

Farmacologia do SNA Simpático (Agonistas Adrenérgicos) Simpatomiméticos

Soraia K P Costa

scoستا@icb.usp.br - Sala 326 – ICB-I/USP

Objetivos da aula

1. Introdução
 - Definição
 - Resposta à ativação do SNA Simpático (luta e fuga)
2. Revisão:
 - Anatomia e neurotransmissão química do SNA Simpático,
 - Sinapse Adrenérgica e Metabolismo;
 - Receptores adrenérgicos,
4. Agonistas adrenérgicos e classes terapêuticas
 - Relação Estrutura-Atividade Simpatomiméticos
5. Locais de ação/Simpatomiméticos (alfa e beta)
 - Ação direta
 - Ação indireta
 - Ação Mista
6. Usos clínicos e efeitos adversos

Respostas à ativação do Simpático

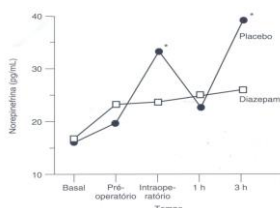
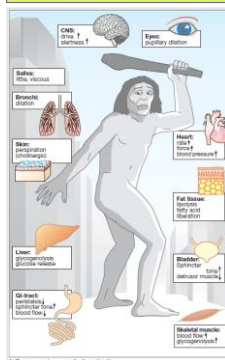
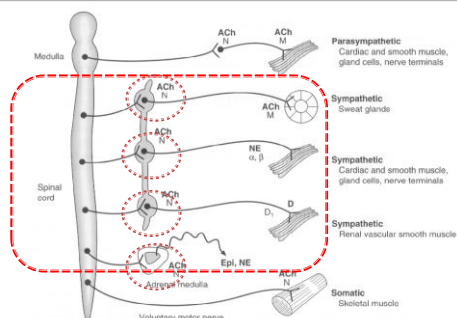


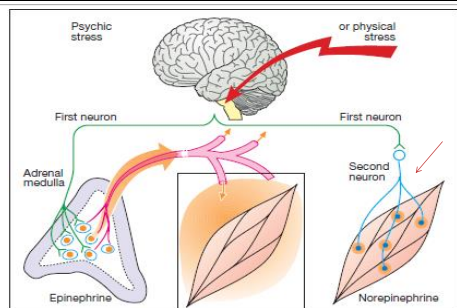
FIGURA 5-3 Resposta do sistema nervoso simpático ao estresse causado por cirurgia oral, indicada pela concentração circulante de norepinefrina. A norepinefrina plasmática foi medida uma semana antes da realização da cirurgia (basal) e no dia da cirurgia, nos tempos indicados. Os pacientes foram selecionados ao acaso e receberam uma injeção intravenosa de placebo ou de diazepam (0,5 mg/kg), seguida da aplicação de injeções orais de lidocaína a 2% contendo epinefrina 1:100.000, antes da remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. Os pacientes tratados com placebo apresentaram aumento significativo (asteriscos) dos níveis de norepinefrina no período intra-operatório e três horas após a cirurgia, enquanto os pacientes tratados com diazepam não apresentaram alterações. (Adaptado de Hargreaves KM, Dwyer RA, Mueller GP et al: Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma β -endorphin levels during surgery. Clin Pharmacol Ther 40:163-171, 1986.)

Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology, 2000

Revisão - Anatomia do SN Simpático

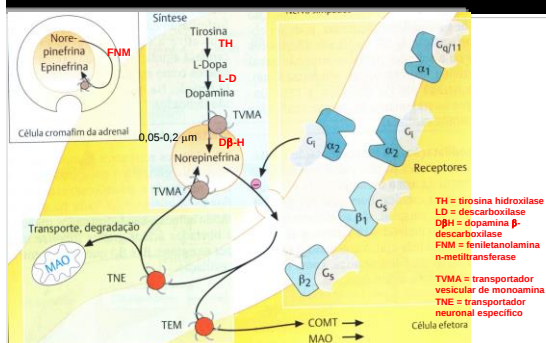


Neurotransmissores do Simpático

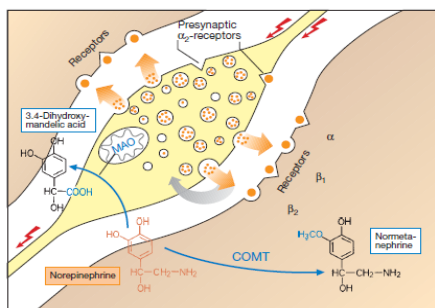


A. Epinephrine as hormone, norepinephrine as transmitter. (from: Katzung, Color Atlas of Pharmacology, 2000)

Síntese e Sinapse Adrenérgica



Metabolismo



B. Second neuron of sympathetic system, varicosity, norepinephrine release

Objetivos da aula

1. Histórico - Resposta à ativação do SNA Simpático (luta e fuga)
2. Revisão:
 - Anatomia e neurotransmissão química do SNA Simpático
 - Sinapse Adrenérgica
 - Metabolismo
3. Receptores adrenérgicos, mecanismos e principais ações das catecolaminas
4. Relação Estrutura-Atividade Simpatomiméticos
5. Classes Terapêuticas e Locais de ação/Simpatomiméticos (a e b)
 - Ação direta
 - Ação indireta
 - Ação Mista
6. Usos clínicos e efeitos adversos

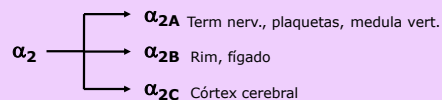
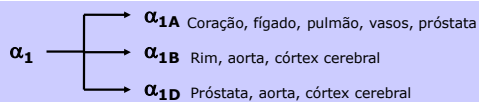
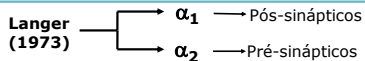
Sub-tipos de receptores e mecanismos

Principais ações Adrenérgicas

Relações Estrutura-Atividade Adrenérgica

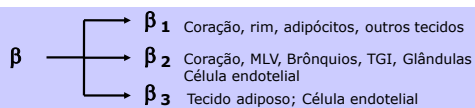
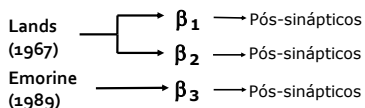
Receptores Adrenérgicos (subtipos)

Classificação anatômica → farmacológica → molecular

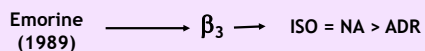
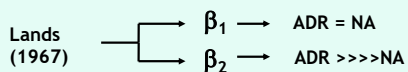
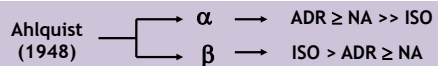


Receptores Adrenérgicos

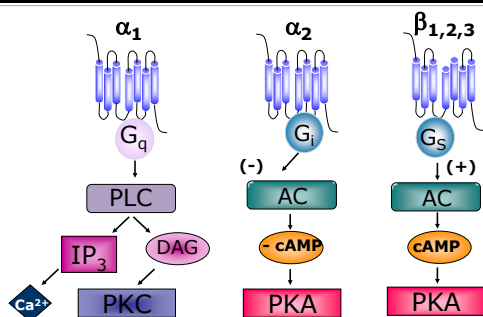
Classificação anatômica → farmacológica → molecular



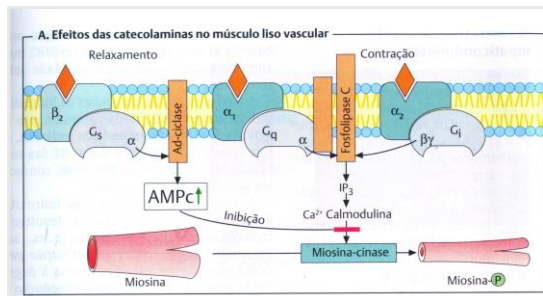
Afinidade catecolaminas vs. Receptores Adrenérgicos



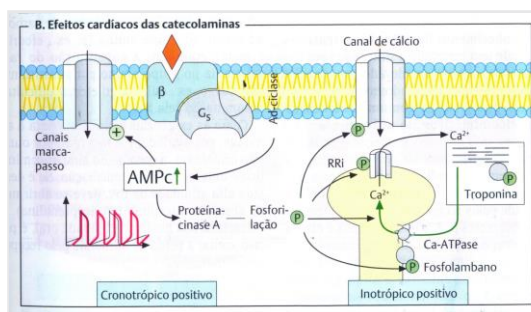
Vias de sinalização



Principais ações Moleculares MÚSCULO LISO VASCULAR



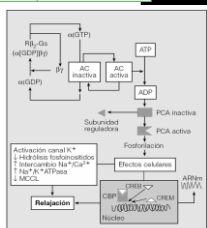
Principais ações Moleculares CORAÇÃO



Principais ações Moleculares

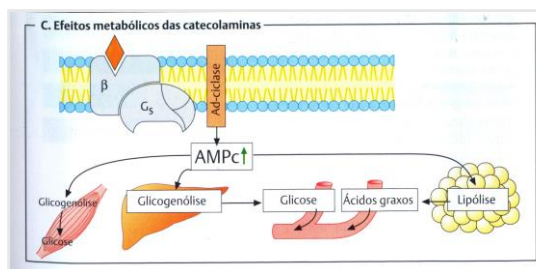
VIAS AÉREAS (PULMÃO)

Local	Efeito do SN Simpático	Tipo de receptor adrenérgico
Músculo liso brônquico e traqueal	Relaxamento	β_2
Glândulas brônquicas	< secreção > secreção	α_1 β_2



Principais ações Moleculares

EFEITOS METABÓLICOS



Principais Ações Moleculares

Tocólise - ÚTERO

Local	Efeito do SN Simpático	Tipo de receptor adrenérgico	Efeito do SN Parassimpático	Tipo de receptor colinérgico
Gestante	Contração	α_1	...	-
	Relaxamento	β_2	...	-
Não-gestante	Relaxamento	β_2	...	-



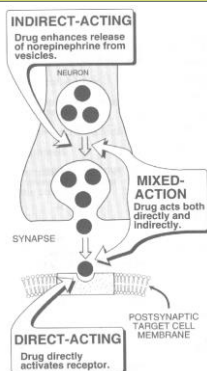
Ex.: Fenoterol



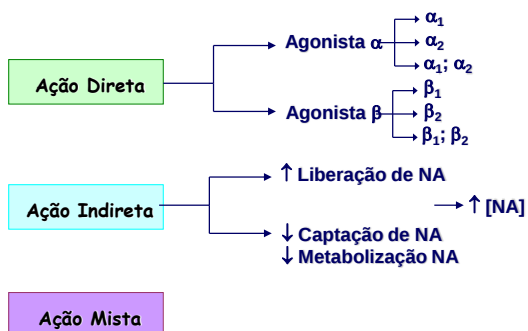
Objetivos da aula

1. Histórico - Resposta à ativação do SNA Simpático (luta e fuga)
2. Revisão:
 - Anatomia e neurotransmissão química do SNA Simpático
 - Sinapse Adrenérgica
 - Metabolismo
3. Receptores adrenérgicos, mecanismos e principais ações das catecolaminas
4. Relação Estrutura-Atividade Simpaticomiméticos
5. Classes Terapêuticas e Locais de ação/Simpaticomiméticos (α e β)
 - Ação direta
 - Ação indireta
 - Ação Mista
6. Usos clínicos e efeitos adversos

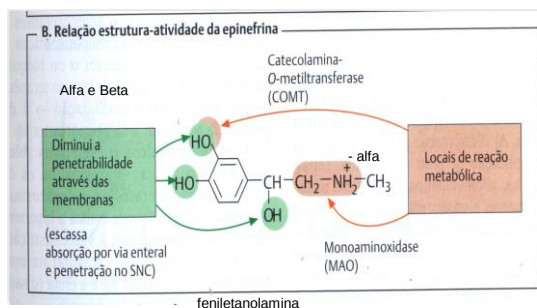
Classes representativas de agonistas α e β



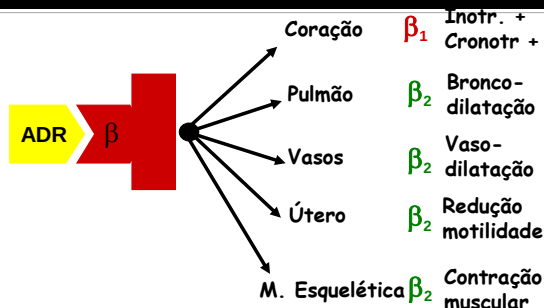
Classificação



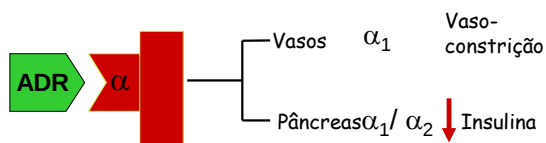
Relação estrutura-atividade simpatomiméticos



Epinefrina*

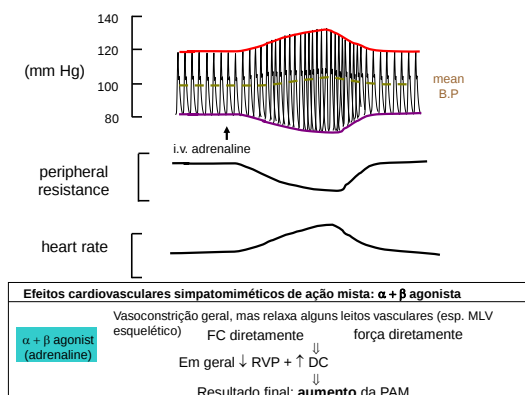


Epinefrina

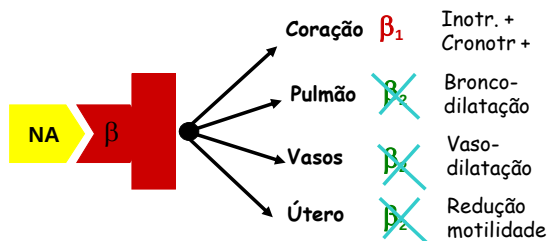


Uso terapêutico: Asma (Tratamento de Emergência) Choque Anafilático (antag fisiológico Hist / leucotr), Parada Cardíaca

Efeitos adversos: Taquicardia, tremor fino das mãos, palidez, ↑ PA, hiperglicemia e ansiedade

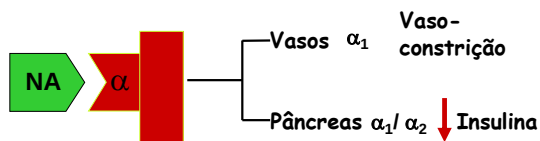


Norepinefrina*



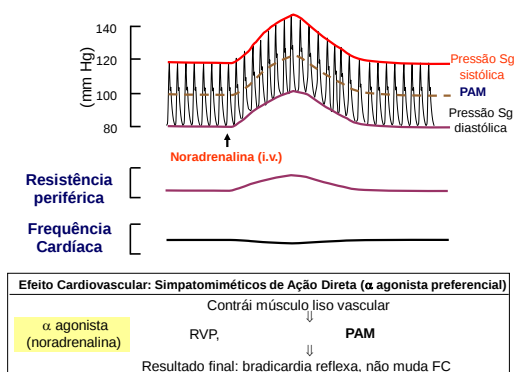
*Sem atividade via oral, degradação pela MAO e COMT

Noradrenalina

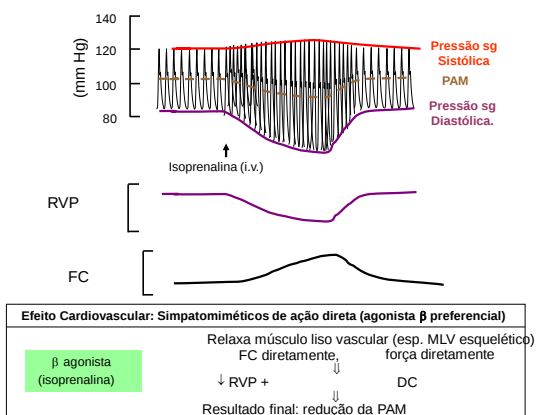
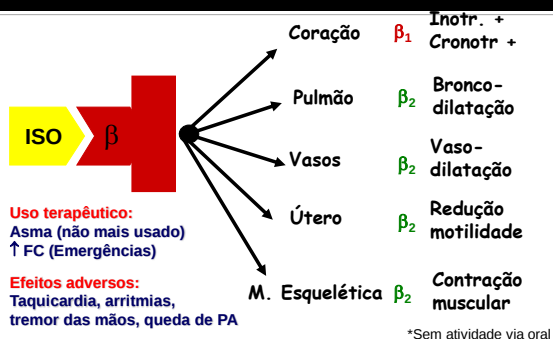


Uso terapêutico: limitado na clínica (choque; i.v.)

Efeitos adversos: Necrose no local da injeção, taquicardia, palidez, $\uparrow$ PA, hiperglicemia e ansiedade



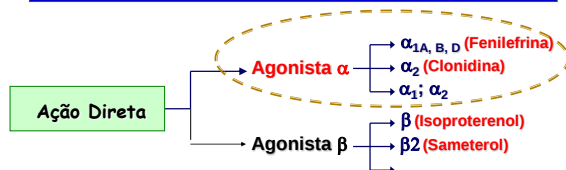
Isoproterenol* (agonista β não seletivo)



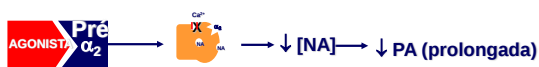
Simpaticomiméticos Ação DIRETA

Podem ser usados:

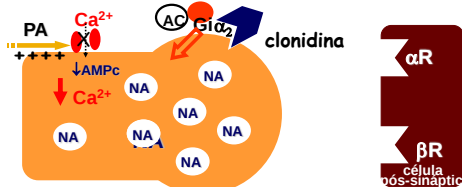
- ❖ **Sistemicamente** (ex.: estados hipotensivos)
- ❖ **Topicamente** (ex.: congestão nasal, vasoconstritor local + anestésico)



Agonistas α₂ (Clonidina, Guanabenz)



Sinapses Centrais e periféricas



Agonistas α₂

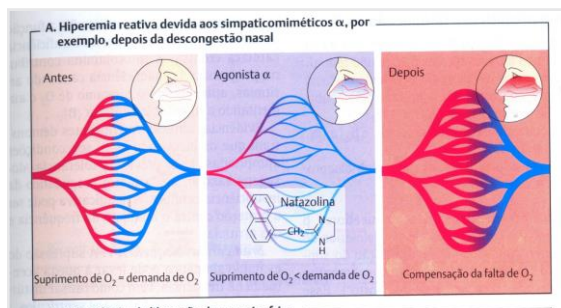
Clonidina, Guanabenz



Uso terapêutico: Hipertensão, enxaqueca, desintoxicação narcóticos

Efeitos adversos: sedação, cansaço, secura na boca, hipotensão ortostática, disfunção sexual, dermatite contato.
"HIPERTENSÃO DE REBOTE"

Hiperemia Reativa Agonistas α_1



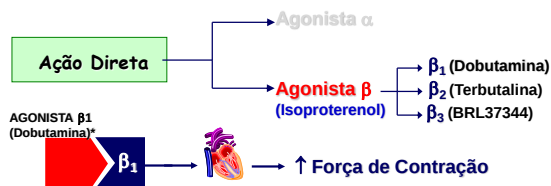
Agonistas α_1 Fenilefrina, Metoxamina



Efeitos adversos: Bradicardia reflexa, ↓ Oxigenação da mucosa nasal (necrose tecidual e perda do olfato)

Usos terapêuticos: Estados Hipotensivos (Metoxamina) Descongestionante nasal ou conjuntival, Midriático (ex.: Fenilefrina)

Agonistas β

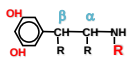


Uso terapêutico: ↑ Força de contração (inotr +) e DC (bradicardia, Parada ou ICC) - tratamento agudo

Efeitos adversos: ↑ [] → Arritmias, fibrilação atrial, aumento de PA (ação em α_1)

* Efeito não seletivo (10X mais potente em rec beta)

Agonistas β_2



- ✓ Drogas + seletivas
- ✓ > disponibilidade via oral
- ✓ < velocidade metabolização

Salbutamol
Metaproterenol*
Fenoterol
Albuterol*
Formoterol***
Salmeterol***
Bitolterol+

Inalação:

Efeitos rápidos (em min)

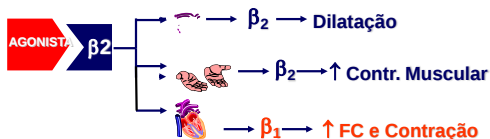
- > seletividade no tecido pulmonar
- < tendência a regulação (-) dos β receptores

Via oral: > Demora para iniciar efeito

Pró-droga clivada por: esterases pulmonares+, Ação rápida e Tempo $\frac{1}{2}$ vida 2-3h+
 Longa duração** e longa duração mas início de efeito demorado***

Agonistas β_2

Ex.: Salbutamol, Terbutalina

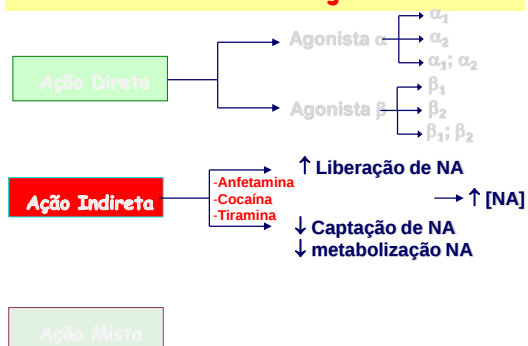


Efeitos adversos: Taquicardia (β_1), tremor fino das mãos, tolerância (uso crônico sistêmico), Arritmia, ↑ glicose plasma (diabéticos), ↓ K^+ plasma (digitálicos)

✓ **Dessensibilização Rec β** (tolerância, taquifilaxia)

- ✦ Modificação covalente (fosforilação)
- ✦ Internalização

Classificação



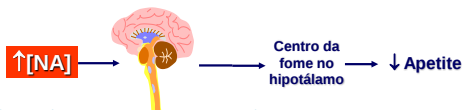
↑ Liberação de NA

Anfetamina

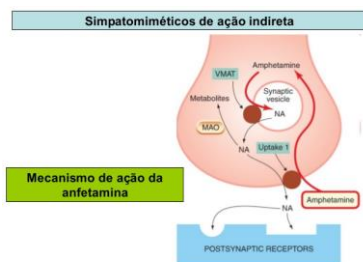
Desenvolvida como substituta para a efedrina

- ✓ Estimulante potente do SNC
- ✓ Efeitos simpaticomiméticos na maioria dos órgãos
- ✓ Capacidade de desenvolver dependência e tolerância

Mecanismo de ação: Liberação de NA do terminal nervoso pré-sináptico, mas não atua em rec pós-sináptico. A ação periférica é mediada pelo bloqueio da captação de NA.



(Ação direta em receptores α e β)



↑ Liberação de NA

Anfetamina

Usos terapêuticos*

- Aumento da performance física
- Narcolepsia
- Coadjuvante no tratamento da D. Parkinson
- Crianças hiperativas
- Perda do apetite (efeito anorexígeno)

Superdosagem

- Fadiga mental
- Perturbações do pensamento (psicose maníaca)
- Alucinações
- Estereotipia

*Tolerância à supressão do apetite se desenvolve rapidamente

Drogas relacionadas à Anfetamina

✓ Metanfetamina

Efeitos centrais mais potentes
Ações periféricas menores

✓ Anfepiramon (anorexígeno)

Dualid (Lab Asta Medica)
Inibex (Medley)

✓ Metilfenidato (estimulante do SNC)

Ritalina (Novartis)

Metilenedióximetanfetamina (MDMA, "Êxtase")

COCAÍNA - ↓ Captação NA

Bloqueia a ATPase ativada por Na/K+ (necessária para a Uptake 1 da NA neuronal). Sítio de ação de várias drogas de uso clínico e também de abuso.

Ex.: Cocaína → [> NA] na fenda

“Aumentam a transmissão simpática”

TIRAMINA ↑ Liberação de NA

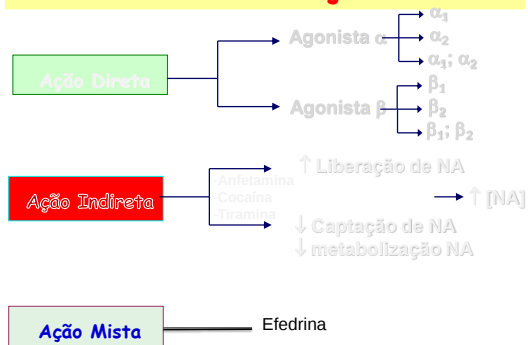
Tiramina (subproduto da tirosina)

Presente em Vários Alimentos

vinhos, cerveja, queijos fortes/envelhecidos (cheddar, camembert), fígado em conserva (galinha), uvas, banana, chocolate



Classificação



↑ Liberação de NA

Efedrina (*Ephedra equisedina*)

1ª droga simpatomimética ativa por V.O.

- ✓ Elevada biodisponibilidade
- ✓ Ação prolongada
- ✓ Efeito estimulante central

Mecanismo de ação

Ação direta em receptores α_1 , β_1 e β_2
Liberação de NA do terminal nervoso

Usos: Hipotensão (anestesia espinal)
Descongestionante nasal



Efeitos Adversos

Hipertensão, arritmias cardíacas, insônia

OUTRAS CLASSES - Antidepressivos

Tricíclicos (TCA)

Imipramina desipramina

Amitriptilina protriptilina clomipramina

inibidores não seletivos da captação de monoaminas

Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

fenelzina

Tranilcipromina

Clorgilina

moclobemida

Non Seletivos

Seletivos MAO-A

ATENÇÃO

- Evitar consumo alimentos ricos
tiramina:
- Drogas adrenérgicas (xarope,
descongestionante nasal 2
semanas após descontinuação
IMAO)

inibidores da degradação de monoaminas

↑ Liberação de NA

