológicos característicos da droga, são semelhantes a reações alérgicas a outras substâncias (rinite, crise asmática, erupções cutâneas, prurido, anafilaxia, etc.). Não tendo havido exposição prévia, necessitam de período de sensibilização para aparecerem. Melhoram rapidamente com a retirada da droga.

4) reações pseudo-alérgicas: também envolvem a ativação do sistema imune, mas por mecanismos diferentes da reação antígeno-anticorpo ou da sensibilização de linfócitos T. Por exemplo, alguns pacientes apresentam crises asmáticas com o uso da aspirina, bem como com outros antiinflamatórios não-esteróides, cuja estrutura química é totalmente diferente, mas atuam de modo semelhante à aspirina (por inibição da formação de prostaglandinas).

A **interação medicamentosa** é fonte adicional de efeitos adversos a drogas. Ela pode ser definida como o aparecimento de efeito farmacológico, que não pode ser explicado por ação de cada uma das drogas, isoladamente, mas apenas pela combinação delas.

O uso concomitante de vários medicamentos para o tratamento de determinada doença é muito comum em todas as áreas da medicina, e também na psiquiatria. Muitas vezes esse uso é inadequado, pois além de aumentar a possibilidade de interação não desejável entre as drogas, na eventualidade de ocorrência de um efeito adverso pode dificultar a identificação da droga responsável. Além disso, leva ao aumento do custo financeiro do tratamento.

Na realidade, apenas três situações justificam o uso combinado de drogas: 1) melhora comprovada na eficácia terapêutica, como a associação de lítio com antidepressivos em pacientes com depressão que não melhoram com estes últimos, administrados isoladamente; 2) diminuição de efeitos adversos, como o uso de antimuscarínicos para diminuir a intensidade dos efeitos extrapiramidais provocados por neurolépticos; 3) melhora na farmacocinética, como a combinação de carbidopa com L-DOPA no tratamento da doença de Parkinson. Nessas situações, fala-se em **associações medicamentosas**.

O termo interações medicamentosas é frequentemente reservado para aquelas potencialmente danosas ao indivíduo. Elas podem ser divididas em três grandes grupos: as farmacêuticas, as farmacocinéticas e as farmacodinâmicas.

As **interações farmacêuticas** são aquelas que ocorrem fora do organismo em situações, como, por exemplo, mistura e administração conjunta de dois fármacos em uma mesma solução.

As **interações farmacocinéticas**, por outro lado, envolvem o aparecimento de algum efeito indesejável em decorrência da modificação na farmacocinética de uma droga por influência de outra. Podem ocorrer ao nível da **absorção, metabolização, distribuição** ou **eliminação**.

As **interações farmacodinâmicas** relacionam-se com o aparecimento de efeito adverso em decorrência da alteração no efeito de uma droga por influência de outra. Pode ocorrer tanto **antagonismo** quanto **facilitação**. O **antagonismo** pode ser **fisiológico** (ou **de efeito**) ou **farmacológico**. No primeiro as drogas apresentam efeitos opostos, que irão antagonizar-se, embora os mecanismos farmacológicos responsáveis por esses efeitos sejam distintos. Por exemplo, a cafeína é um psicoestimulante leve, aumentando o estado de vigília, possivelmente por antagonizar receptores purinérgicos, enquanto o diazepam é um sedativo, provocando sonolência por potencializar a transmissão GABAérgica. Já no antagonismo farmacológico as drogas atuam no mesmo sistema farmacológico. Por exemplo, o antagonismo dos efeitos da anfetamina por um neuroléptico, que antagoniza receptores de dopamina.

Interações que levam à facilitação de efeitos são de três tipos: **adição, potencialização e sinergismo**. Na **adição**, a intensidade de um mesmo efeito adverso apresentado por duas drogas resulta da soma de seus efeitos, quando empregadas concomitantemente. Na **potencialização**, um dos compostos não apresenta determinado efeito, mas ao combinar-se com outra droga aumenta (potencializa) o efeito dessa última. Por fim, no **sinergismo** ambos os compostos produzem determinado efeito, mas seu uso concomitante leva a um efeito de maior intensidade do que a soma daqueles produzidos pelos agentes isoladamente.

Cabe ainda mencionar um conceito bastante importante em relação a efeitos adversos de drogas. É o chamado **índice terapêutico (IT)**, ou seja, a relação entre a dose que produz efeito tóxico em 50% dos indivíduos (DT50) e a dose efetiva em 50% dos pacientes (DE50). Quanto maior o IT, mais segura será a droga.

(texto modificado de Graeff FG & Guimarães FS. Fundamentos de Psicofarmacologia, 2nd Ed., Atheneu, 2012)

Baseado no texto acima, classifique os seguintes efeitos adversos.

1. Sedação em paciente com ansiedade tratado com 10 mg via oral de diazepam/dia.
2. Arritmia ventricular em paciente tratado por duas semanas com 0,25 mg de digoxina por dia que apresenta Uréia sérica = 85 mg/100 ml (Normal: 10-20 mg/100 ml) e Creatinina sérica = 2,5 mg/100 ml (Normal: 0,7 - 1,5 mg/100 ml).
3. Depressão respiratória **severa** (com necessidade de ventilação artificial) em paciente que recebeu dose única subcutânea de 10 mg de morfina.
4. Prurido e erupções cutâneas locais em paciente tratando queimaduras solares de 1o. grau com creme à base de prometazina.
6. Aparecimento de ansiedade e insônia depois de parada abrupta de uso crônico diário (6 meses) de diazepam.
7. Anemia hemolítica verificada em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase, que ingerem o antimalárico primaquina
8. Xerostomia (boca seca) em paciente utilizando imipramina

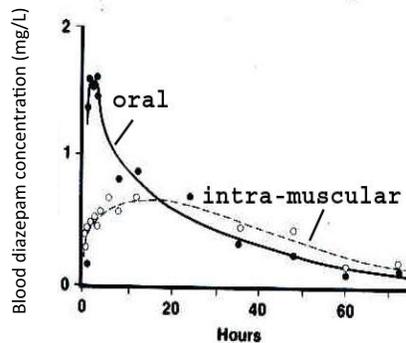
Baseado no texto acima **classifique e descreva os eventuais efeitos resultantes** das seguintes interações:

1. Uso oral concomitante de comprimido de antiácido contendo 600 mg de CaCO₃ e tetraciclina
2. Administração E.V. simultâneo (no mesmo frasco) de penicilina G e gentamicina.
3. Uso de L-dopa com dieta hiperproteica.
4. Utilização de lítio em paciente que faz uso crônico de diurético.
5. Utilização de prednisona em paciente epilético que faz uso crônico de fenobarbital.
6. Uso de fenilbutazona (um antiinflamatório) em paciente que utiliza warfarim (anticoagulante oral).
7. Uso simultânea de loperamida e quinidina.
8. Uso de prednisona em paciente diabético que utiliza insulina.
9. Uso de gentamicina em paciente que utiliza furosemida.
10. Uso concomitante de diazepam e bebidas alcoólicas

Seminário no. 2. Farmacocinética I

Para a resolução destes exercícios **consultar, sempre que necessário**, a tabela de parâmetros farmacocinéticos, localizada no apêndice do livro Goodman e Gilman's (The pharmacological basis of therapeutics). A mesma fonte lhe será útil no que se refere a interações farmacológicas.

1 – A figura abaixo mostram a concentração plasmática do diazepam (ansiolítico benzodiazepínico) após administração via oral (VO) e intra-muscular (IM). Descreva e procure explicar as diferenças entre a absorção pelas duas vias.



2 - Na fase de investigação farmacológica clínica do propranolol (um bloqueador beta-adrenérgico), foram empregadas, por via oral, doses progressivamente crescentes - de 5 até 120mg, sem a ocorrência de efeitos adversos nos voluntários que se submeteram ao estudo. Por outro lado, quando apenas 5mg foram administrados intravenosamente aos mesmos indivíduos, surgiram manifestações de toxicidade do fármaco (distúrbios nas atividades elétrica e contrátil cardíacas). Consultando a tabela de parâmetros farmacocinéticos, justifique a discrepância de efeitos acima descrita.

3. Paciente tem prescrição crônica de 1,5 g de ácido acetilsalicílico (ácido orgânico fraco), por via oral, a cada 6 horas, para tratamento de artrite reumatóide. Como o uso do fármaco lhe provocasse ardência epigástrica, começou a tomá-lo com leite. Observou melhora digestiva e alguma demora no alívio da dor articular, mas o benefício final continuou o mesmo. Justifique farmacocineticamente os eventos.

4. Paciente com avançado grau de desnutrição por carcinoma gástrico apresenta foco dentário séptico, por isso sendo-lhe prescrito antibiótico de alta ligação a proteínas plasmáticas. Qual a repercussão farmacocinética esperada sobre o efeito terapêutico diante do estado nutricional do paciente, considerando que suas funções hepáticas e renais estão preservadas

5- Paciente feminina, 30 anos, procura serviço de emergência com queixas de dor na unha do primeiro dedo do pé esquerdo. Ao exame o local encontra-se com sinais claros de inflamação, bastante edemaciado, avermelhado e dolorido. Feito o diagnóstico de Onicocriptose (“unha encravada”) o médico decidiu fazer uma intervenção cirúrgica simples com anestesia local para remover a parte encravada da unha. Apesar da infiltração local com o anestésico local lidocaína, no entanto, a paciente queixou-se de muita dor durante o procedimento. Porque isto ocorreu (explique farmacocineticamente)?

6 - A lidocaína é empregada para prevenir arritmias cardíacas durante a fase aguda do infarto do miocárdio. Conhecendo os seus parâmetros farmacocinéticos, explique a ocorrência de intoxicação (que se manifesta como sonolência, seguida de agitação), quando do emprego de esquema convencional em um paciente cujo infarto agudo do miocárdio determinou insuficiência cardíaca congestiva. As funções hepática e renal do paciente estavam preservadas.

7 - O fenobarbital, um anticonvulsivante, é um ácido fraco de pKa de 7,3. Conhecendo os seus parâmetros farmacocinéticos, justifique o emprego de bicarbonato de Sódio nos casos de intoxicação grave por esse fármaco.

8 – Paciente masculino, 16 anos, internado com diagnóstico de choque bacteriano, tendo-se solicitado: coleta de sangue para hemocultura, gasometria arterial, bioquímica de sangue. Tomaram-se as medidas terapêuticas gerais e prescreveram-se penicilina G cristalina, na dose de 5 milhões de unidades EV de 2/2 horas e gentamicina na dose de 80mg de 8/8 horas, por via I.M. Doze horas após o início do tratamento passou a apresentar sinais evidentes de irritação meníngea (rigidez de nuca) que, juntamente com uma punção lombar francamente purulenta, estabeleceram o diagnóstico de meningite, provavelmente por meningococo (bacterioscopia). Neste momento, o paciente começou a apresentar abalos musculares que, rapidamente, evoluíram para franca convulsão mioclônica. Que fatores podem ter favorecido a convulsão?

9. A loperamida, droga que pode ser empregada no tratamento de diarreias, tem boa lipossolubilidade. No entanto, apesar de ser um opióide (podendo, portanto, produzir efeitos semelhantes aos da morfina como depressão ventilatória em concentrações tóxicas)), não produz efeitos centrais significativos em condições normais. Como explicar?

10. Paciente utilizava diariamente 1 comprimido de medicamento contendo digoxina 0,25 mg/comprimido. A conselho do balconista da farmácia, trocou o medicamento por outro “mais barato” que continha a mesma quantidade da droga. Após a troca passou a queixar-se de náuseas e visão “amarelada” depois da ingestão diária do medicamento. Considerando que ambas as apresentações comerciais de digoxina possuem a mesma biodisponibilidade (F=0.7), como explicar o quadro apresentada pelo paciente.

11. Considerando que o volume de distribuição da digoxina é de 6,9 L/Kg, sua biodisponibilidade oral (F) de 0,7 e a janela terapêutica de 0,8-1,2 ng/ml, qual seria a dose de ataque (em mg) em um sujeito pesando 70 kg?

12. FSG, 42 anos, Professor Universitário, sofreu fratura cominutiva do úmero ao praticar esportes aquáticos em Capão da Canoa, RS. Foi levada à clínica privada aonde julgou-se ser necessário a redução da fratura. Como sentia muita dor, o médico resolveu fazer o procedimento sob anestesia geral. Para isso injetou endovenosamente dose anestésica de tiopental. A redução foi realizada com sucesso e poucos minutos após o paciente retomou a consciência. Sabendo-se que a meia-vida do tiopental é de 12 horas, como explicar a curta duração do efeito neste caso?

Seminário 3- Farmacocinética II

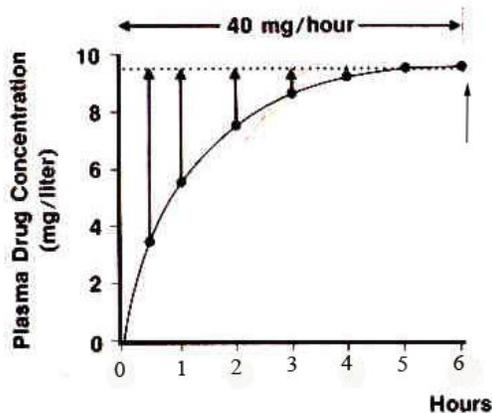
1- S.D.C., um adolescente de 16 anos de idade, tinha o diagnóstico de epilepsia do tipo "tônico-clônica generalizada", para a qual usava, cronicamente, fenobarbital. Como apresentasse muita sonolência, optou-se pela substituição desse anticonvulsivante, por fenitoína, na dose de 300mg diários. Na segunda semana desse esquema, o paciente apresentou uma crise convulsiva. A dosagem do nível plasmático da fenitoína foi de 5 microgramas/ml (nível terapêutico acima de 10 microgramas/ml). Qual o mecanismo farmacológico que determinou os níveis sub-terapêuticos nesse caso? A administração do dobro da dose de fenitoína (600 mg/dia) produziria níveis dentro da janela terapêutica? Porquê?

2. Paciente fazendo uso de metronidazole refere cefaleia, vermelhidão e tonturas, após ingerir bebida alcoólica em uma festa. Qual mecanismo farmacocinético poderia explicar o aparecimento deste quadro?

3 – Paciente feminina, 85 anos, previamente hígida, foi levada à consulta com quadro de sonolência excessiva ao longo do dia que teria iniciado há alguns dias. Na história os familiares referiram que havia feito uma consulta de rotina com neurologista há cerca de um mês por problemas de “memória” (sic) e que o médico lhe receitou o uso diário de diazepam 10 mg/dia à noite. Desde então vem utilizando a medicação. Considerando que as funções hepática e renal estavam preservadas, o que, do ponto de vista farmacocinético, pode ter determinado o quadro clínico atual do paciente.

4- A tranilcipromina é um inibidor irreversível da enzima monoamino-oxidase empregada, como fármaco de 3ª. Escolha, no tratamento da depressão. Sabendo-se que sua meia-vida plasmática é de apenas .2 h, como explicar que seu efeito possa perdurar por até uma semana?

4 - A figura abaixo mostra a concentração plasmática de uma droga X ao longo do tempo após sua administração endovenosa contínua iniciada no tempo zero. Baseado nisso, qual seria sua meia-vida plasmática? Caso as concentrações plasmáticas estivessem abaixo da janela terapêutica e fosse decidido um aumento da dose infundida, quanto tempo depois deste aumento os níveis plasmáticos deveriam ser avaliados novamente? Se fosse interrompida a infusão, quanto tempo levaria para a droga ser eliminada de forma quase completa?



5. O carbonato de lítio é empregado no tratamento de transtorno afetivo bipolar. Sua janela terapêutica é de 0,6 a 1,2 mmol/L e sua meia-vida plasmática de aproximadamente 24 h. Baseado nisso, ele poderia ser empregado em administração única diária? Caso o paciente se queixe de tremores e náuseas/vômitos após a ingestão da(s) dose(s) diárias de lítio, que atitude o médico poderia tomar?

6- Considerando que a teofilina tem biodisponibilidade oral próxima a 1,0 e é administrada a cada 6 horas, (clearance ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)=0,65; excreção renal=18%; Vd: 0,5 L/Kg, concentração eficaz ($\mu\text{g}/\text{mL}$)=10), janela terapêutica: 5-15 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

- Quanto tempo seria necessário, neste esquema, para que fosse alcançada a concentração plasmática de equilíbrio?
- Quantos miligramas devem ser administrados a cada dose para manter a concentração plasmática de equilíbrio no nível eficaz, num paciente de 70 kg
- Qual seria a dose de ataque, caso necessária?
- Nesse esquema terapêutico, qual seria a variação entre a concentração máxima e mínima atingida?
- A droga poderia ser empregada no esquema do dobro da dose calculada acima a cada 12 h? Porque?

7. Qual deveria ser a redução de dose de uma droga cuja fração não-modificada (não-metabolizada) eliminada pelo rim é de 50 % em um paciente cujo “clearance” da creatinina é de 20% dos valores normais?

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Seminário 10. Farmacologia clínica de drogas empregadas em psicoses

M. B., masculino, 19 anos, estudante. Paciente trazido por familiares ao Hospital psiquiátrico por estar agitado precisando, inclusive, ser contido na internação. Na história soube-se que sempre havia sido um rapaz muito quieto e sem amigos. Há cerca de 1 mês vinha referindo ouvir "vozes" e sentido que alguém o perseguiu e controlava seu comportamento. Além disso, sentia que seus pensamentos estavam "deixando" sua mente. Sua linguagem vinha piorando progressivamente e, nos últimos dias, ficou incompreensível. Passou a apresentar reações emocionais estranhas, chorando ou rindo sem relação com os eventos ambientais. O paciente tinha um tio que faleceu no "hospital" com quadro semelhante. No dia da baixa começou a apresentar intensa agitação.

Frente a isso foi estabelecido o diagnóstico de esquizofrenia e o paciente passou a receber haloperidol 5 mg/dia v.o.

1. É justificado, farmacodinamicamente (isto é, baseado nos seus efeitos farmacológicos e mecanismos de ação), o uso do haloperidol neste paciente? Porquê?
2. Justifique farmacocineticamente o esquema de administração.
3. Quais os potenciais efeitos adversos agudos e crônicos que podem aparecer com esta droga e quais os mecanismos farmacológicos responsáveis por estes?
4. Compare a clorpromazina com o haloperidol em relação à eficácia e aos efeitos adversos, explicando farmacologicamente as diferenças.
5. A clozapina poderia ser utilizada nessa situação? E outro antipsicótico atípico? Justifique.

Seminário 12. Farmacologia clínica de drogas antiparkinsonianas

Caso no. 1

M.S., 62 anos, masculino, branco, casado, aposentado. O paciente procurou atendimento devido à dificuldade progressiva de realizar tarefas manuais, tais como abotoar a roupa, pentear o cabelo e outras. Também se queixou de dificuldades para deambular. Não havia outros dados relevantes.

No exame físico os sinais vitais eram normais. O paciente falava lentamente e a face demonstrava rigidez de expressão. O exame do aparelho locomotor evidenciou tremor de extremidades em repouso, que cessava ao fazer um movimento ativo, com o movimento de "enrolar pílulas" com o primeiro e segundo dedos das mãos. Frente a esse quadro foi estabelecido o diagnóstico de doença de Parkinson, para a qual se decidiu instituir tratamento com L-Dopa.

1. Qual a justificativa para a indicação deste fármaco nesta doença?
2. Quais seus potenciais efeitos adversos e que recomendações devem ser feitas ao paciente durante o emprego?
3. Como se poderia diminuir a dose diária de L-Dopa e seus riscos consequentes?
4. Aponte os fármacos alternativos à L-dopa para tratamento deste paciente, citando seus mecanismos de ação e principais efeitos adversos

Seminário 13. Farmacologia clínica de drogas empregadas em transtornos afetivos

Caso no. 1

A. R., masculino, 38 anos, casado, motorista de caminhão procedente de Ribeirão Preto. Paciente atendido no ambulatório de Psiquiatria acompanhado de familiar que referiu que o mesmo vinha apresentando um desânimo progressivo há 3 meses. Na conversa com o paciente ele queixou-se de perda de interesse pelas atividades habituais, sentimentos de culpa e desesperança acompanhados de ideias de desvalia. O quadro piorava pelo período das manhãs e frequentemente acordava de madrugada, não conseguindo mais dormir. Neste período emagreceu 5 kg, o que atribui a falta de apetite que vem sentindo. Os familiares contaram que já apresentou quadro semelhante há 6 anos, que só melhorou depois que o paciente passou a tomar um "remédio" (sic) receitado por um psiquiatra. Na história familiar descobriu-se que um irmão havia se suicidado há 10 anos. A revisão dos sistemas não evidenciou outras alterações além de dificuldade miccional a qual foi descrita por um médico como decorrente de problema na próstata. O exame físico foi normal exceto por sinais de retardo psicomotor. Frente ao quadro foi estabelecido o diagnóstico de depressão maior melancólica, e iniciado tratamento com fluoxetina e psicoterapia.

1. Em relação à eficácia clínica, está justificada farmacodinamicamente a indicação de fluoxetina neste caso? Qual seu provável mecanismos de ação?
2. Qual orientação essencial o médico deve dar à paciente em relação à melhora do seu quadro depressivo após o início do tratamento farmacológico prescrito?
3. Como a fluoxetina se compara à imipramina em termos de mecanismo de ação, eficácia e incidência de efeitos adversos?
4. Caso o paciente não respondesse à fluoxetina e o médico decidisse utilizar a imipramina, para quais efeitos adversos desta droga o médico deve estar particularmente atento **neste caso**? Explique o mecanismo farmacológico destes efeitos.
5. A fenelzina poderia ser utilizada nesta situação? Justifique.
6. Caso o paciente não respondesse aos antidepressivos prescritos, quais seriam as opções farmacológicas?
7. Em quais outros transtornos estaria indicado o uso de drogas antidepressivas?

Caso no. 2

R.A., 33 anos, masculino, branco, casado, empresário. O paciente veio à consulta com sua esposa. Ela relatou que o marido, desde há 2 semanas, estava mais eufórico, agitado e loquaz. Passara a dormir apenas 3 horas por noite. A véspera de consulta, comprara um apartamento novo, gasto esse superior às suas posses. Na história pregressa, havia episódios semelhantes, intercalados com fases de profunda depressão, numa das quais tentara o suicídio. O paciente fazia uso de lítio, mas abandonara o tratamento no mês anterior. Não foram constatadas anormalidades ao exame clínico. A impressão diagnóstica foi de distúrbio afetivo bipolar, em fase maníaca. A conduta constou de hospitalização, sedativo, e administração de carbonato de lítio.

1. Justifique, farmacodinamicamente, a indicação de lítio.
2. Quais são seus principais efeitos adversos e quais potenciais fármacos alternativos?

Seminário 14. Farmacologia clínica de drogas empregadas como hipnóticos e no tratamento da ansiedade

Caso no. 1

M. B., feminino, 38 anos, dona de casa. Paciente procurou atendimento em ambulatório de clínica médica com queixas múltiplas. Durante a anamnese terminou por revelar que seu principal problema era o "nervosismo" que, segundo ela, estava interferindo na sua vida diária. Disse que sempre fora um pouco "nervosa" mas que, ultimamente, havia piorado devido a problemas de relacionamento com o marido. Frente a isso o médico procurou discutir os problemas da paciente e, ao fim da consulta, prescreveu diazepam, 5 mg duas vezes por dia, via oral, marcando nova consulta para depois de duas semanas.

1. Foi correta a indicação do diazepam? Justifique farmacodinamicamente.
2. Foi correto o esquema de administração proposto? Justifique farmacologicamente.
3. Que recomendações deveriam ter sido feitas à paciente em relação aos efeitos adversos do diazepam?
4. Compare a buspirona e a paroxetina ao benzodiazepínico prescrito em termos de mecanismo de ação e relação risco/benefício.

Caso no. 2

M.B., 21 anos, feminino, estudante. Paciente levada ao Pronto Socorro com história de "desmaio" após discussão com o pai. Ao exame estava aparentemente inconsciente, mas sem outras alterações ao exame físico e com tremores nas pálpebras. Chamada pelo médico, voltou a si bastante agitada. Recebeu, então uma injeção intramuscular de 10 mg de diazepam e foi encaminhada para alta hospitalar com a prescrição de um "antidistônico" a base de diazepam, ergotamina (um alcaloide de Ergot) e propantelina (um antimuscarínico).

1. O diazepam foi administrado corretamente? Porque?
2. A prescrição que a paciente recebeu na alta é farmacologicamente correta? Porque?

Caso no. 3

R.S., 51 anos, masculino, branco, casado, aposentado. O paciente consulta por apresentar dificuldade em conciliar o sono desde há 2 meses, quando se separou da esposa. Sente-se nervoso e irritado. No passado, apresentou episódios de insônia, quando fazia uso de secobarbital.

Ao exame físico, não foram evidenciadas anormalidades. A impressão diagnóstica foi de ansiedade patológica, relacionada a um estresse desencadeante. A conduta constou do estabelecimento de boa relação médico-paciente, quando puderam ser abordados os determinantes da situação descrita, e da prescrição de um benzodiazepínico a noite, com reavaliação do paciente em 2 semanas

- 1) Descreva os efeitos dos benzodiazepínicos sobre o sono.
- 2) O potencial de sucesso em tentativa de suicídio é o mesmo com benzodiazepínicos e barbitúricos? Porque?
- 3) Compare as vantagens e desvantagens de um benzodiazepínico de longa ação em relação a um de curta ação no tratamento da insônia.
- 4) O zolpidem poderia ser empregado neste caso? Justifique farmacodinamicamente.

Seminário 15. Farmacologia clínica dos anticonvulsivantes

Caso no. 1

R.A., 23 anos, masculino, branco, solteiro, estudante, procedente de Porto Alegre. O paciente foi trazido inconsciente ao serviço de emergência, com a informação que tivera três crises seguidas de convulsões em intervalos livre de consciência. Um familiar referiu que o paciente era epilético, mas tinha abandonado o tratamento. Durante o exame, o paciente fez nova crise convulsiva, que foi do tipo tônico-clônica generalizada. Caracterizado o estado de mal epilético, decidiu-se tratá-lo imediatamente, escolhendo-se diazepam 10 mg administrado endovenosamente.

1. Está justificado, do ponto de vista farmacológico, o uso do diazepam nesta situação?
2. Quais os potenciais riscos dessa administração e quais os cuidados necessários?

Após duas injeções do fármaco (20mg), as convulsões cessaram e o paciente retomou a consciência progressivamente. Pode-se, então, colher a história clínica mais detalhada. O paciente era epilético desde os primeiros anos de idade, com diagnóstico de crises tônicas generalizadas de início súbito (epilepsia tipo grande-mal) e tinha sido mantido controlado com medicamentos durante praticamente toda a sua vida. Seis meses antes, iniciara a retirada progressiva dos fármacos, senão que há um mês não usava nenhum medicamento. O restante da história pessoal e familiar não apresentava outras informações relevantes. O exame físico era normal. O paciente foi internado para observação e foi iniciado o tratamento com fenitoína (difetil-hidantoína).

- 4 - Justifique farmacodinamicamente o uso de fenitoína.
- 5- Quais os problemas farmacocinéticos que podem surgir em relação ao uso da fenitoína?
- 6- Quais os principais riscos do uso da fenitoína?
- 7- Caso as crises persistissem com a fenitoína, quais seriam os grupos de fármacos alternativos? Descreva seus mecanismos de ação.

Caso no.2

T.C.J., 6 anos, masculino, branco, solteiro. O paciente foi trazido á consulta por sua mãe, com a informação de que tinha frequentes crises caracterizadas por súbito olhar vago, cessação da atividade motora e relaxamento muscular, as quais se seguiam, as vezes, abalos musculares focais, na face e nos membros. Os demais dados da história eram irrelevantes. O exame físico não evidenciava anormalidades. Frente ao diagnóstico clínico de crises generalizadas de ausência, foi solicitado um eletroencefalograma, que demonstrou complexos onda e ponta na frequência de três por segundo, característica deste tipo de crise. Decidiu-se utilizar etosuccimida para a prevenção das crises.

1. Justifique farmacodinamicamente o uso de etosuccimida neste paciente.
2. Quais os riscos do seu emprego?
3. Cite dois fármacos alternativos à etosuccimida neste paciente, descrevendo seus mecanismos de ação e principais efeitos adversos.