

### 1. Calendário

Semana	Aula	Dia	Horário	Tema	Professor	Turma	Local
1	1	27/02	8:00-10:00	Introdução à farmacologia	Luciana	Inteira	ICB
	2	(qui)	10:00-12:00	Vias de administração	Luciana		
	3	28/02	8:00-10:00	ADME	Luciana	Inteira	ICB
	4	(sex)	10:00-12:00	ADME	Luciana		
2	5	02/03	8:00-10:00	ADME	Luciana	Inteira	ICB
	6	(seg)	10:00-12:00	ADME	Luciana		
	7	06/03	8:00-10:00	Mecanismo de ação dos fármacos: aspectos moleculares	Carolina	Inteira	ICB
	8	(sex)	10:00-12:00	Relação entre concentração e resposta do fármaco	Carolina		
3	9	09/03	8:00-10:00	Exercícios	Luciana e Carolina	B+D	ICB
	10	(seg)	10:00-12:00	Exercícios			
	9	13/03	8:00-10:00	Exercícios	Luciana e Carolina	A+C	ICB
	10	(sex)	10:00-12:00	Exercícios			
4	11	16/03	10:00-12:00	Adrenérgicos e antiadrenérgicos	Eliana	Inteira	FMVZ
	12	17/03	10:00-12:00	Colinérgicos e anticolinérgicos	Eliana		
	13	19/03	10:00-12:00	Bloqueadores da junção neuromuscular	Eliana	Inteira	FMVZ
	14	20/03	10:00-12:00	Anestésicos locais	Ricardo		
5	15	23/03	8:00-10:00	Simulação e exercícios	Eliana	B+D	ICB
	16	(seg)	10:00-12:00	Simulação e exercícios	Eliana		
	15	27/03	8:00-10:00	Simulação e exercícios	Eliana	A+C	ICB
	16	(sex)	10:00-12:00	Simulação e exercícios	Eliana		
6	17	30/03	10:00-12:00	1ª avaliação	Eliana	Inteira	FMVZ
	18	31/03	10:00-12:00	1ª avaliação	Eliana		
	19	02/04	10:00-12:00	Diuréticos	Eliana	Inteira	FMVZ
	20	03/04	10:00-12:00	Glicosídeos cardíacos	Eliana		
7	Semana Santa						
8	21	13/04	8:00-10:00	Inibidores do sistema renina-angiotensina e vasodilatadores	Eliana	B+D	ICB
	22	(seg)	10:00-12:00	Simulação e exercícios	Eliana		
	21	17/04	8:00-10:00	Inibidores do sistema renina-angiotensina e vasodilatadores	Eliana	A+C	ICB
	22	(sex)	10:00-12:00	Simulação e exercícios	Eliana		
9		20/04	Feriado				
		21/04	Feriado				
	23	23/04	10:00-12:00	Introdução à farmacologia do SNC	Cristóforo	Inteira	FMVZ
	24	24/04	10:00-12:00	Hipoanalgésicos	Cristóforo		
10	25	27/04	10:00-12:00	Hipnóticos	Cristóforo	Inteira	FMVZ
	26	28/04	10:00-12:00	Anticonvulsivantes	Cristóforo		
	27	30/04	10:00-12:00	Psicofarmacologia	Cristóforo	Inteira	FMVZ
		01/05	Feriado				

11	28	04/05	8:00-10:00	Exercícios	Cristóforo	B+D	FMVZ
	29	(seg)	10:00-12:00	Exercícios	Cristóforo		
	28	08/05	8:00-10:00	Exercícios	Cristóforo	A+C	FMVZ
	29	(sex)	10:00-12:00	Exercícios	Cristóforo		
12	30	11/05	10:00-12:00	2ª Avaliação	Eliana	Inteira	FMVZ
	31	12/05	10:00-12:00	2ª Avaliação	Eliana	Inteira	FMVZ
	32	14/05	10:00-12:00	Histamina e anti-histamínicos/ Cinas	Wothan	Inteira	FMVZ
	33	15/05	10:00-12:00	Derivados do ácido araquidônico/ Fator ativador de plaquetas/ Citocinas	Wothan	Inteira	FMVZ
13		18/05		Livre			
		22/05		Livre			
14	34	25/05	10:00-12:00	Anti-inflamatórios não-esteroidais	Eliana	Inteira	FMVZ
	35	26/05	10:00-12:00	Anti-inflamatórios esteroidais	Eliana	Inteira	FMVZ
	36	28/05	10:00-12:00	Exercícios	Wothan e Eliana	Inteira	FMVZ
	37	29/05	10:00-12:00	Antifungicos	Luciana	Inteira	FMVZ
15	38	01/06	8:00-10:00	Estudo dirigido		B+D	
	39	(seg)	10:00-12:00	Estudo dirigido			
	38	05/06	8:00-10:00	Estudo dirigido		A+C	
	39	(sex)	10:00-12:00	Estudo dirigido			
16	40	08/06	10:00-12:00	Antibacterianos	Luciana	Inteira	FMVZ
	41	09/06	10:00-12:00	Antibacterianos	Luciana	Inteira	FMVZ
		11/06		Feriado			
		12/06		Feriado			
17		15/06		Livre			
		19/06		Livre			
18	42	22/06	10:00-12:00	Antineoplasicos	Luciana	Inteira	FMVZ
	43	23/06	10:00-12:00	Exercícios	Luciana	Inteira	FMVZ
	44	25/06	10:00-12:00	3ª avaliação	Eliana e Wothan	Inteira	FMVZ
	45	26/06	10:00-12:00	3ª avaliação	Eliana e Wothan	Inteira	FMVZ
19		29/06		Livre			
		03/07		Livre			

## **2. Informações Gerais**

O programa da Disciplina de Farmacologia (BMF0217) consiste de aulas teóricas (T), práticas (P – vídeos e simulações computadorizadas) e exercícios (E). Durante as discussões em classe, os alunos terão a oportunidade de esclarecer dúvidas e discutir as questões do roteiro de estudo. O roteiro estará à disposição dos alunos, no início do semestre. A leitura da bibliografia e a participação efetiva durante as discussões em classe contribuem em muito para o bom desempenho dos alunos.

### **AVALIAÇÃO**

Estão programadas três avaliações (A1, A2 e A3).

A nota de cada avaliação é constituída pelas notas da prova, dos exercícios e dos relatórios.

#### **Exercícios e relatórios**

Os exercícios resolvidos em classe e os relatórios valerão 10% da nota.

#### **Provas**

As provas serão relativas aos assuntos discutidos em:

- aulas teóricas
- aulas práticas (vídeos e simulações computadorizadas)
- exercícios em classe.

Cada prova será realizada em duas etapas: individual e em grupo. A soma das notas das provas, individual e em grupo, valerá 90% da nota.

### **APROVAÇÃO**

Será aprovado o aluno que obtiver nota igual ou superior a 5,0 em todas as avaliações e frequência de pelo menos 70% de todas as atividades programadas.

O aluno que obtiver, em quaisquer das avaliações, nota inferior a 5,0 terá que fazer a prova substitutiva (PS) no segmento respectivo. A sua nota final no segmento será calculada da seguinte maneira:  $[(A \times 3) + (PS \times 7)] / 10$ . Ao estudante que faltar e justificar devidamente sua ausência (Atestado Médico de Instituição Pública de Saúde), em quaisquer das provas, a prova substitutiva será aplicada com peso 10. Cada aluno terá direito a fazer apenas **uma** PS.

O aluno que mesmo assim não atingir nota 5,0 terá a última chance com a prova de recuperação (toda matéria).

### **DOCENTES**

Carolina Demarchi Munhoz (e-mail: cdmunhoz@usp.br)

Cristóforo Scavone (e-mail: criscavone@usp.br)

Eliana Hiromi Akamine (e-mail: eliakamine@usp.br) (Responsável)

Luciana Biagini Lopes (e-mail: lublopes@usp.br) (Responsável)

Ricardo Martins Oliveira Filho (e-mail: rmofilho@usp.br)

Wothan Tavares de Lima (e-mail: wtavares@usp.br)

### **ALUNOS PAE**

Cristiane Araújo Pontes (e-mail: cristine.pontes@usp.br)

Gabriela Mojeiko (e-mail: gabimojeiko@hotmail.com)

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 12ª edição, Brunton LL et al., MacGraw-Hill, Rio de Janeiro, 2012.
- 2) Rang & Dale: Farmacologia, 7ª edição, Rang HP et al., Elsevier, Rio de Janeiro, 2011.
- 3) Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 6ª edição, Spinosa HS et al., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2017.
- 4) Farmacologia e Terapêutica em Veterinária, 8ª edição, Adams HR, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2003.
- 5) Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 9ª edição, Riviere JE e Papich MG. Blachwell Publishing, Iowa, 2009.
- 6) Katzung: Farmacologia Básica e Clínica, 10ª edição, Katzung BG, McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 2010.
- 7) Farmacologia Integrada, 4ª edição, DeLucia R (Org), Clube de Autores, 2010.
- 8) Fundamentos para o Uso Racional de Medicamentos, 1ª edição, Aizenstein ML, Artes Médicas, São Paulo, 2010.

### **3. Roteiro de Estudo**

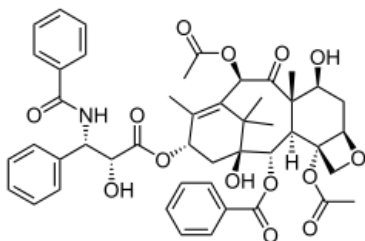
#### **3.1. ADME (ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, BIOTRANSFORMAÇÃO E EXCREÇÃO) E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO.**

1. Qual a diferença entre farmacocinética e farmacodinâmica?
- 2.a) Discuta as vantagens e as limitações das principais vias de administração de fármacos: oral, injeção subcutânea, injeção intramuscular, administração intravenosa
- b) Fármacos injetados por via intramuscular e subcutânea em solução aquosa são mais rapidamente absorvidos do que em solução oleosa. Essa afirmativa é verdadeira? Justifique.
- c) Certo fármaco que produz sono é administrado a ratos por diferentes vias: Grupo 1 (oral.); Grupo 2 (intravenoso); Grupo 3 (subcutâneo); Grupo 4 (intramuscular). Qual será a provável ordem de aparecimento de efeitos nos grupos? Por quê?
3. Especifique quatro mecanismos de transporte de substâncias através de membranas biológicas. Qual é o mecanismo que você indicaria como o mais relevante para o transporte da maioria dos fármacos?
4. Quais propriedades de um fármaco determinam sua capacidade de difundir-se através da fase lipídica da membrana? Discuta a influência do coeficiente de partição óleo/água e do pH na difusão passiva lipídica.
5. Que tipos de moléculas são transportadas por transporte mediado por transportador? Exemplifique os locais onde este mecanismo de transporte é importante. Como fármacos podem interferir neste processo?
6. Discuta o conceito de absorção e fatores que interferem neste processo.
7. O ácido acetilsalicílico (AAS) (uma substância ácida, pKa 3,4) é colocado em um meio I (estômago, pH 2,4) separado do meio II (sangue, pH 7,4) por uma membrana lipoproteica. No estado de equilíbrio temos 10 mM de ácido acetilsalicílico na forma molecular (não-ionizada) no meio II. Pergunta-se:
  - i) Qual a proporção entre íons e moléculas no meio I?
  - ii) Qual a proporção entre íons e moléculas no meio II?
8. Discuta o conceito de distribuição de fármacos.
  - a) Como a ligação a proteínas do plasma interfere na distribuição de fármacos?
  - b) Sob qual circunstâncias o deslocamento de um fármaco ligado à proteína por outro fármaco seria clinicamente importante?
9. Conceito de biotransformação.
  - a) Qual a sua finalidade? Como ocorre? Onde ocorre?
  - b) Comente as principais reações envolvidas na biotransformação de fármacos. E as principais enzimas responsáveis por esses processos.
  - c) Quais são as reações de fase I? Quais são as reações de fase II? De maneira geral quais são as propriedades biológicas e farmacocinéticas dos produtos de fase I e de fase II?
  - d) Exemplifique as principais isoformas do citocromo P-450 importantes no metabolismo dos fármacos.
10. O que é eliminação pré-sistêmica ou metabolismo de primeira passagem? Dê exemplo de um fármaco sujeito a esse processo.
11. Discuta a relevância do fenômeno de indução enzimática na biotransformação de fármacos.
12. Discuta a relevância do fenômeno de inibição enzimática na biotransformação de fármacos.
13. Excreção de fármacos
  - a) Quais as principais vias de excreção de fármacos?
  - b) Quais são os três processos renais relacionados à excreção de fármacos?
  - c) Discuta os fatores que interferem na filtração glomerular de um fármaco.
  - d) O que determina se um fármaco que está no filtrado glomerular será reabsorvido?
  - e) É possível aumentar a excreção de um fármaco de natureza ácida (p.ex. salicilatos)? Como?

14. Discuta o conceito de volume de distribuição (Vd) de um fármaco. O que é depuração (clearance)?
15. O que você entende por meia-vida ( $t_{1/2}$ ) plasmática de um fármaco? É clinicamente útil conhecer a meia-vida plasmática de um fármaco?
16. Discuta os conceitos de biodisponibilidade e bioequivalência.
17. Quais são as diferenças e semelhanças da liberação sustentada e controlada? Como elas se diferem da liberação repetida e da liberação retardada? Para um fármaco sensível ao pH estomacal, qual tipo de liberação seria recomendado?
18. Diferencie cinética de ordem zero e primeira ordem.
19. O que é um modelo farmacocinético de um compartimento? Quando ele pode ser usado? Qual é a diferença entre os modelos de um e dois compartimentos?
20. O que é depuração e qual é sua importância clínica?
21. Qual tipo de informação pode ser obtida a partir de uma curva de concentração plasmática em função do tempo?

## **EXERCÍCIOS**

1. A concentração plasmática máxima de cefpodoxima (um antibiótico derivado de cefalosporina) em ratos foi reduzida de 2.5 para 1.3  $\mu\text{g/mL}$  com a administração 1 h antes de famotidina, um inibidor de receptor H<sub>2</sub> que inibe a secreção gástrica e aumenta o pH estomacal de 1.3 para 4.8. Sabendo que a cefpodoxima é um ácido fraco ( $pK_a=2.2$ ), a administração de famotidina pode influenciar a absorção de cefpodoxima a partir estômago? Explique.
2. Indique se as afirmações seguintes são verdadeiras ou falsas e justifique as falsas.
- 2.1. Fármacos que exibem  $\log P$  superior a 1.5 são considerados hidrofílicos e por isso, não atravessam eficientemente membranas biológicas por difusão.
- 2.2. O transportador de membrana PepT1 é sensível ao pH.
- 2.3. O transportador OCT é expresso na membrana basal de células renais, tendo função absorptiva nessas células.
- 2.4. A absorção envolvendo poros aquosos é pouco expressiva devido à limitação de tamanho imposta por essas estruturas.
- 2.5. Um fármaco que apresente  $\log P < -1.5$  não é classificado de acordo com o sistema BCS como composto de classe I.
3. O paclitaxel é um agente antineoplásico lipofílico ( $\log P = 3.5$ , massa molecular=850Da) extensamente utilizado. No entanto, a absorção do fármaco é extremamente baixa após administração oral, o que cria a necessidade do uso de outras vias.



4. Qual(s) transportador(es) abaixo pertence à família ABC?

- A. PepT1
- B. BCRP (Breast cancer-resistance protein)
- C. OCT
- D. A and C
- E. B and C

5. O transportador P-gp é membro da família SLC e é um carreador de efluxo. Essa afirmativa é verdadeira ou falsa? Justifique.

6. Recém-nascidos, particularmente prematuros, são muito suscetíveis aos efeitos desejados e adversos de fármacos. Essa informação é verdadeira ou falsa? Justifique.

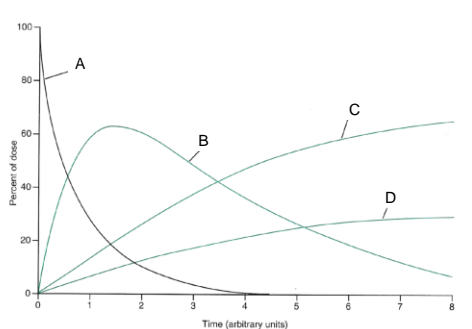
7. Considere a tabela abaixo com a concentração plasmática dos fármacos (total e associada a proteínas plasmáticas) A, B e C:

Drug	Total plasma concentration (nmol/L)	Bound concentration (nmol/L)
A	16.0	2.2
B	25.0	22.8
C	8.5	0.7

7.1- Qual o grau de afinidade ( $K_d$ ) do fármaco A ?

7.2- Em comparação com a administração dos fármacos isoladamente, qual será o resultado mais provável da associação entre B e C no que diz respeito à concentração plasmática da forma livre de B?

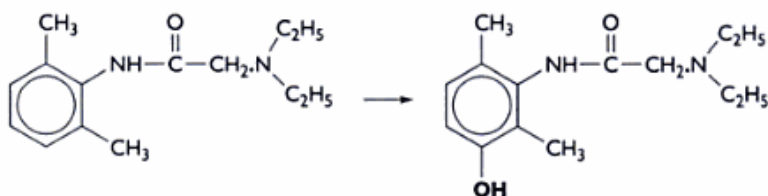
8. O gráfico abaixo mostra uma estimativa da evolução temporal dos processos ADME se eles ocorressem separadamente. Qual das curvas melhor representa o que ocorre com o fármaco no sítio de absorção? Justifique.



- A. A
- B. B
- C. C
- D. D
- E. nenhuma das curvas

9. Emulsões do tipo água-em-óleo podem ser administradas por via intravenosa? Justifique.

10. O esquema abaixo mostra uma reação de metabolização da lidocaína.



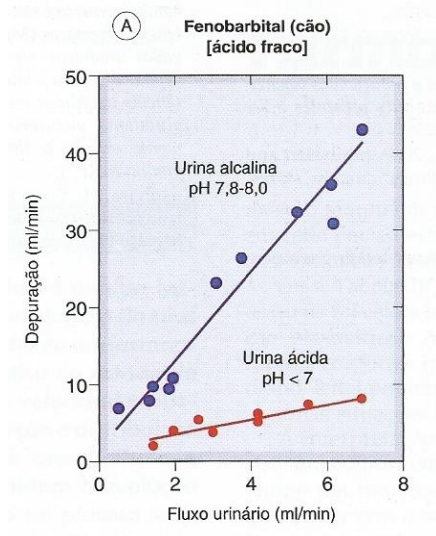
10.1. A reação representada é de fase I ou II?

10.2. Qual grupo de enzimas é responsável por esse tipo de reação e em quais sítios do organismo ocorre?

10.3. Qual é a finalidade desse tipo de reação?

11. Dê exemplo de uma associação entre dois fármacos na qual a biotransformação de um deles é induzida pelo outro.

12. O gráfico abaixo mostra a depuração de fenobarbital na urina.



Considerando-se que o fármaco é um ácido fraco ( $pK_a=8.1$ ), explique o efeito do pH na sua eliminação.

13. Fármacos administrados por qual das vias abaixo serão sujeitos à eliminação pré-sistêmica (escolha entre as alternativas marcadas de a-e)? Explique o por quê.

- I. oral
- II. pulmonar
- III. transdérmica

- a. apenas I
- b. apenas II
- c. apenas III
- d. I, II e III
- e. apenas II e III

14. Um animal de 10 kg recebeu administração intravenosa de um fármaco A na dose de 200 mg. O fármaco estava presente no plasma, imediatamente após administração, na concentração de  $400 \mu\text{g/mL}$ . Oito horas mais tarde a concentração plasmática determinada foi  $321 \mu\text{g/mL}$ . Assumindo a cinética de primeira ordem, determine:

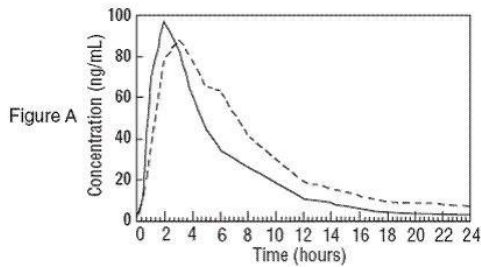
- i.) A constante de eliminação ( $K_{el}$ ) do fármaco
- ii.) A meia-vida ( $t_{1/2}$ ) do fármaco (em h)
- iii) o volume aparente de distribuição ( $V_d$ ) do fármaco (em L/Kg)
- iv) A depuração (Cl) do fármaco (em mL/min/Kg)

15. Após administração intravenosa de um fármaco Y, os níveis plasmáticos foram 100, 70, 50, 35, 25 mg/mL em 1, 2, 3, 4, 5 horas respectivamente. Qual é a cinética de eliminação?

16. Um fármaco estava presente no plasma imediatamente após administração intravenosa ( $C_0$ ) na concentração de  $300 \mu\text{g/mL}$ . Oito horas mais tarde, a concentração plasmática foi determinada em  $75 \mu\text{g/mL}$ . Assumindo a cinética de primeira ordem, a meia vida ( $t_{1/2}$ ) do fármaco é aproximadamente:

- a) 30 minutos
- b) 60 minutos
- c) 2 horas
- d) 4 horas
- e) 6 horas

17. O gráfico abaixo mostra a concentração plasmática de gliburida após administração de dois tipos de comprimidos contendo duas formas diferentes do fármaco (micronizada ou convencional) em função do tempo.



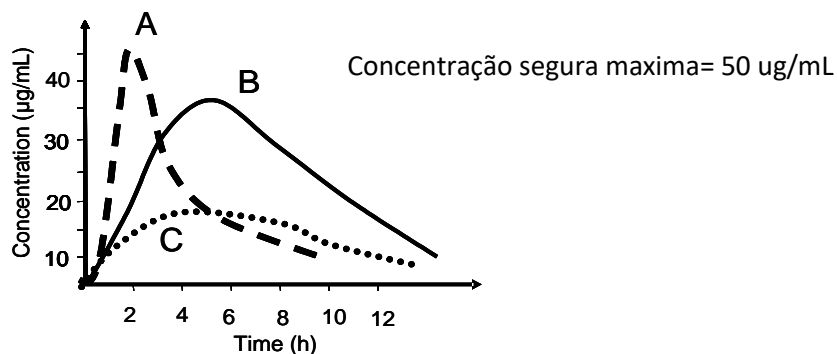
————— Fármaco na forma micronizada (2 $\mu$ m)  
 - - - - - Fármaco na forma convencional (200 $\mu$ m)

17.1. Baseado no gráfico, qual(is) das afirmações abaixo são verdadeiras (marque todas que forem verdadeiras)?

- Cmax da forma micronizada é maior
- tmax da forma micronizada é maior
- tmax da gliburida convencional é maior
- Cmax da gliburida convencional é maior
- os dois comprimidos são bioequivalentes

17.2. Justifique as diferenças de tmax e/ou Cmax encontradas entre os dois comprimidos.

18. O gráfico abaixo mostra a curva concentração plasmática x tempo do fármaco BOOM após administração oral das formas farmacêuticas A, B e C. A e B são comprimidos e C é uma cápsula. Todas contém a mesma concentração de fármaco na mesma forma de sal.



18.1. Qual das seguintes afirmativas sobre Cmax é falsa?

- Cmax do fármaco após administração de A atinge a concentração efetiva mínima.
- Cmax do fármaco após administração de B não atinge a concentração segura máxima.
- Cmax do fármaco após administração de C não atinge a concentração efetiva mínima.
- Cmax do fármaco após administração de A atinge a concentração segura máxima.
- Cmax do fármaco após administração de C não atinge a concentração segura máxima.

18.2. Qual das formas farmacêuticas pode ser considerada segura e efetiva?

- apenas A
- Apenas B
- Apenas C
- A e B
- B e C

18.3. Se um efeito rápido é desejado, qual das formas farmacêuticas seria mais indicada?

- A
- B
- C
- A e C
- B e C

19. Qual das vias de administração listadas abaixo seria a melhor para administração de um fármaco com as seguintes características:

- substrato de enzimas do sistema CYP450
- LogP = 2
- efeito rápido é desejado

- oral (per oral)
- sublingual
- subcutânea
- intradérmica
- transdérmica



## FÓRMULAS para os exercícios

### Lei de Fick

$$\frac{dC}{dt} = -D \times (C_1 - C_2)$$

### Afinidade a proteínas

$$\alpha = \frac{C_l}{C_n + C_l} = \frac{C_l}{C_t}$$

$C_b$  = ligada  
 $C_u$  = não ligada (livre)

### Equação de Handerson-Hasselbach

Para **ácidos**:  $\log \frac{[\text{íons}]}{[\text{moléculas}]} = \text{pH} - \text{pKa}$

Para **bases**:  $\log \frac{[\text{moléculas}]}{[\text{íons}]} = \text{pH} - \text{pKa}$

### Razão constante de eliminação (Kel)

$$\text{Kel} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_1 - t_2} \quad \text{Kel} = \frac{Cl}{Vd}$$

### Concentração plasmática inicial no tempo 0 (C0) (µg/L) ou (mg/L)

$$C_0 = \frac{\text{Dose}}{Vd}$$

Concentração C(t) num tempo posterior t irá depender da velocidade de eliminação da substância (da sua depuração Cl)

$$C(t) = C(0) \exp - \text{Kel} \cdot t \quad \text{ou} \quad C(t) = C(0) \exp - \frac{Cl}{Vd} \cdot t$$

Expressa em logaritmos:

$$\ln C(t) = \ln C(0) - \text{Kel} \cdot t$$

### Volume aparente de distribuição (Vd) (L) ou (L/Kg)

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

### Volume dos compartimentos de líquidos corporais:

Plasma = 0,05 L/kg  
Líquido extracelular = 0,2 L/kg  
Água corporal total = 0,55 L/kg

### Meia-vida (t1/2) (h)

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{\text{Kel}} \quad t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot Vd}{Cl}$$

### Depuração (Cl) (L/h) (mL/min/kg)

$$Cl = Vd \times \text{Kel} \quad Cl = Vd \times \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Depuração de inulina (não-endógena – determina taxa de filtração glomerular) = aproximadamente 1,8 mL/min/kg

Depuração de creatinina (endógena) normal = 1,28 - 2,0 mL/min/kg

Depuração do ácido paramino hipúrico (PAH) (determina a taxa de filtração e secreção tubular) = aproximadamente 4,65 mL/min/kg.

### Biodisponibilidade (F)

Proporção da substância que passa para a circulação sistêmica (forma inalterada) após administração por qualquer via, levando em consideração tanto a absorção quanto a degradação metabólica.

$$F = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC intravenosa}}$$

AUC = área sobre a curva

### Bioequivalência (F rel)

Mostra se o novo produto comporta-se de modo suficientemente semelhante ao existente para substituí-lo sem causar problemas clínicos.

$$F \text{ rel} = \frac{\text{AUC oral (1)}}{\text{AUC oral (2)}}$$

### Infusão intravenosa contínua

Concentração do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico (C<sub>ss</sub>) (mg/L)

Velocidade de infusão (K<sub>o</sub>) é igual à velocidade de eliminação (Cl)

Na prática obtém-se efetivamente um estado de equilíbrio depois de 3 a 5 meias-vidas

$$C_{ss} = \frac{K_o}{Cl}$$

K<sub>o</sub> = velocidade de infusão

Cl = depuração

### Razão de infusão (mg/h)

$$K_o = C_{ss} \times Cl$$

### Doses múltiplas intravenosa

Concentração média do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico (C<sub>ss</sub>) (mg/L)

$$C_{ss} = \frac{D/T}{Cl}$$

### Razão de administração (mg/h)

$$D/T = C_{ss} \times Cl$$

### Dose de ataque (D\*) (mg)

$$D^* = C_{ss} \times V_d$$

### Substratos e moduladores de P-gp

**Tabela 9.1** Exemplos de fármacos que são substratos de isoenzimas P450

Isoenzima P450	Fármaco(s)
CYP1A2	Cafeína, paracetamol (→NAPQI), tacrina, teofilina
CYP2B6	Ciclofosfamida, metadona
CYP2C8	Paclitaxel, repaglinida
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamida, varfarina
CYP2D6	Codeína, debrisoquina, S-metoprolol
CYP2E1	Álcool, paracetamol
CYP3A4, 5, 7	Ciclosporina, nifedipino, indinavir, sinvastatina

(Adaptado de <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.)

Substratos	Moduladores
<i>Vinca alkaloids</i> vinblastine vincristine	<i>Detergents</i> Triton X-100 nonylphenol ethoxylate
<i>Anthracyclines</i> doxorubicin daunorubicin	<i>Fluorescent dyes</i> rhodamine 123 tetramethylrosamine
<i>Taxanes</i> paclitaxel docetaxel	Hoechst 33342 LDS-751 calcein acetoxymethyl ester
<i>Epipodophyllotoxins</i> etoposide teniposide	<i>Linear/cyclic peptides</i> ALLN NAc-LLY-amide leupeptin
<i>Steroids</i> aldosterone dexamethasone	pepstatin A
<i>HIV protease inhibitors</i> indinavir saquinavir nelfinavir ritonavir	<i>Ionophores</i> gramicidin D nonactin beauvericin
<i>Analgesics</i> morphine	<i>Cytotoxic agents</i> colchicine actinomycin D mitoxantrone
<i>Cardiac glycosides</i> digoxin	<i>Miscellaneous</i> loperamide cimetidine
<i>Anthelmintics</i> ivermectin	
	<i>Ca<sup>2+</sup> channel blockers</i> verapamil nifedipine azidopine dexniguldipine
	<i>Calmodulin antagonists</i> trifluoperazine chlorpromazine trans-flupenthixol
	<i>Cyclic peptides</i> cyclosporin A PSC833
	<i>Steroids</i> progesterone tamoxifen cortisol
	<i>Miscellaneous</i> GF120918 LY335979 XR9576 OC144-093 disulfiram quinidine chloroquine reserpine amiodarone terfenadine

**Quadro B-4.** Indutores e inibidores do sistema P450

Isoenzimas	Indutores	Inibidores
CYP1A2	Insulina, omeprazol, tabaco	Cimetidina, norfloxacina, ticlopidina
CYP2B6	Dexametasona, fenobarbital, rifampina	Amiodarona, cetocozazol, troglitazona
CYP2C9	Rifampina, secobarbital	Amiodarona, fluoxetina, teniposida
CYP2C19	Prednisona, rifampina	Cimetidina, fluoxetina, topiramato
CYP2D6	Nenhum identificado	Amiodarona, cimetidina, rilonavir
CYP2E1	Etanol, isoniazida	Dissulfiram
CYP3A4	Barbitúricos, carbamazepina, fenotolina, fenobarbital, modafinil	Amiodarona, cetocozazol, cimetidina, fluoxetina, norfloxacina, saquinavir

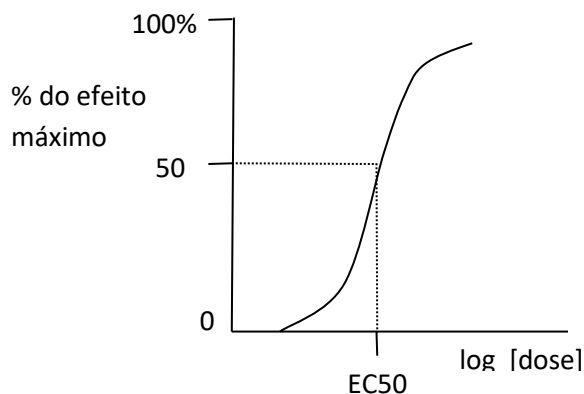
**Tabela 9.4** Fármacos importantes e substâncias relacionadas secretados ativamente no túbulo proximal renal por transportadores OAT ou OCT

OCT	OAT
Ácido <i>p</i> -amino-hipúrico	Amilorida
Furosemida	Dopamina
Conjugados do ácido glicurônico	Histamina
Conjugados de glicina	Mepacrina
Indometacina	Morfina
Metotrexato	Petidina
Penicilina	Compostos de amônio quaternário
Probenecida	
Conjugados de sulfato	Quinina
Diuréticos tiazídicos	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Ácido úrico	Triantereno

### 3.2. RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA.

1. Como os fármacos exercem seus efeitos?

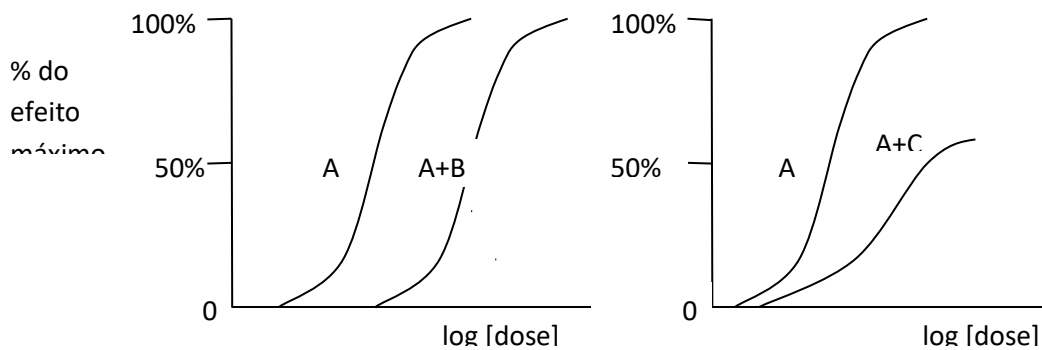
2. Independentemente do seu mecanismo de ação, os fármacos afetam sistemas biológicos segundo um padrão característico. Esse padrão é demonstrado pela relação entre dose empregada e intensidade do efeito observado, conforme figura a seguir. Interprete esta curva.



3. Agonistas e antagonistas: quais os seus efeitos farmacológicos.

4. Discuta os tipos de antagonismo.

5. Considere os fármacos A, B e C, capazes de produzir um mesmo efeito sobre um sistema biológico (por exemplo, elevação da pressão arterial). As relações dose x efeito para esses fármacos estão representadas abaixo. Interprete-as. Conceitue atividade intrínseca de fármacos. Por que o conceito de atividade intrínseca permite distinguir um agonista de um antagonista?



### 3.3. MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS: ASPECTOS MOLECULARES E CELULARES

1. Cite alvos macromoleculares importantes para a ação de fármacos sobre as células de mamíferos.

2. Classifique os principais tipos de receptores baseados na estrutura e no mecanismo de transdução. Cite os componentes estruturais importantes dos receptores farmacológicos.

3. O tempo transcorrido entre a ligação do agonista ao canal iônico controlado por ligantes (ionotrópicos) e a resposta celular pode frequentemente ser medido em:

- a) milissegundos      b) segundos      c) horas      d) dias

Exemplos de fármacos que atuam por este mecanismo.

4. Descreva os principais sistemas de segundos mensageiros ativados pelos receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos). Exemplos de fármacos que atuam por este mecanismo.

5. Descreva sucintamente a via de sinalização dos principais receptores acoplados a quinases. Qual mecanismo-chave na ação destes receptores?

Exemplos de fármacos que atuam por este mecanismo.

6. Descreva o mecanismo de ativação dos receptores intracelulares. O efeito é imediato?

Exemplos de fármacos que atuam por este mecanismo.

7. A sinalização hormonal pode ocorrer por:

- a) fosforilação da tirosina  
b) associação do receptor a proteína G  
c) formação de segundos mensageiros como AMPc  
d) mobilização de  $Ca^{2+}$  do retículo endoplasmático  
e) todas as alternativas estão corretas

8. As seguintes afirmativas sobre os receptores acoplados à proteína G são verdadeiras, exceto

- a) provavelmente constituem a classe mais importante de receptores na farmacológica.  
b) agem aumentando as concentrações intracelulares de segundos mensageiros, tais como AMPc,  $Ca^{2+}$  e IP3.  
c) são responsáveis pela transmissão sináptica rápida  
d) contém sete domínios transmembrana  
e) incluem receptores para hormônios, neurotransmissores lentos e autacóides.

9. Moléculas reguladoras influenciadas por sistema de proteína G

- a) adenilil-ciclase/AMPC
- b) fosfolipase C
- c) fosfatos de inositol e  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular
- d) diacilglicerol e proteína quinase C
- e) todas acima

10. Mecanismo pelo qual os efeitos fisiológicos do processo dependente de AMPc são terminados

- a) recaptação
- b) requer alterações na regulação gênica
- c) hidrólise do AMPc pelas fosfodiesterases
- d) a e b
- e) a, b e c

11. Qual a consequência do aumento do  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  sobre:

- a) músculos esquelético, cardíaco e liso.
- b) mediadores químicos armazenados em vesículas/grânulos.
- c) Alguns mediadores químicos (p.ex. óxido nítrico, prostanóides).

12. Qual o efeito da proteína quinase A (PKA) sobre o músculo liso?

13. Qual a consequência da ativação dos receptores ligados a quinases sobre o ciclo celular?

14. Qual a consequência da ativação do receptor citoplasmático sobre a síntese protéica?

15. Exemplos de fármacos que atuam por outros mecanismos, independentes de interação com alvos macromoleculares do organismo.

---

### 3.4. AUTACÓIDES

1. Defina “mediadores da inflamação”. Justifique porque histamina, eicosanóides, cininas, citocinas, são exemplos de “mediadores da inflamação”.

2. Estabeleça uma correlação entre os mediadores inflamatórios e os sinais da inflamação.

3. Comente as ações farmacológicas da:

- a) Histamina: sistema cardiovascular; fibras sensoriais; sistema respiratório.
- b) Quais os sítios receptores utilizados pela histamina para exercer seus efeitos?
- c) Na inflamação gástrica pode haver participação da histamina?
- d) Como se controla os efeitos farmacológicos da histamina? Cite exemplos e os classifique.

4. a) Porque a reação anafilática (hipersensibilidade tipo I ou imediata) é considerada uma reação explosiva?

b) Que tipo de mediadores inflamatórios podem ser destacados na reação anafilática? Nessas condições quais tratamentos farmacológicos são mais eficientes?

c) Considerando a célula efetora da reação anafilática, qual a importância terapêutica do cromoglicato de sódio.

5. Vários compostos podem produzir liberação endógena de histamina. Exemplifique. Que consequências clínicas são esperadas?

6. a) Justifique em termos de homeostasia a existência do sistema das cininas plasmáticas. Porque o sistema não é mantido ativado? Quais são os mecanismos de ativação e inativação do sistema?

b) Comente as principais ações farmacológicas da bradicinina e a importância fisiopatológica de calicreína e cininas endógenas.

7. a) Quem são os eicosanóides? Qual a sua importância na resposta inflamatória? De que forma os eicosanóides são originados?

b) Considere os sinais típicos da resposta inflamatória e os associe aos efeitos dos eicosanóides, notadamente sobre: vias aéreas, microcirculação, fibras sensoriais.

- d) Quais são os pontos de controle farmacológico da resposta inflamatória?  
e) Defina lipoxinas e suas ações.

8. Exemplifique citocinas pró-inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias.

---

---

### 3.5. ANTI-INFLAMATÓRIOS

1. a) O processo inflamatório é primariamente um fenômeno defensivo do organismo? Se a sua resposta for afirmativa, justificar o amplo uso de fármacos anti-inflamatórios na clínica.

b) O processo inflamatório pode ser desencadeado por estímulos lesivos de várias naturezas: físicos, químicos ou biológicos. Ainda assim, o processo é muito uniforme na sua expressão (rubor, calor, tumor, dor). Interprete este fato.

2. Qual o mecanismo de ação primário dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)? Existe alguma diferença importante entre o mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico e os demais AINEs?

Discuta como ocorrem os efeitos: a) antipirético; b) analgésico; c) anti-inflamatório.

Em que diferem os analgésicos (aspirina) dos hipnoanalgésicos (morfina)?

3. a) Discuta os efeitos dos salicilatos sobre:

i) trato gastrointestinal

ii) função plaquetária

iii) respiração e equilíbrio ácido-base.

iv) musculatura lisa uterina

v) trato urinário

b) Usos da aspirina em condições não-inflamatórias.

4. Em quais pacientes os AINEs não devem ser prescritos ou devem ser usados com muita cautela?

5. a) Se for administrado um barbitúrico ou morfina (depressores do SNC) concomitantemente com salicilatos pode desenvolver uma acidose respiratória. Explique este fato.

b) Sabe-se que fármacos do tipo da aspirina restauram os níveis de temperatura normal em animais hipertérmicos. Estes fármacos causam hipotermia em animais normais? Por quê?

c) Pode-se aumentar a excreção de salicilatos elevando-se o pH da urina? Por quê?

d) A literatura registra que os compostos de salicilatos (ácidos, pKa 3) são excretados mais rapidamente em cavalos, gado e carneiros do que nos seres humanos. Interprete este fato.

6. a) Acetaminofeno é um derivado do paraminofenol, frequentemente utilizado como analgésico-antitérmico, é bem tolerado e pode ser administrado em doses elevadas sem apresentar nenhum efeito tóxico. Certo ou errado? Por quê?

b) Por que os gatos são sensíveis aos efeitos tóxicos do acetaminofeno?

7. Indique quais das seguintes afirmativas são verdadeiras ou falsas. No caso de afirmativa falsa justifique.

( ) O efeito anti-inflamatório, da maioria dos AINEs, é devido a inibição da migração de leucócitos inflamatórios.

( ) Piroxicam tem meia-vida longa.

( ) A maioria dos AINEs inibem 5-lipoxigenase e reduzem a síntese de leucotrienos

( ) Indometacina é um AINE muito potente e pode ser amplamente usada como anti-inflamatório, analgésico e antipirético.

( ) Fenilbutazona é um anti-inflamatório muito potente, mas o seu uso é limitado, em algumas espécies (p.ex. cães, gatos, humanos) por causa dos graves efeitos colaterais, principalmente associados a distúrbios do trato gastrointestinal, agranulocitose, aumento na reabsorção de sódio e cloreto.

( ) Fenilbutazona é comumente usado para aliviar dor em cavalos. Via intramuscular deve ser evitada devido à intensa dor provocada.

( ) Os AINEs são geralmente bases orgânicas fracas, lipossolúveis e bem absorvidos quando administrados oralmente.

8. a) Qual é a diferença básica entre os AINEs descritos até o momento (aspirina, indometacina, piroxicam, etc.) e os AINEs desenvolvidos mais recentemente, como etodolaco, nimesulida, celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe, deracoxibe, firocoxibe?

b) Por que rofecoxibe (Vioxx®), etoricoxibe (Arcoxia®), Lumiracoxibe (Prexige®) foram retirados do mercado em 2004 e 2008?

c) Cite 2 AINEs do grupo dos coxibes desenvolvidos especificamente para uso veterinário.

9. Na terapêutica anti-inflamatória os fármacos são geralmente utilizados em tratamento prolongado. O que se deve esperar nestas condições? O que fazer?

10. a) Descreva os efeitos anti-inflamatório e imunossupressor dos glicocorticóides.

b) Qual o mecanismo de ação dos glicocorticóides? Com os dados disponíveis atualmente na literatura, quais os efeitos dos glicocorticóides que podem ser explicados por este mecanismo?

11. a) Os glicocorticóides são potentes agentes anti-inflamatórios. Portanto, devem ser amplamente utilizados em terapêutica anti-inflamatória. Certo ou errado. Justifique a sua resposta.

b) Discuta os principais efeitos colaterais dos glicocorticóides.

i) maior susceptibilidade às infecções

ii) supressão adrenal

iii) efeitos metabólicos (metabolismo de carboidratos, proteínas, lipídeos).

iv) balanço hídrico e eletrolítico.

v) osteoporose.

c) Quadro clínico característico produzido por excesso de glicocorticóides por tempo prolongado.

12. a) Usos clínicos dos glicocorticóides.

b) Alguns análogos sintéticos dos corticóides usados terapeuticamente. Vantagens sobre os corticosteróides naturais.

c) Cuidados com paciente em uso crônico de glicocorticóides que será submetido a uma cirurgia ou com infecção grave.

---

### **3.6. FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS (antibacterianos)**

1. Qual a diferença entre antimicrobianos bactericida e bacteriostático? Qual tipo deve ser usado em animais com função imune prejudicado?

2. Qual o mecanismo de ação das penicilinas? Tem efeito bacteriostático ou bactericida? Quais são os microrganismos sensíveis à benzilpenicilina? As penicilinas atuam sobre as células de mamíferos? São efetivas contra bactérias em repouso?

3. Qual é o núcleo ativo para síntese de penicilinas semi-sintéticas? Cite duas enzimas que atuam sobre as moléculas da penicilina. Qual a importância de cada uma delas?

4. As penicilinas atravessam a barreira hemato-encefálica? Por quê?

5. Qual é o principal mecanismo de eliminação da penicilina? É excretada sob a forma ativa ou sofre antes uma metabolização? Como se pode prolongar o tempo de ação da penicilina G?

6. Cite 2 penicilinas de “amplo espectro de ação”. Cite uma penicilina de amplo espectro que também atue contra pseudomonas.

7. Com base no seu mecanismo de ação podemos dizer que as penicilinas são geralmente seguros, mas ocasionalmente causam a morte dos animais tratados. Como isto acontece?

8. Qual é o mecanismo de ação das cefalosporinas? Quais são as principais categorias de cefalosporinas?

9. Cite e explique o mecanismo de ação de outros antibióticos que interferem na síntese do peptidoglicano.

10. Quais são as principais polimixinas? Qual é a sua natureza química? Qual o seu mecanismo de ação? Qual é o principal efeito tóxico que limita seu emprego clínico?

11. Macrolídeos são antibióticos de moléculas grandes contendo anel de lactona (ex.: eritromicina). Qual é o mecanismo de ação? Qual é o seu espectro de ação antimicrobiana?

12. Entre os antibióticos mais ativos contra bactérias gram-negativas temos os aminoglicosídeos e as polimixinas. O grupo dos aminoglicosídeos compreende (p.ex. estreptomicina, canamicina, gentamicina, neomicina, amicacina, netilmicina). Qual é o mecanismo de ação? Quais são os principais efeitos tóxicos? Estes antibacterianos atuam bem em condições de anaerobiose? Por quê? São bem absorvidos por via oral?

13. O que se entende por antibiótico de largo espectro de ação? Quais são os principais grupos de antibióticos desta classe? Mecanismos de ação destes antibióticos. São bactericidas ou bacteriostáticos?

14. Principais efeitos adversos e cuidados que devem ser tomados no uso de tetraciclina e do cloranfenicol.

15. Por que no experimento de Domagk (1930) o corante prontosil rubrum era ativo "in vivo" e não "in vitro"? Qual a contribuição das sulfonamidas para a descoberta de novos fármacos?

16. Mecanismo de ação das sulfonamidas antimicrobianas. Tem efeito bacteriostático ou bactericida? Sobre quais microrganismos as sulfonamidas em geral exercem seus efeitos? As sulfonamidas atuam sobre células animais? Em quais condições observam-se a inibição do efeito antimicrobiano das sulfonamidas?

17. Metabolismo das sulfonamidas e sua importância. Por que se recomenda hidratação e alcalinização do plasma durante o tratamento com sulfonamidas? Quais são os efeitos colaterais das sulfonamidas frequentemente observados?

18. Qual é o mecanismo de ação das fluoroquinolonas? São bactericidas ou bacteriostáticas? Por que as fluoroquinolonas não são mutagênicas ou teratogênicas para as células animais?

19. Discussão do valor de associação medicamentosa envolvendo antibióticos.

20. Discuta criticamente o uso profilático de antibióticos.

---

### **3.7. FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS**

1. Qual é o mecanismo de ação da anfotericina B e sua principal via de administração? Quais os efeitos adversos?

2. Qual é o mecanismo de ação da griseofulvina e o espectro de atividade antifúngica? Qual é a via de administração?

3. Qual é o mecanismo de ação de agentes antifúngicos sintéticos (azóis)?

Discuta a farmacocinética, usos e efeitos adversos importantes dos seguintes azóis.

a) Cetoconazol

b) Fluconazol

c) Itraconazol

d)

Voriconazol

4. Qual é o mecanismo de ação da flucitosina? Como é administrada? Discuta a associação de flucitosina e anfotericina B.

5. Qual o mecanismo de ação da terbinafina? É fungicida ou fungistática? Como é administrada? Cite uso clínico importante da terbinafina.

6. Cite fármacos antifúngicos de uso tópico.

---

### **3.8. ANTINEOPLÁSICOS**

1. Discuta as características especiais das células cancerosas.

2. Discuta:



- a) Quais são os efeitos adversos gerais de fármacos antineoplásicos citotóxicos?
  - b) Qual é a base para resistência dos antineoplásicos a múltiplos fármacos?
  - c) Qual é a importância do uso de associação de fármacos antineoplásicos?
3. Principais fármacos usados na quimioterapia do cancer.
4. Agentes alquilantes:
- a) Qual é o mecanismo de ação? Quais os mecanismos de resistências
  - b) Como a ciclofosfamida é ativada no organismo para dar origem ao metabólito antineoplásico citotóxico? Qual o efeito importante da ciclofosfamida na bexiga e como pode ser controlado?
  - c) Uma característica importante da carmustina e lomustina
5. Antimetabólitos:
- a) Qual é o mecanismo de ação do metotrexato? Quais os mecanismos de resistência?
  - b) Qual é o mecanismo de ação da citarabina?
6. Antibióticos citotóxicos:
- a) Qual é o mecanismo de ação de doxorubicina? Além dos efeitos adversos gerais de fármacos antineoplásicos, qual o efeito deste fármaco sobre o coração?
7. Derivados de plantas:
- a) Qual é o mecanismo de ação dos alcalóides da vinca?
  - b) Qual é o mecanismo de ação das camptotecinas?
8. Discuta o uso de hormônios e antagonistas no tratamento antineoplásico.
9. Outros agentes antineoplásicos:
- a) anticorpos monoclonais
  - b) Inibidores da tirosina quinase
  - c) L-asparginase
  - d) Hidroxiuréia
  - e) Inibidores de ciclooxigenase
10. Quais os principais fármacos usados na êmese e mielossupressão provocadas pela quimioterapia?
- 

### **3.9. INTRODUÇÃO AO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO (SNA)**

1. Diferenças entre o sistema nervoso somático e o SNA. Divisão do SNA.
2. Localização anatomo-funcional do SNA simpático e parassimpático.
3. Características das fibras pré e pós-ganglionares do SNA simpático e do parassimpático. Mediadores químicos de cada sinapse do SNA simpático e parassimpático.
4. Síntese e metabolização de noradrenalina. Etapas passíveis de interferência.
5. Síntese e metabolização de acetilcolina. Etapas passíveis de interferência.
6. Subtipos de receptores autonômicos com os quais a noradrenalina e a adrenalina interagem (receptores adrenérgicos). Mecanismos de transdução dos receptores adrenérgicos.
7. Subtipos de receptores autonômicos com os quais a acetilcolina interage (receptores colinérgicos: muscarínicos e nicotínicos). Mecanismos de transdução dos receptores colinérgicos.
8. Explique o controle central do SNA.
9. Efeitos da estimulação do SNA simpático e parassimpático: coração (nódulo sino-atrial); arteríolas; pulmões (músculo bronquiolar e glândulas); intestino (motilidade e esfíncter); bexiga (músculo e esfíncter); olhos (íris); glândulas salivares.

### **3.10. FÁRMACOS ADRENÉRGICOS E ANTIADRENÉRGICOS**

1. Definição de fármacos adrenérgicos.
2. Classificação dos fármacos adrenérgicos: de ação direta, ação indireta e ação mista.
3. Mecanismo de ação dos fármacos adrenérgicos.
4. Classificação dos fármacos adrenérgicos de ação direta.
5. Relação estrutura-atividade: afinidade (receptores e enzimas de metabolização), propriedades farmacocinéticas.

6. Usos clínicos dos fármacos adrenérgicos.
  7. Efeitos adversos dos fármacos adrenérgicos.
  8. Definição de fármacos antiadrenérgicos.
  9. Classificação dos fármacos antiadrenérgicos: de ação direta e ação indireta.
  10. Mecanismo de ação dos fármacos antiadrenérgicos.
  11. Classificação dos antagonistas de receptores adrenérgicos.
  12. Usos clínicos dos antagonistas de receptores adrenérgicos.
  13. Efeitos adversos dos antagonistas de receptores adrenérgicos.
- 

### **3.11. FÁRMACOS COLINÉRGICOS E ANTICOLINÉRGICOS**

1. Definição de fármacos colinérgicos.
  2. Classificação dos fármacos colinérgicos: de ação direta e indireta.
  3. Mecanismo de ação dos fármacos colinérgicos.
  4. Estrutura química: afinidade (receptores e enzimas de metabolização e aspectos farmacocinéticos).
  5. Usos clínicos dos fármacos colinérgicos.
  6. Efeitos adversos dos fármacos colinérgicos.
  7. Definição de fármacos anticolinérgicos.
  8. Classificação dos fármacos anticolinérgicos: antagonistas de receptores muscarínicos e bloqueadores ganglionares.
  9. Usos clínicos dos antagonistas de receptores muscarínicos.
  10. Efeitos adversos dos antagonistas de receptores muscarínicos.
  11. Usos clínicos dos bloqueadores ganglionares.
  12. Efeitos adversos dos bloqueadores ganglionares.
- 

### **3.12. BLOQUEADORES DA JUNÇÃO NEURO-MUSCULAR (JNM)**

1. Definição dos bloqueadores da JNM.
  2. Classificação dos bloqueadores da JNM.
  3. Mecanismo de ação dos bloqueadores da JNM.
  4. Efeitos dos bloqueadores da JNM.
  5. Usos clínicos dos bloqueadores da JNM.
  6. Efeitos adversos dos bloqueadores da JNM.
  7. Reversão do bloqueio da JNM.
- 

### **3.13. ANESTÉSICOS LOCAIS (ALs)**

1. De que depende o anestésico local provocar anestesia ou paralisia?
  2. O que significa “grupamento farmacofórico” de um fármaco? Qual é o grupamento farmacofórico dos ALs?
  3. O que ocorre com o potencial de repouso do neurônio após aplicação de um AL? (aumenta – diminui – não se altera)
  4. Qual é o efeito causado pelos ALs sobre o calibre dos vasos? Qual é o mecanismo dessa alteração? Qual é o significado clínico deste efeito?
  5. Qual é a causa de os ALs não terem efeito quando depositados em áreas inflamadas? Discuta as soluções para este problema.
  6. Dois pacientes, um sadio (S) e outro com grave comprometimento hepático (H) submetem-se a procedimento cirúrgico sob lidocaína. Sabendo que este AL é metabolizado no fígado, qual será a diferença de TCU (tempo cirúrgico útil) entre eles?
    - a)  $S \gg H$
    - b)  $S \ll H$
    - c)  $S \cong H$
    - d) Impossível prever
  7. Discuta as principais diferenças entre a cocaína e os ALs usados clinicamente.
  8. Quais efeitos clínicos podem ser esperados caso uma dose de AL seja inadvertidamente introduzida “em bolo” na corrente sanguínea? Separe os efeitos gerais (próprios da classe) dos específicos (próprios de determinados ALs).
  9. Discuta a prevenção e tratamento das principais reações adversas a ALs.
  10. Usos veterinários dos anestésicos locais.
- 

### **3.14. SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)**

1. Qual a importância dos sistemas gabaérgicos no SNC? Cite os grupos de fármacos que atuam nestes sistemas.
  2. O que são peptídeos endógenos de atividade analgésica?
  3. Descreva os possíveis mecanismos moleculares responsáveis pela ocorrência dos fenômenos de tolerância e dependência a fármacos.
  4. Esquematize os efeitos farmacológicos associados aos diferentes subtipos de receptores opioides?
  5. Quais as indicações para o uso de fármacos antidepressivos em cães e gatos?
  6. O que são hipnóticos? Que fatores determinam o tempo de ação hipnótica e ansiolítica dos benzodiazepínicos?
  7. Compare os benzodiazepínicos com os barbitúricos com relação a:
    - a) ação anestésica geral
    - b) margem de segurança
    - c) indução enzimática
    - d) tolerância
    - e) dependência
  8. Conceitue antagonistas e agonistas inversos de benzodiazepínicos.
  9. Descreva os mecanismos de ação dos anticonvulsivantes
  10. Quais os principais psicoestimulantes, e como eles atuam na clínica veterinária?
- 

### **3.15. DIURÉTICOS**

1. Qual a definição de fármaco diurético?
  2. Quais os locais de ação dos diuréticos na unidade funcional do rim - o néfron?
  3. O que ocorre, usualmente, com a volemia, quando se faz uso de diuréticos? E com o débito cardíaco (DC)? E com a pressão arterial sistêmica?
  4. Discuta e exemplifique diuréticos que atuam sobre o túbulo proximal.
  5. Diuréticos de alça. Exemplos. Qual mecanismo de transporte de íons é inibido? Usos clínicos.
  6. Diuréticos que atuam sobre o túbulo distal. Exemplos. Qual mecanismo de transporte de íons é inibido?
  7. Quais os principais efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos e dos diuréticos potentes?
  8. Qual o mecanismo de ação da espironolactona? E do triamtereno e da amilorida? Quais as principais indicações desses diuréticos?
  9. Quais os principais efeitos adversos dos diuréticos poupadores de potássio?
  10. Explique a diferença entre mecanismo de ação do manitol e de outros diuréticos (como furosemida, clorotiazida e espironolactona).
- 

### **3.16. FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA CARDIOVASCULAR**

1. Catecolaminas (p.ex. epinefrina) estimulam o coração e poderiam ser inotrópico positivo ideal. Por que as catecolaminas não são usadas frequentemente para aumentar a contratilidade de um coração insuficiente?
  2. Explique o mecanismo da ação inotrópica positiva dos glicosídeos cardíacos. Por que o uso de digitálicos está potencialmente associado com manifestações tóxicas?
  3. a. Cite quatro principais efeitos cardíacos dos glicosídeos. Qual é o efeito indesejado?
    - b. Cite efeitos adversos não cardíacos importantes dos glicosídeos.
  4. a. Cite os principais glicosídeos cardíacos e discuta quais são as diferenças entre eles.
    - b. Qual é o mais utilizado na clínica?
  5. Quais são as principais indicações terapêuticas dos glicosídeos cardíacos?
  6. A digoxina deve ser usada com cautela por causa da "janela terapêutica estreita". Qual é o significado desta frase?
  7. Como a intoxicação digitálica se manifesta sobre o traçado do ECG?
  8. Por que os animais com insuficiência renal são mais predispostos à intoxicação por digoxina do que um animal com função renal normal?
  9. Furosemida (lasix) e digoxina são frequentemente usados juntos em pacientes com doença cardiovascular. Que tipo de interação deve ser observado quando estes 2 fármacos são usados simultaneamente? Como isso pode ser prevenido?
  10. Digoxina pode causar bradicardia e bloqueio AV. Qual fármaco seria efetivo em reduzir estes efeitos da intoxicação digitálica?
  11. Qual é o mecanismo de ação da inaririna e milrinona?
  12. Enalapril é um fármaco utilizado no tratamento de hipertensão e também em casos de insuficiência cardíaca. Qual o seu mecanismo de ação? Quais os efeitos colaterais decorrentes deste uso?
  13. Discuta os efeitos da hidralazina, nitroglicerina e nifedipina.
-