

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

DeLucia, Roberto

D 366 Farmacologia Integrada: uso racional de medicamentos /

Roberto DeLucia (organizador); Cleopatra da Silva Planeta; Marcia

Gallacci; Maria Christina W. de Avellar (coautoras); Ricardo

**Martins de Oliveira Filho (coautor). – São Paulo: Clube de Autores, 2016. – 1 v. :
il.**

Índice

1. Farmacologia 2. Terapêutica 3. Fármacos. 4. Medicamentos – Uso racional

I DeLucia, Roberto. II. Título

ROBERTO DELUCIA
(Organizador)

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Agradecimentos

O organizador agradece ao elevado espírito de colaboração de Professores, Pesquisadores e Pós-Graduandos e pela inclusão de textos de alto conteúdo científico e ilustrações que são utilizadas na **Quinta Edição especial-30 Anos**

UNESP: Cleopatra S. Planeta (Coautora), Marcia Gallacci (Coautora), Fabio C. Cruz, José F. Fracasso, Marcelo T. Marin, Ricardo L.N. Souza, Sandra Cordellini, Wilma P. B. Ramos.

UNIFESP: Maria Christina W. Avellar (Coautora), Catarina S. Porto, Erica R. Siu, Erick J. R. Silva, Fabiana Yasuhara e Maria de Fátima M. Lazarani.

USP: Ricardo M. Oliveira-Filho (Coautor), Alexandre. Denadai-Souza, Carolina D. Munhoz, Clarice Gorenstein, Cristoforo Scavone, Douglas A Zago, Dirce Akamine, Elisa M. Kawamoto, Gustavo H.G. Trossini, Inês A. Buscariolo, Lia S. Sudo-Hayashi, Lucília Lepsch, Marcelo N. Muscará, Maria Tereza A. Silva, Michel Kfourri Filho, Pedro F. Lara, Silvia Regina C.J. Santos, Soraia K. Costa, Sonia Gil, Tânia Marcourakis e Walkyria Sigler.

UEM-PR: Arnaldo Zubioli, Mirian H. Takahashi, Roberto B. Bazotte, Roberto K. N. Cuman, Wilson Eik Filho.

UFPE: Cilene R.R. Ramos; **UFSCar** Azair L.M. Canto; **UFMABC** e **Instituto Butantan**; Marilene Demasi, Valquíria A.C. Dorce; Yara Cury.

Nossa gratidão, em especial ao apoio financeiro das instituições: FAPESP, CNPq, CAPES e FINEP para desenvolvimento de pesquisa nas Universidades e Institutos.

Gostaríamos, no ensejo, de registrar o empenho e o entusiasmo do Pessoal das **Bibliotecas do Instituto de Ciências Biomédicas da USP** e **Conjunto das Químicas. FCF e IQ da USP, em especial a Leila Aranha pela dedicação ao JBPS.**

Ao Leitor

A **quinta edição especial -30 anos**, do livro **Farmacologia Integrada** é motivo de júbilo para todos os **Autores & Colaboradores** que se dedicaram com muito empenho na elaboração do livro nas últimas três décadas (a partir de 1986). Ao mesmo tempo, comemorar os 50 anos da **SBFTE** pela participação efetiva da Profa. Maria Christina W. Avellar, atual Presidente & Associados.

A obra é apresentada com design ultramoderno que possibilita a edição em novos formatos: digital (**e-book**) e a tradicional impressão em papel. Ademais, constam **questão integrativa** com as respectivas respostas em frases ou parágrafos assinalados nos textos (**♣**), **resumo** e **bibliografia consultiva**.

O **modelo atual** está amplamente atualizado, destacando os mecanismos de ação de fármacos em bases moleculares relacionados com a **Farmacodinâmica** e a **Farmacocinética**. É dado destaque especial a **Farmacoterapêutica**, no tocante as propriedades farmacológicas, doses recomendadas, as indicações e contraindicações, bem como as interações medicamentosas relevantes, priorizando o **uso racional de medicamentos**. Ademais, a discussão de aspectos relevantes biológicos, moleculares e fisiopatológicos se faz em necessária para compreensão dos conhecimentos farmacológicos.

Em cursos de **graduação** e **pós-graduação**, sempre reiteramos os quatro principais objetivos que norteiam a nossa atividade docente: 1) expor as bases farmacológicas para o uso racional de fármacos; 2) despertar a consciência de que todo profissional de saúde pode atuar na assistência e atenção farmacêutica, ou seja, orientar e facilitar a adesão (concordância) ao tratamento medicamentoso e estar atento para surpreender o mau uso ou o abuso de medicamentos; 3) estar alerta para o importante aspecto das interações medicamentosas; 4) despertar vocações para a docência e a pesquisa.

Os **Autores e Colaboradores** sentir-se-ão recompensados se estes princípios puderem ser percebidos ao longo do texto e a luta permanente contra as cópias mal traduzidas de livros estrangeiros no universo editorial.

Os **Autores** agradecem ao elevado espírito de colaboração de mais de 50 **Amigos & Colegas** em 70 capítulos e pelo texto de elevado conteúdo científico, mas simples e objetivo para o **Leitor**.

Mais uma vez, nos declaramos, antecipadamente, honrados e agradecidos a todo leitores pela preferência e as críticas e sugestões oferecidas.

Autores & Colaboradores

Sumário

Seção 1 - Princípios Gerais da Farmacologia

- 1.Noções Básicas da Farmacologia...11
2. Farmacodinâmica- Mecanismo de Ação..24
3. Farmacocinética Clínica & Controle Terapêutico...39
4. Farmacoterapêutica. Desenvolvimento de Fármacos...51

Secão 2 - Farmacocinética

5. Vias de Administração de Fármaco...61
6. Absorção e Biodisponibilidade de Fármacos...68
7. Distribuição de Fármacos...75
8. Eliminação de Fármacos...80
9. Biotransformação de Fármacos...85
10. Eliminação Pré-Sistêmica de Fármacos...90

Seção 3. Farmacoterapêutica. Fatores Modificadores

11. Fatores Modificadores da Resposta Terapêutica...94
12. Farmacogenética & Farmacogenômica...100
13. Cronofarmacologia & Cronoterapêutica...107
14. Interações Medicamentosas...114
15. Interações Fármacos-Nutrientes...121

4. Seção - Sistema Nervoso Autônomo, JNM e Mediadores

16. Introdução ao SNA...128
17. Fármacos Adrenérgicos & Antiadrenérgicos...141
18. Fármacos Colinérgicos & Anticolinérgicos...150

- 19. Farmacologia do Gânglio Autônomo...158
- 20. Farmacologia da Junção Neuromuscular...163
- 21 5-Hidroxitriptamina (Serotonina)...169
- 22. Óxido Nítrico...175

Seção 5 - Farmacologia do Sistema Nervoso Central

- 23. Introdução à Farmacologia do SNC...181
- 24. Ansiolíticos & Hipnóticos...190
- 25. Antidepressivos...199
- 26. Antipsicóticos & Estabilizadores do Humor...206
- 27. Antiepilépticos...215
- 28. Fármacos usados no Tratamento de Doenças Neurodegenerativas...215
- 29. Ciclo da Dependência e Abuso: Cocaína, Anfetamina e Cafeína...223
- 30. Etanol Dependência e Abuso...232
- 31. Tabagismo, Canabinoides, Inalantes. Alucinógenos...242
- 32. Opioides...249
- 33. Anestésicos Gerais...258
- 34. Anestésicos Locais...279

Seção 6. Autacoides e Tratamento da Inflamação

- 35. Histamina & Anti-Histamínicos...285
- 36. Cininas (Bradicinina)...292
- 37. Prostaglandinas (Eicosanoides)...298
- 38 Analgésicos-Antipiréticos e Anti-inflamatórios...305
- 39. Medicamentos Usados no Tratamento da Asma e Doenças Obstrutivas...315

Seção 7. Farmacologia de Aparelhos e Sistemas

- 40. Diuréticos...325

- 41. Fármacos Usados no Tratamento da Isquemia Cardíaca...**334**
- 42. Anti-hipertensivos...**341**
- 43. Fármacos Usados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca...**351**
- 44. Antiarrítmicos Cardíacos...**357**
- 45. Hipolipemiantes...**362**
- 46. Anticoagulantes, Trombolíticos e Antiplaquetários. Homeostáticos...**376**
- 47. Agentes Hematopoiéticos...**385**
- 48. Fármacos Usados no Tratamento de Doenças do Aparelho Digestório...**392**

Seção 8. Quimioterapia Antimicrobiana, Antiparasitária e Antineoplásicas.

Imunomodulação.

- 49. Princípios da Quimioterapia Antimicrobiana e Antibióticos...**404**
- 50. Sulfonamídicos, Quinolônicos & Antissépticos Urinários...**433**
- 51. Medicamentos Empregados no Tratamento da Tuberculose e Hanseníase...**438**
- 52. Antifúngicos...**444**
- 53. Quimioterapia antiviral...**450**
- 54. Antineoplásicos...**467**
- 55. Fármacos Usados no Tratamento das Helmentíases...**483**
- 56. Antimaláricos...**490**
- 57. Fármacos Usados no Tratamento das Protozooses e Ectoparistose...**496**
- 58. Imunomodulação. Imunossupressores e Imunoestimulantes...**501**

Seção 9- Farmacologia Endócrina

- 59. Hormônios Hipofisários & Hipotalâmicos...**507**
- 49. Hormônios Tireoidianos...**518**
- 61. Antidiabéticos...**525**
- 62. Corticosteroides...**542**

63. Andrógenos & Antiandrógenos...**550**
64. Estrógenos & Progestinas...**557**
65. Fármacos com Ação no Metabolismo Ósseo...**566**
66. Fármacos Antiobesidade...**573**

Seção 10 – Terapêutica Tópica e Sistêmica

67. Terapêutica Dermatológica...**584**
- 68-Antissépticos, Desinfetantes e Esterilizantes...**588**
69. Terapêutica Nutricional...**599**
70. Radiofármacos...**605**

Sinopse

FARMACOLOGIA INTEGRADA

Uso Racional de Medicamentos

O livro de texto eminentemente atual que aborda a um só tempo, os princípios gerais da Farmacologia e suas as inter-relações disciplinares, visando o uso racional de medicamentos. Para tanto, são selecionados temas que se compatibilizam com as necessidades curriculares de disciplinas dos cursos da área de Saúde & afins.

Inicialmente, são estudados os fundamentos da Farmacodinâmica, Farmacocinética e Terapêutica e fatores modificadores nas seções I a III.

A seguir, são integrados os conhecimentos modernos da Farmacologia e Terapêutica, tais como, IV) Sistema Nervoso Autônomo e da Junção Neromuscular e Mediadores; V) Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central.

Na mesma sintonia fina é estudado o uso racional de medicamentos nas demais seções, VI) Autacoides e o Tratamento da Inflamação, VII) Farmacologia de Aparelhos e Sistemas Orgânicos, VIII) Quimioterapia das Doenças Microbianas, Parasitárias e Neoplásicas, Imunomodulação, IX) Farmacologia Endócrina e X) Terapêuticas Tópica e Sistêmica.

Desta forma, procurou se construir um compêndio que abarcasse, na medida do possível, a mais ampla gama de medicamentos, visando desde os Estudantes, até Professores e Profissionais de Saúde.

SEÇÃO 1

PRINCÍPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA

Capítulo 1

Noções Básicas da Farmacologia

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Ricardo M. de Oliveira Filho

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, do Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A definição clássica da **Farmacologia** como ciência que estuda os **fármacos** surgiu da necessidade premente de análise e comprovação experimental da eficácia dos medicamentos. Como disciplina ponte incorporou o conhecimento de noções bioquímicas, fisiológicas, patológicas e mais recentemente da Biologia Molecular. A Farmacologia como estudo do uso racional de medicamentos foi pouco a pouco adquirindo foros de ciência única.

Objetivos. Como nova ciência, a Farmacologia tem como objetivo fundamental:

- A) A relação entre dose e efeito biológico;
- B) A localização do sítio de ação do fármaco
- C) O mecanismo de ação de fármaco
- D) A relação entre estrutura química e atividade biológica
- E) A absorção, distribuição, biotransformação e excreção de um fármaco.

Neste contexto, a **Farmacodinâmica** tem como objetivo fundamental o estudo dos efeitos bioquímicos, comportamentais e fisiológicos dos fármacos e de seu mecanismo de ação (ver Capítulo 2). A **Farmacocinética** é a análise quantitativa dos processos de absorção e o destino dos fármacos no organismo por meio de modelos matemáticos (ver Capítulo 3). O uso de fármacos ou medicamentos no diagnóstico e na prevenção e tratamento de doenças são ocupados pela **Farmacoterapêutica** (ver Capítulo 4). Ademais, os agentes tóxicos (**venenos, poluentes e pesticidas**) e as reações adversas de fármacos são estudados pela **Toxicologia**.

Tais estudos, obviamente fornecem subsídios para o **uso racional** ulterior desses **fármacos** com finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).

Histórico. A tradição galênica, com seu elaborado sistema de polifarmácia, preocupou-se com preparação de medicamentos e seus escritos tiveram preponderante influência na medicina europeia até o século XVI. Paracelsus (1493-1541) foi talvez o primeiro a rejeitar a tradição galênica e advogou a experimentação na procura de novos medicamentos. Ainda no século XVI, surge a primeira **Farmacopeia**, repositório de remédios utilizados na

época.

No século XVII, Sydenham (1624-1689) enfatizou a importância da inspeção clínica e da observação na nosologia da doença. Entretanto o progresso na **Terapêutica** daquela época foi limitado, exceto pela introdução de banhos minerais e do extrato com quinina.

Até meados do século XIX assistiu-se a uma evolução lenta na terapêutica. No século XVIII, a digital foi empregada pela primeira vez por Withering (1741-1799) no tratamento de edemas, e Jenner (1749-1823) introduziu a inoculação para prevenção da varíola. No início do século XIX, a morfina foi obtida do ópio por Sertüener, em 1817, que começou a série de isolamentos de alcalóides como princípios ativos de plantas.

Contudo, a arte de curar era até esdrúxula e se limitava, na maioria dos casos, a combater sintomas. Bom exemplo de conduta terapêutica de médicos de nomeada, antes do advento da Farmacologia científica, se pode ler no diário da enfermidade terminal do Patriarca de nossa Independência, falecido em 1838. O tratamento instituído compreendia fricções cutâneas, unguentos e cataplasmas, limonadas purgativas, clisteres, poções eméticas, estimulantes, inclusive aplicações de sanguessugas. Não faltavam os indefectíveis calomelanos, o sulfato de quinino, as infusões de sene tartarizadas, de valeriana alcanforada, de pau-pereira, o cozimento de alteia e, repetidamente, água inglesa. Verdadeira **polifarmácia!** (Valle, 1978).

Essa conduta terapêutica gerou reações, como é o caso da **Homeopatia**, que, apesar de não ter as bases cientificamente comprovadas, sobreviveu até os dias de hoje.

Muitos dos erros de lógica que ocorriam durante aquele período persistiram na Era moderna. O **efeito placebo** era desconhecido naquele tempo e, indubitavelmente, muito dos inofensivos medicamentos foram associados a aperfeiçoamento, recebendo o rótulo da eficácia. Tais rótulos não críticos têm sido retidos de geração para geração e são aceitos primariamente por fé ou autoridade.

A ignorância da história natural da doença leva também a conclusões errôneas sobre as terapias (Melmon e Morelli, 1978). Voltaire (1694-1778) satirizou: “os médicos prescrevem medicamentos sobre os quais sabem pouco, para doenças das quais sabem muito menos, para o organismo humano, de que não sabem nada da eficácia”. O poeta, Carlos Drummond de Andrade, bacharel em Farmácia, ao defender a permanência da bula dos remédios, escreveu” ao contrário dos medicamentos, que não raro acrescentam outros males aos que carregamos no corpo” (Jornal do Brasil, 1976).

Pode-ser afirmar que a moderna **Farmacoterapêutica** começa com Buchein, Magendie e seu discípulo Claude Bernard (1813-1879) que expôs suas ideias magistrais em “Introdução a Medicina Experimental”.

Em síntese, é no fim do século XIX e início do século XX, surgem os primeiros medicamentos sintéticos e mais recentemente com a Biotecnologia, novos fármacos ditos “**inteligentes**” que contribuíram para desenvolvimento científico da Farmacoterapêutica, conhecida também como **Terapêutica medicamentosa**.

Novos Fármacos e Descobertas. Os fármacos para serem introduzidos na clínica são desenvolvidos por meio dos seguintes processos: acaso, triagem empírica, extração de princípios ativos de fontes naturais, modificação molecular de medicamentos conhecidos e planejamento racional, segundo Korolkova (1974). Tradicionalmente, os fármacos descobertos são constituídos de **moléculas orgânicas** pequenas (MM < 500 dalton). Enquanto que os fármacos de **grandes moléculas**, com exceção de alguns hormônios, foram obtidos pelo desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante a partir da década de 1980.

A partir da década de 90, o processo usual para obtenção de um fármaco de molécula pequena consistiu em testar uma coleção de substâncias químicas (“**biblioteca**”) na busca de compostos com propriedades farmacológicas desejadas.

No passado, o **acaso** foi um processo importante de obtenção de fármacos novos ou indicações terapêuticas de fármacos conhecidos. A descoberta de alguns fármacos resultou de simples acidentes observados em laboratório ou na prática médica. Um exemplo típico foi a descoberta da ação antibacteriana da penicilina observada por Fleming em 1929, numa cultura de estafilococos contaminada por fungo do gênero *Penicillium*.

Muitos fármacos foram descobertos pelo processo de **triagem empírica**, que consistia em testar diversas substâncias químicas obtidas por extração de matérias-primas naturais ou por síntese química na tentativa de procurar uma determinada atividade farmacológica. Exemplos de agentes terapêuticos descobertos pela triagem empírica são os novos antibióticos originados de micro-organismos isolados do solo ou de plantas superiores.

A **modificação molecular** foi o processo muito utilizado, mas com a desvantagem de ser demorado e trabalhoso. Cada substância sintetizada exigia conhecimento especializado em Química Farmacêutica que resultava em baixa produtividade de um ou dois compostos por semana. O processo consistia na mudança da estrutura molecular do fármaco com atividade farmacológica bem conhecida, resultando compostos derivados com estrutura análoga ou homóloga ao fármaco protótipo. Ademais, a busca de fármacos novos por meio do **planejamento racional** foi possível pela utilização de progressos dos conhecimentos de várias ciências afins da Farmacologia. Os fármacos novos obtidos por meio deste processo alternativo estão intimamente relacionados ao substrato de uma determinada transformação bioquímica (p.ex., inibidores de uma enzima), como é o caso dos antimetabólitos na quimioterapia antiviral e antineoplásica.

O processo atual para obtenção de fármacos novos de moléculas pequenas baseia-se na triagem de **bibliotecas** contendo centenas de milhares ou até milhões de novas substâncias químicas capazes de interagir com um sítio específico de ação de fármacos ou de produzir efeito biológico característico. As

bibliotecas químicas são sintetizadas em laboratórios especializados que utilizam técnicas avançadas de Química Orgânica como a química combinatória que produzem coleções de milhares de compostos para serem testados em sítios de ação altamente específicos, como enzimas, proteínas de receptores ou células.

As triagens são automatizadas por meio de sistemas robóticos que podem produzir milhares de amostras de compostos por semana. As transformações químicas são realizadas em placas de microtitulação, onde os reagentes e amostras a serem testadas são distribuídos por robôs. Os testes são simples e facilmente detectáveis, sendo usados computadores no armazenamento de dados resultantes que permitem identificar os potenciais de fármacos nestas triagens.

A metodologia do **DNA recombinante**, por meio da qual se utilizam micro-organismos ou mesmo células de mamíferos, geneticamente modificadas na obtenção de proteínas, possibilitou a produção em larga escala de hormônios (insulina, calcitonina e hormônio do crescimento). Mais recentemente, outras proteínas utilizadas em terapias foram produzidas como fatores de crescimento (p. ex., eritropoetina), citocinas e anticorpos monoclonais.

A **nanotecnologia** é um ramo emergente da ciência e engenharia, para obter produtos em dimensão de escala nanométrica (i.e. milionésima parte de um milímetro). No caso específico dos fármacos, visa obter nanoestruturas para maximizar a eficácia clínica como na quimioterapia antineoplásica.

Em resumo, este grande, para não dizer espetacular descobrimento de novos fármacos derivou e deriva da aplicação de conhecimentos científicos adquiridos através da Farmacologia, e de disciplinas afins. Portanto, a Farmacologia, melhor dito a Farmacodinâmica foi-se tornando fundamento da Terapêutica moderna nos últimos 70 anos do século XX (Valle, 1978) e nas primeiras décadas do século atual.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que se entende por receptores farmacológicos em termos operacionais ?
2. Assinale a ligação irreversível entre fármacos e receptores?

A) Íon-dipolo
B) Ponte de Hidrogênio
C) Covalente
D) Força de van der Waals
E) Dipolo-dipolo
3. Como funciona a transferência do fluxo de informações na célula até a resposta final no sistema de sinalização transmembrana?

PRINCÍPIOS DA FARMACODINÂMICA

Quando se tenta explicar os mecanismos pelos quais os fármacos exercem sua influência sobre as funções fisiológicas e bioquímicas, pode-se considerar a sua ação sobre o organismo como um todo ou em bases mais restritas, considerar a sua ação ao nível celular ou mesmo em estruturas subcelulares. Entretanto, sendo que os fármacos e os tecidos vivos são constituídos de moléculas, a tendência atual da Farmacodinâmica é considerar ação de fármacos ao nível molecular.

Quando se inicia a interação entre as moléculas do fármaco e os sítios específicos de tecidos, ocorre uma série de eventos que levam a uma resposta biológica, os componentes celulares envolvidos são chamados **receptores farmacológicos**.

Ligação fármaco-receptor. A interação entre fármaco e receptor é via-de-regra, reversível. Nesse caso, as ligações são intermoleculares e geralmente fracas e podem ser de natureza iônica, polar (íon-dipolo ou dipolo-dipolo), pontes de hidrogênio, forças de van der Waals e outras forças hidrofóbicas. ♣ As ligações covalentes são mais raras e, quando estão presentes, os fármacos promovem efeitos prolongados ou mesmo irreversíveis. ♣ Esses diversos tipos de ligação podem estar presentes em várias partes das moléculas, levando à formação de um complexo entre fármaco e receptor mais ou menos estável e, como já foi dito, na maioria das vezes reversível.

A maior ou menor interação e conseqüentemente, o aparecimento do efeito, dependem de como os dois componentes se adaptam, ou seja, de como se “encaixam” um com o outro. Essa adaptação mútua deve ser tanto em relação à carga quanto em relação à distribuição de carga, isto é, deve haver certa **complementaridade** entre fármaco e receptor. Quanto maior a complementaridade, maior será a **afinidade**

do fármaco pelo receptor.

A ligação fármaco-receptor é medida diretamente com substâncias radioativas marcadas (^3H , ^{125}I ou ^{14}C) nos ensaios de união fármaco-receptor (*binding*) ou nas técnicas de imagem como PET (*positron emission tomography; tomografia por emissão de pósitrons*) e SPECT (*single photon emission computerized tomography; tomografia computadorizada por emissão de fóton único*).

Natureza dos receptores. Com o isolamento do receptor colinérgico nicotínico em vários laboratórios, o receptor passou de entidade conceitual a uma realidade concreta. A sua natureza exata, entretanto, ainda não está firmemente estabelecida, sabendo-se de maneira geral que estão localizados em macromoléculas proteicas, constituindo unidades tridimensionais.

Assim sendo, seus centros de atração são constituídos pelos mesmos grupamentos químicos que existem nas proteínas, e as forças que ligam as moléculas dos fármacos aos seus receptores são as mesmas forças intermoleculares que participam na ligação das enzimas aos seus substratos.

♣ Em termos operacionais, o **receptor** é o componente macromolecular funcional do organismo com o qual o fármaco interage e modifica as funções fisiológicas, bioquímicas e comportamentais, que são denominadas de **efeitos** ou **repostas farmacológicas**. ♣

A maioria dos fármacos interage com proteínas efetoras as, sendo que parcela bastante razoável do efeito farmacológico decorre dessa interação inicial que se estabelece entre o fármaco e seu receptor. Dessa forma, a ação reguladora de um receptor funcionaria como unidade discriminadora capaz de identificar estruturas químicas responsáveis (**agonistas específicos**) ou não (**antagonistas específicos**) pela ação farmacológica, isto é, de fármacos considerados ou não **primeiros mensageiros**.

♣ Uma vez captados os sinais extracelulares, estes são transmitidos ou transcritos sob forma de sinais (mensagens) intracelulares, através de **segundos mensageiros** ou moléculas de informação (**transdutores**); tais sinais culminam então na resposta final da célula. Assim, existe um sistema de transferência de informação, que é o chamado **sistema de sinalização transmembrana**. (ver Capítulo 2) ♣

A Figura 1-1 mostra as várias etapas, bem como o fluxo de informações e a sequência de eventos que concorrem para a resposta após um ligante (primeiro mensageiro) haver se acoplado ao receptor da membrana.

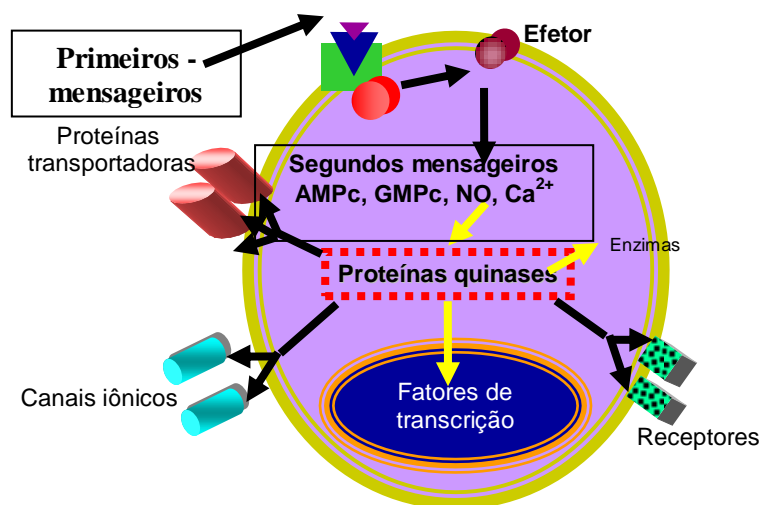


Fig. 1-1 Representação esquemática de receptores de membrana e da sinalização transmembrana.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como são os transportes de fármacos no organismo? E quais são os tipos de transportadores ou carregadores?
2. Assinale o transporte mediado por carregador no qual o substrato se move a favor do gradiente de concentração.
 - A) Transporte ativo
 - B) Difusão por troca
 - C) Difusão passiva
 - D) Difusão facilitada

3. Organize um esquema da influência de pH na distribuição de uma base fraca, tomando como exemplo um ácido fraco.
4. Assinale o grupo apolar da estrutura de um determinado fármaco.
 - (A) -COOH
 - (B) -SO₂H
 - (C) -OH
 - (D) -CH₂CH₃
 - (E) -NH₂

PRINCÍPIOS DA FARMACOCINÉTICA

Os fenômenos farmacocinéticos como absorção, distribuição, excreção e biotransformação compreendem diversas passagens do fármaco através das membranas celulares e barreiras biológicas, onde o transporte de fármaco se processa em diferentes modos.

TRANSPORTE DE FÁRMACOS

O transporte de fármacos compreende o deslocamento de um fármaco de um compartimento para outro; ou de um ponto para outro, dentro de um mesmo compartimento; ou ainda o deslocamento de fármaco para fora do organismo. Nesse sentido, os processos de entrada e saída são controlados por transportadores que são proteínas da membrana codificadas por 6% dos genes do genoma humano.

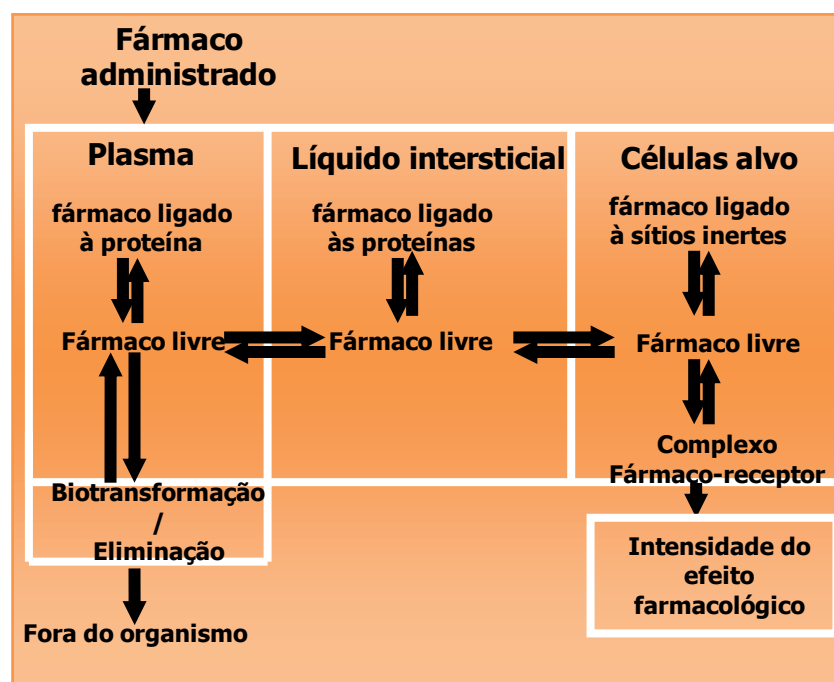
Os transportadores de fármacos têm papel importante na biodisponibilidade e efetividade de fármacos (Esquema 1-1).

♣ Assim, sob a denominação de transporte de fármacos no organismo, serão considerados:

- A) Transporte através das membranas celulares;
- B) Princípios que regem o movimento transmembrana de fármacos;
- C) Fatores correlacionados que modificam as características do transporte. ♣

♣ Os tipos de transportadores ou carregadores pertencem principalmente a duas superfamílias:

- 1) ABC (*ATP Binding Cassette*) e
- 2) SLC (*Solute carriers*). ♣



Esquema 1-1. Destino e a efetividade de um fármaco no organismo.

A superfamília ABC possui 7 grupos de transportadores de acordo com a homologia (ABCA a ABCG) enquanto que superfamília SLC inclui 43 grupos (SLC1 a SLC43) com aproximadamente 300 transportadores. Os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos destes transportadores serão discutidos no transcorrer dos capítulos.

Importância da membrana celular

A organização da membrana plasmática celular, como atualmente é conhecida, representa uma série de desenvolvimentos que sucessivamente foram incorporados até que se pudesse chegar à concepção atual moderna (Fig.1-2).

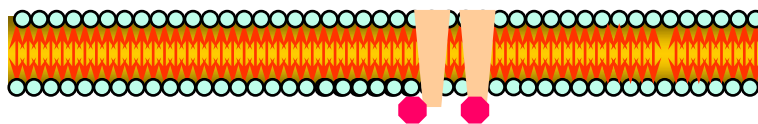


Fig. 1-2. Representação esquemática de membrana organizada em bicamada de lipídeos, intercalada de moléculas de proteínas e colesterol em posição diversa, formando um canal iônico.

Modelo do mosaico fluido (Singe; Nicolson, 1972). *Este modelo foi introduzido para explicar os movimentos laterais dos componentes da membrana. Segundo esses autores, os lipídeos da membrana estariam organizados em bicamada com as cabeças polares dos fosfolipídeos voltadas para a superfície externa e interna da membrana. Intercaladas dentro dos lipídeos, há moléculas de colesterol e proteínas, algumas destas frouxamente adsorvidas à superfície, outras parcialmente imersas na matriz lipídica, e outras ainda estendendo-se pela espessura total da membrana. Nessa estrutura de membrana não se observa um intervalo longo de ordenamento intrínseco dos componentes. A membrana se encontra em estado de cristal líquido, daí advindo a denominação de “mosaico fluido”.*

Movimento transmembrana de fármacos

A passagem de fármacos através das membranas celulares se processa de diferentes modos. Os mecanismos envolvidos no transporte de fármacos são os seguintes: difusão passiva, facilitada e por troca; transporte ativo; difusão através de poros; endocitose e exocitose.

Difusão passiva. *A difusão passiva é também chamada difusão simples e é processo através da qual, muitos fármacos atravessam a membrana celular.*

A velocidade de transferência das moléculas segue os vetores físico-químicos, isto é, ela se relaciona com a magnitude dos gradientes de concentração e de potencial elétrico através da membrana. A agitação térmica molecular e a diferença de concentração entre os dois lados da membrana formam a força que move a substância.

Difusão facilitada. *É um tipo de transporte mediado por carregador no qual o substrato se move a favor do gradiente de concentração.*

A força motriz é a diferença de concentração entre os dois lados da membrana. Nesse processo, a velocidade de difusão é consideravelmente maior que na difusão simples.

Transporte ativo. *O transporte ativo é o processo no qual a substância é movida através de carregadores contra gradiente de concentração, ou contra gradiente elétrica, ou uma combinação de ambos (i.e., contra gradiente eletroquímico), com gasto energético.*

Mais raro é o transporte realizado na ausência de gradiente de concentração. Esse tipo de transporte ocorre em diversos tecidos.

Difusão por troca. *Conforme descrito por Ussing (1949), a difusão por troca é processo no qual o complexo carregador move o substrato de uma superfície da membrana para a outra oposta. E ao liberar o substrato, reage com outra molécula, a qual é então trazida à superfície original.*

Difusão através de poros. *Em algumas circunstâncias, verifica-se que moléculas hidrossolúveis atravessam a membrana lipoproteica, algumas de forma mais rápida que outras.*

Nessa situação, a membrana parece funcionar como se fosse uma “peneira de poros muito finos”. Entre

tais moléculas, cita-se a água, o metanol, a ureia.

Endocitose e exocitose. A **endocitose** é processo pelo qual partículas sólidas ou líquidas entram em contato com a membrana celular, a qual se invagina e se estrangula em seguida, para largar o material englobado dentro de um vacúolo de membrana no interior da célula, restituindo-se a fração de membrana celular utilizada.

Os processos endocíticos podem ser dois:

1. Fagocitose;
2. Pinocitose.

Essencialmente, os processos diferem no sentido de que a **fagocitose** ocorre frente a partículas sólidas e por isso se chama “comer celular”, enquanto a **pinocitose** ocorre com partículas em solução e por isso é conhecida como o “beber celular”.

A **exocitose** é processo pelo qual a membrana que envolve um vacúolo (ou grânulo de secreção) se funde com a membrana plasmática. Nesse ponto, ocorre a cisão das membranas, descarregando o conteúdo vacuolar (ou granular) para o exterior, reconstituindo-se em seguida a membrana celular nesse ponto. Esse processo é conhecido também como emeocitose, pinocitose inversa ou “vômito celular”.

O processo de exocitose é importante na secreção de histamina pelos mastócitos, de acetilcolina ao nível de junção neuromuscular, de noradrenalina no axônio adrenérgico entre outros.

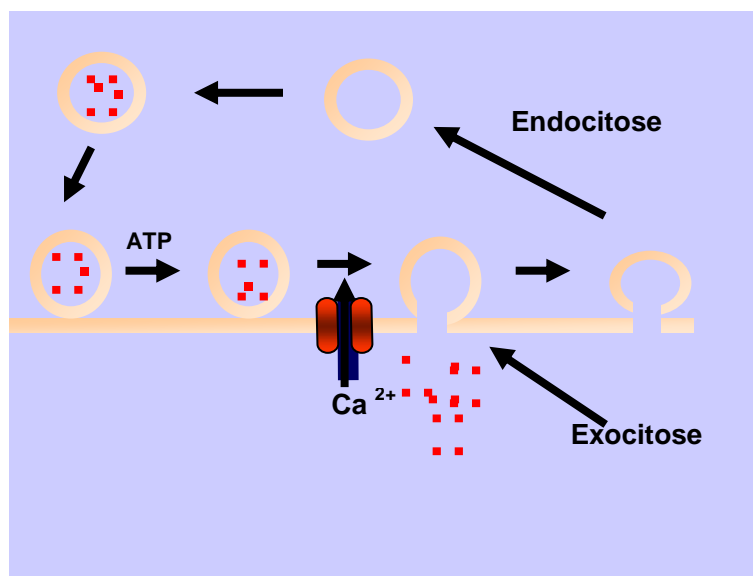


Fig. 1-3. Representação esquemática da endocitose e exocitose.

Fatores modificadores do transporte

Importância do pH. A concentração hidrogeniônica – geralmente dada em unidades de pH – é um índice fundamental no estudo do transporte, da distribuição, da excreção, das interações e reações adversas de fármacos.

Também a *isoidria*, isto é, a constância do pH para os líquidos orgânicos, passa a ser de máxima importância no estudo dos processos envolvidos na farmacocinética.

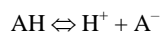
A concentração de íons H^+ é variável nos diversos compartimentos, determinando, portanto, transformações químicas de natureza ácida (p. ex., suco gástrico) ou alcalina (p. ex., osteoblasto).

É preciso considerar ainda que certos líquidos apresentem ampla faixa de variação, como a urina, enquanto em outras áreas há estabilidade considerável, como no líquido extracelular (Quadro 1-1).

Importância do pKa. Em alguns tipos de transporte é importante considerar que os fármacos podem comportar-se como eletrólitos fracos, ou seja, dissociam-se em solução segundo o pH do meio.

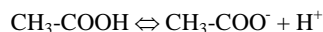
Segundo Brønsted, os ácidos são caracterizados como doadores de prótons e as bases como receptores de prótons.

Assim, um ácido fraco (AH) em solução aquosa fornece apenas uma parcela de seu contingente de prótons (H^+), liberando a base (A^-). Essa dissociação é, portanto incompleta e pode ser expressa da seguinte forma:

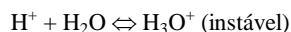


Onde AH é o ácido e A^- , a base conjugada.

É o que acontece com ácidos orgânicos, que são eletrólitos fracos:



Os prótons liberados não permanecem livres, mas ligam-se à água, que é a molécula receptora, formando íons hidrônio:

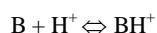


Quadro 1-1. Variação do pH normal no sítio de absorção		
	Compartimento	pH
	Sangue	7,36 a 7,45
	Saliva	6,20 a 7,20
	Suco gástrico	1,20 a 3,00
	Suco pancreático	7,40 a 8,30
Líquidos	Suco duodenal	6,50 a 7,60*
	Suco jejuno-íleo	7,50 a 8,00
	Suco intestinal (cólon)	7,90 a 8,00
	Urina	4,50 a 8,00
	Bile	6,20 a 8,50
Células	Eritrócitos	7,28
	Trombócitos	7,00
	Célula muscular esquelética	6,90
	Placa dentária	5,50
	Célula prostática	4,50
	Osteoblasto	8,50
Secreções	Vaginal	3,40 a 4,20
	Uretral	5,00 a 7,00
	Conjuntival	7,30 a 8,00

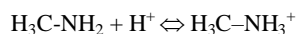
Assim, se considerarmos determinado fármaco como ácido fraco, em solução aquosa parte dele estará na forma ionizada (base conjugada) e parte em forma não-dissociada (forma molecular), que é o ácido.

*É de interesse lembrar que o pH duodenal pode chegar a assumir valores francamente ácidos (5,50) junto à bordadura em escova das células do duodeno (ver texto).

Analogamente, de acordo com Brønsted, para as bases, teremos:



onde B é a base e BH^+ , o ácido conjugado. Os eletrólitos fracos representados pelas aminas fornecem um exemplo:



sendo que o H^+ provém da reação de dissociação da água.

Assim, para os fármacos considerados bases fracas, em solução aquosa, parte deles estará na forma ionizada (ácido conjugado) e parte em forma molecular, que é a base.

Para qualquer eletrólito fraco considerado, é de sumo interesse a observação de que a fração ionizada constitui a fração hidrossolúvel do fármaco, enquanto a não ionizada é a fração lipossolúvel.

A primeira é responsável pela difusão através de meios aquosos (plasma, líquido intersticial, meio intracelular etc.) e a segunda, pela difusão através de meios lipídicos (gorduras, membrana celular etc.).

Disso se depreende a importância do grau de ionização de uma substância (isto é, de quanto se apresenta em forma molecular e ionizada em determinado pH) para o reconhecimento de seu perfil farmacocinético (absorção, distribuição, eliminação etc).

A equação de Henderson-Hasselbach é o meio mais conveniente de expressar a relação entre a concentração de formas ionizada e molecular para dada substância em função do pH.

Tomando a fórmula geral de um ácido fraco (HA), em meio aquoso haverá dissociação de acordo com a lei da ação das massas. A constante de dissociação deste ácido (K_a) pode ser representada da seguinte forma:

$$\text{onde } K_a[\text{HA}] = [\text{H}^+][\text{A}^-]$$

e, rearranjando,

Resolvendo logaritmicamente,

Expressando o logaritmo negativo ($-\log$) pela letra "p", assumirá a forma.

Da mesma forma, para uma base fraca, partiríamos da equação e chegaríamos à seguinte expressão:

As equações 1 e 2 são as clássicas equações que relacionam as quantidades de formas molecular e ionizada de determinada substância de acordo com o pH do meio.

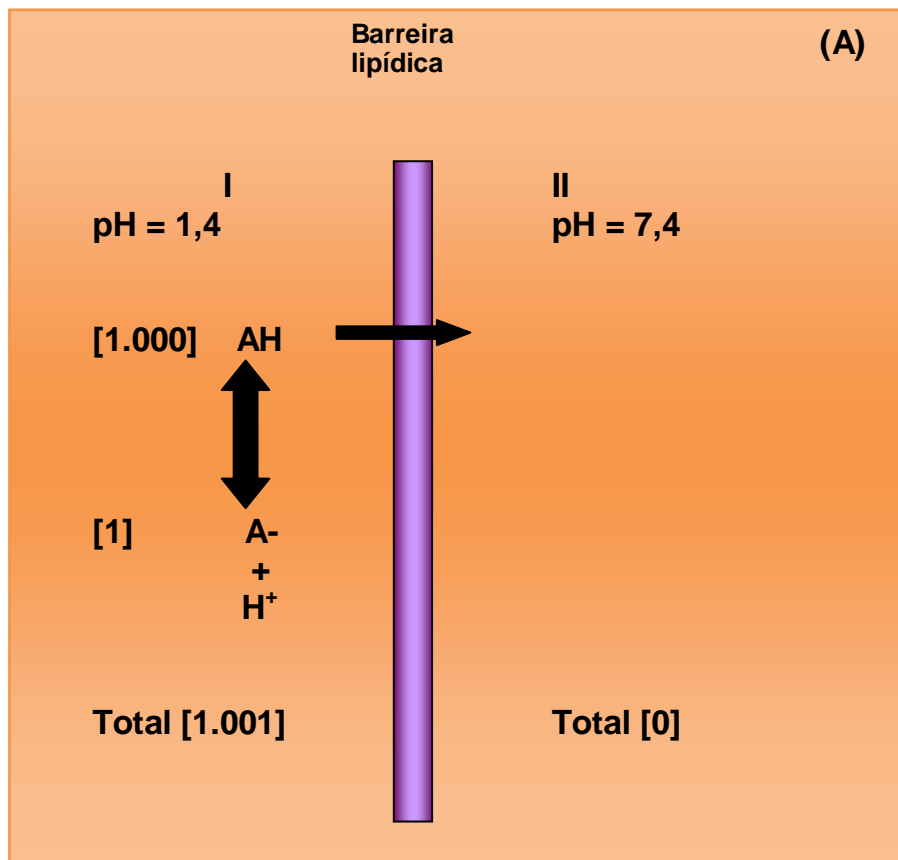
Mais simplificada, pode-se escrevê-las da seguinte maneira:

Para **ácidos fracos**

$$(3) \text{pH} - \text{p}K_a = \log [\text{íons}] / [\text{moléculas}]$$

e, para **bases fracas**,

$$(4) \text{pH} - \text{p}K_a = \log [\text{moléculas}] / [\text{íons}]$$

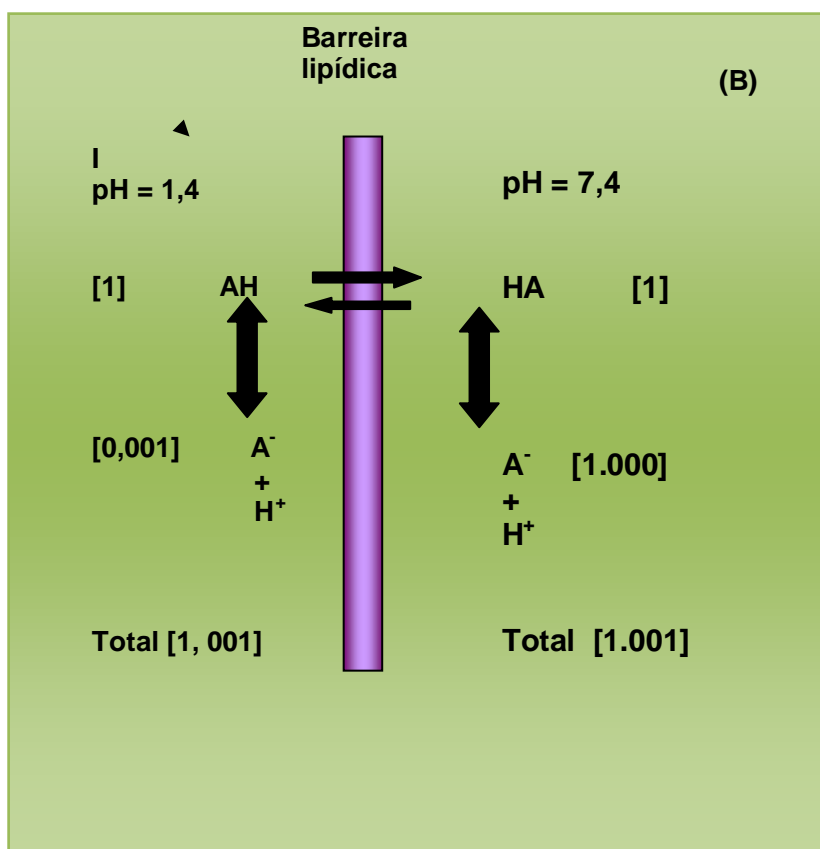


Esquema 1-2 (A) Influência do pH na distribuição de ácido fraco.

♣ **O esquema 1.2 (A)** mostra a influência do pH sobre a distribuição de um ácido fraco. À esquerda vemos a situação inicial (p. ex. imediatamente após a ingestão do fármaco) em que a relação [íons] / [moléculas] no meio I é de 10^{-3} , isto é, para um total de 1.001 partículas, 1.000 se apresentam não dissociadas e 1 na forma iônica. Esta última não consegue atravessar a barreira (apesar do gradiente favorável), mas a forma molecular, mais lipossolúvel, começa a passar para o lado II de acordo com seu gradiente de concentração. ♣

Estaticamente considerando, o equilíbrio é atingido quando a forma molecular do fármaco atinge concentrações iguais em ambos os meios, e, nesse momento, o processo de transferência se interrompe e dá lugar a um estado de equilíbrio. No organismo, tal situação praticamente nunca chega a ocorrer, pois o meio II (representado pelo sangue) sofre contínua renovação, mantendo o gradiente de concentração através da membrana e o fármaco é transferido continuamente até não restar nenhuma molécula do lado I.

É oportuno ressaltar que é errônea a ideia de que os ácidos terão valor de pK_a sempre inferior a 7,0 e as bases sempre superior.



Esquema 1-2. (B) Influência do pH na distribuição de ácido fraco.

♣ No **esquema 1-2.(B)**, adiante, vemos a situação de equilíbrio, em que o fármaco se distribuiu entre I e II de acordo com os respectivos pH. Note-se que apenas a forma molecular (não ionizada, lipossolúvel) é que consegue atravessar a barreira lipídica e está em concentração igual em I e II. No meio II, porém, a relação [íons] / [moléculas] é de 10^3 , e, portanto, o fármaco estará predominantemente ionizado (e, por isso, concentrado, visto que a fração ionizada, mais hidrossolúvel, não pode evoluir de acordo com o gradiente de concentração de volta para o meio I). Assim, o fármaco se difunde do meio I para o meio II graças à sua forma molecular e se concentra no meio II por sua forma ionizada. ♣

O **Quadro 1-2** fornece uma série de fármacos distribuídos de acordo com seus pK_a . Como exemplo, note-se que os anestésicos locais (que são bases fracas) têm pK_a desde 3,5 (benzocaína) até 9,3 (hexilcaína). Igualmente, as sulfas (que são ácidos fracos) têm pK_a desde 6,5 (sulfadiazina) até 10,5 (sulfanilamida).

Importância da polaridade do fármaco. Muitos fármacos são administrados na forma de sais ionizados, visto serem polares (hidrossolúveis). São exemplos, o cloridrato de lidocaína e a difenidramina (bases) e o ácido acetilsalicílico (ácido).

O grau de polaridade é de grande importância tanto na distribuição do fármaco pelos diferentes compartimentos do organismo quanto na atividade. Fármacos insolúveis em água são quase todos destituídos de capacidade de modificar índices fisiológicos, porque não são absorvidos.

♣ *A polaridade, ou hidrofília, de uma estrutura é função da presença de grupos chamados polares, tais com o OH^- , $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, O^{2-} , $-\text{OCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, OCH_3 , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{H}$ etc, os quais possibilitam a formação de pontes de hidrogênio com a água.*

Por outro lado, as formas apolares (neutras), ou menos polares, serão as formas não ionizadas (moleculares) dos fármacos e, portanto, mais lipossolúveis. A diminuição da polaridade do fármaco pode ser dada pela presença dos chamados grupos alquilas, também designados lipofílicos, apolares ou hidrofóbicos. Assim, a lipossolubilidade aumenta da seguinte maneira:



Verifica-se, também, certo grau de equivalência entre determinados grupamentos químicos, no tocante à propriedade de induzir lipossolubilidade.

Coefficiente de distribuição. É um índice que avalia a distribuição de uma substância (fármaco) entre dois meios não miscíveis. A quantidade de substância que estará presente em cada meio pode ser prevista pela lei de Nernst, que se aplica tanto a compostos gasosos como não gasosos.

Quadro 1-2. Valores para as constantes de ionização (pK_a) de fármacos ácidos (formadores de ânions) e fármacos básicos (formadores de cátions)(*)

Valores de pK_a	Fármacos ácidos	Fármacos básicos
0,2		Ureia
0,7		Teofilina ^B
1,8	Penicilinamina ^{A,1}	Ác. aminossalicílico ^B , fisostigmina ²
2,2	Metildopa ^{A,1}	
3,5	Aspirina	Benzocaína
5,0	Varfarina, Clorpropamida	Piridoxina ^B
6,5	Sulfadiazina	
9,3		Hexilcaína
10,5	Sulfanilamida	Ciclopentamina
10,6	Dopamina ^A	Tolazolina
11,2	Pentazocina	
11,8		Esparteína ¹

*Os números (1, 2) indicam que o fármaco possui mais que um grupo formador de ânion (para os ácidos) ou de cátion (para as bases). A letra (A) indica que o fármaco também possui grupo formador de cátion; a letra (B) indica também presença de grupo formador de ânion.

Quando uma substância se distribui entre dois solventes não miscíveis em condições de temperatura constante e volumes iguais para ambos os solventes, a relação entre a concentração nos dois meios é constante e se denomina coeficiente de partição para este sistema.

Em farmacocinética, não somente é importante o coeficiente de partição óleo/água, mas, dependendo da classe de fármacos considerada, também o são os coeficientes de partição tecido/sangue, água/gás, óleo/gás e sangue/gás, este último conhecido como coeficiente λ de Ostwald (ver Capítulo 33).

NOMECLATURA DOS FÁRMACOS

Os fármacos apresentam os seguintes nomes: a) nome químico; b) nome codificado c) nome registrado; c) nome genérico, nome oficial ou nome comum; e) nome não patenteado; f) nome comercial e g) outros nomes.

O nome **químico** é o que descreve a estrutura química do fármaco, e às vezes, por sua complexidade, é inadequado para fins práticos.

O nome **codificado** é atribuído ao fármaco pelo fabricante durante as fases de estudo clínico, deixando de ser utilizado quando for escolhido o nome definitivo do fármaco.

O nome **registrado** é aquele dado a um fármaco pelo fabricante, quando o agente entra na fase de comercialização.

Ao contrário, o nome **não patenteado** é de direito público, enquanto que o nome registrado recebe a proteção do direito privado, sendo propriedade exclusiva do fabricante.

Entretanto, pode ocorrer muita confusão entre a nomenclatura de fármacos, uma vez que um fármaco pode apresentar vários nomes registrados por diferentes fabricantes.

O nome **genérico** refere-se ao nome comum pelo qual o fármaco é reconhecido (p. ex., penicilinas), esta nomenclatura é adotada para maioria dos fármacos neste livro.

Medicamentos essenciais

Os medicamentos essenciais são catalogados de acordo com a nomenclatura genérica dos respectivos fármacos recomendada pela OMS.

Isso ocorre não só como forma de simplificação do trabalho nas farmácias hospitalares e dos órgãos de saúde pública e de facilitação do receituário médico, desobrigando o profissional da saúde do fardo de memorizar as incontáveis marcas registradas, mas como meio de reduzir a manipulação comercial envolvida com o nome de fantasia dos produtos farmacêuticos.

A relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) pode ser consultada (<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/>).

A INFORMAÇÃO EM FARMACOLOGIA¹

A finalidade é fornecer uma visão sucinta dos recursos informacionais disponíveis para a área da Farmacologia na literatura científica especializada.

Assim, são arroladas publicações seriadas e monográficas, bem como fontes de informação que permitam selecionar, a partir de um conjunto muito maior de registros bibliográficos, aqueles de interesse para determinado (a) trabalho/pesquisa em um determinado momento.

A busca em índices e bases de dados recuperará as referências bibliográficas, com ou sem resumos.

O acesso aos documentos ou a cópias dos mesmos dever-se-á através da localização/solicitação de sua reprodução a outras entidades, através do empréstimo entre bibliotecas e da comutação bibliográfica (COMUT), serviços estes normalmente mantidos pelas bibliotecas/centros de documentação.

Antes de começar um levantamento bibliográfico, procure orientação na Biblioteca de sua instituição ou nas bibliotecas que integram a rede de bibliotecas biomédicas.

Entre os materiais de acervos para consulta livre, destacam-se:

A) Livros de texto de Farmacologia;

B) Periódicos especializados na área de Farmacologia;

C) Bibliografias (BIOLOGICAL ABSTRACTS-B.A., CHEMICAL ABSTRACTS-C.A.);

D) Farmacopeias (FARMACOPEIA Brasileira, The UNITED STATES PHARMACOPEIA-USP, MARTINDALE, W.H. The extra pharmacopeia);

E) Dicionários e guias terapêuticos (DICIONÁRIO das Especialidades Farmacêuticas, GUIAMED, P.R. Vade Mécum, The MERCK Index);

F) Filmes, vídeos, diapositivos etc.

Base de dados. Em geral, as universidades mantêm o serviço de acesso a bases de dados; como exemplo a Universidade de São Paulo, através do seu Sistema Integrado de Bibliotecas (SIBI/Biblioteca Virtual, <http://www.usp.br/sibi/biblioteca/revistas/>).

- ProBE (Programa Biblioteca Eletrônica, (<http://www.probe.br/>);

¹ Em colaboração com Maria Socorro da Biblioteca do ICB-USP e Maria Valeria Loro.

- MEDline (<http://www.ncbi.nlm.gov>)- base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela nlm, National Library of Medicine, EUA. inclui o index Medicus, index Dental, Literature e Nursing index. responsabilidade: Bireme;

- *Web of Science – base de dados sobre citações em, e de, artigos científicos, produzida pelo Institute for Scientific Information-ISI, EUA;*

- SciELO (A Scientific Electronic Library Online, <http://scielo.br>) - biblioteca virtual que abrange uma coleção de selecionados periódicos científicos brasileiros. Projeto FAPESP/BIREME;

- (CAPES) *periódicos* (<http://www.periodicos.capes.gov.br>). O portal oferece acesso a revistas nacionais e estrangeiras e às bases de dados.

RESUMO

- Historicamente, a Farmacologia é reconhecida como ciência nova e única.
- Na descoberta de novos fármacos são descritos os métodos tradicionais como planejamento racional e os mais recentes como DNA recombinante, bibliotecas e nanotecnologia.
- Entre os princípios da Farmacodinâmica estão incluídos os receptores farmacológicos com os tipos de ligação fármaco-receptor e o sistema de sinalização transmembrana.
- Nos princípios da Farmacocinética é dado destaque ao transporte transmembrana de fármacos e fatores modificadores como pH, pKa e polaridade.
- A análise global desses conhecimentos possibilitou o uso racional dos medicamentos que são catalogados principalmente pela nomenclatura genérica, segundo a OMS e organizados como recursos informacionais na literatura científica especializada em Farmacologia para consulta livre na rede de Bibliotecas e bases de dados.

BIBLIOGRAFIA

- ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001.
- AVDEEF, A. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state). **Curr. Top Med. Chem.**, v.1, p.277-351, 2001.
- KOROLKOVAS, A. **Fundamentos de farmacologia molecular**. São Paulo: Edart/Edusp, 1974.
- LINDNER, R.; NAIM, H.Y. Domains in biological membranes. **Exp. Cell Res.**, v.315, p.2871-2878, 2009.
- HEINZ, E. Transport through biological membranes. **Ann. Rev. Physiol.**, v.29, p.21-58, 1967.
- OH, D.M.; AMIDON, G.L. Overview of membrane transport. **Pharm. Biotechnol.**, v.12, p.1-27, 1999.
- RANG, H.P. The receptor concept: pharmacology's big idea. **Br. J. Pharmacol.**, v.147, S9-16, 2006.
- SCHERRMANN, J.M. Transporters in absorption, distribution, and elimination. **Chem. Biodivers.**, v.6, p.1933-1942, 2009.
- SHUGARTS, S., BENET, L.Z. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. **Pharm. Res.**, v.26, p.2039-2054, 2009.
- SINGER, S.J.; NICOLSON, G.L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. **Science**, v.175, p.720-731, 1972.
- VALLE, J.R. **A farmacologia no Brasil. Antecedentes e perspectivas**. (Acadêmia de Ciências de São Paulo (Publicação n.º.13). São Paulo: Dag Ltda, 1978.
- WHO. **The use of essential drugs. Tech. Rep. Ser.**,895, p.1-61, 2000.

Capítulo 2

Farmacodinâmica – Mecanismo de Ação e Quantificação do Efeito Biológico de Fármacos. Vias de Transdução

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Ricardo M. de Oliveira Filho

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Mecanismo de ação. ♣ O modo pelo qual os fármacos produzem, nos seus sítios de ação, alterações que resultam nos seus efeitos terapêuticos e tóxicos é denominado **mecanismo de ação**, sendo de fundamental importância para o uso terapêutico racional dos fármacos e para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. ♣

Levando-se em conta a especificidade dessas interações, os fármacos podem ser classificados em dois grandes grupos: fármacos estruturalmente específicos e fármacos estruturalmente inespecíficos.

Fármacos estruturalmente específicos. *A maioria dos fármacos apresenta alto grau de seletividade e especificidade de ação, pois, para produzir os seus efeitos característicos, atuam apenas em sítios definidos, enquanto que sua presença em outros tecidos do organismo não leva a nenhum efeito mensurável. Os fármacos desse grupo exercem seus efeitos em concentrações de até 1×10^{-11} g/mL. Isso indica que o efeito farmacológico produzido por essas substâncias deve-se à sua interação com pequeníssimas áreas reativas de certas células do organismo.*

*Esses fármacos são ditos estruturalmente específicos, e sua ação pode ser devida a interações com enzimas, proteínas carregadoras, ácidos nucleicos ou receptores farmacológicos. Grande número de fármacos utilizados em terapêutica exerce sua função por interagir com os **receptores farmacológicos** (ver adiante) ♣*

♣ **Fármacos estruturalmente inespecíficos.** *Existem muitos fármacos cuja ação não é devida a uma interação com macromoléculas específicas do organismo (receptores), mas resulta de interações inespecíficas entre moléculas de fármaco e tecidos vivos.*

Sua atividade pode resultar de transformações químicas com pequenas moléculas ou íons do organismo, como é o caso dos antiácidos gástricos, que agem por neutralizarem o HCl do estômago. ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que se entende por mecanismo de ação de um determinado fármaco? Qual é a diferença entre fármacos estruturalmente específicos e inespecíficos?

2. Mencione hormônios e ligantes que atuam nos seguintes receptores: de canal iônico, da tirosina-quinase, JAK-STATE, Toll, TNF- α e nucleares do grupo I e II e acoplados à proteína G.
3. Quais são as funções das seguintes proteínas G: Gs, Gi e Gq?
4. Em que receptor pode ocorrer dessensibilização homóloga ou supersensibilização?
5. Qual foi a disfunção de receptor primeiramente descrito pela ocorrência de mutação?

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

A classificação dos receptores com base nas respostas farmacológicas continua a ser uma abordagem valiosa e largamente utilizada. Os ensaios de interação fármaco – receptor e as técnicas de hibridização *in situ* levaram ao estabelecimento de outros critérios nos quais se baseia a classificação de receptores. Ademais, os estudos de Biologia molecular permitiram avanços no sentido de classificar os receptores através de uma sequência de aminoácidos e a associação com a Bioquímica permite ainda uma abordagem que leva em conta as vias de transdução sináptica.

Os mecanismos de sinalização transmembrana de muitos ligantes extracelulares (p. ex. linfocinas) não são ainda conhecidos. Contudo, os modelos estruturais de proteínas receptoras podem ser organizados em quatro classes individuais, de modo a fornecer importantes subsídios para entendimento dos sinais transmitidos através da membrana celular.

Canais iônicos dependentes de ligantes

Os canais iônicos são constituídos de várias subunidades que podem conter muitas sequências transmembrana, as quais delimitam um canal iônico específico no qual ocorre o fluxo de íons do meio extracelular para o interior da célula. ♣ Os neurotransmissores rápidos, como a acetilcolina, o ácido β -aminobutírico (GABA), os aminoácidos excitatórios (glutamato, aspartato etc.), e vários fármacos que mimetizam ou bloqueiam as ações destes ligantes endógenos, atuam nesses receptores. ♣

O receptor colinérgico nicotínico é exemplo típico de canal iônico (Fig. 2-1).

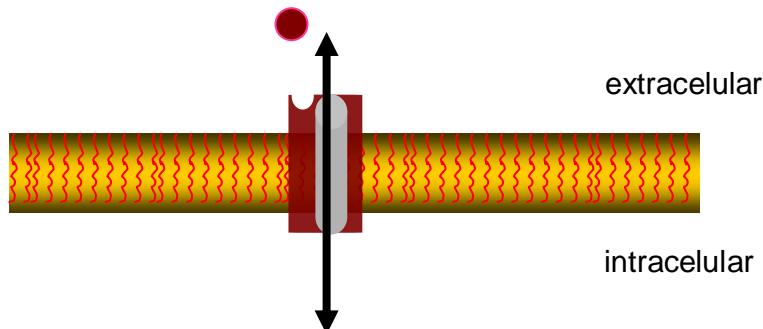


Fig. 2-1. Representação esquemática de canal iônico.

Em geral, os canais iônicos são seletivos para cátions ou ânions. Os canais seletivos para cátions podem exibir ainda uma especificidade para um dado cátion, por exemplo, Na^+ , Ca^{2+} ou K^+ , ou podem não ser seletivos e permeáveis a todos os cátions. Os canais de ânions são em geral permeáveis aos íons Cl^- , embora existam outros tipos de canais aniônicos.

Receptores transmembrana ligados a enzimas intracelulares.

Esta classe é constituída de vários receptores de membrana com domínios de ligantes extracelulares e uma atividade enzimática intrínseca representada principalmente pelas proteína-quinases, que exercem seus efeitos reguladores fosforilando proteínas efetoras na superfície interna da membrana citoplasmática (Fig. 2-2).

O alvo mais comum para a fosforilação é o aminoácido tirosina, seguido pela tirosina e treonina. Geralmente, a transdução de sinais envolve dimerização de receptores. ♣ Estas macromoléculas receptoras mediam ações de diversas citocinas, fatores de crescimento e hormônios. ♣

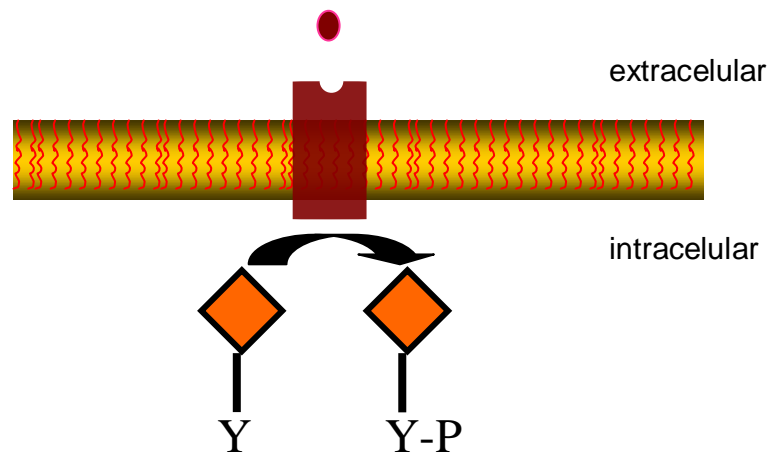


Fig.2-2. Representação esquemática do receptor de atividade proteína-quinases.

Entre os receptores correlatos podem ser incluídos os receptores do tipo Toll e doTNF- α que estão associados à resposta inflamatória.

Os principais tipos de receptores são os seguintes:

Receptores da tirosina-quinase (RTKs). ♣ Neste grupo do RTKs estão incluídos receptores para os hormônios como a insulina e vários fatores de crescimento, tais como fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento do fibroblasto (FGF) e fator de crescimento do endotélio vascular VEGF). ♣

Estruturalmente, apresentam um domínio extracelular de ligação ao ligante e um domínio catalítico na superfície citoplasmática da membrana plasmática, interligados através de uma sequência hidrofóbica de polipeptídeos transmembrana.

Receptores ligados serina-treonina quinase. ♣ Os ligantes proteicos como fator transformador de crescimento (TGG- β), ativinas e inibinas ativam duas isoformas da proteína receptora monomérica tipo I (7 formas) e tipo II (5 formas) ♣. Após ativação do receptor é fosforilada uma proteína reguladora gênica denominada de Smad, que se combina com fatores de transcrição gênica relacionados aos processos de regulação da morfogênese e transformação celular. Cabe mencionar a existência de Smad inibitórias que competem com SMAD ativadas durante a sinalização.

Receptores JAK-STAT e via de sinalização. ♣ Esses receptores medeiam também as ações de hormônio do crescimento e prolactina e de diversas citocinas como γ -interfero. ♣ Os receptores são desprovidos de atividade enzimática intrínseca, porém no domínio intracelular, liga-se a uma tirosina-quinase intracelular distinta, da família Janus-quinase (JAK, Janus-cinase) que fosforilam outras proteínas como o transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT), formando a via completa, conhecida como JAK-STAT. Em células de mamíferos existem quatros JAKs e seis STATs. Considerando a prolactina como exemplo, JAK-2 e STAT5 estão envolvidos no desenvolvimento de alvéolos da glândula mamária (ver, Capítulo 59).

Receptores Toll (TLR). Constituem uma família com mais de 10 receptores transmembranas que se acham expressos em células hematopoiéticas relacionadas ao sistema imune. ♣ Os receptores TLR reconhecem diversos ligantes originados de patógenos (bactérias e vírus) de natureza lipídica, lipopeptídica e peptidoglicana que participam na resposta inflamatória do organismo às infecções causadas por micro-organismo. ♣

Esses receptores têm muitas características dos receptores JAK-STAT por apresentar na região citoplasmática o domínio, denominado TIR, desprovido de atividade enzimática intrínseca. A ligação do ligante ao TLR leva à dimerização que recruta proteínas “adaptadoras” ao domínio TIR intracelular, desencadeando a cascata de quinases associadas às interleucinas (IRAKs). A autofosforilação das IRAKs forma complexo estável com a participação também da proteína TRAF6. No final da cascata, o complexo interage com TAK1, proteína-quinase da família MAP (do inglês, mitogen-activated protein) que ativa as quinase NF-kB e a subsequente fosforilação do fato nuclear de transcrição do NF-kB que tem importante papel nas respostas inflamatórias.

Receptores do TNF- α . ♣ Estruturalmente, os receptores do fator de necrose tumoral (TNF- α) possuem um domínio extracelular acoplado ao ligante, domínio transmembrana e domínio citoplasmático denominado de “domínio de morte”. ♣

Estes receptores do TNF- α possuem domínio intracelular desprovido de atividade enzimática intrínseca. Em razão disso, o mecanismo de ação de sinalização é semelhante aos fatores de transcrição do NF-kB quando utilizados pelos receptores Toll (TLR). Cabe ressaltar que os anticorpos monoclonais contra TNF- α são usados no

Receptores Nucleares

Diversas substâncias lipofílicas capazes de atravessar a membrana plasmática podem ativar receptores nucleares (RNs) (Fig. 2-3).

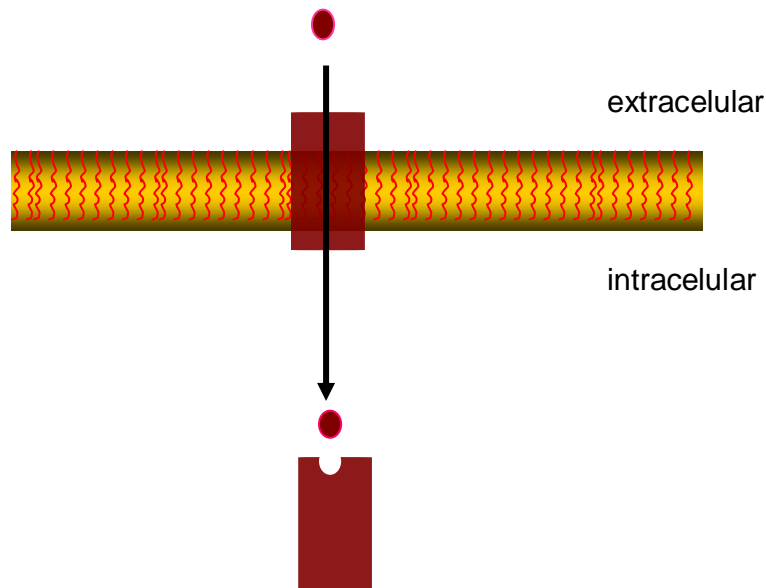


Fig. 2-3. Representação esquemática de receptor nuclear.

Após a ligação do ligante (agonista), esses receptores geralmente formam dímeros que se ligam a sequências específicas do DNA e regulam a transcrição de determinados genes.

Do ponto de vista estrutural, esses receptores apresentam quatro domínios independentes:

- 1) O domínio amino N-terminal possui uma região de ativação (AF1), a qual é essencial para atividade reguladora do receptor sobre a transcrição gênica;
- 2) O domínio central do receptor é muito conservado com “dois dedos de zinco” que se liga a sítios específicos do DNA (DNA-binding domain), possibilitando o reconhecimento e a ligação do hormônio ou ligante;
- 3) O domínio de dobradiça caracteriza-se por elevada flexibilidade molecular que permite maior alteração conformacional na estrutura helicoidal e afeta a capacidade de ligação ao DNA;
- 4) Por último, o domínio C-terminal possui uma região de ligação ao hormônio ou ligante e uma segunda região de ativação (AF2) para ligação de coativadores e correpressores.

Os receptores NR constituem uma superfamília de 48 receptores que é constituída de dois grupos:

♣ I) O grupo I consiste de receptores para os hormônios esteroides como os receptores de glicocorticoides e mineralocorticoide, esteroides sexuais, incluindo os receptores para estrógeno, progesterona e andrógeno, os hormônios tireoidianos e a vitamina D. ♣

♣ II) Nos receptores nucleares do grupo II, os ligantes são geralmente de natureza lipídica como os ácidos graxos, ácidos biliares e metabólitos lipídicos. ♣ Como exemplo de RNs que atuam na função de sensor do metabolismo celular, incluem o receptor oxisterol hepático (LXR) que atua como sensor de 22-OH colesterol, o receptor de farnesóide (FXR, ligante ácido biliar), o receptor ativador de proliferação do peroxissomo (PPAR) que reconhece ácidos graxos e o receptor do ácido retinoico (RXR).

Receptores acoplados a proteínas G

♣ Os receptores acoplados à proteína G constituem uma grande classe de receptores para transmissores lentos e hormônios, podendo ser representados tipicamente pelos receptores β -adrenérgicos. ♣

Os receptores inserem-se na membrana citoplasmática através de um feixe de 7 hélices transmembrana. A ligação do ligante se dá numa fenda da porção extracelular do feixe ou num domínio globular da porção N-aminoterminal. A proteína G liga-se à face citoplasmática do receptor (Fig. 2-4).

Geralmente, a proteína G ativada tem capacidade de modificar a atividade de enzimas como a adenilil ciclase ou de canais iônicos de Ca^{2+} ou K^+ . Por conseguinte, a ativação de outras enzimas (p. ex. proteína-quinase) resulta num efeito cascata que amplifica o sinal (ver adiante).

A ligação da adrenalina ou noradrenalina (ligantes endógenos) ao receptor β -adrenérgico ativa a proteína Gs, esta por sua vez ativa a enzima adenilil ciclase (AC) que catalisa, a partir do ATP, a síntese de 3', 5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), que atua como segundo mensageiro.

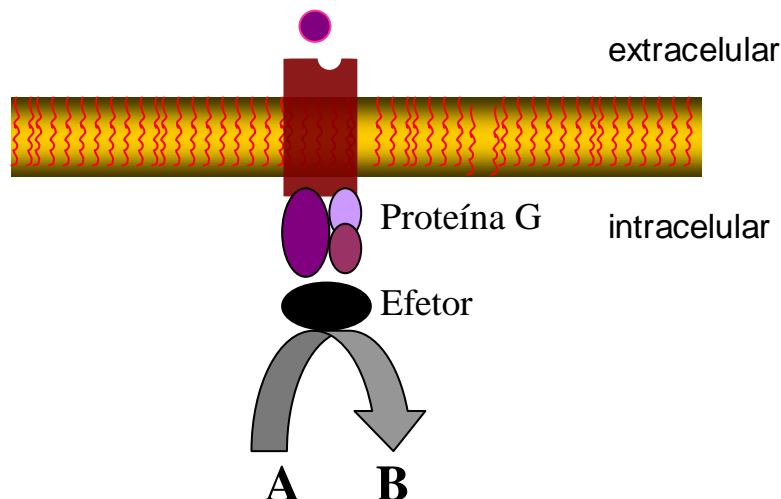


Fig. 2-4. Representação esquemática do receptor acoplado a proteína G.

Proteínas G e suas funções

A proteína G é uma família de proteína transdutoras dos sinais, com os seguintes tipos: Gs, Gi, Gt, Gq, Go etc. Tais proteínas são heterotrímeros, constituídas por subunidades (α , β e γ). Conquanto a subunidade de dupla $\beta\gamma$, seja muito similar nos diferentes componentes regulatórios da adenilil ciclase e possa ser intercambiada, a subunidade α , que apresenta diferentes pesos moleculares e sequências moleculares.

Quando ligada ao nucleotídeo difosfato (GDP), as subunidades $\alpha\beta\gamma$ (forma um heterotrímero inativo com as subunidades) que permanece ligado ao receptor. A estimulação do receptor causa uma alteração conformacional na subunidade α diminuindo a sua afinidade pelo nucleotídeo GDP que é, então, substituído pelo nucleotídeo trifosfato (GTP).

Uma vez ligada ao GTP, a subunidade α assume sua forma ativa, dissociando-se do receptor e do complexo. Na sua forma ativa, a subunidade α interage com os efetores. Desse modo, a subunidade α ativa, enquanto a subunidade $\beta\gamma$ inibe a enzima adenilil ciclase.

Proteína Gs. Obtidas de diferentes tecidos e de diferentes espécies são muito semelhantes entre si, embora não sejam idênticas.

♣ Em toda escala animal, inclusive no homem, a proteína Gs tem os seguintes atributos fundamentais: permite a interação receptor-AC; regula a atividade do sítio catalítico através de interações com nucleotídeo guanina ou via hormonal; regula o sítio receptor através de nucleotídeos guanínicos ♣

Proteína Gi. Assim como certos hormônios (gonadotrofinas) e neurotransmissores (agonistas α -adrenérgicos) estimulam a AC, outros agentes determinam inibição ou atenuação da enzima da ordem de 50-60%.

♣ Quando o efeito estimulante obtido pela ação agonista dá-se através de receptor, diz-se que o receptor é estimulante da AC, e quando tal efeito é inibição, diz-se que o receptor é inibidor de AC. As proteínas Gi estão também envolvidas na degradação do fosfatidilinositol e na regulação de canais de K^+ e Ca^{2+} . ♣

A obtenção de efeitos inibitórios sobre a AC tanto como os estimulantes, depende da presença de Mg^{2+} e nucleotídeo guanina e, do mesmo modo que a estimulação, a inibição (ou atenuação) é um evento intrínseco. Particularmente, a atenuação resulta da potenciação negativa do efeito GTP. Para que ocorra inibição, há necessidade de concentrações muito elevadas de GTP, bem maiores do que aquelas necessárias para ocorrer estimulação.

Proteína Gq. ♣ É proteína ligante GTP envolvida na degradação fosfatidilinositol, distinta Gi. Gq medeia a estimulação de receptores muscarínicos, serotonina ($5-HT_{1D}$) e outros. ♣

Proteínas G₁₁, G₁₂. Os bastonetes do segmento externo da retina também possuem um sítio regulador G ligante de nucleotídeo guanina. A função dessa proteína é transduzir sinais mediando a ativação fotorreceptor-dependente da fosfodiesterase de GMPc específica naquelas células.

A atividade deste componente denominado G_i ou transducina é dependente do GTP e Mg^{2+} e, ao que parece, possui atividade GTPásica, tal como ocorre com G_s e G_i .

Tal como para outras proteínas G , a transducina compreende a estrutura heterotrimérica ($\alpha \beta \gamma$). Suas subunidades (α, β) apresentam peso molecular menor que as subunidades α e γ de G_s e G_i .

Outras proteínas G. Estudos recentes em cérebro mostraram a ocorrência de outra proteína da família G_o , com estrutura oligomérica similar à das outras proteínas G conhecidas. A toxina pertussis ribosila a subunidade α de G_o .

Embora os pormenores sobre a função de G_o ainda não sejam conhecidos, sabe-se que é capaz de modular a união de agonistas a receptores muscarínicos, o que sugere que G_o deve ter papel fisiológico e deve estar implicada na degradação do fosfatidilinositol. Uma proteína G_g , gustiducina está associada a transdução do paladar.

Regulação de receptores

Os receptores não estão só envolvidos no controle das funções fisiológicas ou bioquímicas, mas estão sujeitos aos controles homeostáticos. Esses controles envolvem síntese ou degradação de receptores por diferentes tipos de mecanismos que serão vistos adiante. As proteínas transdutoras e efetoras são reguladas de modo semelhante aos receptores.

As variações na sensibilidade do receptor a agonistas podem ocorrer tanto no sentido de diminuição (dessensibilização) como de aumento (supersensibilidade).

A **dessensibilização** se caracteriza pela perda de responsividade do receptor ao agonista, conseqüente a continuada exposição ao fármaco. ♣ Isso pode ocorrer pela presença permanente do agonista ou pela dissociação lenta do complexo fármaco-receptor (**Fig. 2-5**).

♣ Para a dessensibilização são descritos dois tipos:

a) *heteróloga*, a exposição prolongada ao agonista termina por acarretar redução generalizada do receptor a outras categorias de agonistas;

b) *homóloga*, é a perda, induzida por agonista, da resposta específica para o agonista ao qual o receptor foi exposto. Os agonistas β -adrenérgicos geralmente induzem esse tipo de dessensibilização. ♣

Essas mudanças que ocorrem nos receptores podem ser divididas em: **regulação para cima (up regulation)** e **para baixo (down regulation)**. Esses termos referem-se a fenômenos farmacológicos para cuja compreensão é importante conhecer a distribuição topográfica dos receptores.

Os receptores para a maioria dos hormônios e outros agonistas estão ligados à superfície externa da membrana celular. Entretanto, numa célula em condições de repouso, nem todos os receptores estão nessa situação parecem estar distribuídos entre a superfície da membrana plasmática e estruturas contendo membranas "lisas" intracelulares, semelhantes às que constituem o aparelho de Golgi.

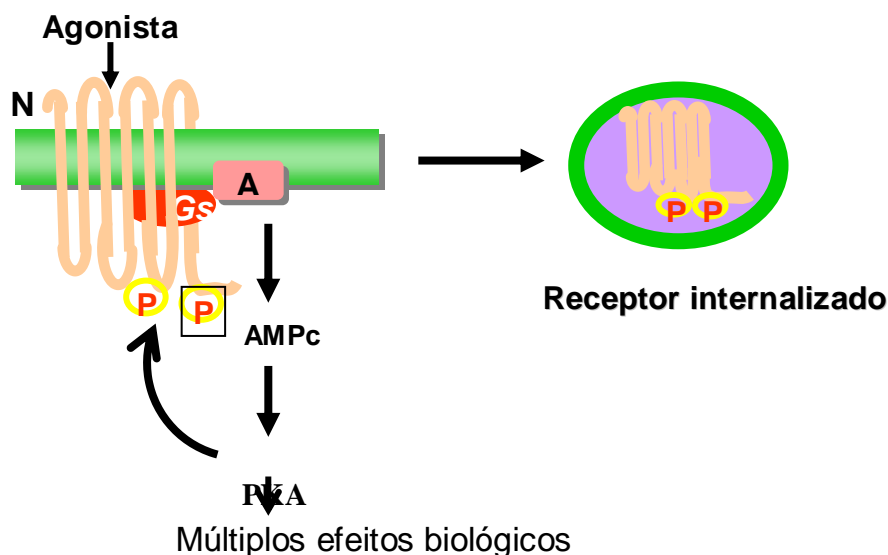


Fig. 2-5. Receptor β -adrenérgico dessensibilizado.

Dessa forma, quando um agonista como o LH é colocado para estimular uma célula, cineticamente observa-se um rápido e transitório aumento dos receptores LH da superfície. Isso é denominado *regulação para cima*, isto é, recrutamento de novos receptores para superfície celular. Nesse processo estão envolvidos elementos do citoesqueleto celular, porém o mecanismo íntimo ainda não foi totalmente esclarecido.

Na *regulação para baixo* (com ou sem dessensibilização) há internalização de receptores. Estes seriam coletados ao nível de depressões profundas (*coated pits*) da membrana, ou em suas proximidades, admitindo-se que a via de internalização seja similar àquela seguida pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

O destino final desses receptores parece ser os lisossomas, onde são submetidos a degradação proteolítica. Pode-se considerar a possibilidade de que alguns receptores internalizados possam ser lentamente reciclados a partir dos lisossomas em direção ao citoplasma, aguardando nova estimulação.

♣ A supersensibilização associada a receptores β é caracterizada pela supersensibilidade do efector à ação β -adrenérgica. O fenômeno tem características pós-juncionais e decorre, p. ex. de administração crônica de antagonistas β -adrenérgicos, como propranolol. ♣

São vários os mecanismos responsáveis pela supersensibilidade, sendo que na vigência do fenômeno ocorre aumento do número de receptores β -adrenérgicos e síntese elevada de AMPc, indicando aumento da atividade AC.

Na *regulação para baixo* (com ou sem dessensibilização) há internalização de receptores. Estes seriam coletados ao nível de depressões profundas (*coated pits*) da membrana, ou em suas proximidades, admitindo-se que a via de internalização seja similar àquela seguida pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL). O destino final desses receptores parece ser os lisossomas, onde são submetidos à degradação proteolítica. Pode-se considerar a possibilidade de que alguns receptores internalizados possam ser lentamente reciclados a partir dos lisossomas em direção ao citoplasma, aguardando nova estimulação.

A supersensibilização associada a receptores β é caracterizada pela supersensibilidade do efector à ação β -adrenérgica.

O fenômeno tem características pós-juncionais e decorre, p. ex. de administração crônica de antagonistas β -adrenérgicos, como propranolol. São vários os mecanismos responsáveis pela supersensibilidade, sendo que na vigência do fenômeno ocorre aumento do número de receptores β -adrenérgicos e síntese elevada de AMPc, indicando aumento da atividade AC.

Disfunção de receptores

O recente avanço a nível molecular da função dos receptores tem possibilitado o entendimento de agentes considerados patogênicos em diversas doenças.

Os mecanismos responsáveis pela disfunção de receptores podem ser caracterizados pela presença de autoanticorpos para receptores celulares de superfície ou através das mutações em genes relacionados à codificação de proteínas receptoras e de sinalização transmembrana.

Um exemplo do primeiro mecanismo é a doença de Graves, causa comum de hipertireoidismo, caracterizando-se pela tríade clínica: bócio difuso, exoftalmo e dermatopatia infiltrativa.

Os anticorpos IgG detectados e com especificidade para receptores de TSH, bloqueiam a ligação deste hormônio à glândula e mimetizam a ação do próprio TSH.

A interação receptor-anticorpo estimula a produção AMPc, levando à secreção de hormônios tireoidianos e, portanto ao hipertireoidismo (ver Capítulo 60). Ademais, outros autoanticorpos também podem estar implicados na etiopatogenia do diabetes insulino-resistente e miastenia gravis entre outras.

♣ *A ocorrência de mutações em receptores foi primariamente descrita no polimorfismo genético do receptor β_2 -adrenérgico que pode desempenhar papel patogênico no desenvolvimento da asma.* ♣ *Além disso, mutações ocorrem em genes codificadores de receptores do fator de crescimento e proteínas sinalizadoras da transdução, podendo causar transformação neoplásica de células.*

QUANTIFICAÇÃO DA INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR E EFEITO BIOLÓGICO

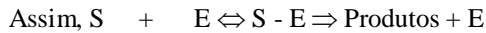
Existem muitas teorias ou modelos que procuram explicar o efeito biológico como consequência da interação fármaco-receptor. O modelo clássico, que foi primeiro desenvolvido por Clark (1933), descreve a situação em que uma molécula de fármaco reage com uma de receptor.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

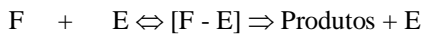
1. Quais as limitações da teoria da ocupação de Clark e Gaddum para explicar que certos

- fármacos não têm resposta máxima na interação com receptor ?
2. O que se entende por afinidade e atividade intrínseca (α) de fármacos, segundo a teoria de Ariens.
 3. Quais são valores de (α) para agonistas plenos, agonistas parciais e antagonistas? Como seriam esses valores para eficácia, segundo a teoria de Stepheeson ?
 4. Explique a ação de um agonista inverso?

Teoria da ocupação de Clark e Gaddum. Segundo a teoria, a intensidade do efeito farmacológico é proporcional à fração de receptores ocupados e será máxima quando todos os receptores estiverem ocupados. Clark aplicou a lei da ação das massas à reação entre fármaco e receptor, comparando-a com a transformação química de uma enzima com o seu substrato, havendo inicialmente formação de um complexo e depois dos produtos da transformação química, regenerando-se a enzima.



No caso da transformação química de um fármaco com o seu receptor, o complexo formado dará origem a um efeito:



Nas transformações químicas enzimáticas, a velocidade de formação dos produtos é proporcional à quantidade de complexo enzima-substrato formado. Da mesma maneira, na interação fármaco-receptor, a intensidade do efeito produzido é proporcional à quantidade de complexo F-R formado. No equilíbrio, tem-se:

$$\frac{[F][R]}{[FR]} = \frac{k_1}{k_2} = K_D \quad (1)$$

onde K_D é a constante de dissociação do complexo.

A constante de associação do complexo (K_A) é igual a $1/K_D$ e mede a afinidade do fármaco pelo receptor, sendo chamada também de *constante de afinidade*.

Pode-se calcular a fração de fármaco ligado, ou seja, a concentração do complexo F-R, tendo em mente que o número total de receptores R_t é igual ao número de receptores livres (R) mais o número de receptores ligados (FR), isto é:

$$R_t = [R] + [FR], \text{ donde } [R] = R_t - [FR]$$

Substituindo-se na equação (1),

$$[F] (R_t - [FR]) = K_D [FR]$$

$$[F] \cdot R_t - [F] \cdot [FR] = K_D \cdot [FR]$$

$$[F] \cdot R_t = [FR] \cdot (K_D + [F])$$

$$\frac{[FR]}{[Rt]} = \frac{[F]}{[F + K_D]} = K_D \quad (2)$$

Onde $\frac{[FR]}{[Rt]}$ = fração de receptores ocupados.

Supondo que o efeito (que é uma porcentagem do efeito máximo) seja proporcional a essa fração, pode-se escrever:

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[FR]}{[Rt]}$$

Substituindo em (2), resulta em

A equação (3) é semelhante à clássica equação de Michaelis-Menten.

$$E = \frac{E_{\max} \cdot [F]}{[F] + K_D} \quad (3)$$

Trata-se de funções hiperbólicas onde E (ou V) = 0 quando [F] (ou [S]) = 0, e E tende para E_{max} quando [F] é suficientemente grande. Como o número de receptores é limitado, aumentando-se adequadamente a concentração do fármaco todos os receptores ficarão ocupados. O gráfico que relaciona efeito e concentração do fármaco é uma hipérbole retangular. Quando a resposta obtida for igual à metade da resposta máxima que pode ser conseguida (isto é, quando a metade dos receptores estiver ocupada), a concentração do fármaco tem o mesmo valor de K_D, como se pode deduzir a partir de (3):

$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[F_{50\%}]}{[F_{50\%}] + K_D}$$

A equação acima é igual 1/2

Donde $[F_{50\%}] + K_D = 2 [F_{50\%}]$

E, portanto $K_D = [F_{50\%}]$

Onde $[F_{50\%}]$ é a concentração do fármaco que produz 50% da resposta.

Não é fácil trabalhar com esse tipo de curva, usando-se em Farmacodinâmica, de preferência, curvas que relacionam o efeito com o logaritmo da concentração do fármaco. Essas curvas são sigmóides cujas partes centrais dão linhas aproximadamente retas. Há outras maneiras de transformar a curva dose-resposta em linha reta. Uma delas é a equação de Lineweaver-Burk, mais usada em estudos bioquímicos. A equação relaciona o inverso do efeito com o inverso da concentração do fármaco. Ademais, a curva de Scatchard permite determinar K_D e também o número de sítios ligantes de uma proteína.

Teoria de Ariëns. Agonistas e Antagonistas. ♣ A teoria de ocupação de Clark não explica por que certos fármacos jamais produzem a resposta máxima que pode ser obtida de um tecido, por mais que suas concentrações sejam aumentadas, nem por que algumas substâncias são capazes de se ligarem a receptores sem, entretanto, ativá-los. ♣

♣ Ariëns (1954) modificou a teoria de ocupação postulando que, para a produção de um efeito biológico, o fármaco deve possuir duas propriedades: *afinidade* pelo receptor, isto é, a capacidade de formar com ele um complexo, e *atividade intrínseca*, que é a capacidade de ativar o receptor depois de ligado. ♣

Para Ariëns, o efeito seria proporcional à fração de receptores ocupados, mas também dependeria da atividade intrínseca do fármaco (α), que pode variar de 0 a 1:

$$\text{Efeito} = \alpha \cdot [FR]$$

Esta teoria permite distinguir entre *agonistas fortes* e *agonistas parciais* (Fig. 2-6).

♣ Os *agonistas fortes* ou *plenos* são aqueles que podem evocar o efeito máximo com doses adequadas. Além de possuir afinidade pelo receptor, eles possuem atividade intrínseca igual a 1. ♣

♣ Os *agonistas parciais*, chamados por Ariëns de *dualistas*, são os que não conseguem produzir a resposta máxima que pode ser obtida, por mais que se aumente a dose, e caracterizam-se por possuir afinidade pelo receptor e atividade intrínseca menor que 1 e maior que 0. ♣

♣ O conceito de atividade intrínseca pode também explicar a ação de certas substâncias que, embora não produzam uma resposta direta, podem interferir com a resposta de outras, diminuindo-a ou anulando-a. Tais fármacos são os *antagonistas farmacológicos*. A explicação mais provável é a de que o antagonista se combina com o receptor, formando também um complexo que, no entanto, é inativo; parte dos receptores estaria assim ocupada pela molécula da substância antagonista, não podendo reagir com as moléculas do agonista. Teriam assim afinidade pelo receptor, mas a sua atividade intrínseca seria nula.

Os agonistas parciais funcionam também como antagonistas parciais, pois ocupando parte dos receptores, impedem que se liguem mais proveitosamente com os agonistas fortes. ♣

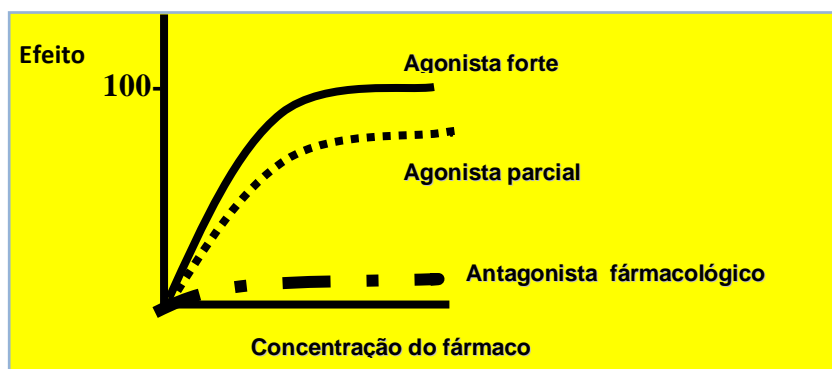


Fig. 2-6. Representação esquemática de agonistas e antagonistas.

Curvas dose-resposta graduadas. Em Farmacologia, é convencional mostrar a curva dose-resposta graduada com a concentração do fármaco em escala logarítmica, onde há correlação linear entre os log das doses (dentro de certos limites) e as intensidades dos efeitos correspondentes (ver Capítulo 3). Quando se compara as curvas log dose-resposta de diversos fármacos, que agem em um mesmo receptor verifica-se que fármacos de mesma atividade intrínseca, mas com afinidades diferentes, dão curvas paralelas. A posição da curva sobre o eixo dos x dará a afinidade do fármaco pelo seu receptor.

Curvas dose-resposta quantais. As respostas farmacológicas do tipo tudo ou nada são caracterizadas pela presença ou ausência de um efeito ou parâmetro, como por exemplo, convulsão, arritmias e morte. Não é possível estabelecer uma graduação de resposta como foi descrito anteriormente. O efeito quantal pode ser mensurado em termos de expectativa de resposta em um grande número de pacientes ou animais, e representado graficamente em curva de distribuição de frequência de resposta ou resposta cumulativa (%) dos indivíduos que respondem versus log da dose. A curva dose-resposta quantal possibilita frequentemente o cálculo da dose eficaz 50% (DE₅₀), isto é a dose de um fármaco que causa em 50% dos indivíduos um determinado efeito quantal. Em caso de um efeito tóxico, por ex. morte, calcula-se a dose letal 50% (DL₅₀). A relação entre as doses letal e eficaz e define o índice terapêutico (IT) que é usado na avaliação da segurança de um fármaco (ver Capítulo 3).

Em síntese, as curvas-dose-resposta quantais são importantes para tomadas de decisões terapêuticas e refletem a variabilidade potencial de responsividade entre os indivíduos.

Eficácia e receptores de reserva. Stephenson (1956) modificou a teoria de Clark introduzindo o conceito de eficácia. Estipulou que a atividade de um agonista seria o produto de sua afinidade pela sua eficácia (*e*), isto é,

$$S = e \cdot [FR]$$

♣ Ao contrário da atividade intrínseca de Ariëns, a eficácia pode ter qualquer valor acima de zero. Agonistas fortes diferentes podem possuir eficácias diferentes e, portanto, para produzirem o mesmo efeito, ocuparão número diferente de receptores ♣ Assim, se um fármaco tiver uma eficácia muito grande, pode evocar a resposta máxima ocupando apenas parte dos receptores, podendo assim existir receptores de reserva desocupados.

Ao contrário, fármacos de pequena eficácia não conseguem produzir a resposta máxima, mesmo quando ocupam todos os receptores.

Outras teorias. A interação fármaco-receptor é muito mais dinâmica do que a sugerida por um modelo de receptor rígido.

Atualmente, sabe-se que a ligação de pequenas moléculas a biopolímeros pode levar a alteração conformacional nas estruturas terciárias ou quaternárias destes últimos. Acredita-se, pois, que, quando um fármaco se liga, ele induz variações na conformação do receptor, e esse rearranjo já pode constituir em si o estímulo que desencadeia o efeito.

Muitos dos modelos propostos podem ser reduzidos, de maneira bastante simplificada, a um modelo de ocupação-ativação (Ariëns, 1979).

Compreende-se que o fármaco ligue-se ao receptor R formando um complexo F-R que, em seguida, é ativado (F-R*) pela alteração na sua conformação. O estímulo gerado é definido como sendo proporcional à fração de receptores no estado ativado. Quando o fármaco se desliga, deixa o receptor num estado não receptivo R que, em seguida, volta ao seu estado inicial R.

Desse modo, postula-se que a proteína receptora, mesmo na ausência do fármaco, já existe em duas formas, inativada (R_i) e outra em estado ativado (R_a), que permanecem em equilíbrio dinâmico. Um agonista pleno possuirá alta afinidade pelo receptor na conformação R_a e, quando ele se liga, deslocará o equilíbrio, fazendo com que a maioria dos receptores fique nessa conformação (R_a), produzindo o efeito. O **antagonista competitivo** tem igual afinidade por R_a e R_i, não deslocando o equilíbrio entre elas e conseqüentemente não tem efeito. **Agonista**

parcial possui maior afinidade por R_a do que R_i , o efeito será menor em relação ao do **agonista pleno**, mesmo em concentrações de saturação. Por último, o **agonista inverso** possui afinidade por R_i e produzirá um efeito oposto ao *agonista pleno*.

A quantificação do sinergismo e antagonismo entre fármacos serão apresentados em Interações Medicamentosas (ver Capítulo 14).

SEGUNDOS MENSAGEIROS E VIAS DE TRANSDUÇÃO

Segundo Baulim (1975), algumas substâncias biologicamente ativas, como os hormônios, podem ser extremamente potentes, de modo que a ligação de apenas algumas moléculas ao receptor pode provocar uma resposta maciça através de um sistema de amplificação.

A unidade amplificadora mais simples consiste de uma proteína receptora acoplada a uma molécula de enzima, denominada *sítio efetor* do receptor.

A interação da molécula de hormônio com o sítio receptor vai causar uma perturbação conformacional no centro ativo da enzima, tomando-a apta a converter centenas de moléculas de substrato em moléculas de produto.

Se essas unidades estiverem acopladas, o produto formado, que é chamado de *segundo mensageiro* (em contraste com o hormônio, que é o *primeiro mensageiro*), irá iniciar uma “cascata” de eventos característica da resposta hormonal.

Na lista dos segundos mensageiros mais estudados incluem-se o AMPc, GMPc, Ca^{2+} , fosfatidilinositol (FI), diacilglicerol (DG) e óxido nítrico (NO) entre outros.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como atuam as metilxantinas (caféina) e o sistema cálcio/calmodulina sobre os níveis intracelulares de AMPc ?
2. Quais os segundos mensageiros do efeito fosfoinosítídeo? Como pode se dar a liberação de cálcio intracelular por IF3?
3. Como se dá o aumento da concentração de GMC? Qual é papel do cálcio na formação de GMC?
4. O que entende por ciclo de fosforilação–desfosforilação em processos celulares ? Dê um exemplo de desenvolvimento de novo fármaco?

Sistema adenilil ciclase (AMPc)

O AMPc é protótipo dos segundos mensageiros, sendo que a atividade da adenilil ciclase (AC) tem papel fundamental na sua formação que passa a converter de ATP no segundo mensageiro AMP. O AMPc ativa proteínas-quinases denominadas AMPc-dependentes que catalisam reações de fosforilação em algumas proteínas da célula-alvo.

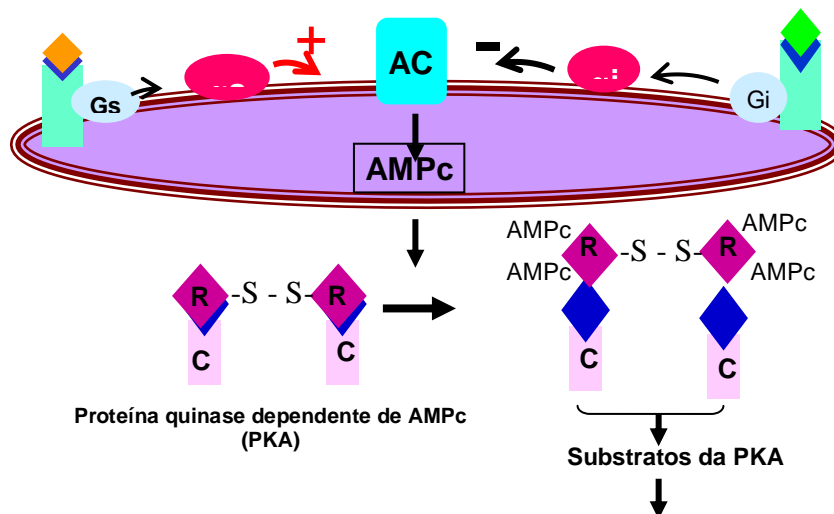


Fig. 2-7. Via de transdução-AMPc-PKA (ver texto)

A inativação do AMPc é rápida e ocorre à custa de complexos enzimáticos denominados fosfodiesterases, os quais hidrolisam o AMPc para um nucleotídeo não cíclico, a adenosina-5'-monofosfato (5'-AMP). ♣ As metilxantinas (cafeína, teofilina) são fármacos que inibem as fosfodiesterases, resultando no aumento do conteúdo intracelular de AMPc. ♣

Cálcio e adenilil ciclase. Entre vários candidatos à interação com o AMPc estão o Ca^{2+} e sua proteína receptora, calmodulina (CaM).

♣ O sistema Ca^{2+} /CaM pode também influir sobre os níveis intracelulares de AMPc através de um mecanismo dual: interferindo na síntese, ou na degradação do nucleotídeo. ♣

O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular ocorre via mobilização de estoques intracelulares e aumento da permeabilidade da membrana.

Aparentemente, o sistema Ca^{2+} /CaM atuaria em respostas celulares mais prementes ou mais rápidas do que aquelas envolvendo AMPc.

O sistema Ca^{2+} /CaM pode potenciar o efeito do AMPc através de estimulação de certas quinases de proteínas, como a quinase de fosforilase.

Sistema fosfolipase C-fosfatoinositol

O efeito fosfoinositídeo é um mecanismo multirregulador que envolve a liberação de várias partes de moléculas “semelhantes”, os quais servem como segundos mensageiros para inúmeras alterações celulares determinadas pela ativação de diferentes receptores. ♣ São segundos mensageiros importantes do efeito fosfoinositídeo os seguintes compostos: inositol trifosfato (IF_3), diacilglicerol (DG), araquidonato (Aq^-) e derivados eicosanoicos. ♣

As hipóteses da participação do Ca^{2+} como segundo mensageiro e de que a hidrólise prévia do fosfoinositol (FI) favorecia a elevação de $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular foram propostas inicialmente por Mitchell (1975, 1977) e depois revista por Berridge (1982).

A geração intracelular de IF_3 pela ação de uma fosfodiesterase (fosfolipase C) sobre o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (FIF2) da membrana plasmática constitui um dos principais eventos do efeito fosfoinositídeo. ♣ O IF_3 como segundo mensageiro é necessário para transduzir sinal do receptor até o sítio de liberação de Ca^{2+} no retículo endoplasmático. ♣ Como o IF_3 , o DG é outro produto primário, com atividade mensageira, gerado pela ação da fosfolipase C sobre fosfoinositídeos. O IF_3 é rapidamente inativado por desfosforilação enquanto que o DG por fosforilação (Fig. 2-8).

Em plaquetas humanas ativadas, a fosfolipase C e a diacilglicerol-lipase se mostram muito ativas e podem liberar ácido araquidônico (precursor de prostaglandinas). Tanto o ácido graxo como seus metabólitos (no caso, prostaglandinas e endoperóxidos) são capazes de ativar a guanililciclase e gerar GMPc, o qual ativa sua proteína-quinase (“PK-G”), que fosforilará diversos substratos necessários para a biorregulação.

Também pode originar-se fluxo de fosfolipídeos a partir de um sinal extracelular em receptores β -adrenérgicos de reticulócitos, astrocitoma, glioma, ou células HeLa. Nessa situação, a fosfatidiletanolamina (FEA) se converte (após algumas transformações intermediárias) em fosfatidilcolina (FQ, a qual estimula a adenilil ciclase; isso origina AMPc a partir do ATP e posterior ativação da proteína-quinase específica para AMPc (aqui designada “PKA”). Ainda, decorrente de sinal em receptores α , muscarínico (para acetilcolina), 5-HT₁ (para serotonina), V₁ (para vasopressina) e H₁ (para histamina), também aparece a resposta fosfolipídica geradora de DG a partir do FI. Nessa circunstância, o DG formado ativa uma proteína-quinase que determina aumento de fosforilações e conseqüentemente ativação de processos de contração e secreção.

Cálcio e efeito fosfoinositídeo. Em muitos órgãos (fígado, glândula salivar, musculatura lisa) e certos tipos celulares (linfócitos, macrófagos), está suficientemente demonstrado que a ação de determinados agonistas leva à hidrólise de fosfoinositídeo, liberação de cálcio intracelular localizado nos diferentes compartimentos (por IF_3 e Aq^-) e aumento posterior do influxo transmembrana de Ca^{2+} .

A resposta fosfoinositídea é resposta específica, associada à unidade discriminatória (receptor), e não resposta inespecífica (ligada à atividade celular geral).

A resposta independe do tipo de efeito, que vai surgir, isto é, secreção, contração, relaxamento etc. É tendência, portanto, considerar o efeito fosfoinositídeo como evento que identificaria os receptores de membrana que operam, em termos de transdução, via cálcio.

Também é importante considerar que o “sinal Ca^{2+} ” é gerado a partir do cálcio intracelular, e a resposta pode ser prolongada à custa do influxo de Ca^{2+} externo.

No fígado, a ativação de receptor por norepinefrina estimula a fosforilase-quinase em ausência de $[\text{Ca}^{2+}]$ e, portanto, usando Ca^{2+} intracelular.

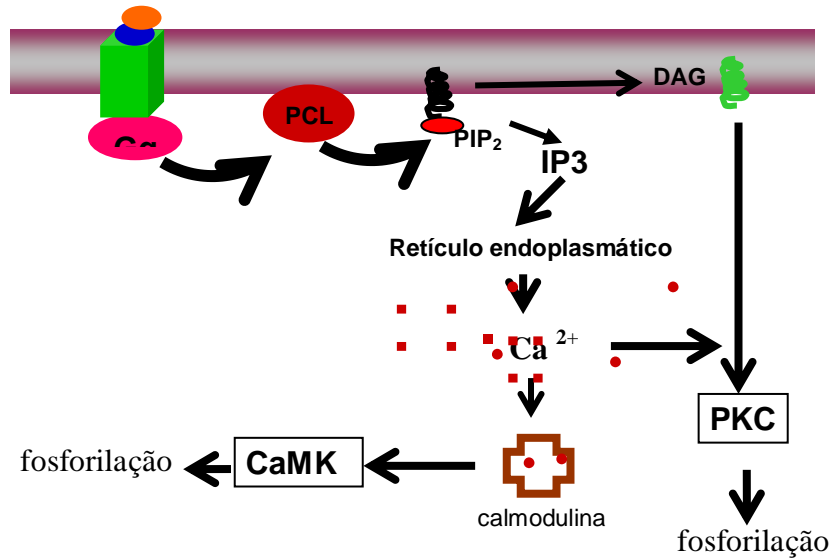


Fig. 2-8. Vias de transdução PLC, IP₃ e cálcio-calmodulina.

No pâncreas, há liberação de Ca²⁺ interno em associação com a resposta fosfoinositídica. Outros exemplos são a angiotensina II, a vasopressina e a norepinefrina induzem aquela resposta com mobilização do cálcio interno da célula hepática. Assim, receptores de superfície celular liberam Ca²⁺ dos reservatórios intracelulares (Fig. 2-8).

A geração de sinal Ca²⁺ associada à hidrólise de fosfoinositídeos de membrana é particularmente observada com fármacos que comprovadamente exercem efeito através de receptores, independentemente de exercerem ações, em mais de uma população de receptores.

Sistema guanilil ciclase – GMPc

Na década de 60, vários pesquisadores determinaram as concentrações de GMPc em diversos tecidos de mamíferos e relacionaram sua presença com atividade enzimática da guanilil ciclase (GC), que gera GMPc (guanosina-3', 5'-monofosfato cíclico) a partir de guanosina trifosfato (GTP), que age através da estimulação de proteínas quinases dependentes (PK-G).

Os mecanismos de transdução de sinais na musculatura lisa vascular e na mucosa intestinal baseados no GMPc apresentam um paralelismo íntimo com aqueles mecanismos mediados pelo AMPc.

♣ Assim, p. ex., o aumento da concentração de GMPc resulta no relaxamento vascular através de quinases, o que acarreta a desfosforilação das cadeias leves miosínicas de células da musculatura lisa vascular. A síntese de GMPc pode ser aumentada por mecanismos diferentes que podem envolver o fator natriurético atrial (FNA) e óxido nítrico (NO), os quais estimulam GC distintas. O NO e muitos fármacos lipofílicos com estrutura NO interagem com GC citoplasmática estimulando-a (ver capítulo 21). Por último, as ações do GMPc são inativadas por ação enzimática e desfosforilação de substrato das quinases.

Interações com GC/GMPc. Em vários tecidos, onde agonistas específicos aceleram o metabolismo dos fosfoinositídeos, os níveis de GMPc intracelulares se elevam, sem aumento concomitante de AMPc (**Quadro 2-1**).

♣ Os receptores que operam através de sinal Ca²⁺ geralmente estimulam a formação de GMPc através da ativação da GC por mecanismo pouco conhecido. Assim, a redução de Ca²⁺ no meio poderia, portanto, incapacitar vários agonistas (como a ACh) de ativarem a GC. ♣

A ativação da GC por Aq⁻ e ácidos graxos é o mecanismo mais provável pelo qual a enzima é ativada, uma vez iniciada a ativação do ciclo fosfoinositídeo.

O sistema GC/GMPc requer Ca²⁺ para ser ativado, e dessa forma, na sua ausência, não há elevação da [GMPc] intracelular. Comprova-se esse fato pela observação de que o ionóforo de cálcio A-23187 restaura a ativação do sistema. É válido dizer-se que a necessidade de Ca²⁺ para a formação de GMPc é, na realidade, uma dependência do sistema fosfoinositídeo para liberar Aq, uma vez que várias enzimas envolvidas no processo são Ca²⁺-dependentes.

A lipase de DG é também enzima Ca²⁺ dependente, responsável pela liberação (estimulada por agonista) de Aq⁻ não esterificado a partir do DG liberado de fosfoinositídeos.

A hidrólise de FI e PFI aumenta a [Ca²⁺] intracelular que, associada ou não à CaM, ativaria a fosfolipase A₂ para liberar Aq⁻ a partir da posição 2 de fosfolípidos. O Aq dá origem a eicosanóides e a PGs, as quais

estimulam a GC. Bloqueadores da ciclooxigenase como ácido acetilsalicílico e indometacina bloqueiam a elevação da [GMPc] em plaquetas estimuladas por colágeno. A própria GC poderia ser também ativada pelo Aq⁻ livre liberado ou por fosfolípideos como a lisofosfatidilcolina.

Em alguns modelos biológicos (p. ex. pâncreas), a hidrólise de fosfoinosítideo para gerar Aq⁻ é sequencial, envolvendo ativação de fosfolipase C e DG-lipase, ambas dependentes de Ca²⁺. Entretanto, em outros sistemas (p. ex. receptores de neurotransmissores), que operam via fosfoinosítideos para mediar a formação de GMPc através de Aq⁻ e lipoxigenase, fazem-no sem elevação da [Ca²⁺] intracelular.

A renovação, de fosfoinosítideos e a elevação da [GMPc] são eventos mediados por vários agonistas farmacológicos, incluindo colinérgicos, adrenérgicos e polipeptídeos.

O papel exercido pelo GMPc nessas circunstâncias não é muito claro. O GMPc gerado via estímulo da GC pelo Aq⁻ pode atuar como retrorregulador negativo. Em ácinos pancreáticos, o acoplamento da colecistocinina/pancreozimina para estimular a renovação fosfoinosítídica é inibido pelo GMPc.

Ciclo Fosforilação-Desfosforilação

♣ A fosforilação e desfosforilação de proteínas regulam a função de diversos processos celulares. O estado fosforilação de uma proteína está na dependência da atividade de quinases de proteínas, denominadas fosfoproteína fosfatases, dotadas de função dual, isto é de incorporar ou retirar grupos fosfato de substratos proteicos. ♣

♣ Um “ciclo de fosforilação-desfosforilação” intracelular atende continuamente às demandas fisiológicas da célula. As conseqüências destes processos dependem da localização e função dos respectivos alvos:

1) nos constituintes da membrana plasmática → variações de permeabilidade; 2) nas enzimas-chave limitantes → variações de atividade; 3) proteína ribossômica → aumento ou diminuição da tradução; 4) proteína nuclear → aumento ou diminuição da transdução; 5) proteína microtubular → efeito secretor ou motor.

Vale lembrar que a visão atual mais importante para os receptores envolve um complexo que possibilita que um mesmo receptor se associe a múltiplas proteínas intracelulares, levando a ativação de diversas cascatas, as quais sempre foram consideradas isoladas. As múltiplas interações que existem nessas vias de sinalização podem resultar em estratégias fantásticas para o desenvolvimento de novos fármacos bastante seletivos no tratamento de inúmeras doenças.

Quadro 2-1. Renovação do fosfatidilinositol (FI) e variações da concentração intracelular de GMPc (Segundo Takai *et al.*, 1982)

<i>Estímulo</i>	<i>Tecido</i>	<i>Renovação de FI</i>	<i>GMPc</i>
β-adrenérgicos	Diversos	↑	↑
Colinérgicos muscarínicos	Diversos	↑	↑
Vasopressina	Fígado	↑	↑
Trombina	Plaquetas	↑	↑
PheMet-Leu-fen	Granulócitos	↑	↑
Glicose	Ilhotas de Langerhans	↑	—*
Lecitina de plantas	Linfócitos	↑	↑

—* = Não altera.

♣ Neste sentido, os inibidores das proteínas-quinases são bastante promissores no tratamento das doenças neoplásicas, por ex., o trastuzumabe (anticorpo) que inibe a sinalização dos receptores de fatores de crescimento foi indicado na terapia do câncer de mama. ♣

RESUMO

■ A Farmacodinâmica tem como objetivo fundamental o estudo dos efeitos farmacológicos e seus mecanismos de ação que são importantes para o uso racional de fármacos e possibilitam o desenvolvimento de novos fármacos.

■ Segundo a especificidade de ação, os fármacos são específicos ou não específicos.

■ Os receptores farmacológicos podem ser classificados em quatro grupos: canais iônicos dependentes de ligantes, receptores transmembrana ligados a enzimas intracelulares e subtipos e nucleares I e II e os receptores acoplados às proteínas G.

■ A regulação de receptores envolve dois fenômenos a dessensibilização e a supersensibilidade. No tocante, a disfunção de receptores é comentada os agentes patogênicos em diversas doenças e os mecanismos responsáveis.

■ Os modelos ou teorias de Clark, Ariens e Stephenson foram propostos para explicar os efeitos biológicos resultantes da interação fármaco-receptor. Os conceitos de afinidade, atividade intrínseca e eficácia são utilizados para distinguir agonistas e antagonistas.

■ Os principais segundos mensageiros e as vias de transdução são descritos como adenilciclase (AMPc), fosfolipase C-fosfatoinositol e guanil-ciclase (GMPc) e suas ligações com as substâncias biologicamente ativas como os hormônios e os fármacos. Destaca-se, o ciclo fosforilação e desforilação e sua importância no desenvolvimento de novos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

ARIËNS, E.J. Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. Problems and theory. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, v. 99, p.32-49, 1954.

BERRIDGE, M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. **Biochim. Biophys. Acta**, v.1793, p.933-940, 2009.

BIRNBAUMER, M. Mutations and diseases of G-protein-coupled transmitter receptors. **Recept. Signal Transduct.**, v.15, p.131-160, 1995.

CHANGEUX, J.P. Allosteric receptors: from electric organ to cognition. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.50, p.1-38, 2010.

FREDHOLM, B.B.; HÖKFELT, T.; MILLIGAN, G. G-protein-coupled receptors: an update. **Acta Physiol (Oxf)**, v.190, p.3-7, 2007.

FURCHGOTT, R.F. Receptor mechanisms. **Ann. Rev. Pharmacol.**, v.4, p.21-50, 1964.

GREENGARD, P. The neurobiology of slow synaptic transmission. **Science**, v.294, p.1024-1030, 2001.

LEMMON, M.A.; SCHLESSINGER, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**, v.141, p.1117-1134, 2010.

ROSS, E.M. Coordinating speed and amplitude in G-protein signaling. **Curr. Biol.**, v.18, p.R777-778, 2008.

SANTOS-FILHO, O.A.; HOPFINGER, A.J.; CHERKASOV, A.; DE ALENCASTRO, R.B. The receptor-dependent QSAR paradigm: an overview of the current state of the art. **Med. Chem.**, v.5, p.359-366, 2009.

STEINBERG, S.F. Structural basis of protein kinase C isoform function. **Physiol. Rev.**, v.88, p.1341-1378, 2008.

TAKAI, Y.; KISHIMOTO, A.; NISHIZUKA, Y. Calcium and phospholipid as transmembrane signaling for protein phosphorylation. In: CHEUNG N.Y (Ed.). **Calcium and cell function**. New York: Academic Press, 1982, p.386.

TALLARIDA, R.J. Interactions between drugs and occupied receptors. **Pharmacol. Ther.**, v.113, p.197-209, 2007.

Capítulo 3

Farmacocinética Clínica - Controle Terapêutico

Silvia Regina C. J. Santos

Professora Titular Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da USP

INTRODUÇÃO

A Farmacocinética clínica é uma disciplina que foi inicialmente introduzida por Torsten Tiorell na década dos anos 20. O termo “farmacocinética” foi primeiramente utilizado há cerca de 40 anos atrás e é definido como o estudo da absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco no decurso do tempo. A Farmacocinética clínica está envolvida com a aplicação dos princípios da farmacocinética à terapêutica farmacológica efetiva e segura num determinado paciente.

A principal aplicação da Farmacocinética clínica é aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade do fármaco no paciente em terapia medicamentosa. O estabelecimento de estreita correlação entre concentrações do fármaco e a respectiva resposta farmacológica torna possível ao clínico aplicar os princípios da Farmacocinética ao paciente numa situação real.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como se pode medir a concentração de um fármaco (digoxina) no sítio de ação ? Qual é a correlação da concentração plasmática e a concentração de um fármaco nos tecidos ?
2. Qual é a importância do princípio da homogeneidade cinética na terapêutica de um fármaco ? Quais são as correlações entre Farmacocinética e Farmacodinâmica?
3. O que se entende por compartimento ? Quais são os parâmetros modelos dependentes e não comportamentais em estudo farmacocinético ?
4. Quais são os parâmetros farmacocinéticos relacionados a distribuição e eliminação de fármaco que podem ser estimados em um modelo monocomportamental ?
5. Quais são as consequências em regimes posológicos de dose única e dose múltipla e as implicações clínicas ?
6. O que se entende por faixa ou janela terapêutica? Quais são os valores da faixa terapêutica da teofilina e fenobarbital?

Conceitos. *O efeito do fármaco está relacionado a sua concentração no sítio de ação. Uma vez que os receptores são de forma geral inacessível a observação ou então estão largamente distribuídos no organismo, torna-se difícil ou até mesmo impossível se determinar a concentração do fármaco no sítio receptor. ♣ Como exemplo, temos que o sítio receptor da digoxina, conhecido digitalico de larga utilização em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, se encontra no miocárdio e não se pode obviamente determinar a concentração do fármaco nesse tecido. Entretanto, podem-se medir as concentrações da digoxina no sangue total, plasma ou soro, urina, saliva e outros líquidos de mais fácil acesso para a coleta. ♣*

O termo “homogeneidade cinética” descreve com previsibilidade a correlação entre a concentração do fármaco no plasma e a concentração do fármaco nos tecidos de forma geral e também no sítio receptor. Desta forma é possível se estabelecer uma correlação linear direta entre as concentrações do fármaco no plasma e nos tecidos incluindo-se o sítio receptor, isto é, a medida que a concentração plasmática aumenta, deve aumentar proporcionalmente a concentração do fármaco nos tecidos, e a medida que as concentrações plasmáticas diminuem, se reduzem proporcionalmente as concentrações do fármaco nos tecidos.

Espera-se, portanto, que as alterações que ocorrem nas concentrações plasmáticas reflitam alterações proporcionais do fármaco nos tecidos (Fig.-3.1).

Entretanto as concentrações plasmáticas de um fármaco não são iguais numericamente às concentrações nos tecidos, mas indicam com boa aproximação como elas alteram em função do tempo. ♣ De forma geral, após

administração de uma dose intravascular e com base no princípio da homogeneidade cinética, a concentração do fármaco no plasma decai exponencialmente em função do tempo, bem como as concentrações desse mesmo fármaco nos tecidos e no receptor farmacológico também decaem exponencialmente, conforme ilustrado sumariamente na Figura 3-1.

♣ É importante ressaltar que o princípio da homogeneidade cinética é a base na qual está fundamentada a terapêutica e estabelecidas as faixas de doses bem como as faixas de concentrações terapêuticas e tóxicas para determinado fármaco. Quando se investigam as concentrações do fármaco no plasma, assume-se que estas concentrações plasmáticas estão diretamente relacionadas às concentrações nos tecidos, onde o processo patológico ocorre, e vai ser modificado pelo fármaco, por exemplo, o sistema nervoso central na doença de Parkinson ou o osso na osteomielite. Assume-se, entretanto que isso pode não ocorrer para todos os fármacos. ♣

A relevância clínica desses achados permite afirmar ainda que o fármaco pode se concentrar em determinados tecidos em função de suas propriedades físicas ou químicas, como por exemplo, a digoxina se concentra no miocárdio, enquanto fármacos lipossolúveis como os benzodiazepínicos podem se acumular na gordura periférica.

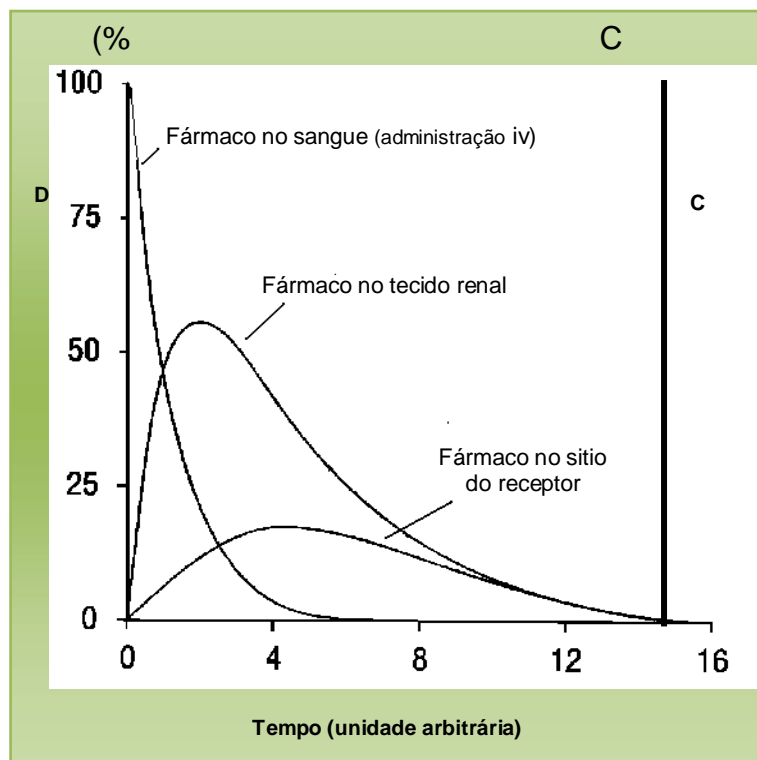


Fig. 3-1. Curvas de decaimento das concentrações de fármaco o sangue, tecido renal e no sítio do receptor em função do tempo. **D** (% dose injetada); **C** (concentração plasmática).

♣ A Farmacocinética se correlaciona com a Farmacodinâmica que investiga a correlação da concentração do fármaco do sítio de ação com o efeito resultante, incluindo o decurso do tempo e a intensidade dos efeitos terapêuticos e adversos. ♣ O efeito do fármaco presente no sítio de ação é determinado pela ligação do fármaco com o receptor. Os receptores podem ocorrer nos neurônios, sistema nervoso central, por exemplo, na depressão da dor, no músculo cardíaco afetando a intensidade e/ou a força da contração, ou mesmo no interior da bactéria proporcionando o rompimento da sua parede celular. A curva de correlação entre a concentração do fármaco no sítio receptor e o efeito, expresso em percentagem do efeito máximo evidencia a concentração efetiva para alcançar a metade do efeito máximo (EC_{50}) conforme ilustrado na Figura 3.2 (prancha A). Já a correlação da transformação logarítmica da concentração do fármaco no sítio receptor e o respectivo efeito, expresso em percentagem do efeito máximo (prancha B) evidencia uma curva sigmoideal conforme a Figura 3-2.

Para a maioria dos fármacos, a concentração no sítio de ação determina a intensidade do efeito. Entretanto, outros fatores alteram a resposta ao fármaco. O efeito do fármaco pode ser ainda determinado pela densidade dos receptores na superfície celular, o mecanismo pelo qual um sinal é transmitido para a célula por um segundo mensageiro (substâncias no interior da célula que transmitem sinais dos receptores) ou fatores regulatórios que controlam a tradução do gene e a produção de proteína. Esta regulação complexa do efeito do fármaco pode resultar numa variação da sensibilidade do receptor ao efeito do fármaco de um para outro e também determinar o aumento de tolerância ao efeito do fármaco conforme ilustrado.

A tolerância pode ocorrer com muitos fármacos comumente utilizados. Um exemplo de tolerância hemodinâmica é aquela que ocorre após várias administrações de nitratos orgânicos, tal como com a nitroglicerina.

Para esse fármaco, mesmo no uso crônico, a tolerância pode ser revertida pelo espaçamento dos intervalos de tempo entre as doses para a administração da medicação.

Outro exemplo interessante é o caso de pacientes com diabetes melito, nos quais os números de receptor de insulina estão reduzidos na superfície da célula utilizando a glicose. Esses pacientes se tornam relativamente insensíveis à insulina requerendo aumento da dose. Conseqüentemente, a resposta farmacológica para determinado paciente pode ser bastante diferente daquela de outro paciente, mesmo com as mesmas concentrações de insulina no sítio receptor.

A relevância clínica na forma de se comparar potência de dois fármacos que pertencem a mesma classe farmacológica é comparar os EC_{50} . O fármaco que evidenciar menor EC_{50} será considerado o de maior potência, uma vez que menores doses serão requeridas para fornecer menores concentrações no plasma e no sítio receptor.

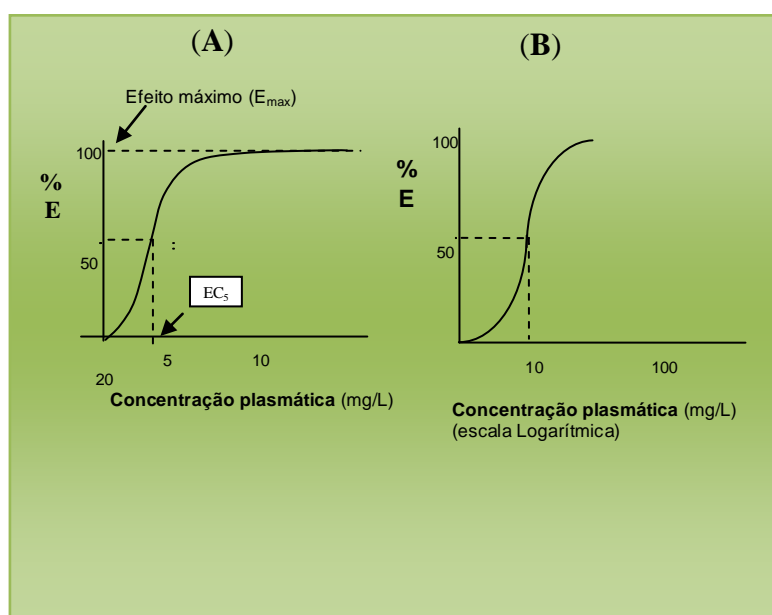


Fig. 3-2. Correlação da concentração do no sítio receptor e efeito expresso em (% E; do efeito máximo (E_{max})): (A) escala linear de concentração e (B) escala logarítmica A de concentração do fármaco no sitio receptor. EC_{50} = concentração efetiva para obtenção de metade do efeito máximo.

MODELAGEM FARMACOCINÉTICA

No tratamento farmacológico devemos considerar ainda a melhor via de administração do medicamento para o paciente.

Apesar da grande diversidade de formulações farmacêuticas disponíveis para serem administradas aos pacientes nos tratamentos de prevenção, controle ou cura da doença, as vias peroral, oral, sublingual, intramuscular, intratecal, subaracnoidea e peridural.

Dentre outras, perdem seu significado específico frente à finalidade de estudo farmacocinético e ajuste terapêutico sendo consideradas apenas como administração extravascular, uma vez que o fármaco necessita ser absorvido se transferindo do sítio de administração até a corrente circulatória para a ocorrência da distribuição e da eliminação.

Da mesma forma, denominamos de intravascular à administração do medicamento efetuada diretamente na corrente circulatória, seja ela intravenosa, intra-arterial ou intracardial.

♣ O estudo da farmacocinética nos permite estimar a meia-vida, e a respectiva constante de velocidade ou taxa de transferência associada ao processo que estamos considerando, esteja ele relacionado à absorção, ou à distribuição ou ainda à eliminação de um fármaco. Esses parâmetros modelo dependentes estão intimamente relacionados. Além desses, podem-se estimar ainda os parâmetros não compartimentais tais como a depuração plasmática e o volume aparente de distribuição. ♣

♣ O termo compartimento obedece a um modelo matemático que foi introduzido para explicar a transferência do fármaco dentro do organismo. ♣ A escolha do modelo cinético depende da finalidade do estudo, ou seja, do problema que a se resolver, e sendo assim, consideram-se em farmacocinética os

modelos abertos de 1, 2 e 3 compartimentos ilustrados abaixo; as equações das exponenciais são referidas no APÊNDICE (3ª edição deste livro).

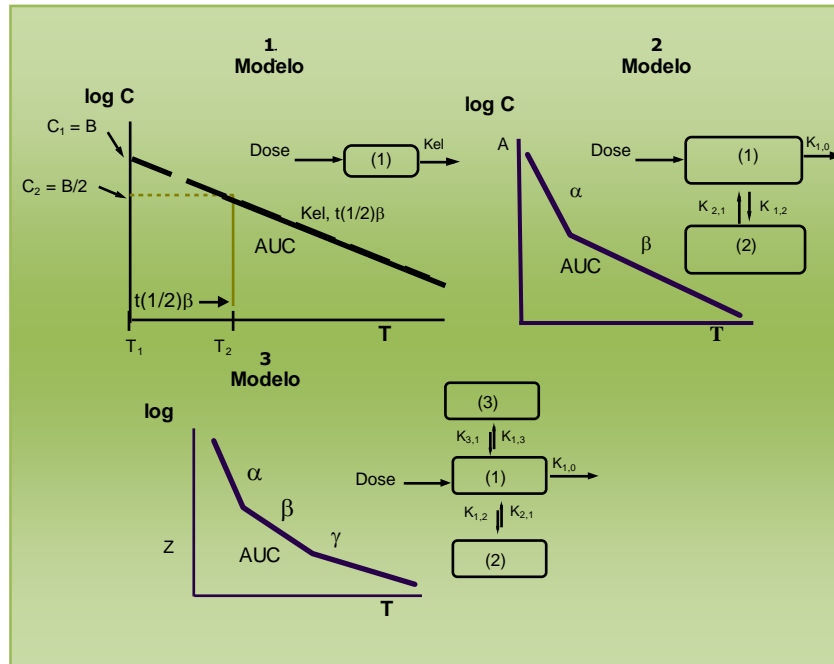


Fig. 3-3. Modelagem farmacocinética: 1, 2, 3 compartimentos. Curvas da transformação logarítmica das concentrações plasmática do fármaco no decurso do tempo (T). Parâmetros: área sob a curva de concentração versus tempo (AUC_T), meia-vida biológica ($t_{(1/2)}\beta$), K_{el} é a constante de velocidade associada ao processo de eliminação no modelo (1) no compartimento aberto. K é constante de velocidade do processo em questão e t o momento considerado. Microconstantes associadas aos processos de distribuição ($K_{1,2}$ e $K_{2,1}$) e eliminação lenta ($K_{1,3}$ e $K_{3,1}$). Constantes híbridas relacionadas com a velocidade dos processos de distribuição (α), eliminação rápida (β) e eliminação lenta (γ). (ver Texto).

No modelo monocompartimental, o organismo é simplificado a um compartimento representado por bloco único, onde se avalia fundamentalmente a perda da dose anteriormente administrada. Neste modelo, considera-se que a distribuição seja “instantânea”, uma vez que a taxa de sua transferência e a respectiva meia-vida associada ao processo de distribuição não podem ser medidas. ♣ Nestas condições, a curva de decaimento exponencial ($C \times T$) é simplificada a uma reta, ao se plotar nos eixos Y:X, a transformação logarítmica das concentrações em função do tempo, ($\log C$ versus T). Assim, é possível se estimar os parâmetros da eliminação, isto é, a meia-vida biológica $t(1/2)\beta$ (tempo requerido para a concentração plasmática se reduzir em 50%), e a taxa de transferência, ou constante de velocidade de eliminação (kel) ambos associados ao processo de perda do fármaco administrado conforme termos nas equações abaixo. ♣

$$\text{Eq. 1} \quad kel = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_2 - T_1) \quad (\text{unidade: hora}^{-1})$$

A relação entre esses dois parâmetros é indicada na equação 2:

$$\text{Eq. 2} \quad t_{(1/2)}\beta = 0,693 / kel \quad (\text{unidade: hora})$$

A depuração plasmática (CL_T) de um fármaco é por definição o volume hipotético de plasma depurado do fármaco na unidade de tempo. É estimada, a partir da razão entre a dose administrada e a respectiva área sob a curva integrada, estimada a partir dos pares de concentração e tempo (ASC_T). O cálculo do parâmetro exige previamente a integração ponto a ponto para a estimativa de ASC_{0-t} (método dos trapezoides) somada a $ASC_{t-\infty}$ obtida pelo método da extrapolação. Esse parâmetro representa a disponibilidade sistêmica do fármaco após administração da dose.

$$\text{Eq. 3} \quad CL_T = \text{Dose} / ASC_T \quad (\text{unidade: Litros/hora})$$

O volume aparente de distribuição é por definição o volume hipotético de líquido extravascular requerido para dissolver o fármaco de forma a igualar a sua concentração no compartimento central. É um parâmetro que mede a extensão da distribuição, sendo estimado a partir da razão entre a depuração plasmática e a taxa de eliminação.

Eq. 4 $V_d = CL_T / k_{el}$ (unidade: Litros)

Os parâmetros de relevância na equação das exponenciais que caracterizam esses processos são o intercepto, a meia vida e a constante de velocidade associada ao processo de transferência.

No modelo bicompartimental, o organismo é representado por dois compartimentos ou por dois blocos, neles se avaliam fundamentalmente a distribuição do fármaco do sangue (compartimento central) para os tecidos (compartimento periférico) e seu retorno para o sangue. Através desse modelo podemos diferenciar os tecidos mais perfundidos (fígado rim coração) daqueles menos perfundidos (músculo, pele e osso). A curva de decaimento exponencial ($C \times T$) é simplificada a 2 retas, uma representativa de cada processo. Na fase distributiva, ou alfa as concentrações decaem rapidamente em função do tempo, seguida pela eliminação, beta ou fase terminal onde as concentrações plasmáticas decaem mais lentamente em função do tempo, consequência da perda ou retirada irreversível do fármaco através da depuração plasmática por biotransformação e/ou excreção urinária. Na fase alfa estimam-se os parâmetros relacionados à taxa de transferência de distribuição (α e a respectiva meia-vida associada ao processo, $t_{(1/2)\alpha}$).

EQUAÇÕES DAS EXPONENCIAIS DOS MODELOS CINÉTICOS

Processo	Y ₀	K	Modelo/via	Equação da exponencial (Y:X) $Y = Y_0 \cdot e^{-k \cdot X}$
Eliminação	B	k _{el}	1C, IV	$C = B \cdot e^{-k \cdot T}$
Absorção Eliminação	C ₀ B	k _{el}	1C, EV	$C = B \cdot e^{-k \cdot T} - C_0 \cdot e^{-k_a \cdot T}$
Distribuição Eliminação	A B	α β	2C, IV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T}$
Absorção, Distribuição Eliminação	C ₀ A B	k _a α β	2C, EV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T} - C_0 \cdot e^{-k_a \cdot T}$
Distribuição Elim. Rápida Elim. Lenta	A B Z	α β γ	3C, IV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T} + Z \cdot e^{-\gamma \cdot T}$
Absorção Distribuição Elim. Rápida Elim. Lenta	C ₀ A B Z	k _a α β γ	3C, EV	$C = A \cdot e^{-\alpha \cdot T} + B \cdot e^{-\beta \cdot T} + Z \cdot e^{-\gamma \cdot T} - C_0 \cdot e^{-k_a \cdot T}$

Y: concentração, T: tempo.

Y₀: intercepto (C₀, A, B e Z)

k: constante de transferência (k_a, k_{el}, α , β e γ)

Compartimento (C).

Administração intravascular (IV) e extravascular (EV)

Eliminação (Elim.)

Finalmente, no modelo de 3 compartimentos, após a transformação logarítmica das concentrações plasmáticas, função do tempo, evidencia-se inicialmente um declínio rápido das concentrações, já caracterizado no modelo anterior como distribuição ou fase alfa. Subsequentemente, registra-se a eliminação bifásica, uma vez que duas retas de decaimento plasmático são observadas para o fármaco após o equilíbrio de distribuição. Isto se deve a eliminação rápida do fármaco devido a biotransformação e/ou excreção, que ocorre na fase beta, representada pela taxa de eliminação β , e a respectiva meia-vida, $t_{(1/2)\beta}$. Subsequentemente, registram-se na curva de $\log C$ vs T , um decaimento mais lento das concentrações plasmáticas em função do tempo, conhecido por eliminação lenta, decorrente da transferência do fármaco do sangue para o compartimento profundo ou sítio de alta afinidade, onde ele tende a se armazenar num tecido específico. À saída do fármaco do sangue (1) para o compartimento profundo (3) e retorno para o compartimento central (1) denomina-se fase gama, caracterizada pela taxa de transferência γ , e a respectiva meia-vida associada ao processo de eliminação lenta: $t_{(1/2)\gamma}$.

REGIME POSOLÓGICO

A maneira pela qual um fármaco é administrado na forma de medicamento é denominada de regime posológico. Tanto, a duração do tratamento como o regime de dose previsto depende do alvo terapêutico, isto é, a cura, o controle ou a prevenção da doença. Dada à complexidade do gerenciamento

terapêutico do paciente devem-se considerar os fatores relacionados à administração da medicação, obedecendo a determinado regime posológico, dado pela dose e o respectivo intervalo entre doses, às transferências do fármaco no organismo, e ao efeito farmacológico, ressaltando-se a necessidade de um balanço desses fatores para a manutenção da eficácia.

Se os pacientes em tratamento prolongado ou em farmacoterapia de dose múltipla, exigem um monitoramento para a garantia da eficácia e a minimização da toxicidade do fármaco, deve-se considerar também aqueles pacientes que recebem, por exemplo, uma ou mais doses de determinado medicamento analgésico, para o alívio de uma eventual dor de cabeça ou mesmo após uma intervenção cirúrgica odontológica. A duração dos tratamentos farmacológicos, em sua maioria, está usualmente situada entre estes dois extremos.

✿ É importante salientar que o intervalo entre duas doses consecutivas, denominado de intervalo entre doses (τ) é fundamental na caracterização da dose única e da dose múltipla, bem como na diferenciação entre as duas. Isto significa que se doses idênticas (D) são administradas ao paciente em intervalos de tempo regulares (τ : intervalo de dose) dois eventos podem acontecer. ✿

Se pela administração de várias doses, não se registrar resíduo da 1ª sobre a 2ª, da 2ª sobre a 3ª, nem da 3ª sobre a 4ª, ou da 4ª sobre a 5ª dose, e assim por diante, podemos considerar que nesse regime posológico não ocorreu acúmulo do fármaco no paciente pela administração de inúmeras doses. Trata-se, portanto nesse caso de terapia de dose única, uma vez que as concentrações máximas e mínimas apresentam valores superponíveis desde a primeira até a última dose administrada ao paciente (Fig. 3- 4).

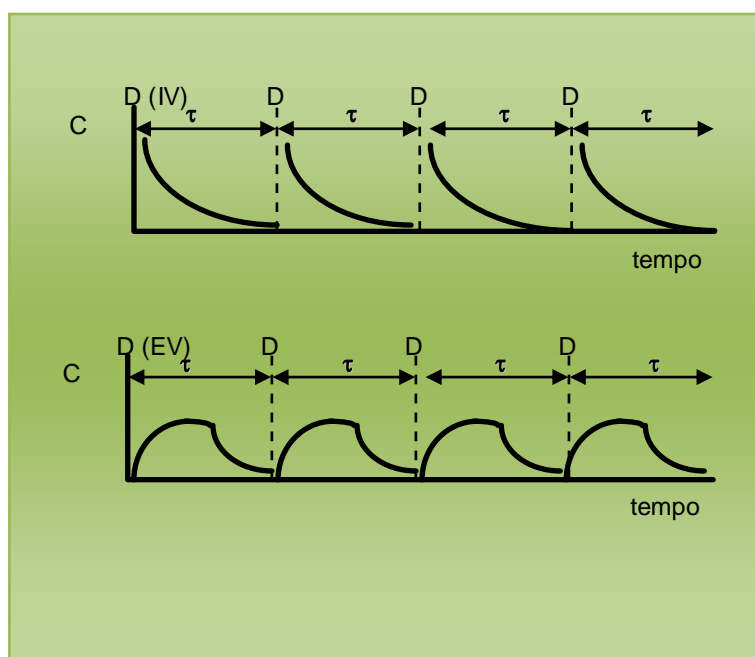


Fig. 3-4. Curva C versus T pela administração de dose (D) única intravascular (IV) e extravascular (EV) quando são administradas em intervalos regulares sem gerar acúmulo. O intervalo entre dose (τ) é igual ou superior a $10 t_{(1/2)}\beta$.

Por outro lado, após a 1ª dose (ataque) ao se administrar a dose subsequente (manutenção) havendo resíduo da dose anterior, pode-se esperar um acúmulo do fármaco pela administração de doses consecutivas gerando a impregnação do paciente para aquele regime posológico da terapia de dose múltipla. Evidencia-se então durante a impregnação, o aparecimento de uma curva para as concentrações médias em função do tempo de tratamento que obedece a função assintótica, conhecida como curva de acúmulo ou impregnação da dose múltipla.

Observa-se um aumento das concentrações mínimas e máximas até chegar ao platô. A ocorrência de um ou outro evento, isto é, dose única ou dose múltipla, se deve ao período de tempo requerido para a eliminação total do fármaco do organismo após a administração de uma ou inúmeras doses. Este período de tempo requerido para a eliminação total de uma dose equivale a 10 vezes a meia-vida biológica sendo denominado ainda de período de washout, devendo-se considerar a grandeza do τ (intervalo de dose) tomando por base esse parâmetro.

Quando o intervalo entre doses consecutivas é superior a 10 vezes a meia-vida biológica, $\tau > 10 t_{(1/2)}\beta$, não ocorre acúmulo e a curva das concentrações médias é uma reta paralela ao eixo do tempo de tratamento, uma vez que os valores máximos e mínimos se sobrepõem desde a 1ª até a última dose administrada. Entretanto, se o intervalo entre doses consecutivas é inferior a 10 vezes a meia-vida biológica, $\tau < 10 t_{(1/2)}\beta$, ocorre acúmulo e a curva das concentrações médias cresce em função do tempo de tratamento até atingir o platô (Fig. 3-5).

Nesta situação, o paciente se encontra impregnado ou no estado de equilíbrio, isto é, a dose administrada subsequentemente apenas repõe a dose anterior perdida pelo organismo em função do processo de eliminação. Então, qual seria o tempo requerido para atingir as concentrações (C^{SS}) do estado de equilíbrio (platô)?

Sabe-se que se a duração do tratamento equivale ao valor da meia-vida biológica, a concentração plasmática máxima atingida é 50% da C^{SS} , 88% após tratamento com duração equivalente a 3 vezes a meia-vida e 97% após tratamento com duração equivalente a 5 vezes a meia-vida.

Portanto, como regra geral, o tempo requerido (T^{SS}) para se atingir C^{SS} é da ordem de 5 vezes a meia-vida biológica, uma vez as concentrações plasmáticas do fármaco atingidas se aproximam daquelas previstas no equilíbrio.

O acúmulo do fármaco pela administração de doses consecutivas em intervalos de tempo $\tau < 10 t_{(1/2)}\beta$, envolve alguns conceitos adicionais tais como a retenção ou a perda do fármaco em função da frequência de dose relacionada ao τ , e a taxa de eliminação (kel).

Sendo assim a retenção, de uma dose administrada a um paciente, expressa através do fator de retenção ($F_{retenção}$) será função relacionada ao kel ou β e τ equação 5, enquanto a perda da dose administrada pelo mesmo paciente dependerá da diferença entre o valor absoluto da dose administrada e a dose retida, expressa através do fator de perda (F_{perda}) equação 6.

Eq. 5 $F_{retenção} = e^{-kel \cdot \tau}$

Eq. 6 $F_{perda} = 1 - e^{-kel \cdot \tau}$

A medida do acúmulo do fármaco na terapia de dose múltipla está relacionada a esses dois parâmetros anteriores, sendo estimado o fator de acúmulo através do inverso da perda, conforme indicado na equação 7.

Eq. 7 $F_{acúmulo} = 1 / (1 - e^{-kel \cdot \tau})$

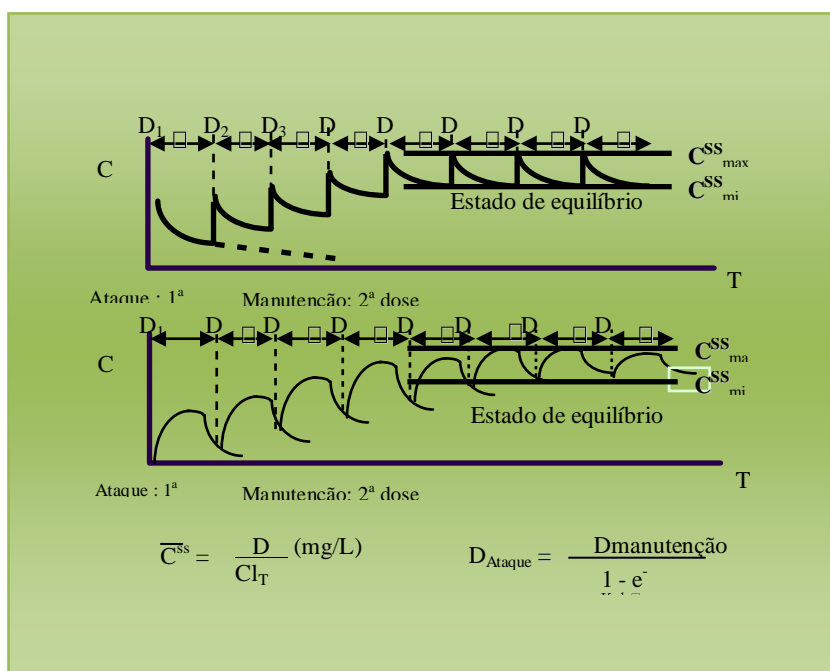


Fig. 3-5. Curvas C versus T pela administração dose (D) múltipla intravascular (IV) e extravascular (EV) quando doses idênticas são administradas em intervalos regulares gerando acúmulo. O intervalo entre dose (τ) é inferior a $10 t_{(1/2)}\beta$. A curva de impregnação é caracterizada pelas concentrações máximas (C^{SS}_{Max}) e mínima (C^{SS}_{min}) no estado de equilíbrio ou platô.

Outro conceito importante na dose múltipla é o entendimento bem como o significado do parâmetro flutuação. Após administração de várias doses da medicação gerando o acúmulo previsto na dose múltipla (ataque e manutenção), e atingido o equilíbrio ou estado de impregnação, pode-se determinar a flutuação das concentrações no intervalo de dose através da diferença entre a concentração máxima e mínima atingidas naquele intervalo (τ); portanto a flutuação ($C^{SS}_{max} - C^{SS}_{min}$) mede a variabilidade da concentração no intervalo de dose para o paciente impregnado, submetido à terapia de dose múltipla. Adicionalmente, quando se considera a administração de dose múltipla intravascular (bolus) para aqueles fármacos que apresentam curta meia-vida biológica, e evidência de alta flutuação das concentrações plasmáticas no intervalo de dose, a manutenção da eficácia e a segurança do tratamento exigem uma racionalização da terapia intravascular de forma a se reduzir a frequência de injeções (IV, bolus). No caso, a administração intravascular “bolus” é substituída pela infusão que prevê a administração de mini

doses em reduzidos intervalos de tempo, através de um gotejamento ou bombeamento da solução contendo a medicação (bomba de infusão), de forma a garantir a eficácia e reduzir os efeitos tóxicos.

De acordo com o tempo requerido para infundir a medicação, a infusão ilustrada na Figura 3-6 pode ser rápida, lenta ou contínua. O período de tempo requerido para infundir a medicação denomina-se de tempo de infusão, t_i .

A infusão será rápida ou intermitente naqueles casos em que a situação de emergência do paciente requer a administração de dose IV no período de tempo que seja o menor possível para garantir que a efetividade seja atingida sem o aparecimento dos efeitos indesejáveis. Este é o tipo de administração realizada geralmente nos Serviços de Atendimento de Emergência, como por exemplo, a “digitalização” de um paciente com insuficiência cardíaca congestiva grave, ou mesmo a infusão requerida na “hidantalização” ou “gardenalização” do paciente pediátrico em crise convulsiva no Pronto Socorro Infantil.

A administração intravascular de agentes antimicrobianos potentes aos pacientes infectados ou ainda de medicamentos antineoplásicos aos pacientes em quimioterapia nos hospitais-dia, também requerem uma série de cuidados, sendo recomendada a infusão rápida em substituição ao bolus para garantir a eficácia, e minimizar os efeitos tóxicos desses medicamentos.

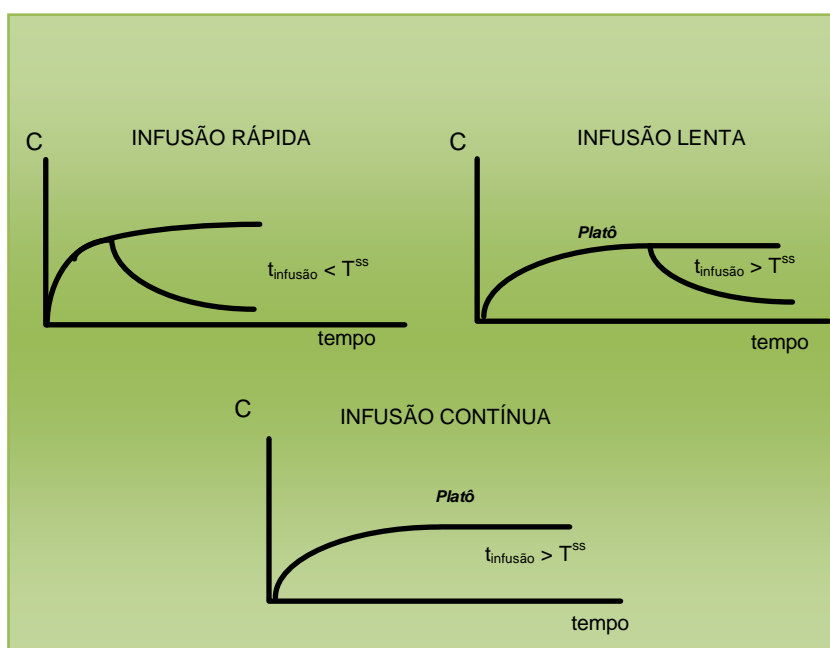


Fig. 3-6. Racionalização da farmacoterapia i.v. através da infusão.

No caso da infusão lenta, a medicação deve ser administrada também através de gotejamento ou bomba de infusão durante um período de tempo suficiente para atingir o estado de equilíbrio. Como exemplo, desse tipo de infusão, é a administração de lidocaína durante 48 horas efetuada nos pacientes após o infarto agudo do miocárdio na Unidade de Terapia Intensiva. Esses pacientes, nas primeiras 48 horas apresentam alto índice de aparecimento de disritmias, risco de reinfarcto com complicações evoluindo à óbito; desta forma eles devem receber uma infusão lenta de lidocaína, antiarrítmico indicado no caso, como terapia farmacológica profilática ou curativa, respectivamente para a prevenção ou na supressão das arritmias cardíacas.

Já no caso da infusão contínua, a administração da medicação se faz através da bomba de infusão e está prevista durante todo o período de tratamento. Como exemplo temos o paciente cirúrgico após troca de válvula mitral, e requer a penicilina G potássica durante o período de internação, isto é, durante 20 a 30 dias de infusão contínua.

Exceto para o caso da infusão rápida ou intermitente, o estado de equilíbrio é atingido tanto na infusão lenta quanto na contínua durante o ataque, ou seja, na 1ª dose. Observa-se que o tempo de infusão ($t_i \geq T^{SS}$) nesses casos é suficiente para atingir o estado de equilíbrio já a partir da primeira infusão, isto porque foi atingido o período de tempo requerido para atingir o platô (C^{SS}) equivalente a 5 vezes a meia vida biológica (T^{SS}).

Na infusão rápida, ao contrário, o estado de equilíbrio nunca é alcançado pela administração de primeira infusão ($t_i < T^{SS}$), uma vez que na situação emergencial em que se encontra paciente, o alvo terapêutico é atingido antes do tempo requerido para atingir o platô. Ressalta-se que nesse caso apesar de se tratar de dose múltipla, o objetivo não é atingir o platô na primeira dose e sim atingir no menor período possível o alvo terapêutico. No caso de administração de antimicrobianos a pacientes de UTI, por exemplo, uma série de infusões intermitentes é requerida no controle das infecções nosocomiais. Nestes casos, o platô é atingido após uma série de infusões intermitentes e, obviamente nessa situação observamos uma curva de impregnação do antimicrobiano no período de tratamento da sepse que pode levar de 2 até 4 semanas.

Após administração do fármaco através de infusão, o estabelecimento de correlação entre ($C \times T$) prevê a

aplicação das equações abaixo após a infusão rápida para a estimativa do pico (eq. 8) e do vale (eq. 9), isto é, das concentrações máximas e mínimas após cada administração.

$$\text{Eq. 8} \quad C_{\text{pico}} = \frac{K_0}{V \cdot k_{el}} \cdot \frac{(1 - e^{-k_{el}t})}{(1 - e^{-k_{el}\tau})}$$

$$\text{Eq. 9} \quad C_{\text{vale}} = C_{\text{pico}} e^{-k_{el}(\tau-t)}$$

A equação 10 deve ser aplicada durante a infusão lenta ou contínua, antes de ser atingido o platô e a equação 11 deve ser aplicada durante a infusão após ser atingido o platô.

$$\text{Eq. 10} \quad C_t = \frac{k_0}{V \cdot k_{el}} \cdot (1 - e^{-k_{el}t})$$

$$\text{Eq. 11} \quad C^{SS} = \frac{k_0}{V \cdot k_{el}} = \frac{k_0}{CL_T}$$

De forma geral, monitoramos a eficácia pela medida do efeito farmacológico que se busca pelo tratamento, após administração de dose múltipla, entretanto observamos outros efeitos muitas vezes não desejados. Se o objetivo do tratamento é o sucesso terapêutico, porque os fármacos evidenciam um ou mais efeitos indesejáveis? Podem-se evidenciar pelo tratamento com alguns fármacos antidepressivos e sedativos, por ex., sinais como secura da boca, irritação gastrointestinal, constipação, náusea ou hipotensão, conhecidos efeitos colaterais ou reações adversas.

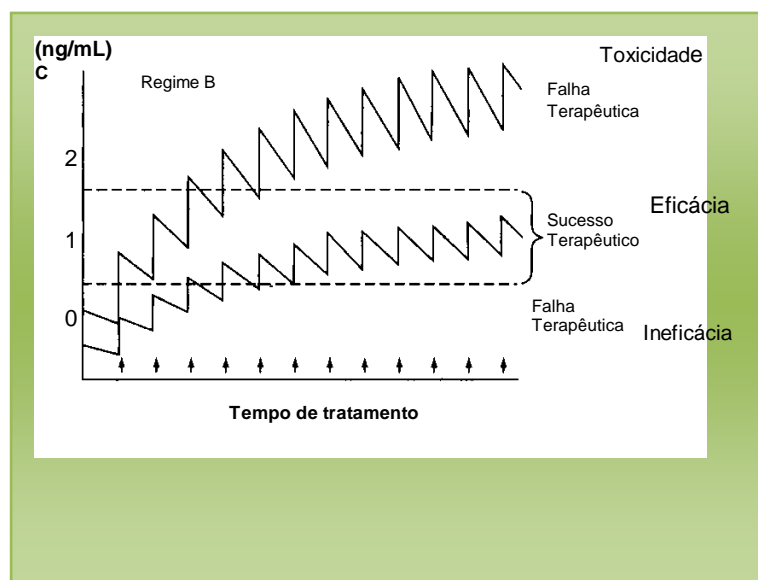


Fig. 3-7. Regimes posológicos para digoxina e registro de falha terapêutica, representada por toxicidade ou ineficácia. Concentração plasmática (C).

♣ A terapia farmacológica de sucesso é alcançada com a otimização do tratamento pelo balanço dos efeitos desejados sobre os indesejados. Para se alcançar este objetivo, o fármaco mais conveniente precisa ser selecionado. Esta seleção implica num exato diagnóstico da doença, conhecimento do estado clínico do paciente e o gerenciamento farmacoterapêutico do tratamento. Então, torna-se fundamental responder as questões: “quanto?” “com que frequência?” e “durante quanto tempo?” deve-se tratar o paciente. A questão “QUANTO?” reconhece que a magnitude das respostas terapêutica e tóxica é função da dose administrada. A questão “COM QUE FREQUÊNCIA?” reconhece a importância do tempo, em que a magnitude ou intensidade do efeito declina em função do tempo. A questão “POR QUANTO TEMPO?” encerra um custo real para o tratamento, considerando-se ainda os efeitos indesejáveis do fármaco decorrentes da administração crônica da medicação. Na prática, estas questões não podem ser dissociadas umas das outras. ♣

Em termos de aderência (concordância) e sucesso do tratamento, seria mais conveniente para o clínico prescrever uma dose maior ao paciente menos frequentemente; por outro lado, tal medida poderia resultar num aumento da incidência dos efeitos tóxicos do fármaco decorrente de acúmulo maior do que o previsto, principalmente no caso de pacientes geriátricos.

No passado, as respostas para muitas questões terapêuticas importantes foram obtidas a partir do empirismo por tentativa e erro. A dose, intervalo entre doses e a via de administração eram selecionadas, sendo ainda acompanhada a evolução do paciente. O efeito desejado e quaisquer sinais de toxicidade eram cuidadosamente observados e reportados, e se necessário, o regime posológico era ajustado empiricamente até ser alcançado o balanço aceitável entre o efeito terapêutico e a toxicidade do fármaco.

A partir da observação em grande número de pacientes, tentativa e erro, possibilitou a aquisição de experiência clínica de valor inestimável, estabelecendo-se regimes de dose mais convenientes que funcionaram para a maioria dos pacientes. Entretanto, alguns desses regimes produziram toxicidade excessiva, como no caso da digoxina buscando-se a manutenção dos níveis plasmáticos na faixa terapêutica estreita compreendida entre 1 e 2 ng/mL. O acúmulo no paciente será maior para aquele regime posológico que utiliza maior dose fracionada e mesma frequência de dose, por exemplo, 0,25mg ao dia (A) e 0,375 ao dia (B) ou então mesma dose de 0,25 mg, alterando-se o intervalo entre doses. Por outro lado, na presença de um fator fisiopatológico associado tal como a insuficiência renal, o mesmo paciente acumulará mais digoxina, após utilizar com sucesso o mesmo regime posológico anterior de 0,25 mg ao dia, na ausência de falência renal (Fig. 3-7).

Em outras situações, como no caso da tetraciclina, optou-se pela administração de 250 mg a cada 6 ou no máximo 8 horas para garantia da manutenção da atividade bactericida nesse intervalo. Apesar disso, o acesso do Clínico aos regimes posológicos empíricos deixou ainda muitas questões sem resposta, tais como “por que a ocitocina necessita ser infundida na dose de 0,2 a 4 mU/min intravenosamente?”, ou ainda, “por que a morfina é mais efetiva quando administrada 10 mg através da via intramuscular ao invés da via PO?” Para superar algumas das limitações da terapia farmacológica empírica e responder algumas das questões levantadas é necessário compreender e considerar os eventos que se seguem à administração do fármaco. Os estudos *in situ* e *in vivo* mostram que a intensidade da resposta é função da concentração do fármaco no líquido que banha os locais de ação. A partir destas observações sugere-se que o alvo possa ser alcançado na terapia farmacológica através manutenção de concentração adequada do fármaco nos locais de ação.

Entretanto, raramente um fármaco pode ser administrado diretamente no seu local de ação e a maioria dos fármacos independentemente de seu local de ação (cérebro, coração, junção neuromuscular e outros tecidos) é administrada pela via extravascular por meio de formulações enterais ou parenterais. Desta forma, o fármaco precisa deslocar-se do sítio de administração para o sítio de ação através de processos de transferência incluindo absorção, distribuição do fármaco do sangue para os tecidos e para o sítio de ação, bem como eliminação do fármaco pela chegada aos órgãos depuradores, geralmente fígado e rins.

FARMACOTERAPIA: CONSIDERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

A correlação entre dose administrada, efeito farmacológico obtido, concentrações do fármaco no plasma e no líquido que banha o sítio de ação, possibilita o gerenciamento do tratamento farmacológico. A manutenção da eficácia, pela utilização de determinado regime posológico, nas doses terapêuticas usuais, pode ser garantida pelo estabelecimento de correlação “efeito e as concentrações plasmáticas efetivas”. Na prática, é oportuno, portanto associar as concentrações plasmáticas e eficácia no tratamento farmacológico, ao invés de forma muito invasiva estabelecermos correlação entre efeito e a concentração do fármaco que banha o sítio receptor.

Desta forma, para a otimização da terapia farmacológica deve-se considerar basicamente a ocorrência de três fases: biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (Fig.3-8).

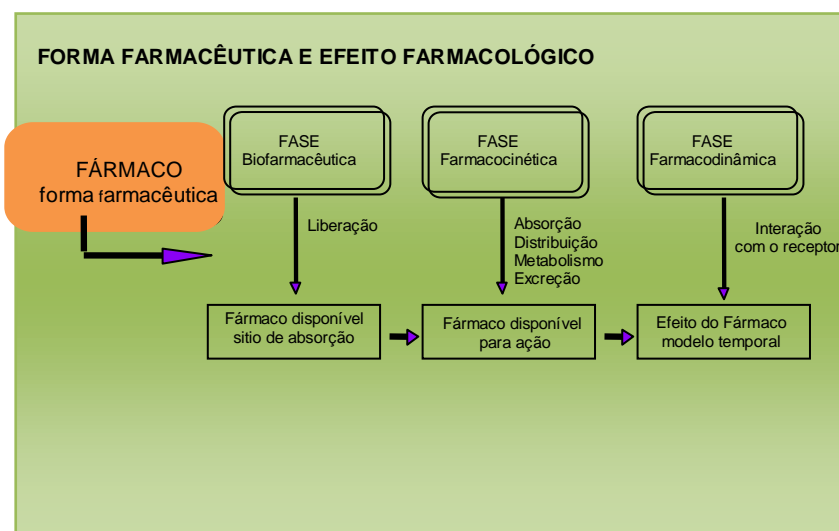


Fig. 3-8. Transferência do fármaco do sítio de administração para o sítio de ação: fases biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica.

A fase biofarmacêutica envolve o monitoramento da liberação do fármaco da formulação farmacêutica, e é nesta fase que o fármaco se torna disponível para a absorção. Uma série de fatores físico-químicos relacionados ao fármaco, à formulação farmacêutica e fatores fisiológicos, fisiopatológicos relacionados ao paciente interferem nesta fase. É importante salientar que a fase biofarmacêutica só ocorre após a administração extravascular da medicação, isto é, quando o fármaco liberado é transferido do sítio de absorção para a corrente circulatória utilizando diversos mecanismos de transporte: ativo, passivo, facilitado, par iônico e pinocitose, dentre outros. Ao monitoramento dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco no organismo, denominam-se de farmacocinética, em que o fármaco se torna disponível para a ação farmacológica. Ela está relacionada à curva de concentração plasmática do fármaco versus tempo, variando com a dose administrada, a formulação farmacêutica, a frequência de dose e a via de administração. A associação das fases biofarmacêutica e farmacocinética possibilita o monitoramento dos processos do sistema LADME.

O monitoramento do efeito farmacológico após a administração da medicação ocorre na fase farmacodinâmica, pela variação das concentrações do fármaco no local de ação em função do tempo, se relacionando a instalação do efeito e magnitude do efeito máximo produzido, duração do efeito máximo e tempo requerido ao desaparecimento do efeito.

A correlação entre as fases farmacocinética e farmacodinâmica permite que o objetivo terapêutico seja alcançado a partir do estabelecimento de um regime de dose adequado. Esta abordagem apesar de complexa requer maior número de informações, mas tem inúmeras vantagens sobre a abordagem empírica, uma vez que uma resposta não esperada do paciente a determinado fármaco, pode ser convenientemente justificada através de alterações farmacocinéticas com consequências farmacodinâmicas, devendo o regime posológico ser ajustado convenientemente.

CONTROLE TERAPÊUTICO, A FERRAMENTA INDISPENSÁVEL DA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

A utilidade dos resultados de concentração plasmática de um fármaco está baseada no conceito de que a resposta farmacológica está estreitamente relacionada a concentração desse fármaco no sítio receptor. ♣ Para alguns fármacos, os estudos em pacientes têm fornecido informação sobre a faixa de concentração que é segura e efetiva no tratamento de doenças específicas. Esta faixa de concentração do fármaco no plasma é denominada de faixa ou janela terapêutica para o fármaco, conforme ilustrado na Figura 3-9. ♣

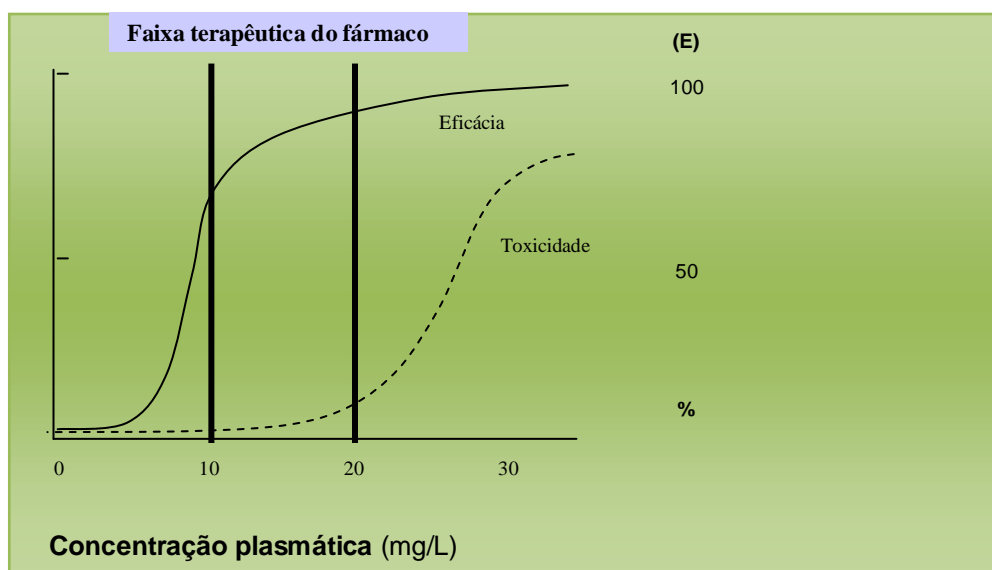


Fig. 3-9. Correlação entre a concentração do fármaco no plasma e efeito farmacológico (E), expresso em probabilidade (%) de ocorrência do evento.

Dentro dessa faixa terapêutica, os efeitos adversos do fármaco também são observados, mas podem ser considerados desprazíveis. Entretanto abaixo do limite inferior dessa faixa verifica-se que os efeitos benéficos terapêuticos não se manifestam, estando o paciente em subterapia.

Por outro lado, acima do limite superior dessa faixa há grande probabilidade de que os efeitos terapêuticos sejam superados pelos efeitos adversos. Nesta situação, os pacientes manifestam os efeitos indesejáveis do fármaco, e a toxicidade é proporcional aos níveis plasmáticos muito aumentados no paciente. Não há uma linha divisória definitiva e absoluta que divide as concentrações subterapêuticas, das terapêuticas e das tóxicas para o fármaco. Desde que a resposta individual do paciente muitas vezes

desempenha papel muito importante, há uma área onde essas concentrações se sobrepõem. A variabilidade na resposta do paciente é influenciada por fatores farmacocinéticos e por fatores farmacodinâmicos.

Embora esse assunto diga mais respeito a farmacocinética, é sempre importante ter em mente a correlação entre a farmacocinética e a resposta farmacológica do paciente a um fármaco. A farmacocinética determina a concentração plasmática atingida para um determinado regime de dose. Após administração de várias doses a concentração do fármaco no plasma refletirá a concentração do fármaco no sítio receptor. Consequentemente, a farmacocinética e as características da resposta farmacológica de um fármaco e a correlação de ambos deve ser compreendida antes da predição da resposta do paciente a determinado regime de dose.

A teofilina é um excelente exemplo de fármaco cuja farmacocinética e farmacodinâmica são bem conhecidas. Quando ela é administrada numa determinada dose a uma população de pacientes, a concentração plasmática varia muito em função da variabilidade disposicional desse fármaco. As concentrações plasmáticas abaixo de 5-8mg/L são geralmente consideradas inadequadas e o paciente se encontra em subterapia, exigindo do Clínico, com modificação do regimen posológico no sentido de aumentar a dose total diária. Algumas faixas terapêuticas para fármacos de baixo índice terapêutico são exemplificadas no quadro 3-1.

Por outro lado, os efeitos adversos tais como náusea e vômitos, taquicardia e nervosismo estão relacionados a concentrações plasmáticas superiores a 20 mg/L.

Os fármacos como a teofilina possuem estreito índice terapêutico uma vez que concentrações requeridas para produzir efeito terapêutico são muito próximas daquelas necessárias para produzir os efeitos tóxicos.

♣ **Quadro 3-1. Faixa Terapêutica para alguns fármacos comumente prescritos e que evidenciam baixo índice terapêutico. Fonte: Brunton et al. (2006).** ♣

Fármaco	Faixa terapêutica
Digoxina	0,9-2ng/mL
Fenitoína	10-20mg/L
Fenobarbital	15-40mg/L
Gentamicina	<2mg/L (vale), 5-10mg/L (pico)
Lidocaina	1,5-5mg/L
Lítio	0,6-1,4mEq/L
Quinidina	2-5mg/L
Procainamida	4-8mg/L
Teofilina	10-20mg/L
Vancomicina	5-10mg/L (vale), 18-26mg/L (pico)

Muitos fatores farmacocinéticos causam variabilidade na concentração de fármacos e consequentemente a resposta farmacológica no regimen de dose dentre desses fatores destacamos:

- Diferenças na capacidade individual de metabolizar e eliminar o fármaco (fatores genéticos);
- Variações na absorção, estados de doença estados patológicos, tais como extremos de idade que afetam em sobremaneira, absorção distribuição e eliminação de fármacos;
- Interação de fármacos

Um grande grupo de pacientes pode ser estudado pela medida do pico de concentração plasmática resultante da administração de o mesmo esquema de dose para cada paciente.

Para muitos fármacos a variabilidade interindivíduos, resulta em diferentes concentrações plasmáticas. Esta variabilidade é primeiramente atribuída a fatores que influenciam o sistema LADME (liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção).

Estados de doença tais como insuficiência renal ou hepática e outras condições como a obesidade e idade avançada podem alterar esses processos e devem ser considerados para individualização de regimes posológicos.

A determinação das concentrações plasmáticas do fármaco para otimizar a terapia farmacológica do paciente e conhecida como "controle terapêutico". Se realizado apropriadamente este controle permite a manutenção de concentrações seguras e eficazes dentro da faixa ou janela terapêutica. Os resultados laboratoriais devem ser sempre interpretados em relação com o efeito clínico no paciente.

O controle terapêutico compreende a realização de ensaios laboratoriais para determinação da concentração do fármaco no plasma do paciente e a interpretação dos resultados frente à faixa de referencia ou à janela terapêutica para um regime terapêutico efetivo.

A maior vantagem do controle terapêutico e a maximização dos efeitos terapêuticos bem como a minimização dos efeitos tóxicos do fármaco. A formulação de regimes terapêuticos pelo através de controle terapêutico envolve processos de tomada de decisão.

Alguns fármacos pelas suas características farmacocinéticas mostram alta correlação entre as concentrações plasmáticas no intervalo de dose e a resposta farmacológica, como por exemplo, as concentrações de

teofilina estão estreitamente relacionadas ao efeito farmacológico. Entretanto para outros fármacos isto não ocorre como é o caso das concentrações plasmáticas de um anti-hipertensivo que não se correlacionam bem com os efeitos farmacológicos; nesses casos é muito mais vantajoso se medir a pressão arterial do que monitorar a concentração plasmática do anti-hipertensivo.

Alguns exemplos de fármacos frequentemente monitorados no plasma são citados a seguir: aminoglicosídeos, antidepressivos, ciclosporina A, digoxina, fenitoína, fenobarbital, lidocaína, lítio, metotrexato, procainamida, quinidina, teofilina, valproato e vancomicina.

Monitoramento terapêutico é indicado quando:

- Existe boa correlação entre resposta farmacológica e concentração plasmática, esta correlação nos permite prever os efeitos farmacológicos com base na alteração das concentrações plasmáticas.
- Alta variabilidade interindivíduo para as concentrações plasmáticas do fármaco após a mesma dose. Ocorrência de produtos de biotransformação de relevância clínica devem ser monitorizados com o fármaco inalterado.
- O fármaco tem índice terapêutico estreito isto é as concentrações terapêuticas estão muito próximas das concentrações tóxicas, e finalmente quando os efeitos farmacológicos desejados não podem ser obtidos rápida e facilmente como e o caso da medida da pressão arterial para os anti-hipertensivos.

O valor do controle terapêutico está limitado nas seguintes situações:

- A faixa de concentração plasmática terapêutica não está bem definida.
- Quando a formação de metabólitos ativos dificulta o ajuste de dosagem pela determinação da concentração do fármaco inalterado.
- Os efeitos tóxicos podem ocorrer tanto nas baixas quanto nas altas concentrações plasmáticas do fármaco.

Para grande número de fármacos, o controle terapêutico é de grande utilidade quando alterações no pico e no vale podem ser relacionadas a alterações da farmacocinética e o ajuste de dose exige o conhecimento adicional de alguns parâmetros tais como meia-vida biológica, depuração plasmática e volume de distribuição.

RESUMO

- A Farmacocinética clínica está envolvida na aplicação de princípios da Farmacocinética e Terapêutica medicamentosa.
- A correlação entre a Farmacocinética e Farmacodinâmica é considerada na concentração do fármaco do sítio de ação e o efeito resultante
- Na modelagem farmacocinética são estimados os parâmetros relacionados à absorção, distribuição ou eliminação de fármacos que são fundamentais nos tratamentos medicamentosos.
- Os regimes posológicos de doses únicas e múltiplas são abordados, visando o sucesso do tratamento farmacológico.
- No controle terapêutico é abordada a Farmacocinética clínica como ferramenta indispensável no estabelecimento de faixa de concentração de fármacos que é segura e efetiva para o tratamento de doenças específicas.

BIBLIOGRAFIA

- BIRKETT, D.J. **Pharmacokinetics made easy**, Sidney: McGraw Hill, 1998.
- BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11 th ed. New York: McGraw Hill, 2006.
- DIPIRO, J.T.; TALBERT, R.L.; YEE, G.C.; MATZKE, G.R.; WELLS, B.G. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 5ª ed., New York: McGraw-Hill, 2002.
- DIPIRO, J.T.; SPRUILL, W.J.; BLOUIN, R.A.; PRUEMER, J.M. **Concepts in Clinical Pharmacology**. 3 ed., Bethesda: Am. Soc. Health-System Pharmacists, 2002.
- GIBALDI, M. **Drug therapy 2000: a critical review of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 2000.
- LAURENCE, D.R.; BENNETT, P.N.; BROWN, M.J. **Clinical Pharmacology**. 8ª ed., New York: Churchill Livingstone, 1997.
- ROWLAND, M.; TOZER, T.N. **Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications**. 3ª ed., Philadelphia: Lea and Febiger, 1995.
- SHARGEL, L.; YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 4ª ed., Connecticut: Appleton, 1999.
- WINTER, M.E. **Basic clinical pharmacokinetics**. 4ªed., Philadelphia: Lippincott Williams, 2004.

Capítulo 4

Farmacoterapêutica. Desenvolvimento de Fármacos

Farmacovigilância

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Lucilia Lepsch

Doutora em Farmacologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas do Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

O extraordinário progresso da Farmacoterapêutica verificado nas últimas décadas está associado à descoberta e ao estudo clínico de novos fármacos. Este avanço possibilitou o aparecimento de uma nova divisão, a *farmacologia clínica*, cuja finalidade é estudar a eficácia e a segurança dos medicamentos. Destacam-se também os estudos da *farmacocinética* e *biofarmacêutica* no organismo humano sadio ou doente e da *farmacodinâmica* na avaliação do espectro da ação terapêutica dos medicamentos, visando o uso racional dos medicamentos.

♣ Na prescrição de novos fármacos, recomenda-se aos clínicos, atitude de cautela em relação às informações de toxicidade e segurança fornecidas pelos fabricantes, na ocasião do lançamento de mercado de novos produtos. De modo geral, os novos fármacos representavam avanços terapêuticos mínimos em relação a outros medicamentos já existentes na prática médica. A aquisição crítica desses conhecimentos por parte dos clínicos possibilitará o emprego generalizado do novo fármaco. ♣

Em síntese, a Farmacoterapêutica é arte e ciência de curar as doenças.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os cuidados na prescrição de novos fármacos lançados no mercado?
2. O que se entende por placebo e nocebo? Justifica-se o uso de placebo em terapia?
3. Os ensaios clínicos não controlados podem ser considerados de confiança?
4. Quando os ensaios clínicos duplo-cego são mais completos na avaliação?
5. O que são estudos de coorte e caso-controle. Como se dá o desfecho nesses ensaios clínicos?

EFEITO PLACEBO

Somente a partir de 1950 é que se iniciaram estudos sistematizados de que substâncias inertes, administradas da mesma forma que medicamentos conhecidos, exerciam influências no organismo

semelhantes àquelas que se pensava fossem provocadas por substâncias consideradas ativas. O conjunto de fatores não farmacológicos que influenciam a ação dos medicamentos passou a ser codificado sob a denominação de efeito placebo.

♣ A palavra **placebo** foi introduzida pelos autores anglo-saxões para designar uma “*terapêutica fictícia ou em branco*”. A palavra placebo é a primeira pessoa do futuro – do indicativo do verbo latino “*agradar*” –, sendo equivalente à oração “*eu agradarei*”. Com a evolução dos conhecimentos, outros fenômenos que não apenas agradáveis passaram a ser incluídos no efeito placebo, que pode atualmente ser definido como “o efeito psicológico, fisiológico ou psicofisiológico de qualquer medicação que não é devido à sua atividade farmacológica e cuja explicação pode ser dada como ‘fenômeno induzido por mecanismo de sugestão’”. ♣

Segundo Coleman, o efeito placebo foi notado pela primeira vez em 1946 por Jellinek, o qual observou que, em 199 pacientes portadores de cefaleia, 120 obtiveram alívio ingerindo comprimidos que não continham, em sua formulação, ingredientes ativos. Contudo, o interesse atual pelo placebo é devido, em grande parte, a Beecher que, durante a Segunda Grande Guerra, observou que, dos feridos em combate, somente 25% necessitavam realmente de morfina. O mesmo autor verificou posteriormente que, em pacientes pós-operados, 80% necessitavam realmente de medicação analgésica. Neste contexto, foi observado que os mecanismos neurobiológicos de placebo analgesia envolvem regiões de regulação da dor e afetividade associadas ao sistema opioide e dopaminérgico. Ademais, Beecher relata que entre 26 e 58% dos pacientes portadores de angina de peito, cefaleia, náuseas, tosse, febre comum e ansiedade melhoraram com o uso de placebo.

Os placebos são divididos em inertes e ativos, sendo os primeiros representados pelos comprimidos de açúcar ou amido, certas infusões de chá, água com açúcar e injeção de pequenos volumes de solução fisiológica. Os ativos são representados pelas vitaminas como a B₁₂, p. ex., para o tratamento “revigorante” em pacientes desprovidos de anemia perniciosa, os próprios analgésicos administrados em doses subterapêuticas, anti-inflamatórios enzimáticos em baixa concentração e que são indicados para secreções digestórias. Poderiam também ser incluídas, no grupo de placebos ativos, as substâncias farmacologicamente ativas presentes em doses adequadas, porém administradas em indicações diferentes da proposta. Ademais, fármacos administrados por vias inadequadas, como a administração oral de hormônios polipeptídicos que são destruídos pela bateria enzimática ao longo do aparelho digestório são também considerados como placebos.

Assim, uma resposta favorável à administração de dado princípio ativo não constitui, por si, garantia da eficácia do produto; o paciente ávido de cura e de alívio pode ser o único fator condicionante de uma determinada resposta terapêutica.

Segundo alguns autores, os pacientes respondem melhor ao placebo quando são jovens portadores de doença aguda; sem experiência medicamentosa prévia; possuidores de Q.I. baixo; reduzido nível educacional e socioeconômico e aqueles desprovidos de ansiedade severa ou moderada.

♣ *O efeito placebo, entretanto, também pode se manifestar sob a forma de reações desagradáveis, consideradas geralmente como efeitos adversos da medicação. A detecção do efeito placebo negativo (**nocebo**) depende, fundamentalmente, do modo como é conduzido o ensaio clínico; pode-se considerar que, quando se pergunta ao paciente o que ele sentiu, aproximadamente 5% relatam efeitos adversos; contudo, quando se pergunta pelo sintoma, essa porcentagem eleva-se para cerca de 20%. Por outro lado, até a cor da forma farmacêutica de apresentação pode influenciar a resposta terapêutica.* ♣

Estudos recentes realizados em voluntários adultos normais demonstraram que cápsulas de cor vermelha e branca induzem maior estimulação da atividade mental.

O uso do placebo pode ser justificado em ensaios clínicos em que se procura determinar o verdadeiro efeito do fármaco, procurando-se excluir o fenômeno de sugestão. Contudo, o uso de placebo é bastante discutível em terapia, pelo fato de retardar o uso de recursos terapêuticos e prejudicar a relação de confiança entre o paciente e o clínico.

ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos podem ser classificados em *controlado* e *não controlado*. ♣ O ensaio clínico não controlado é o tipo mais simples, consistindo basicamente na administração do fármaco a um pequeno número de pacientes, sem grande rigor de seleção de diagnóstico e sem grupo controle. Existem poucos exemplos de ensaios clínicos não controlados cujos resultados sejam confiáveis, excetuando-se os antibióticos, nos quais as experiências anteriores por se definem padrões de bons resultados. ♣

Ensaio clínico comparativo. O ideal metodológico para avaliação de resultados obtidos em distribuição randômica de pacientes ou voluntários entre os grupos controle e experimental (novo fármaco) é o ensaio clínico controlado. Vale destacar que a metodologia de distribuição randômica é limitada por condutas normativas ou éticas, por exemplo, em crianças ou disfunções de evolução terminal. Nesses casos, se faz necessário o emprego de registro de controle histórico das doenças.

Formação dos grupos e mascaramento. Os ensaios controlados que pode ser *aberto* e *cego*. No ensaio

aberto, tanto o pesquisador como o paciente ou voluntário conhecem o medicamento que está sendo administrado aos grupos componentes do ensaio clínico. Sua finalidade é identificar as características do fármaco e os seus resultados obtidos necessitam ser confirmados posteriormente através de ensaio controlado cego, conhecido como mascaramento ou ocultação.

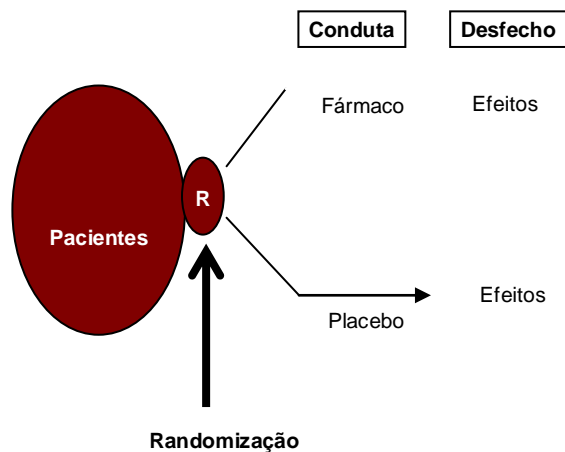
Os ensaios clínicos do tipo cego são subdivididos em **simples cego** e **duplo-cego**. No simples cego apenas os pacientes não conhecem a medicação administrada, enquanto que no ensaio duplo-cego tanto o pesquisador como o paciente desconhecem o fármaco (ou placebo) que está sendo administrado.

Em suma, mais importante que estas técnicas de mascaramento são o planejamento racional de ensaios clínicos controlados mais simples e objetivos para avaliação dos resultados obtidos.

Os ensaios clínicos controlados constituem a melhor forma de corrigir eventuais vieses tanto do pesquisador como do paciente nos resultados obtidos. No caso do uso de placebo, a observação reflete a eficácia do fármaco em estudo e avalia ainda, de forma correta, a incidência real de efeitos adversos (ver adiante). Nesses estudos, a comprovação do planejamento da pesquisa pode ser feita comparando os resultados observados com placebo e aqueles obtidos com fármaco padrão (fármaco de eficácia e segurança bem conhecidas). A não utilização de placebo pode ser justificada quando há comprovação de tratamento que melhore o prognóstico da doença. Por fim, as informações sobre o valor do fármaco em estudo podem ser obtidas comparando com as do fármaco padrão.

♣ Dessa forma, as avaliações clínicas são mais completas quando se utilizam, em estudos comparativos, grupos que recebem o fármaco em estudo, fármaco padrão e placebo. ♣ prática, tais estudos exigem um grande número de pacientes que tornam difícil a realização dos mesmos. Além disso, o pesquisador pode sentir certa dificuldade em interpretar testes estatísticos quando se compara eficácia de novo fármaco com a de outro em ensaios pequenos. Nesses casos, é muito comum concluir sem rigor, que os dois tratamentos medicamentosos são iguais, quando não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre eles. Vale lembrar que a diferença significativa entre os tratamentos é considerada válida quando não é devida ao acaso e obtida geralmente em experimentos maiores.

Avaliação dos resultados clínicos. Depois de observada a adequação das comparações, analisa-se os critérios adotados na avaliação dos resultados clínicos, que podem ser direto quando está relacionado com a doença (aumento da sobrevida) ou sintomático (alívio da dor) ou indireto quando as decisões terapêuticas são baseadas em sinais clínicos (pressão arterial, no caso de anti-hipertensivos) ou dados laboratoriais (glicemia, antidiabéticos).



Esquema 4-1. Ensaios clínicos randomizados.

O importante é que os critérios sejam bem definidos antes do começo das observações e que não sejam modificados ao longo do ensaio clínico.

Amostragem. Antes de iniciar a seleção dos sujeitos para o estudo clínico é fundamental estabelecer o diagnóstico em bases sólidas e verdadeiras. Sabe-se também que a seleção dos sujeitos da amostra não representa a população de pacientes acometidos pela doença.

Crítérios de inclusão e exclusão. Depois de estabelecida a hipótese bem definida do estudo clínico, processa-se a seleção das características dos pacientes, os quais serão incluídos ou excluídos da avaliação para que a amostragem permaneça a mais homogênea possível.

Em relação aos critérios de inclusão de pacientes, destacam-se:

- A) diagnóstico da doença;
- B) peso, idade, sexo e etnia do paciente;
- C) grau de severidade da doença;
- D) tempo em que o paciente está acometido pela doença;
- E) número de crises anteriores.

Entre os critérios de exclusão, destacam-se:

- A) pacientes grávidas ou que desejam engravidar;
- B) lactantes; c) pacientes dependentes de substâncias psicoativas;
- D) pacientes acometidos de hepatopatias, nefropatias e cardiopatias;
- E) pacientes acometidos de outras doenças que possam influenciar a resposta do fármaco em estudo.

Outro aspecto muito importante é observar o número de pacientes selecionados que iniciaram o estudo clínico e os pacientes que não terminaram. Nos casos de interrupção de tratamento é fundamental saber as razões: não concordância ao tratamento, efeitos adversos e a deterioração do quadro clínico.

Em síntese, a avaliação da eficácia e segurança é um procedimento contínuo, baseado geralmente em resultados clínicos obtidos em ensaios controlados duplo-cegos e randomizados.

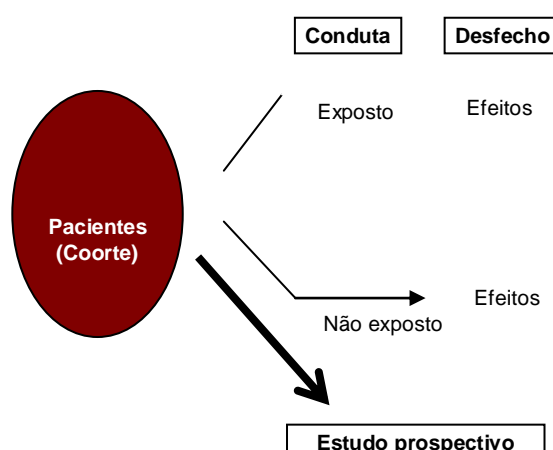
Neste contexto, as metanálises de estudos podem ser utilizadas para avaliação mais precisa do potencial de tratamento medicamentoso.

Estudos observacionais

Os efeitos adversos podem não ser detectados durante a realização de estudos clínicos controlados e randomizados (aleatórios) cuja finalidade é a avaliação da eficácia de novo fármaco para posterior aprovação, objetivando sua comercialização. Além disso, alguns efeitos adversos apresentam latência prolongada ou não se manifestam em pacientes incluídos nos ensaios controlados.

Nos estudos observacionais, a informação é colhida sistematicamente sem a intervenção ativa do pesquisador. Vale destacar que a otimização dessas informações varia com o tipo de desenho do estudo clínico e são dependentes da utilização do fármaco e da seleção dos controles.

♣ Os **estudos de coorte** são do tipo prospectivo e os grupos de usuário ou não de um medicamento são acompanhados e comparados por algum tempo.

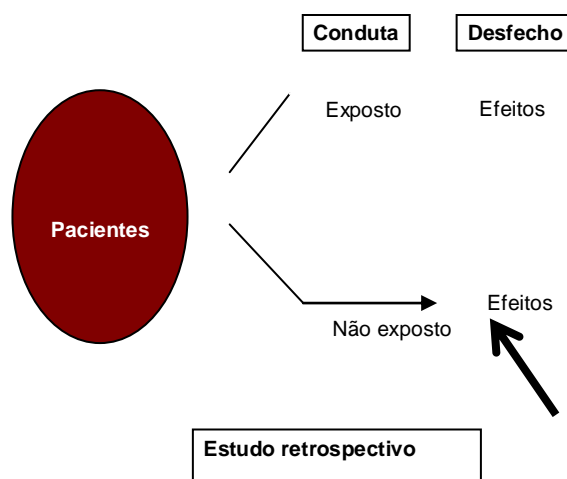


Esquema 4-2. Ensaio clínico de coorte.

♣ Os estudos de **caso-controle** identificam inicialmente, os pacientes expostos ao fármaco que apresentam efeitos adversos (casos) e os sem efeitos adversos (controle). Depois, o desfecho é de casos de pacientes (efeitos adversos) vs controle. ♣

Outros estudos secundários são feitos com análise farmacoeconômica (custo-efetividade, custo-benefício, custo-utilidade, qualidade de vida), estabelecendo uma interface com a farmacoepidemiologia.

Em razão disso, são utilizados os ensaios observacionais, não aleatórios, para investigar os efeitos adversos que podem ocorrer ao longo do tempo e uso generalizado.



Esquema 4-3. Ensaio clínico caso-controle.

DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS.

Os novos fármacos compreendem todas as substâncias químicas de origem sintética, vegetal ou animal, ainda não administradas no homem ou mesmo, quando já administradas, não tenham sua eficácia e segurança ainda de todo conhecidas, para as seguintes indicações terapêuticas: a) associação de fármacos conhecidos; b) novas indicações terapêuticas; c) alterações na posologia, d) mudanças nas formas farmacêuticas; e) fármacos utilizados *in vitro* que podem influenciar diagnósticos ou tratamentos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é a importância dos testes pré-clínicos antes de um estudo clínico de fase I?
2. Qual é fase do estudo clínico realizado em número reduzido de pacientes e sua finalidade?
3. Quais são os objetivos de estudos clínicos de fase III e IV?
4. Em que fase do estudo clínico se inicia a Farmacovigilância?
5. O que são reações adversas aos medicamentos? Como podem ser classificadas e detectadas

É importante destacar que o desenvolvimento de um novo fármaco, desde sua descoberta até o lançamento no mercado farmacêutico, demora em média um tempo nunca inferior a 5 anos. O custo da pesquisa para desenvolvimento de novos fármacos tem aumentado ao longo dos anos. Nos Estados Unidos (EUA), p. ex., a indústria farmacêutica gastou 1,2 milhões de dólares em 1940 na busca de novos fármacos. Em anos mais recentes ocorreu elevação brusca nos custos, na ordem de 150 a 500 milhões de dólares para um novo fármaco, pelas exigências legais e sofisticação para realização dos estudos clínicos.

O investimento global das empresas farmacêuticas é da ordem de 2 a 3 bilhões de dólares por ano. Em contrapartida, o mercado mundial de produtos farmacêuticos éticos movimentou cifras acima de 300 bilhões de dólares em 2001. O Brasil ocupa o 10º lugar dentre os principais mercados do mundo.

Esses fatores de custo e de tempo para desenvolvimento de novos fármacos, entre outros, fazem com que cada vez mais esse processo seja realizado nas empresas farmacêuticas. Assim, nos EUA, 90% de novos fármacos desenvolveram-se em laboratórios farmacêuticos com ampla participação acadêmica, 9% em Universidades e 1% nos laboratórios de pesquisa governamental nos últimos 30 anos.

Concluindo, a descoberta de novos fármacos pode ser vista como um funil, em que 100.000 moléculas de compostos entram, mas apenas cinco delas realmente atingem as fases finais de

desenvolvimento, ou seja, o mercado farmacêutico.

TESTES PRÉ-CLÍNICOS

Após a descoberta de um novo fármaco promissor é obrigatória à realização de uma bateria de ensaios de triagem, antes de serem iniciados os estudos clínicos de Fase I em seres humanos.

Esses testes são denominados de pré-clínicos e compreendem as seguintes áreas de estudos:

- 1) biofarmacotécnica (formulação); 2) estudos farmacológicos *in vitro*; 3) provisão e fabricação do novo fármaco e 4) estudos *in vivo* em modelos animais para avaliação do potencial de eficácia clínica (ver 3ª.edição deste livro).

ESTUDOS CLÍNICOS

Os estudos clínicos são divididos em quatro fases:

Fase I. São os primeiros ensaios realizados geralmente em voluntários sadios para avaliação preliminar da segurança e toxicidade. Em doenças específicas, como AIDS, neoplasias ou certos transtornos mentais, os pacientes são mais indicados que os voluntários sadios. Nesta fase estão incluídos estudos farmacocinéticos, interações medicamentosas e determinação de segurança da dose e respectivas concentrações plasmáticas do fármaco.

Na maioria dos casos, os ensaios de fase I são realizados em pequeno número de voluntários adultos normais (10-100 participantes), excluindo-se mulheres grávidas. Os voluntários são avaliados clinicamente antes e após a administração do fármaco em estudo. A dose inicial em humanos é um décimo da dose em camundongo (ex. LD₁₀), podendo ser cautelosamente escalonada, segundo as concentrações plasmáticas do fármaco. Geralmente os voluntários selecionados permanecem nos hospitais, onde a pesquisa está sendo realizada, excetuando-se: a) teste de associação de fármacos conhecidos; b) novas indicações clínicas; c) novas formas farmacêuticas; d) fármacos de uso local. Nos casos (a) e (b), a fase I pode ser dispensável, procedendo-se de imediato à fase II. A duração da fase I é de meses até 1 ano e os custos são da ordem de 10 a 20 milhões de dólares.

Fase II. São os primeiros estudos clínicos realizados em número reduzido de pacientes (usualmente ensaios de 24 a 300 sujeitos). Os objetivos dessa fase são determinar a variação da dose terapêutica e a formulação ótima do fármaco experimental e a eficácia. Nesta fase, são realizados os mesmos exames clínicos e laboratoriais da fase I. e os ensaios clínicos são controlados e randomizados. A duração é de 1 a 2 anos e os custos podem atingir 50 milhões de dólares.

Fase III. Semelhante à fase II, porém o número de pacientes é significativamente maior (250-1000 pacientes). É considerada a fase final da pesquisa clínica, onde é avaliada a segurança e eficácia do fármaco experimental. A amostra maior de pacientes possibilita a aprovação do uso generalizado do medicamento. A duração de 3 a 5 anos e os gastos podem ser superiores a 100 milhões de dólares.

Quando os ensaios clínicos de fase III estão completos, a empresa farmacêutica patrocinadora geralmente requer da ANVISA aprovação para comercialização do fármaco, mediante apresentação de relatório técnico contendo informações sobre os pacientes que receberam o medicamento. O relatório é revisado por comitê de especialistas internos e externos da ANVISA.

Fase IV. É caracterizada pela vigilância pós-comercialização sem duração determinada. Costuma-se incluir aos estudos clínicos de fármacos aprovados a participação de milhares de pacientes, com a finalidade de obter informes adicionais que refletem a realidade do médico ou cirurgião-dentista frente à doença e o seu tratamento em seu consultório ou hospital. Dessa forma, visam-se através de estudos clínicos sem protocolos rígidos obter do clínico, em curto prazo, suas impressões sobre o fármaco aprovado. Quanto a segurança e tolerabilidade, a fase IV tem ainda outras finalidades como, adesão (“concordância”), estabelecer novas indicações e esquemas posológicos e dando-se maior ênfase as reações adversas e as interações medicamentosas (Farmacovigilância, ver adiante).

Ética na pesquisa clínica. *Maiores dificuldades para realização dos ensaios clínicos relacionam-se com a ética em avaliações de fármacos em seres humanos. Em 1964, a World Medical Association postulou uma série de normas éticas que foi denominada de Declaração de Helsinki, destacando-se os seguintes princípios: 1) Existência de dados prévios em animais de laboratório; 2) protocolo a ser examinado por Comitê; 3) qualificação científica do pesquisador; 4 e 5) relação risco-benefício; 6) respeito ao direito e à privacidade do indivíduo; 7) segurança sobre riscos; 8) fidelidade aos resultados obtidos; 9, 10, 11) consentimento consciente, de preferência por escrito; 12)*

declaração de obediência às normas éticas. É dada ênfase especial aos tipos de pesquisa, separando-os em pesquisa clínica (ou pesquisa médica combinada com cuidados profissionais) e pesquisa biomédica não clínica (pesquisa não terapêutica).

No Brasil, a regulamentação de ensaios clínicos é do Conselho Nacional de Saúde (resolução CNS nº 196/96; resolução CNS nº 251/97). Em 1999, ANVISA passou autorizar e projetos de pesquisa clínicas e emissão de registro de medicamentos.

Os aspectos éticos são da Comissão Nacional de Ética em pesquisa (CONEP)-Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996.

FARMACOVIGILÂNCIA

♣ A farmacovigilância inicia quando o fármaco experimental é administrado pela primeira vez a um voluntário sadio e persiste durante toda permanência do medicamento no mercado farmacêutico ♣. Seu principal objetivo é descobrir, com maior brevidade possível, as reações adversas causadas pelos fármacos e registrar suas características. Neste contexto, as reações adversas idiossincrásicas raras e imprevisíveis constituem o maior desafio epidemiológico.

Esses dados podem ser obtidos por informações espontâneas de médicos, dentistas e de outros profissionais sanitários em hospitais e clínicas ou mesmo por técnicas epidemiológicas que facilitem a compilação sistemática dos informes por Centros de Farmacovigilância, como exemplos:

Organização Mundial de Saúde (OMS) ou da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (<http://www.anvisa.gov.br/form/farmaco/index.htm>).

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas aos medicamentos (RAMs) ou *efeitos adversos* representam importante problema de saúde pública. Apesar dos esforços de reduzir a sua incidência é considerada alta, por ex., nos EUA, a incidência de RAMs é estimada de 3 a 15% em todas as admissões hospitalares. As RAMs são responsáveis por aumento da permanência hospitalar dos pacientes de 2,2 dias e custo de 2.500 dólares por evento. Em relação ao custo-benefício, estima-se que 30% a 60% de RAMs poderiam ser evitadas, resultando numa economia de bilhões de dólares anuais.

Contudo, as RAMs geralmente não são bem estudadas e os mecanismos de algumas permanecem pouco descritos. Infelizmente, o problema agrava-se pela falta de treinamento adequado em Farmacologia e Terapêutica para os profissionais sanitários.

♣ A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua a RAM como sendo aquele que é não desejável, prejudicial, e ocorre em doses terapêuticas normalmente empregadas no homem. Essa conceituação exclui os casos de intoxicação por superdosagem e de suicídios. Karch e Lasagna complementam a definição da OMS considerando os insucessos terapêuticos com um medicamento como sendo reações adversas. ♣

Os conhecimentos desta conceituação e do modo de avaliar os efeitos adversos contribuirão para o clínico decidir sobre a continuidade do tratamento medicamentoso. Essas considerações são extensivas aos fármacos empregados profilaticamente ou de uso diagnóstico. Portanto, o conhecimento e estudo dos efeitos desejáveis e indesejáveis dos fármacos são importantes na clínica para avaliação da relação risco/custo/benefício para os pacientes.

♣ **Classificação.** As RAMs podem ser classificadas de acordo com a gravidade em:

▪ *Agudas:* os eventos ocorrem dentro de 60 minutos após administração da medicação e incluem choque anafilático, broncoconstrição grave e náusea ou vômito.

▪ *Subagudas:* ocorrem dentro de 24 horas e incluem erupção maculopapular, vasculite alérgica, doença do soro, diarreia ou colite associada a antibiótico.

▪ *Latente:* requer mais de ou mais dias para tornar aparente e incluem erupção eczematosa, toxicidade orgânica, discinesia tardia.

♣ As RAMs podem ser classificadas como leve, moderada ou grave. As reações leves são incomodas, mas não requer alteração na terapia. A sialosquese causada por anticolinérgicos é um dos exemplos de RAM leve. As reações moderadas, tal como a hipocalcemia induzida pela anfotericina, usualmente requer uma alteração na terapia, tratamento adicional ou hospitalização continuada. Reações que incapacitam ou colocam a vida em risco ou prolongam a hospitalização são classificadas como grave. Algumas dessas reações estão agrupadas no Quadro 4-1.

♣ A classificação de Rawlins e Thompson divide as RAMs em duas categorias:

▪ **Tipo A:** reações diretamente relacionadas aos efeitos farmacológicos de fármacos. Elas são previsíveis e dose-dependentes. Como exemplo, a hipotensão causada por β -antagonistas adrenérgicos.

▪ **Tipo B:** reações frequentemente raras e imprevisíveis. A anemia aplástica causada por cloranfenicol é um dos exemplos. ❀

Uma extensão desta classificação foi desenvolvida por Gell e Coombs para as reações de hipersensibilidade Tipo I a IV). Costuma-se também listar as RAMs causadas por classes de medicamentos. Por exemplo, muitos antibióticos podem causar diarreia, erupção e prurido. Outra possibilidade é listar os sistemas orgânicos comumente afetados por RAMs, por ex. hematológico (discrasias sanguíneas, anemias e trombocitopenia).

Para exemplificar alguns dos critérios de classificação de RAMs, foram notificadas ao Centro de Farmacovigilância do Estado de São Paulo (CVS-SP) no período de 2002 a 2003, as seguintes classes de medicamentos: anti-infecciosos (33%), anestésicos (11,5%) analgésicos (9,2%), cardiovasculares (6,7%) entre outros. Em relação aos sistemas orgânicos, destacam-se: pele e anexos (35,1%), digestório (17,9%), SNC (11,3%), cardiovascular (10,7%) entre outros. Maior informação sobre assunto, consultar [Figueras et al. (Eds), **Farmacovigilância em Ação**. CVS-SP, 2003].

Fatores de risco. Visto que muitas das RAMs são previsíveis, o reconhecimento e entendimento do potencial dos fatores de risco pode ser uma etapa crítica para prevenção das RAMs. Entre os vários fatores de risco incluem-se:

- Uso de medicação múltipla
- Condições de comorbidade múltipla
- Dose e duração de exposição
- Idade (neonatos, criança e idosos)
- Sexo feminino
- Predisposição genética
- Histórico de RAMs e hipersensibilidade
- Falta de educação do paciente

❀ **Métodos de detecção.** Algumas vezes, as RAMs não são reconhecidas e frequentemente não são relatadas. De modo geral, são utilizadas notificações espontâneas para os órgãos controladores, fabricantes, centro de vigilância sanitária (pós-comercialização) e dados obtidos de estudos observacionais e ensaios clínicos para as RAMs não detectadas durante a fase de desenvolvimento.

Vale mencionar que a detecção das RAMs durante os ensaios clínicos requer cuidadosa e sistemática avaliação dos participantes antes, durante e após a exposição aos medicamentos, visando à inclusão e exclusão dos sujeitos nos ensaios. Além de testes de diagnóstico e laboratorial padrão são utilizados questionários contendo uma lista de sintomas dos diversos sistemas orgânicos (ver adiante).

Outro aspecto interessante é a avaliação da causalidade das RAMs, ou seja, a relação causa e efeito entre o medicamento e reação adversa específica.

Quadro 4-1. Alguns exemplos de reações adversas que podem ser produzidas por fármacos			
Reações Adversas	Fármacos	Reações adversas	Fármacos
Lesão renal	Anfotericina B	Urticária	Penicilina
Anemia aplástica	Cloranfenicol	Sensibilização	5-Fluoracil
Trombocitopenia	Bussulfano	Alopecia	Ciclofosfamida
Agranulocitose	Pirazonas	Acneforme	Metiltesterona
Anemia	Clofibrato	Lesão hepática	Halotano
Púrpura	Clorpromazina Griseofulvina	Anemia hemolítica	Fenelzina Quinacrina
Hemorragia digestória	Salicilatos	Ototoxicidade	Gentamicina
Hiperglicemia	Clortiazida	Asmatiformes	Aspirina
Síndrome de Stevens-Johnson	Codeína Penicilina	Icterícia colestática	Clorpromazina Noretinodrel

Vários métodos foram descritos e comparados, sendo que o mais comumente aceito é dos algoritmos de Naranjo como instrumento de avaliação da causalidade. A partir da aplicação de questionário de 10 perguntas com escores pertinentes, as RAMs são classificadas em: 9 alta probabilidade, 5-8 provável, 1-4 possível e 0 duvidoso. ❀

Em síntese, é importante mencionar que os efeitos de fármacos relacionados à indicação terapêutica devem ser acompanhados de efeitos relacionados às RAMs e devem ser listadas as possíveis interações medicamentosas.

Índice terapêutico. Expressa a margem de segurança que um determinado fármaco apresenta em relação aos seus efeitos tóxicos e terapêuticos.

O índice terapêutico é a relação entre a dose letal (DL50) e a dose efetiva (DE50) para produzir um determinado efeito farmacodinâmico. O novo fármaco será mais seguro quanto maior for o índice terapêutico. O valor ideal do índice terapêutico é sempre superior à unidade.

Apesar do uso em estudos animais, o índice terapêutico tem suas limitações para avaliar o potencial benéfico de um fármaco em seres humanos. O índice terapêutico de um fármaco nos seres humanos não apresenta precisão conhecida como também não leva em conta a variabilidade dos indivíduos e a gravidade da doença.

Em resumo, o índice terapêutico é uma medida de pouca utilidade clínica na avaliação da segurança de um fármaco.

LEGISLAÇÃO SOBRE O CONTROLE DO USO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

A Lei nº 6.360/1976 dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as “drogas”, os insumos farmacêuticos e correlatos, os cosméticos e saneantes e outros produtos.

A legislação sobre medidas de prevenção e repressão ao tráfico ilícito e ao uso de substâncias entorpecentes ou que determinem dependência física ou psíquica foi incluída no rigor da Lei nº 6.368/1976.

Vale destacar que o controle de entorpecentes e psicotrópicos por ações nacionais e internacionais foi definido pela Resolução 36/168 da Assembleia Geral das Nações Unidas, de 16 de dezembro de 1981, intitulada “Estratégia Internacional do Controle do Abuso de Drogas”. Mais tarde foi editada no livro “Guidelines for Control of Narcotic and Psychotropic Substances”, OMS, 1984.

Mais recentemente, a Lei nº 9.789/1999, que estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos (Informações adicionais: <http://www.anvisa.gov.br>).

RESUMO

■ A Farmacoterapêutica está associada à descoberta e ao estudo clínico de novos fármacos, visando a cura das doenças.

■ A importância do uso de placebo é abordada nos ensaios clínicos e na prática clínica.

■ Os ensaios clínicos são classificados em não controlado e controlado. Nos estudos comparativos é abordado o mascaramento, avaliação de resultados, amostragem e critérios de inclusão e exclusão. Entre os estudos observacionais são estudados os de coorte e caso-controle.

■ No desenvolvimento de fármacos são apresentados os estudos clínicos de fases I, II, III e IV e suas finalidades.

■ A importância da Farmacovigilância e as reações adversas, segundo as classificações e método de detecção estão relacionadas às indicações terapêuticas dos medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- AGNEW, B. When pharma merges R & D is the dowry. **Science**, v.287, p.1952-1953, 2001.
- BEECHER, H.K. The powerful placebo. **JAMA**, v.159, p.1602, 1955.
- CALIS, K.A.; YOUNG, L.R. Clinical analysis of adverse drug reactions. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p. 319-332.
- CORSONELLO, A.; PEDONE, C.; INCALZI, R.A. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. **Curr. Med. Chem.**, v.17, p.571-584, 2010.
- FIGUERAS, A.; NAPCHAN, B.M.; BERGESTEN-MENDES, G. **Ação na reação**. São Paulo: CVS, 2002.
- HUGHES, D.A.; ARONSON, J.K. A systematic review and empirical analysis of the relation between dose and duration of drug action. **J. Clin. Pharmacol.**, v.50, p.17-26, 2010.
- KARCH, F.E.; LASAGNA, I. Adverse drug reactions: a critical review. **JAMA**, v.234, p.1236-1241, 1975.
- KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. **Drug Metab. Rev.**, v.41, p.67-76, 2009.
- KIENLE, G.S.; KIENLE, H. The powerful placebo effect: fact or fiction? **J. Clin. Epidemiol.**, v.12, p.1311-1318, 1997.
- MALIK, V.S. Recombinant DNA technology. **Adv. Appl. Microbiol.**, v.27, p.1-84, 1981.
- RICKELS, K. Placebo therapy. **Int. Pharmacopsychiatr.**, v.3, p.196-202, 1969.
- TAKIMOTO, C.H.; KHLEIF, S.N. Preclinical drug development. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.373-385.
- ZUBIETA, J.K.; STOHLER, C.S. Neurobiological mechanisms of placebo responses. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.1156, p.198-210, 2009.

SEÇÃO 2
FARMACOCINÉTICA

Capítulo 5

Vias de Administração de Fármacos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

A via de administração bem como o padrão de distribuição pode interferir de maneira direta sobre a duração e extensão da ação de um fármaco. Ao se considerar a administração de um fármaco, é fácil prever que a situação ideal seria administrá-lo diretamente no local onde sua ação é desejável. Essa estratégia não somente aumenta a eficácia farmacológica, mas também diminui a dose do fármaco necessária para a obtenção do efeito desejado e tende a atenuar sua toxicidade.

Existem, no entanto, fatores que dificultam a aplicação direta de fármacos no local de ação. São exemplos, a pequena cooperação do paciente (pelo eventual desconforto causado pela via de administração e/ou pela habituação prévia com outras vias) bem como a dificuldade de acesso ao local específico de ação etc.

Por outro lado, a administração de um fármaco a distância implica sua absorção e distribuição pelo organismo ou em parte dele. O volume de distribuição desse fármaco irá ditar a concentração inicial a ser obtida. Na maioria das vezes, elege-se uma dose do fármaco que permita manter níveis sanguíneos terapêuticos, em geral elevados, de maneira a fazer com que quantidade suficiente do fármaco atinja o seu sítio de ação.

A frequência da administração e a dose necessária irão depender fundamentalmente dos processos de perda (metabolização e excreção) que começam a ocorrer simultaneamente à absorção do medicamento.

A concentração do fármaco depende ainda do fluxo sanguíneo regional e local, bem como de sua capacidade de difusão. A ligação às proteínas plasmáticas é mais um fator limitante à ação do fármaco. Quando esses processos deixam de ocorrer, ou passam a ocorrer de maneira inadequada, imprevista ou anormal, manifestam-se os efeitos tóxicos ou a ausência do efeito desejado.

Inicialmente são abordadas as principais vias de administração de fármacos, ou seja, os sítios de entrada de fármaco no organismo. Na segunda parte do capítulo são apresentados os sistemas de liberação de fármacos que foram desenvolvidos pela moderna Farmacotécnica e introduzidos recentemente em Farmacologia no sentido de aumentar a efetividade e segurança dos fármacos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Correlacione as vias de administração a distância (**VAD**) e as próximas aos locais de ação (**VAL**) listadas abaixo:
 - () inalação de aerossóis
 - (...) subcutânea
 - () intraperitoneal
 - (...) gotas para olhos
 - () sublingual

- 2 Em que condições a via oral pode ser considerada via de administração próxima ao local de ação?
- 3 Quais são as limitações e as utilizações especiais das via oral e intravenosa?
- 4 Correlacione as seguintes vias de administração, intramuscular (IM), oral (VO), retal (VR), pulmonar (VP) e transcutânea (VT) com principais formas farmacêuticas listadas abaixo:
 - () Supositório
 - () Loção
 - () Comprimido
 - () Injeção
 - () Aerossóis
5. Paciente portador de micose sistêmica grave foi tratado com anfotericina apresentando quadro de nefrotoxicidade. Qual é o sistema de liberação de fármaco que pode ser utilizado para redução de nefrotoxicidade do fármaco?

PRINCIPAIS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

Modernamente, a administração de fármacos é encarada do ponto de vista do local onde ele irá atuar. ♣ Dessa forma, a administração de fármaco pode ser dividida em duas maneiras principais: administração de fármacos próximo e distante do local de ação (Fig. 5-1) ♣.

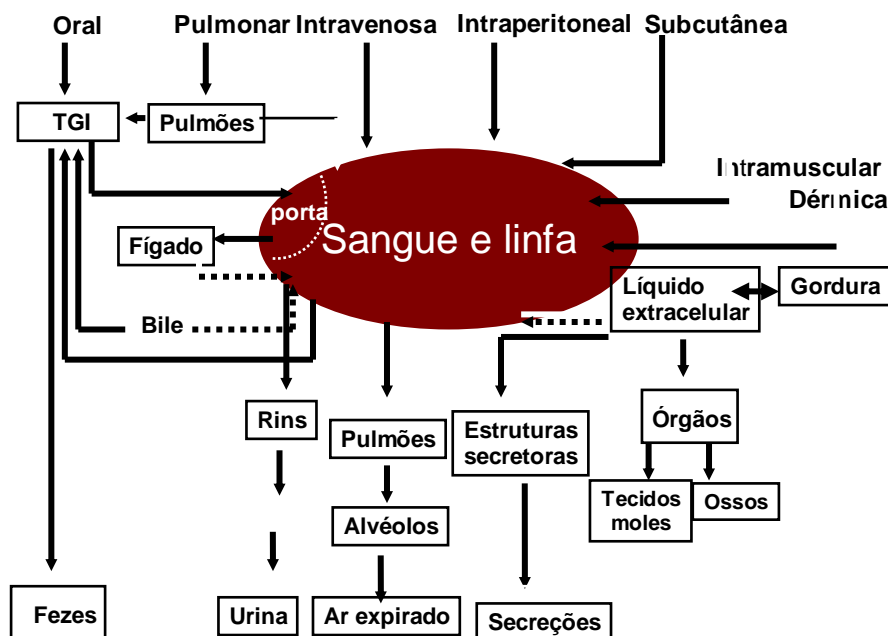


Fig. 5-1. Principais vias de administração, absorção e destino dos fármacos no organismo.

No **Quadro 5-1** estão as principais vias de administração dos fármacos, como são classicamente conhecidas.

Quadro 5-1. Principais vias de administração de fármacos
Enteral: oral (per os, p.o.); retal
Parenteral: intramuscular; intravenosa; intra-arterial; subcutânea; intradérmica; intracardíaca; intrapleural; intra-articular; intra-esternal; intraperitoneal; intratecal ou raquidiana; intrassinusal, intracanal
Parenteral transmucosa: conjuntival; rinofaríngea; traqueobrônquica; geniturinária; alveolar (pulmonar); orofaríngea
Enteral transmucosa: sublingual ou perlingual
Transcutânea ou pele
Excepcionais: cárie dental; lesões cutâneas; membrana timpânica

♣ No **Quadro 5-2** estão algumas características das vias mais comumente utilizadas. ♣

Quadro 5-2. Algumas características das principais vias de administração de fármacos			
Vias	Absorção	Utilização especial	Limitações
Intravenosa	Não há	Emergência, grandes volumes, soluções de ação específica no sistema cardiovascular	Administrar lentamente. Oleosos ou insolúveis
Subcutânea	Lenta	Algumas suspensões insolúveis	Pequenos volumes; nunca usar substâncias irritantes; dor
Intramuscular	Variável	Volumes moderados, veículos oleosos, substâncias irritantes	Interferência em certos testes diagnósticos; dor
Oral	Variável	Mais econômica e segura	Requer a cooperação do paciente

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS PRÓXIMO AO LOCAL DE AÇÃO

As formas e apresentações farmacêuticas, desenvolvidas para os fármacos a serem administrados diretamente no local de ação, variam na dependência do respectivo sítio de aplicação.

♣ Assim são utilizados *aerossóis* para inalação, *gotas* para olhos, ouvidos e nariz, *cremes e loções* para a pele ♣.

Existem formulações especializadas que permitem controlar o tempo de permanência do fármaco no local de ação. Desejam-se, neste caso, somente os efeitos tópicos do medicamento, não havendo necessidade de absorção, o que implica uma redução na concentração do fármaco no local específico de aplicação.

Encontram-se nessa situação, p. ex. os medicamentos utilizados para o tratamento dos processos inflamatórios da conjuntiva. No entanto, outras preparações, para exercerem sua ação, dependem em parte da absorção como, por exemplo, os medicamentos mióticos e midríaticos e mesmo fármacos; anti-inflamatórios com ação nos diferentes segmentos do globo ocular.

De forma geral, a biodisponibilidade (ver adiante) de um fármaco introduzido próximo ao local de ação é de difícil mensuração, ao contrário dos medicamentos que agem à distância (via circulação sistêmica), que podem ser facilmente monitorizados através do seu nível plasmático. Assim, para fármacos introduzidos diretamente no local de ação, o nível plasmático do fármaco representa uma distribuição para fora do ponto de atuação, e, em muitos casos, pode indicar sobredose do medicamento. Em se tratando dos fármacos administrados junto ao local de ação, a eficácia clínica necessariamente deve servir como avaliação da efetividade da forma e do regime medicamentoso.

♣ A via oral passa a ser considerada como um sítio de aplicação direta de fármacos no local de ação, quando medicamentos inabsorvíveis são utilizados com a finalidade de controlar distúrbios gastrintestinais. São exemplos desses medicamentos os antiácidos e os catárticos. ♣ Outro exemplo, são os aerossóis são também formas de administração bastante convenientes, no que diz respeito à introdução de fármacos próximo ao seu local de ação.

Em virtude do desconforto e da falta de tolerância dos pacientes a certas formas farmacêuticas, tais como cremes, óleos e pomadas, surgiram novas formas terapêuticas dirigidas no sentido de liberarem o fármaco de maneira constante no local de ação.

São exemplos destas novas formas os discos de plástico similares às lentes de contacto, que liberam o medicamento lentamente quando colocadas nos olhos, e anéis de plástico que, quando colocados no útero, liberam quantidades determinadas de progesterona, por tempo prolongado.

ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS A DISTÂNCIA

Via transcutânea ou pele

Em tempos idos, a administração de medicamentos na pele era precedida de *vesicatórios* (irritantes) como a pomada de cantárida ou tintura de iodo, com a finalidade de retirar a epiderme e expor a derme (intensamente vascularizada), facilitando assim a absorção do fármaco.

O interesse em se utilizar a pele como local de aplicação de fármacos para agirem à distância, portanto alcançando a via sistêmica, levou à procura de substâncias que promovessem a penetração de fármacos por via

percutânea. Dentre eles encontram-se os solventes dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona e enzimas que debridam os tecidos, tais como a hialuronidase.

A pele de neonatos é muito mais permeável que a dos adultos a um grande número de fármacos. A utilização desta propriedade para a administração de fármacos resultou em formulações a serem aplicadas topicamente com a finalidade de atingir níveis sistêmicos do medicamento. A teofilina (embalada em pequenas bolsas de papel celofane), por seu extensivo uso na terapia com prematuros, tem sido administrada por esta via, resultando em níveis terapêuticos satisfatórios.

Mais recentemente foram introduzidos sistemas de liberação de fármacos (**patch adesivo**) para a absorção percutânea, contendo nitroglicerina para o tratamento da angina pectoris, nicotina para alívio dos sintomas de abstinência e estrógenos na terapia de reposição hormonal. Procura-se assim evitar a metabolização hepática (eliminação pré-sistêmica), o que representa uma das inúmeras vantagens dessas formulações. Entretanto, vale lembrar que a pele contém várias enzimas metabolizadoras de fármacos, incluindo CYPs, epóxido hidrolase, transferases e sulfatases.

Via intravenosa

Das vias descritas na Figura 5-1, a administração intravenosa (ou “endovenosa”) é aquela que fornece a mais rápida e completa disponibilidade do fármaco. Entretanto, quando se deseja atingir especificamente um órgão, pode-se lançar mão da via intra-arterial. A via intravenosa é utilizada com frequência bem maior que a intra-arterial, em função principalmente do acesso e da pequena margem de segurança apresentada pelo fármaco, quando administrado por esta última.

Quando da utilização da via intravenosa, deve-se levar em conta que os fatores concernentes à absorção são evitados e que os fármacos introduzidos por essa via irão atingir obrigatória e diretamente o coração e em seguida os pulmões.

Os pulmões, em virtude de sua localização, recebem o total do débito cardíaco, tendo influência direta sobre a disponibilidade dos fármacos administrados por via intravenosa. Os medicamentos administrados intravenosamente, ao chegarem aos pulmões, irão encontrar uma superfície de 70 m² de células endoteliais da circulação pulmonar passando por elas com uma baixa pressão de perfusão. Os pulmões possuem “função depuradora”, pois participam da eliminação de substâncias voláteis. Possuem função de “reservatório” quando recebem altas concentrações de fármacos após injeção intravenosa, liberando-os, após o acúmulo inicial, lentamente para a circulação geral. Também funcionam como “filtros”, retirando partículas resultantes da precipitação de fármacos pouco hidrossolúveis na corrente sanguínea, retendo-as e assim possibilitando sua dissolução posterior. Além disso, levando-se em conta o papel metabólico dos pulmões, podemos antever que suas ações podem manter diferenças arteriovenosas nos níveis dos fármacos administrados por via intravenosa. O conjunto das células endoteliais pulmonares representa um importante sistema de captação (propranolol), metabolização (serotonina, noradrenalina e prostaglandinas) e mesmo de ativação (transformação de angiotensina I em angiotensina II) farmacológicas.

Apesar do efeito protetor dos pulmões, quando da administração intravenosa de fármacos, é necessário cuidado especial com a utilização desta via, principalmente pela rapidez de ação do fármaco e da dificuldade de contornar uma sobredose do medicamento.

Os perigos da utilização da via intravenosa são: alterações bruscas de pH; alteração da pressão osmótica; lise de hemácias; coagulações extensas; liberação de substâncias endógenas (histamina, serotonina, prostaglandinas, bradicinina), com tendência ao colapso ou choque circulatório.

Por outro lado, as partículas que ultrapassam as dimensões coloidais, e as suspensões oleosas, são contraindicadas por via intravenosa, pois obliteram mecanicamente os vasos de pequeno e médio calibre, levando a extensas aglutinações dos elementos figurados do sangue, com a possibilidade de formação de trombos. Recentemente, apesar dos riscos, substâncias pouco solúveis em água estão sendo administradas intravenosamente através novas formulações. Os próprios substituintes do plasma como a dextrana e a polivinilpirrolidona podem produzir acidentes anafilactoides (urticária, edema e choque) em razão da liberação de histamina.

Via intra-arterial

Esta via é raramente utilizada, em virtude dos perigos que oferece. Sua utilização está limitada a experimentos, especialmente aqueles que procuram estabelecer a atividade do endotélio pulmonar.

Clinicamente esta via pode ser utilizada para perfundirem-se áreas específicas com contraste para raios X ou radiofármacos ou com a finalidade de se alcançar concentração elevada de fármacos em determinado local, antes de ocorrer a diluição por toda a circulação.

Esta via tem sido ainda utilizada para a introdução de substâncias quimioterápicas em determinadas regiões do corpo, visando ao tratamento local de neoplasias.

Via intramuscular e subcutânea

Deve-se levar em conta que os medicamentos administrados por essas vias também sofrem a influência de passagem pela circulação pulmonar, porém o nível sanguíneo dos fármacos neste caso está

intimamente relacionado ao grau de absorção e mais ainda ao fluxo sanguíneo local. Dessa forma, o músculo deltoide pode ser utilizado para proporcionar níveis terapêuticos de uma forma rápida. Para liberação prolongada e mantida de fármacos devem ser utilizados músculos com fluxo sanguíneo menor, e dentre eles o glúteo é um dos mais adequados. A administração de medicamentos na forma de depósitos leva a um nível sanguíneo que estará sujeito em maior grau aos processos de perda (metabolização e excreção) do que os medicamentos administrados por via venosa. As formas de depósito não são absorvidas na sua totalidade, levando a crer que certo grau de decomposição química ou enzimática pode ocorrer no sítio de aplicação. Além disso, a própria reação tecidual pode dificultar a passagem do fármaco para a corrente circulatória.

O músculo é mais vascularizado e menos sensível que o tecido subcutâneo, por isso as soluções irritantes são mais bem toleradas pela via intramuscular. Quando da utilização dessas vias (particularmente a subcutânea), certas formulações farmacêuticas podem ser escolhidas para promover um depósito, a partir do qual o fármaco é lentamente drenado. São exemplos os complexos formados pela insulina e protamina ou penicilina e procaína. Mais recentemente, as microesferas biodegradáveis são um dos melhores sistemas de liberação parenteral de fármacos para longa ação (Lupron Depot®).

A absorção pode ainda ser retardada com a utilização de vasoconstritores, como a adrenalina, com a finalidade de alterar uma das principais variáveis que limitam a absorção por essa via, ou seja, a irrigação sanguínea.

As enzimas proteolíticas, como a hialuronidase, podem também ser administradas conjuntamente com determinados medicamentos, para facilitar a absorção, a partir do subcutâneo.

Via oral

Existem muitos fármacos, sob diversas formas farmacêuticas, que são passíveis de administração por via oral. Esta via é utilizada como uma forma de acesso à circulação sistêmica através do trato gastrointestinal.

Uma das principais vantagens dessa via é a comodidade para o paciente, que em geral a prefere em detrimento de outras vias. No entanto, existem algumas desvantagens para esta forma aparentemente simples de terapia. Inicialmente o medicamento só será efetivo após sofrer alguns processos biofarmacêuticos dos quais a **dissolução** é uma etapa fundamental.

♣ Em contato com a água, um comprimido sofre desintegração e dissolução, liberando o fármaco disponível em solução. ♣ Esse processo que ocorre no trato gastrointestinal é extremamente variável, pois depende de inúmeros fatores, tais como: quantidade de alimento presente, motilidade das vísceras com a conseqüente alteração do tempo de passagem através do sistema, pH local e pKa do fármaco, temperatura etc. Muitas dessas variáveis podem estar alteradas pela condição patológica do paciente, por sua dieta e outras circunstâncias.

Durante a dissolução da forma farmacêutica, a concentração do fármaco no local de liberação varia, levando por sua vez a uma variação do pH local, na dependência da concentração. Dessa forma, cria-se uma relação de interdependência, isto é, a concentração do fármaco depende do pH e o pH local depende da concentração do fármaco.

No sentido de diminuir o número de comprimidos a serem administrados e conseqüentemente prolongar o efeito do medicamento, a substância ativa pode ser formulada de tal maneira que a sua liberação seja retardada.

Para isso, são utilizados sistemas de liberação oral de fármacos constituídos por diversos tipos de polímeros. Um dos mecanismos consiste em diminuir o processo de dissolução mantendo as partículas ligadas a polímeros solúveis em água.

Por outro lado, uma série de fármacos é inativada quando administrados por via oral. São exemplos os hormônios peptídicos (insulina, ACTH, ocitocina) e alguns antibióticos (bacitracina, polimixina, tirotricina). As penicilinas ácido-lábeis (penicilina G, carbenicilina etc.), quando administradas por via oral, devem ser dadas em altas doses. Outros medicamentos, apesar de serem resistentes à ação do suco gástrico, não são absorvidos por essa via, como é o caso da estreptomina. Outras substâncias, como adrenalina, acetilcolina, histamina e serotonina, possuem baixa atividade quando administradas por via oral, em parte pela ação das secreções digestórias e em parte pela ação de enzimas específicas, as quais se encontram em concentrações elevadas tanto na mucosa gástrica como na intestinal. A P-glicoproteína responsável pelo transporte e a CYP3A4 isoenzima metabolizadora, ambas localizadas no intestino, podem reduzir a absorção oral de uma variedade de fármacos lipofílicos (ciclosporina).

Dentre as inúmeras vantagens da utilização da via oral, destacam-se ainda o preço do medicamento e a possibilidade de assistência no caso de doses excessivas. A via oral é contraindicada quando na presença de vômitos ou irritações graves do trato digestório, pela inativação ou eliminação pré-sistêmica do fármaco por enzimas digestórias ou intestinais, interações com alimentos ou nutrientes que podem formar complexos insolúveis com o fármaco e as propriedades organolépticas (sabor e odor) do fármaco dificultem a ingestão.

Via sublingual e bucal

Uma das maneiras de evitar certas desvantagens da administração de medicamentos pelo trato

gastrointestinal via oral, mas com as vantagens proporcionadas por essa via, é a administração pela via sublingual ou bucal. Estas são vias de administração de fármacos extremamente simples, que proporcionam níveis sanguíneos não depurados precocemente pela metabolização hepática (Fig. 5-1), ou pelo processo de degradação que ocorre nos conteúdos intestinais.

♣ *A via sublingual é de preferência para a introdução de nitratos orgânicos em pacientes portadores de angina pectoris. O acesso direto e rápido à rede vascular é uma das vantagens no tratamento das crises de angina pectoris. No entanto, o uso de nitratos supostamente de longa ação é questionável em função de estudos com animais de laboratório, que demonstraram ser os mesmos totalmente metabolizados em uma única passagem pelo fígado. Os fármacos absorvidos através da via sublingual ou bucal devem possuir elevado coeficiente de partição óleo/água.*

Muitos fármacos em diversas formulações farmacêuticas profiláticas (bochechos, cremes dentais e colutórios) são administrados por via bucal e outros como a nicotina na forma de goma de mascar e o oxazepam em comprimidos liofilizados.♣

Via Retal

♣ Os *supositórios*, principal forma farmacêutica utilizada para a administração retal, e os *enemas* são utilizados há muito tempo. ♣ Os supositórios são formas sólidas à temperatura ambiente, passando para a fase líquida quando na temperatura corpórea. Os enemas são formas líquidas e a ação terapêutica de seus constituintes pode ser obtida localmente ou a distância.

A via retal é uma alternativa de grande utilidade quando, por diversos motivos, a administração oral não é possível. Isso é verificado em situações de intolerância gástrica (irritação estomacal ou vômitos) ou estado de inconsciência do paciente.

As formas farmacêuticas para administração retal são utilizadas na pediatria, psiquiatria e geriatria.

No entanto, existem alguns fatores que interferem com a administração de fármacos pela via retal. O volume de líquido no local de aplicação e a motilidade intestinal possuem influência direta sobre a viabilidade do medicamento.

A administração de fármacos pela via retal apresenta uma vantagem em relação a algumas das outras vias. Na parte inferior e praticamente em toda a parte mediana do reto, as veias afluem diretamente para a circulação sistêmica através da veia cava inferior. Dessa maneira, os fármacos administrados por essa via podem evitar a eliminação hepática (efeito de primeira passagem pelo fígado).

Entretanto, os supositórios tendem a mover-se para uma região acima do reto, onde as veias, tal como a hemorroidal superior, afluem diretamente à circulação porta, e, além disso, existem extensas anastomoses entre as veias hemorroidais média e superior. Foi sugerido que apenas 50% de uma concentração de fármaco no reto conseguiriam contornar o fígado e, portanto, evitar a eliminação pré-sistêmica hepática.

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

A eficácia limitada das formas farmacêuticas tradicionais, caracterizada por uma cinética de liberação de primeira ordem, os limites da duração da ação do fármaco e a intolerância de certos pacientes a determinadas formas farmacêuticas como cremes, pomadas e linimentos, como já foi dito, levaram ao estudo e ao desenvolvimento dos sistemas de liberação do fármaco.

Os sistemas de liberação de fármacos foram introduzidos recentemente em Farmacologia no sentido de aumentar a margem de segurança de certos fármacos, bem como permitir a utilização terapêutica daqueles que possuem alta toxicidade ou meia-vida curta.

Há uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação principalmente na área da indústria farmacêutica.

Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, microesferas biodegradáveis, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros.

Os lipossomas são vesículas de fosfolípides (fosfatidilcolina) e água produzidas por energia ultrassônica (sonicação). Estas estruturas podem conter fármacos encapsulados de baixa lipossolubilidade para administração oral. A anfotericina é um antimicótico usado no tratamento de micoses sistêmicas. ♣ Na forma de lipossomas, a anfotericina é menos nefrotóxica, conseqüentemente mais tolerada que na formulação tradicional. ♣

As microesferas biodegradáveis são constituídas por polímeros que encapsulam várias moléculas de fármacos, incluindo substâncias de alto peso molecular. Além de facilitar a absorção oral, as microesferas são as melhores alternativas, em relação aos lipossomas na liberação parenteral controlada de fármacos durante período pré-determinado de dias, semanas ou meses.

Outros sistemas como os pró-fármacos como é o caso da levodopa, que é o precursor da dopamina no tratamento da doença de Parkinson, e o conjugado de anticorpo-fármaco que está sendo usado experimentalmente na quimioterapia de neoplasias para aumentar a seletividade de fármacos antineoplásicos em tumores.

RESUMO

■ Inicialmente, as principais vias de administração de fármacos são comentadas como os sítios de entrada dos fármacos no organismo. Modernamente, podem ser consideradas: vias de administração de fármacos à distância e próxima ao local de ação de fármacos.

■ As principais características das vias de administração são abordadas levando-se em conta a utilização especial e suas limitações.

■ Os sistemas de liberação de fármacos que representam os avanços das formas farmacêuticas desenvolvidas pela moderna Farmacotécnica são apresentados quanto à efetividade e segurança em Farmacologia.

BIBLIOGRAFIA

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistema de liberação de fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Editorial Premier, 2001.

BALL, A.M.; SMITH, K.M. Optimizing transdermal drug therapy. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, 65, p.1337-1346, 2008.

BOUWSTRA, J.A.; PONEC, M. The skin barrier in healthy and diseased state. **Biochim Biophys. Acta**, v.1758, p.2080-2095, 2006.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical principles of pharmacy**. London: Mac Milan, 2003.

GOLDSTEIN, A.; ARONOW, L.; KALMAN, J. **Principles of drug action. The basis of pharmacology**. 2ª ed, New York: J. Willey, 1974.

GOSWAMI, T.; JASTI, B., LI, X. Sublingual drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.**, v.25, p.449-484, 2008.

GUPTA, H.; BHANDARI, D.; SHARMA, A. Recent trends in oral drug delivery: a review. **Recent Pat. Drug Deliv. Formul.**, v.3, p.162-173, 2009.

HOFFMAN, A.S. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. **J. Control Release**, v.132, p.153-163, 2008.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas modificadas: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.41, p.143-155, 2005.

RIEGELMAN, S.; ROWLAND, M. Effect of route administration on the disposition. **J. Pharmacokinet. Biopharm.**, v.4, p.419-434, 1973.

SHI, Y.; PORTER, W.; MERDAN, T.; LI, L.C. Recent advances in intravenous delivery of poorly water-soluble compounds. **Expert. Opin. Drug Deliv.**, v.6, p.1261-1282, 2009.

WALTON, R.P. Sublingual administration of drugs. **JAMA**, v.124, p.138-143, 1944.

Capítulo 6

Absorção e Biodisponibilidade de Fármacos

Walkyria Sugler

Mestrado e Doutorado pelo Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP . Professora da UFMU

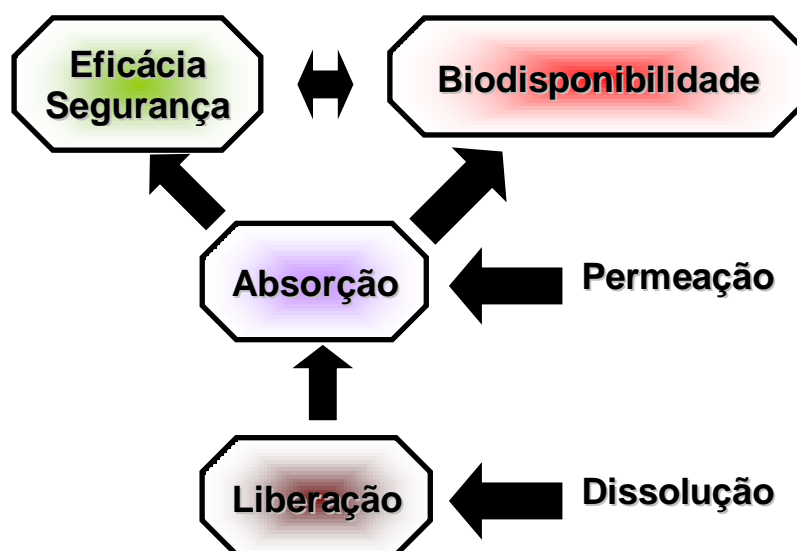
Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

O fenômeno da absorção compreende as diversas passagens dos fármacos através das membranas biológicas (barreiras) desde o local de administração até os líquidos de distribuição do organismo, que são constituídos pelo plasma ou pela linfa. Em muitos casos, um determinado fármaco passa através das membranas antes de atingir seus sítios de ação. Assim, a absorção está intimamente relacionada à biodisponibilidade do fármaco, pois esta última diz respeito à fração das moléculas administradas que efetivamente alcançam a circulação sistêmica.

Por exemplo, um fármaco administrado por via oral inicialmente atravessa as membranas gastrintestinais (estômago e intestino delgado e grosso), difunde-se pelos líquidos extracelulares e cai na circulação geral, passa para o órgão ou tecido onde o fármaco tem afinidade, entra no tecido e penetra em suas células individuais. ♣



Esquema 6-1. Eventos na absorção e biodisponibilidade de fármacos.

A importância da absorção de fármaco, do ponto de vista prático, reside em grande parte na

determinação do período entre o aparecimento do efeito farmacológico e administração do fármaco e também na determinação das doses dos medicamentos. Em muitas situações, a absorção pode influenciar a escolha da via de administração de fármacos. Além disso, o estudo da absorção de fármaco é de importância crítica no desenvolvimento de novos fármacos e no estabelecimento da equivalência terapêutica de novas formulações ou de medicamentos genéricos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. A absorção de fármacos está relacionada à sua biodisponibilidade. No entanto, quando se trata da via oral, existe mais uma etapa farmacocinética que interfere também na biodisponibilidade do fármaco. Qual é esta etapa?
2. A solubilização do fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal é uma etapa importante que antecede a sua absorção intestinal. Assim, fármaco do tipo bases fracas são solubilizados melhor em pH ácido. Desta forma, levando em consideração apenas os fatores relacionados a sua solubilização, qual seria o melhor modo de ingerir um medicamento do tipo base fraca: em jejum ou com alimentos?
3. A fim de que um fármaco esteja apto a ser absorvido no intestino, existem dois parâmetros importantes que devem ser levados em consideração. Estes são contemplados no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, quais são estes parâmetros?
4. Uma importante aplicação do conceito de biodisponibilidade é nos ensaios realizados para o registro de medicamentos genéricos e similares. Assim, os medicamentos genéricos e similares devem comprovar ter a mesma biodisponibilidade que o medicamento de referência. Como são denominados os testes em que se comprova que ambos os medicamentos, genérico e similar, possuem a mesma biodisponibilidade *in vivo* que o medicamento de referência?
5. Quais são os parâmetros das curvas de biodisponibilidade comparados para se avaliar se o medicamento teste (genérico e similar) tem a mesma biodisponibilidade do medicamento de referência?

ABSORÇÃO E FATORES

Muitos fatores físico-químicos discutidos anteriormente e outras variáveis podem influenciar na absorção dos fármacos.

Solubilidade. *Os fármacos, para serem bem absorvidos, necessitam ser hidrossolúveis para difundirem-se em líquidos do organismo, como o suco gástrico, p. ex. e também lipossolúveis para atravessarem as membranas biológicas. Os fármacos em solução são mais rapidamente absorvidos oralmente que na forma sólida de comprimidos ou cápsulas; a dissolução dessas formulações torna-se um fator limitante, em sua absorção. Substâncias pouco solúveis, como sulfato de bário, não são absorvidas no trato gastrointestinal. Outro exemplo é o sulfato de magnésio, que é hidrossolúvel, porém apresenta baixa difusibilidade, ficando praticamente retido na luz intestinal onde exerce o efeito laxativo.*

Área da superfície de absorção. *É um dos fatores mais importantes na determinação da velocidade de absorção dos fármacos. Evidentemente quanto maior a área da superfície de absorção, mais rapidamente os fármacos são absorvidos. Em grande parte, área de superfície é determinada pela via de administração, sendo o endotélio pulmonar, a mucosa intestinal e a cavidade peritoneal áreas de maior superfície absorvente.*

Circulação local. *A passagem dos fármacos para os líquidos de distribuição do organismo é intensamente afetada pela circulação local.*

A absorção de fármacos pode ser aumentada por recursos que provocam vasodilatação, como massagens ou aplicações locais quentes, ao passo que a diminuição da circulação local por vasoconstritores retarda a absorção de fármacos, como os anestésicos locais, a fim de prolongar o efeito anestésico e evitar efeitos sistêmicos indesejáveis do fármaco.

pH no sítio de absorção. *Trata-se de fator dos mais relevantes quando se consideram fármacos de caráter ácido ou básico, de pequena constante de ionização.*

Nesses casos, pode-se dizer de maneira ampla que as bases fracas serão mais bem absorvidas em ambiente de pH mais elevado e os ácidos fracos, em ambientes de pH mais baixo. (ver Capítulo 1). ♣ O ácido acetilsalicílico, p. ex., será mais bem absorvido no estômago (pH 1 a 3) do que no duodeno (pH 5 a 7), enquanto com a estricnina (base fraca) sucederá o inverso.

Vale lembrar que o estômago não parece ser o maior sítio de absorção para os ácidos fracos. No caso específico do ácido acetilsalicílico, mesmo em pH 3,5, a velocidade da absorção gástrica é menor que a observada

na absorção intestinal.

pKa do fármaco. Visto que o pH do meio (ver acima) influi, através do pKa, nas proporções relativas de formas ionizada e molecular de eletrólitos fracos (ver Capítulo 1), decorre naturalmente que o valor do pKa pode determinar alterações importantes na velocidade de absorção de fármacos, conforme o pH do meio onde forem administrados).

Concentração do fármaco. O aumento da concentração de um fármaco de um dos lados da membrana (p. ex. do lado externo de um sítio de absorção), o que ocorre é aumento do gradiente respectivo e aumento do trânsito transmembrana do fármaco.

Em outras palavras, em termos de administração de fármacos, quanto maior a concentração administrada da substância, correspondentemente maior será a absorção.

Interação com alimentos. A influência de alimentos na absorção oral de fármacos envolve os seguintes mecanismos: hidrossolubilidade e lipossolubilidade do fármaco, natureza e temperatura do alimento, formação de complexo fármaco-alimento precipitável e também o efeito do alimento no pH, motilidade e fluxo sanguíneo gastrointestinal (ver Capítulo 15). ♣

PERMEACÃO

Permeabilidade das membranas ao fármaco. No trato gastrointestinal, a absorção dos fármacos ocorre, principalmente, no intestino delgado, particularmente, no jejuno. Essa absorção é favorecida tanto pela grande área de superfície intestinal, devido às vilosidades e microvilosidades da sua parede, bem como pela grande permeabilidade das membranas intestinais. Essa permeabilidade propicia que o fármaco as atravesse, na maioria das vezes, por difusão simples; porém essa passagem pode contar com o auxílio de proteínas transportadoras. Assim, os processos que envolvem a absorção de fármacos pelas membranas do trato gastrointestinal serão vistos a seguir.

Difusão simples. Na maioria das vezes, a difusão simples é o modo como os fármacos atravessam as membranas. Nestes casos, a cinética de absorção é de primeira ordem ou linear, o que significa que a velocidade em que o fármaco é absorvido é proporcional ao gradiente entre os meios entre os quais ele se transporta.

Transporte de fármacos. As membranas celulares possuem transportadores que fazem o traslado de diversos tipos de substâncias. Esse é o caso das membranas intestinais que são ricas em transportadores de nutrientes. Estes podem ser utilizados por alguns fármacos para serem absorvidos. Assim, tanto a amoxicilina, quanto o aciclovir são exemplos de fármacos que requerem transportadores para serem absorvidos pela via oral.

Quando o fármaco requer transportadores para ser absorvido, a velocidade de sua absorção e a quantidade que pode ser absorvida é limitada pela capacidade do transportador. Desta forma, tem-se uma cinética de absorção saturável (de ordem zero ou não linear). A implicação de o fármaco ser absorvido na cinética de ordem zero é que a quantidade máxima que pode ser administrada em cada dose é limitada, e isso obriga a administração de várias doses diárias a fim que cada dose seja absorvida adequadamente. Essa é a razão pela qual a amoxicilina é administrada três vezes ao dia e o aciclovir cinco vezes.

Outra limitação imposta pelo fato do fármaco dever utilizar transportadores para ser absorvido é a possível competição deste com outros substratos destes transportadores, tais como nutrientes e outros fármacos. Isso torna o fármaco sujeito à interação medicamentosa durante a absorção.

Da mesma forma que proteínas podem auxiliar a absorção de substâncias e fármacos pelas membranas intestinais, há também proteínas transportadoras cuja função é impedir que o fármaco seja absorvido. Estes transportadores expulsam o fármaco que atravessa a membrana luminal dos enterócitos, retornando-os à luz intestinal. Tais transportadores são bombas de efluxo que fazem uso de ATP para funcionar. Seus substratos possivelmente são interpretados como substâncias tóxicas e, por essa razão, impedidos de serem absorvidos. É um exemplo deste tipo de transportador, a glicoproteína P (gpP) e são exemplos de seus substratos, a digoxina e a ciclosporina. As bombas de efluxo também podem sofrer competição entre os substratos e assim levar a maior absorção de fármacos quando administrados concomitantemente.

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

♣ Na absorção de fármacos, a solubilidade do fármaco e a permeabilidade das membranas intestinais são dois parâmetros fundamentais. ♣ Em razão disso, foi desenvolvido o sistema de classificação biofarmacêutica em que cada fármaco é avaliado quanto a sua solubilidade nos mesmos pHs encontrados nos líquidos do trato gastrointestinal, bem como quanto à permeabilidade das membranas intestinais a fármaco.

Dissolução

É condição essencial para um fármaco ser absorvido, ser previamente dissolvido no líquido situado no local de absorção. Por exemplo, um fármaco que é administrado na forma de cápsula ou comprimido não poderá ser

absorvido, a menos que suas partículas se solubilizem nos líquidos presentes ao longo do trato gastrointestinal.

Dissolução é, portanto, o processo pelo qual uma partícula de fármaco se dissolve.

O processo de dissolução é rápido, a velocidade de absorção obviamente dependerá apenas da capacidade absorptiva no local de administração. Por outro lado, se o processo for lento, outras implicações de ordem farmacocinética e farmacodinâmica passarão a intercorrer (ver Capítulos 1-3). O estudo da velocidade de dissolução dos fármacos incluídos em formas farmacêuticas tem, portanto, repercussões importantes em terapêutica.

A dissolução de um fármaco pode ser intensificada aumentando-se a superfície de contato soluto-solvente (p. ex., diminuindo-se o tamanho das partículas de soluto), ou aumentando-se a solubilidade do fármaco na camada de difusão, ou ainda por fatores englobados dentro da constante K (p. ex., aumentando a intensidade de agitação do solvente ou interferindo no coeficiente de difusão do fármaco). Nem sempre, entretanto, é desejável aumentar a velocidade de absorção de determinados fármacos. A manipulação biofarmacêutica dos fatores físicos envolvidos nesse processo é de competência da indústria farmacêutica ou de pesquisadores a ela associados.

BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

A biodisponibilidade depende da absorção de um fármaco e da entrada na circulação geral na forma inalterada e subsequentes medidas do fármaco absorvido ou seus metabólitos biotransformados. O termo biodisponibilidade é usado para descrever a quantidade e a velocidade de absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica. A biodisponibilidade é avaliada *in vitro* através de testes dissolução/permeação e *in vivo* pela determinação de curvas de concentração do fármaco versus tempo em tecidos ou líquidos biológicos (p.ex., sangue ou urina).

Os estudos de biodisponibilidade são usados para determinar: a) a quantidade ou proporção de fármaco absorvido a partir da formulação farmacêutica; b) velocidade na qual o fármaco foi absorvido; c) duração da presença do fármaco nos líquidos biológicos (sangue e linfa) ou tecidos, correlacionada com as respostas do paciente; d) a relação entre níveis sanguíneos do fármaco e eficácia clínica ou efeitos tóxicos.

Como os conceitos descritos implicam em comparação. Desta forma, se a comparação é feita entre uma formulação oral e uma intravenosa de um fármaco, que por definição tem 100% biodisponibilidade, a medida é a biodisponibilidade absoluta. Se comparação é feita entre duas formulações diferentes, é determinada a biodisponibilidade relativa dessas formulações.

A aplicação dos conhecimentos de biodisponibilidade em estudos comparativos de produtos, contendo o mesmo princípio ativo, administrados pela mesma via, é denominada de bioequivalência. Dois produtos são considerados bioequivalentes quando ao for administrados nas mesmas condições experimentais e na mesma dose molar, não apresentarem diferenças significativas em relação à quantidade de fármaco absorvida e à velocidade do processo de absorção.

Até o presente momento, a maioria dos estudos de biodisponibilidade foi realizada para fármacos contidos em formas sólidas administradas por via oral, pelo fato de apresentarem mais problemas de biodisponibilidade em relação a outras formas de dosagem. Contudo, isso não exclui os estudos de biodisponibilidade para outras vias de administração ou outras formas farmacêuticas.

Biodisponibilidade *in vivo*

Parâmetros farmacocinéticos para avaliação ou comparação da biodisponibilidade

Na curva de concentração sanguínea vs. tempo do fármaco podem ser considerados três parâmetros farmacocinéticos na avaliação comparativa de duas formulações diferentes, que possuam o mesmo princípio ativo, sendo os seguintes:

- A) Concentração sanguínea (plasmática ou sérica) máxima ($C_{máx.}$);
- B) Tempo de concentração máxima ($T_{máx.}$);
- C) Área sob a curva de concentração sanguínea em função do tempo (ASC).

Concentração sanguínea (plasmática ou sérica) máxima. Representa a concentração mais elevada no compartimento intravascular após administração oral do fármaco. Para formas farmacêuticas convencionais como cápsulas e comprimidos, a $C_{máx.}$, geralmente ocorrerá para somente um simples tempo, relacionado ao $T_{máx.}$

Tempo de concentração máxima. O intervalo de tempo necessário para que ocorra o pico da concentração máxima ($T_{máx.}$) representa o segundo parâmetro de grande importância a ser determinado. Esse parâmetro está intimamente relacionado com a velocidade de absorção do fármaco presente na formulação.

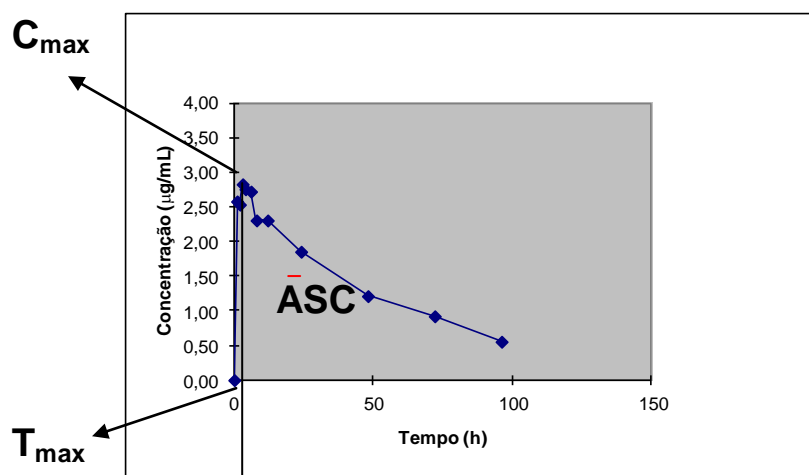


Fig. 6-1. Parâmetros farmacocinéticos para avaliação da biodisponibilidade de um fármaco. C_{max} (concentração sanguínea máxima); T_{max} (tempo de concentração máxima) e ASC (área sob curva de concentração sanguínea) (V. Porta, FCF-USP) (ver texto).

Área sob a curva de concentração sanguínea em função do tempo. Constitui-se, provavelmente, no mais importante parâmetro de avaliação, representando a quantidade de fármaco absorvido após administração de dose única, isto é, a quantidade de fármaco potencialmente ativo presente no organismo durante um determinado intervalo.

O cálculo da área sob a curva de concentração sanguínea é matematicamente avaliado pela determinação da área trapezoidal e é expresso em quantidade/volume tempo.

A quantidade do fármaco é expressa em termos de concentração com relação a um volume específico de sangue, soro ou plasma. Por exemplo, a concentração pode ser expressa como g/100 mL, µg/ml ou mg % (mg/100 mL). Assim, para se calcular a biodisponibilidade absoluta de um medicamento, deve-se comparar a quantidade absorvida após administração oral, dada pela área sob a curva após a administração oral (ASC_{oral}) com a quantidade do medicamento administrado pela via intravenosa (ASC_{iv}). Esta última área corresponde a 100% de biodisponibilidade. Observe a Eq. 6.1, em que F corresponde à biodisponibilidade do fármaco, ou seja, à fração F encontrada na corrente sistêmica. Observe também a Fig - 6.2. que representa as áreas relativas a estas quantidades absorvidas.

$$F = \frac{ASC_{oral}}{ASC_{iv}}$$

Biodisponibilidade in vitro

Antes dos ensaios in vivo, iniciam-se os estudos de biodisponibilidade *in vitro* através de testes de *equivalência farmacêutica* entre um determinado produto farmacêutico quando comparado a um medicamento referência (fixado pelo Ministério da Saúde). Os produtos são considerados equivalentes quando atendam aos parâmetros farmacopeicos e apresentam resultados dentro de um limite de variação específico em relação ao medicamento de referência.

Importância. Os estudos da biodisponibilidade são importantes para avaliar as diferenças quanto à absorção de um mesmo fármaco, presentes em diferentes formulações, ou de mesmas formulações, industrializadas por diferentes laboratórios farmacêuticos, podem deixar os pacientes sub ou supermedicados, o que resulta, respectivamente, em insucesso terapêutico ou maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. Este último fato torna-se mais dramático com fármacos de pequeno índice terapêutico, como ocorre com os antineoplásicos de modo geral e o carbonato de lítio (normalizador

psíquico) em particular.

Bioequivalência

A determinação da bioequivalência entre duas formulações com o mesmo fármaco consiste no estudo comparativo entre suas biodisponibilidades. Esses estudos estão dirigidos mais recentemente para problemas de avaliação da equivalência, entre produtos farmacêuticos de fabricantes competitivos ou alterações de uma formulação. Já foram demonstradas diferenças na biodisponibilidade de numerosas formulações contendo vários fármacos. Variações na biodisponibilidade de determinados produtos farmacêuticos resultaram em algumas falhas terapêuticas em pacientes que receberam produtos inequivalentes ao longo de suas terapias.

♣ *O planejamento experimental mais comum para comparação da biodisponibilidade de dois produtos farmacêuticos é o método cruzado simples (crossover). Por esse método, cada indivíduo em um grupo de sujeitos selecionados cuidadosamente recebe ambos os produtos farmacêuticos na mesma dose molar (em diferentes sequências e em diferentes tempos).*

De tal forma que há uma comparação da absorção de cada produto no mesmo indivíduo, qual é determinada com base em valores da concentração sanguínea máxima (C_{max}) e área sob a curva (ASC) traçadas pelas variações de concentração sanguínea do fármaco versus tempo. Segundo a ANVISA, dois produtos (referência e teste) serão considerados bioequivalentes, quando o intervalo de confiança de 90% para as razões entre os seus parâmetros farmacocinéticos (C_{max} e ASC) estiverem compreendidos entre 80 a 125%. ♣

As diferenças na biodisponibilidade entre produtos farmacêuticos de um mesmo princípio ativo podem ser devidas às diferenças na formulação de ingredientes empregados, aos métodos de manufatura utilizados, ao rigor no procedimento de controle de qualidade do produto e mesmo aos métodos de manipulação, embalagem e estocagem do produto. As variáveis que podem influenciar a biodisponibilidade dos produtos são muitas (Quadro 6-1).

Importância. Os estudos de bioequivalência são importantes para identificar aqueles fármacos ou produtos para os quais resultaram falhas terapêuticas e quanto à prudência da seleção inicial do produto e cuidado de alterações do produto.

Quadro 6-1. Fatores que podem influenciar a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral	
I. Propriedades físico-químicas do fármaco	b) Velocidade de desintegração (comprimidos)
a) Tamanho da partícula	c) Tempo de dissolução do princípio ativo na forma farmacêutica
b) Forma cristalina ou amorfa	d) Condições de armazenamento e estabilidade
c) Sais do fármaco	
d) Hidratação	
e) Solubilidade óleo/água	
f) pH e pKa	
II. Ingredientes farmacotécnicos e características das formas farmacêuticas	III. Fatores fisiológicos e características do paciente
a) Ingredientes farmacotécnicos	a) Tempo de esvaziamento gástrico
1) Aglutinantes	b) Trânsito intestinal
2) Lubrificantes	c) Condições patológicas ou anormais
3) Diluentes	d) Conteúdo gástrico
4) Adsorventes	1) Outros fármacos
5) Desintegrantes	2) Alimentos
6) Estabilizantes	3) Líquidos gastrintestinais
7) Flavorizantes	e) pH gastrintestinal
8) Corantes	f) Metabolismo de primeira passagem

Nesses estudos, os produtos farmacêuticos são considerados equivalentes se eles contiverem o mesmo princípio ativo e for idêntica em intensidade, dosagem e via de administração.

Os produtos farmacêuticos são considerados terapeuticamente equivalentes se eles forem equivalentes farmacologicamente e se puderem ser esperados os mesmos efeitos terapêuticos quando administrados em pacientes sob condições especificadas.

RESUMO

■ A absorção e a biodisponibilidade de medicamentos têm relação com as concentrações plasmáticas dos fármacos.

■ A compreensão dos mecanismos de absorção e do envolvimento dos transportadores nesta etapa farmacocinética têm sido útil para o planejamento de moléculas direcionadas aos transportadores de maior eficiência que resultem em melhores taxas de absorção.

■ O estudo das curvas de biodisponibilidade de medicamentos, que já servia ao propósito desses avaliarem os efeitos da interação medicamentosa sobre as concentrações disponíveis dos fármacos na circulação sanguínea, tem sido cada vez mais usado para comprovar a equivalência terapêutica de medicamentos genéricos e similares aos medicamentos de referência.

BIBLIOGRAFIA

ARMANDO, Y.P.; SCHRAMM, S.G.; SILVA, M.D.E.; F.; KANO, E.K.; KOONO, E.E.; PORTA, V.; SERRA, C.H. Bioequivalence assay between orally disintegrating and conventional tablet formulations in healthy volunteers. **Int. J. Pharm.**, v.366, p.149-153, 2009.

ATKINSON, A.J. Jr. Drug absorption and bioavailability. In: ATKINSON, A.J. Jr et al. (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.31-41.

BRODIE, B.B. Physicochemical factors in drug absorption. In: BINNS, T.B. (Ed.). **Absorption and distribution drugs**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988, p.16-48.

CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. **Rev. Farm. Bioquím. São Paulo**, v.36, p.13-21, 2000.

DE SOUZA, J.; BENET, L.Z.; HUANG, Y.; STORPIRTIS, S. Comparison of bidirectional lamivudine and zidovudine transport using MDCK, MDCK-MDR1, and Caco-2 cell monolayers. **J. Pharm. Sci.**, v.98, p.4413-4419, 2009.

LENNERNÄS, H. Modeling gastrointestinal drug absorption requires more in vivo biopharmaceutical data: experience from in vivo dissolution and permeability studies in humans. **Curr Drug Metab.**, v.8, p.645-657, 2007.

MOURÃO, S.C.; DA SILVA, C.; BRESOLIN, T.M.; SERRA, C.H.; PORTA, V. Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. **Int. J. Pharm.**, 386, p.201-207, 2010.

ROE, D.A. Diet-drug interactions and incompatibilities. In: HATHCOCK, J.N.; COON, J. (Eds.). **Nutrition and Drug Interactions**. New York: Academic Press, 1978, p.319-345.

ROWLAND, M.; TOZER, T.N. **Clinical pharmacokinetics: concepts and applications**. 2ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.

RUMEL, D.; NISHIOKA S de, A.; SANTOS, A.A. Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view. **Rev. Saude Publica**, v.40, p.921-927, 2006.

Capítulo 7

Distribuição de Fármacos

Ricardo M. de Oliveira Filho

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Douglas A Zago

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Biologia Celular da USP

INTRODUÇÃO

Após administração e absorção, o fármaco encontra condições de se distribuir por diversos compartimentos do organismo.

A variabilidade de distribuição e a extensão em que este fenômeno ocorre dependem em grande parte da solubilidade em água do fármaco, sendo essa condição fundamental para o aparecimento do efeito farmacológico. A solubilidade em água é relevante, pois:

- A) A água é o solvente universal;
- B) O volume de água que banha as células é extremamente grande;
- C) A água está distribuída de maneira não uniforme por vários compartimentos anatômicos, os quais podem variar sob diversas circunstâncias.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

- 1) Qual é a concentração (mg/100 mL) na água total do organismo (42 L), após administração de um dado fármaco em dosagem única (200 mg) a indivíduo adulto normal? E no plasmático (3,5 L)?
- 2) Em condições patológicas, a diminuição de proteínas plasmáticas (hipoproteinemia), determinante de redução da albuminemia pode alterar a incidência de reações adversas de fármacos administrado em dose terapêutica? Dê um exemplo de fármaco.
- 3) Quais os fármacos que atravessam a barreira hematoencefálica com maior ou menor dificuldade?
- 4) O que se entende por volume real de distribuição de um fármaco?
- 5) O que se entende por volume aparente de distribuição de um fármaco? Qual é o Vd do manitol em indivíduo adulto normal de peso padrão 70 kg.

COMPARTIMENTOS HÍDRICOS

De modo geral, o total de água do organismo de um homem adulto hígido de 70 kg pode ser distribuído em “água de fácil acesso” (60%), representada pela água do líquido extracelular (20%) e água do líquido intravascular (40%).

A membrana plasmática separa os compartimentos intra e extracelulares, enquanto o endotélio separa o

vascular (5%) do intersticial (15%). A “água pouco acessível” é representada pela espécie contida em osso (7,5%), tecido conjuntivo denso (7,5%) representado por tendões, ligamentos e cartilagem, e pela água transcelular (2,5%) em dentina, esmalte e cimento. A porcentagem de água total do organismo varia em função da idade (Quadro 7-1).

Esse é fator dos mais importantes quando se considera que o fármaco tem distribuição por este compartimento. A relação média entre a água do líquido intracelular (LIC) e a do líquido extracelular (LEC) é de 55:45, variando geralmente em função da idade.

Assim, é maior nos primeiros anos de vida em relação à fase adulta; em termos absolutos, o volume do LEC é menor na criança. Como se pode prever, esse fator é de grande importância na distribuição e concentração de fármacos, com consequências para o nível plasmático, para a meia-vida de eliminação (ver Capítulo 3) e, em última instância, para a toxicidade do fármaco.

A importância da quantidade de água total e da idade se reflete pela concentração atingida por fármacos como o álcool.

Após ingerir 8,2 g de álcool, um organismo jovem (42 litros de água) terá uma concentração de álcool da ordem de 0,20 g/L e no plasma (93% de água), de 0,198 g/L.

Quadro 7-1. Variação da água total do organismo (em termos percentuais do peso corpóreo) em função da idade	
Idade	Água total
Ao nascimento	75%
1 mês	65%
Após 1 ano	60%
Acima de 60 anos	
• Homem	50%
• Mulher	45%

Já em organismo de um idoso, supostamente de 50 kg, onde apenas 50% do peso é água, a mesma quantidade de álcool ingerida atingiria a concentração de 0,33 g/L (no plasma, 0,31 g/L).

♣ O **Quadro 7-2** mostra um exemplo de distribuição de um fármaco pelos diversos compartimentos hídricos de um homem adulto. ♣

Quadro 7-2. Relações fracionais entre os diversos compartimentos hídricos e concentração de um dado fármaco administrado em dose única (200 mg) a indivíduo adulto normal			
Compartimento	Fração do organismo	Volume (litro)	Concentração (mg/100 mL)
Intracelular	2/3	28,0	0,71
Extracelular	1/3		
Intersticial		10,5	1,90
Plasmático		3,5	5,71
Água total do organismo	3/3	42,0	0,48

FATORES QUE ALTERAM A DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

A variabilidade na distribuição dos fármacos e a extensão com que esse fenômeno ocorre dependem de fatores ligados ao organismo (Quadro 7-3).

Quadro 7-3. Alguns fatores relacionados ao organismo importantes na distribuição do fármaco	
Via de administração/absorção	Eliminação pré-sistêmica
Variação de pH	Fatores genéticos
Local de absorção	Idade
Processos biofarmacêuticos	Estados fisiológicos especiais
Ligação com proteína	Estados patológicos (acidose)
Barreiras biológicas	Estresse (cirurgia)
Água total do organismo	Farmacopexia
Fluxo sanguíneo dos órgãos	Transporte
Capacidade de metabolização	

Os fatores ligados aos fármacos que influenciam a distribuição são os seguintes: solubilidade, difusibilidade, grau de ionização, estado físico, tamanho molecular, forma farmacêutica etc.

Proteínas ligadoras de fármacos

Os fármacos deslocam-se do sítio de absorção (a menos que administrados diretamente na corrente circulatória), dirigindo-se para os sítios de ação e daí para os de eliminação através do sangue. Aqui, o fármaco pode estar dissolvido na água plasmática ou unido aos constituintes do sangue, especialmente proteínas (Quadro 7-4).

<i>Proteína</i>	<i>Peso molecular</i>
Albumina	65.000
β -globulina	90.000
γ -globulina	156.000
α_1 -globulina	200.000
β_1 -lipoproteína	1.300.000

Os fármacos circulam no sangue livres ou unidos principalmente a várias proteínas, como a albumina, lipoproteínas e α_1 -glicoproteína ácida, e a glóbulos vermelhos. No Quadro 7-5 estão representados alguns exemplos de fármacos que se unem a essas diversas proteínas.

Albumina. A concentração de albumina no plasma é de 4,0 a 5,0 g/100 mL ($6,2$ a $7,7 \times 10^{-4}$ M), sendo que, de 10 % são por dia são degradados e repostos por síntese hepática (120 a 200 mg/kg por dia).

♣ Fármacos ligam-se à albumina plasmática, que é quantitativamente a proteína mais importante: da quantidade total existente no organismo, o plasma contém 40 % de albumina e o fluido intersticial, 60 %.

De modo geral tem-se que os fármacos fracamente ácidos unem-se predominantemente, ou exclusivamente, à albumina, enquanto fármacos básicos e fármacos lipofílicos não ionizáveis ligam-se primariamente a lipoproteínas, e fármacos fracamente básicos podem também se unir à α_1 -glicoproteína ácida (α -GA).

<i>Fármaco</i>	<i>Proteína ligante</i>	<i>% de ligação</i>	<i>Relação de extração hepática* (ϵ)</i>
Naproxeno	Alb	100	Baixa
Salicilato	Alb	84	< 0,3
Propranolol	Alb; α -GA, Lip.	93	0,6-0,8
Quinidina	Alb; α -GA, Lip.	71	0,27
Fenobarbital	Alb	51	< 0,3
Primidona	Alb	19	Baixa
Ácido valproico	Alb	93	0,05

*Uma relação de extração < 0,3 é considerada “baixa”. Dados em parte de Wandell; Willcox-Thole (1983). Abreviaturas: Alb = albumina; α -GA = α -glicoproteína ácida; Lip. = lipoproteína.

BARREIRAS BIOLÓGICAS

As barreiras biológicas que limitam a entrada de fármacos ou outras substâncias no organismo são sempre representadas por membranas epiteliais.

As membranas epiteliais estão presentes revestindo praticamente todas as cavidades do organismo; assim, estão presentes ao longo de todo o trato gastrointestinal, na árvore respiratória, na pele e no aparelho circulatório, onde forma praticamente toda a parede do capilar. O tipo e o comportamento funcional da célula epitelial presente nessas membranas variam muito, e esse fato é responsável pelas diferenças observadas na velocidade, no volume e no tipo de substância absorvida pelas diferentes membranas epiteliais.

Barreira hematencefálica. A barreira hematencefálica reside na parede dos capilares, os quais são estruturas contínuas e apresentam poucas vesículas de pinocitose e suas células endoteliais são unidas por extensas

junções íntimas. Além disso, esses capilares exibem uma característica distintiva em relação aos demais capilares presentes em outros locais do organismo; além das células endoteliais, pericitos e lâmina basal (estruturas presentes em todos os capilares), observa-se que os capilares do SNC são revestidos por pequenas expansões das células da glia. Estas células são os astrócitos, presente na substância branca e cinzenta. As expansões são chamadas pés vasculares e, por sua peculiar localização, foram consideradas como as responsáveis pela barreira hematencefálica.

A parede endotelial do capilar é, pois, a responsável pela barreira hematencefálica, de modo que o comportamento desta vai depender das propriedades da célula endotelial ou, mais precisamente, da membrana plasmática dessa célula.

♣ De modo geral, as moléculas lipossolúveis como álcool, nicotina e atropina, atravessam facilmente a barreira, enquanto as moléculas hidrossolúveis não devem atravessar. Entretanto, um número muito grande de compostos hidrossolúveis, como proteínas, aminoácidos, sais e glicose, são necessários para o metabolismo dos neurônios. A entrada desses compostos vai se processar segundo diversos mecanismos que aumentam a seletividade da barreira. ♣

Barreira placentária. A placenta é formada por tecidos fetais, derivados do zigoto, e por tecidos maternos provenientes do endométrio. A parte fetal compreende o cório, formado precocemente no desenvolvimento e constituído por uma lâmina epitelial chamada trofoblasto, que repousa sobre tecido conjuntivo (mesênquima) muito vascularizado.

A placenta é basicamente um órgão de troca entre o organismo fetal e materno, criando condições que suportam o desenvolvimento intrauterino. Esta troca de substâncias dá-se através dos tecidos interpostos entre o sangue materno e o fetal; na placenta humana, que é do tipo hemocorial, estes tecidos são todos de origem fetal e constituem a barreira placentária: trofoblasto, tecido conjuntivo e parede do capilar.

Barreira hematotesticular. A formação de espermatozoides ocorre no epitélio seminífero presente nos túbulos seminíferos. Este apresenta duas populações celulares distintas: células da linhagem germinativa e células de Sertoli.

A linhagem germinativa compreende os espermatozoides e seus precursores, a saber, espermatogônias, espermatócitos e espermátides, todas elas de aspecto globoso. A célula de Sertoli, ao contrário, é alta, indo desde a lâmina basal até a luz do túbulo seminífero; sob esse aspecto, o epitélio seminífero pode ser considerado como sendo um epitélio do tipo simples. A célula de Sertoli é muito versátil, realizando várias funções, tais como suporte e nutrição da célula germinativa, liberação do espermatozoide para luz. Além disso, as células de Sertoli são responsáveis pela barreira hematotesticular.

Barreira renal. Na cápsula de Bowman, as camadas de células interpostas entre o meio intramuscular e o filtrado glomerular constituem a chamada “barreira renal”, cuja abordagem será feita mais adiante (v. Capítulo 8).

VOLUME REAL E APARENTE DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS

Uma vez que o fármaco tenha sido administrado, sua tendência é seguir em direção ao líquido intersticial e meio intracelular. A velocidade e a extensão com que ocorre essa distribuição é função do fluxo sanguíneo para a região, das características do leito capilar, de propriedades físico-químicas do fármaco (lipossolubilidade, tamanho e forma da molécula, grau de ionização, pKa etc.), do pH da região, e de outros fatores (fisiológicos ou não) relacionados ao organismo.

Após certo intervalo de tempo, o fármaco poderá estar distribuído homogeneamente no volume do líquido extracelular (14 litros), ou seja, líquido intersticial e plasma. No decorrer do tempo, o fármaco poderá vir a diluir-se também pelo volume do líquido intracelular (28 litros) ou, em outras palavras, por todo o líquido do organismo. Dessa forma, teoricamente, um dado fármaco pode em princípio distribuir-se pela água total do organismo ($LEC + LIC = 42$ litros).

♣ **Volume real de distribuição.** Chamamos *volume real de distribuição do fármaco* o volume anatômico a ele acessível. ♣ Fármacos ionizados (que, portanto, não podem penetrar na célula) têm volume de distribuição restrito ao LEC; já aqueles que são lipossolúveis têm a possibilidade de se distribuírem pelos 42 litros totais. Tais fármacos tendem a exibir queda mais rápida do nível plasmático. Em conclusão, o volume real de distribuição em indivíduo adulto sadio de 70 kg não ultrapassa o valor máximo de aproximadamente 40 litros.

Volume aparente de distribuição. ♣ Por outro lado, existe o *volume aparente de distribuição*, que não corresponde ao espaço anatômico líquido pelo qual o fármaco se distribui. Conceitualmente, segundo Domínguez, seu idealizador, é o volume no qual o fármaco teria de se dissolver para que sua concentração se igualasse à do plasma ♣.

Este volume estabelece uma relação entre a concentração (ou a quantidade total) do fármaco no organismo e sua concentração plasmática, ou seja, onde $[Q]$ é a concentração do fármaco no organismo (p. ex. mg/kg), Q a quantidade total (p. ex., mg) e $[P]$ a concentração plasmática (p. ex., mg/litro). ♣ Suas dimensões serão,

portanto, respectivamente, volume/peso (p. ex. litros/kg) ou apenas volume (litros). Neste último caso, leva-se em consideração o “peso-padrão” de indivíduo adulto normal, i.e., 70 kg. ♣ Por exemplo, o volume aparente de distribuição do manitol é em média 160 mL/kg, ou seja, 11,2 litros (Quadro 7-6). ♣

Quadro 7-6. Exemplos de valores de Vd e t _{1/2} de fármacos		
Fármaco	Vd L/kg	t _{1/2}
Penicilina G	0,3	30-50 min
Dicloxacilina	0,1	42 min
Fenilbutazona	0,1	3 dias
Indometacina	0,9	2,5 a 11 horas
Antipirina	0,6	10-15 min
Lidocaína	0,6-1,9	75 min

RESUMO

■ A distribuição de fármacos compreende o deslocamento do sítio de absorção (a menos que administrados diretamente na corrente circulatória), dirigindo-se para sítios de ação e daí para os de eliminação por meio do sangue.

■ As condições de distribuição por diversos compartimentos do organismo e a extensão dependem em grande parte da solubilidade em água do fármaco, por isso os compartimentos hídricos são abordados em especial.

■ Os fatores que alteram a distribuição de fármaco no organismo são estudados, dando destaque às proteínas ligadoras de fármacos e as barreiras biológicas.

■ Os conceitos de volumes real e aparente de distribuição de fármacos são apresentados com a finalidade auxiliar de otimização de esquemas terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

AYRTON, A.; MORGAN, P. The role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. **Xenobiotica**, v.31, p.469-497, 2001.

GANONG, W.F. Princípios fisiológicos e líquidos circulantes do organismo. In: GANONG, W.F. (Ed.). **Fisiologia Médica**. 4ª ed., São Paulo: Atheneu, 1983, p.1; p.424.

GOLDSTEIN, G. W.; BETZ, A. L. The blood-brain barrier. **Sci. Am.**, v.255, p.70-79, 1986.

GRANDISON, M.K.; BOUDINOT, F.D. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. **Clin Pharmacokinet.**, v.8, p.271-290, 2000.

GREENBLATT, D.J.; ABERNETHY, D.R.; DIVOLL, M. Is volume of distribution at steady state a meaningful kinetic variable? **J. Clin. Pharmacol.**, v.23, p.391-400, 1983.

HANLEY, M.J.; ABERNETHY, D.R.; GREENBLATT, D.J. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. **Clin. Pharmacokinet.**, v.49, p.71-87, 2010

OSHIKOYA, K.; SAMMONS, H.M.; CHOONARA, I. A systematic review of pharmacokinetics studies in children with protein-energy malnutrition. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 66, p.1025-1035, 2010.

PACIFI, G.M.; NOTOLLI, R. Placental transfer of drugs to the mother. **Clin. Pharmacokinet.**, v.28, p.235-269, 1995.

SU, L.; CHENG, C. Y.; MRUK, D.D. Drug transporter, P-glycoprotein (MDR1), is an integrated component of the mammalian blood-testis barrier. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v.41, p.2578-2587, 2009.

TAMAI, I.; TSUJI, A. Transported-mediated permeation of drugs across the blood-barrier. **J. Pharm. Sci.**, v. 89, p. 1371-1388, 2000.

Capítulo 8

Excreção de Fármacos

Valquíria A. C. Dorce

Pesquisadora do Instituto Butantã-SP. Doutora em Ciências (Fisiologia e Farmacologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A *excreção* de fármacos é a saída dos mesmos do organismo. Em termos de espaço físico, o trato digestório e toda região intraluminal renal e das glândulas exócrinas são considerados o meio externo em relação ao organismo.

O termo *eliminação*, usado muitas vezes como sinônimo de excreção compreende, além da excreção, o processo metabólico de fármacos. A excreção ocorre tanto na forma original do fármaco como na forma de seus metabólitos.

Vias de excreção. Dentre as vias de excreção, destacam-se por sua importância a renal, a biliar, a pulmonar e a fecal, enquanto as outras, tais como a salivar, a mamária, a sudorípara e a lacrimal, são consideradas secundárias. A hemodiálise é considerada uma via excepcional.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Em que situação um dado fármaco pode sofrer secreção tubular e filtração? Qual é o pH urinário que favorece a reabsorção tubular de fármacos ácidos?
2. A excreção biliar elevada ocorre em que fármaco listado abaixo:
 - (A) Fosfatos
 - (B) Glicose
 - (C) Fluoresceína
 - (D) Inulina
3. Quais são patologias que podem comprometer a excreção fecal?
4. Em condições normais de pH sanguíneo e do leite materno que tipo de fármaco é excretado em alta concentração? De exemplos de outros fármacos excretados por vias secundárias?

EXCREÇÃO RENAL

O sistema renal é responsável por uma das principais vias de excreção de fármacos, e os rins desempenham importante papel através do suprimento sanguíneo adequado e mecanismos de filtração e secreção. A estes mecanismos se opõe um terceiro, que é a reabsorção tubular.

Filtração glomerular. É um processo físico não influenciável por temperatura nem por inibidores

celulares como cianeto. A formação do filtrado glomerular é dependente da pressão de filtração e de fatores que intervêm para sua determinação, que são:

a) força motriz representada pela pressão sanguínea (P_s) no capilar do glomerular, a qual é da ordem de 70 mm Hg, b) a pressão no interior da cápsula glomerular (P_c), que está por volta de 15 mmHg, c) a pressão osmótica (P_o) exercida pelas proteínas plasmáticas, que alcança 30 mmHg.

Como as forças b e c opõem-se à força a, a equação que descreve a pressão de filtração (P_F) pode ser escrita.

$$P_F = P_s - (P_o + P_c)$$

e o valor da P_F é da ordem de 25 mmHg.

Considerando a restrição geométrica e eletrostática oferecida pela barreira representada pelo endotélio-cápsula – membrana basal – podócito, pode-se dizer que fármacos de baixo peso molecular são filtrados desde que não estejam unidos às proteínas. Assim, apenas a fração livre do fármaco dissolvido na água do plasma encontra condições de ser excretada por filtração glomerular. Sua taxa de excreção depende diretamente da taxa de filtração glomerular.

Um fármaco para ser filtrado depende da sua concentração livre na água do plasma e por isso as concentrações no filtrado e no plasma se equivalem, ao contrário do que ocorre com a secreção tubular.

Secreção tubular. Secreção tubular de substância consiste na passagem dessa substância do capilar para o lúmen tubular.

A secreção tubular de fármacos e metabólitos é um processo ativo, que envolve gasto de energia e ocorre ao nível do túbulo contorcido proximal. As células epiteliais dos túbulos proximais são ricas em mitocôndrias e dotadas de estrutura denominada “bordadura em escova”, o que lhes confere grande extensão de área.

♣ É importante lembrar que os fármacos que sofrem secreção são também filtrados. Na realidade, parte do fármaco é removida do sangue por filtração (fração de filtração) antes de se apresentar ao túbulo para ser secretado ♣.

Reabsorção tubular. As células do túbulo distal apresentam, entre outras características, uma superfície luminal grande e bastantes mitocôndrias. A acidificação urinária ocorre ao nível dos túbulos proximal, distal e nos ductos coletores.

Especialmente as duas últimas estruturas, em que pese a menor capacidade secretória de H^+ , são capazes de gerar, com sua secreção, grande diferença de pH entre a luz tubular e o interior celular. Esse fato é de grande importância na reabsorção e excreção de fármacos.

♣ A reabsorção tubular de fármacos é influenciada predominantemente pelas propriedades físico-químicas do fármaco (pKa, coeficiente de partição óleo/água, afinidade às proteínas) e pH urinário ♣.

Transporte de fármacos. No túbulo contorcido proximal existem dois mecanismos de transporte pouco específicos que transportam separadamente cátions e ânions orgânicos para o interior do túbulo.

A topologia da expressão de transportadores é similar aos transportadores presentes em determinadas células da barreira renal.

Assim, a P-glicoproteína, da família MRD1 (múltipla resistência a fármaco) está expressa na superfície apical de células do ducto tubular renal, sendo consistente com o papel na excreção de fármaco.

Transporte de ânions. Aparentemente o sistema tubular secretor de ânions visa, entre outras finalidades, depurar o organismo de metabólitos conjugados, glicuronatos, sulfatos e glicínicos. A secreção de ânions é um processo saturável frente a elevadas concentrações do substrato e, portanto, esses substratos apresentam a taxa de secreção máxima também denominada máxima tubular (T_m).

EXCREÇÃO BILIAR

É a passagem de fármacos do plasma para bile e posteriormente intestino, através das células hepáticas. Com base na relação de concentração bile/plasma, a excreção biliar de fármacos pode ser classificada em três categorias:

A) ♣ **Excreção elevada**, quando a relação é maior que a unidade, como ocorre com sais biliares, glicuronatos, bromossulfaleína e fluoresceína. ♣

B) **Excreção moderada**, quando a relação é aproximada, ou seja, a concentração do fármaco na bile equivale àquela do plasma, como observado para a glicose e os sais de Cl^- , K^+ e Na^+ .

C) **Excreção baixa**, quando a relação é nitidamente menor que a unidade, como ocorre com inulina, proteínas e fosfatos.

Fatores que interferem na excreção biliar

Barreiras. Na excreção hepática dos fármacos é de importância fundamental as barreiras representadas pelo endotélio dos capilares sinusoides (espaço de Disse) e pela membrana plasmática das células parenquimais hepáticas. Nestas células, os transportadores como MDRI tem importante papel na excreção de fármacos dos hepatócitos para o canal biliar.

Os fatores relacionados aos fármacos que interferem na excreção biliar: peso molecular, polaridade, estrutura molecular, indução enzimática.

Patologias. A insuficiência excretora da bile determina retenção de seus constituintes e elevação nas concentrações sanguíneas de pigmentos biliares, colesterol, sais biliares e fosfatase alcalina e dos fármacos que sofrem excreção biliar. A eliminação de fármacos pode estar também prejudicada (ver Capítulo 11)

Ciclo de retenção enteroepático

Este ciclo implica na passagem do fármaco do sangue para fígado, bile e intestino. A partir deste o fármaco é novamente absorvido. Esse ciclo se renova e uma das suas consequências é a retenção do fármaco por períodos prolongados no organismo, alterando vários parâmetros farmacocinéticos bem como o esquema posológico.

Estudo farmacocinético da ciclosporina mostrou um pico na curva nível plasmático vs tempo em torno de 3,1 h após a administração da dose e o segundo pico (5,6 h) foi observado em 36% dos pacientes.

EXCREÇÃO FECAL DE FÁRMACOS

Depois do rim e do pulmão, o cólon constitui uma das principais vias de excreção de fármaco. Uma das características dessa via é a lentidão do processo eliminatório, porque, via de regra transcorre em dia até que as fezes atinjam o reto.

Através do cólon são eliminados:

Fármacos que não são absorvidos ao longo do tubo intestinal e são inativados no trato digestório (insulina, glucagon, bradicinina etc); sulfa (succinilsulfatiazol), antibiótico (neomicina); adsorventes (carbonato de cálcio, carvão), sais (sulfato de magnésio e de bário insolúvel), pectina, celulose etc.

A precipitação de substâncias orgânicas é também um mecanismo que impedindo a absorção incrementa a eliminação fecal de fármacos.

O carvão adsorve e concorre para eliminação de outros fármacos, como atropina, antipirina, cocaína, paration, penicilina, antimônio, arsênico, fosfato, chumbo, iodo, prata etc.

A capacidade do carvão ativo em adsorver fármacos e impedir sua absorção é grande, e, por isso, é considerado antídoto para muitos agentes tóxicos.

Patologias. Diversas patologias que envolvem o movimento do aparelho digestório comprometem também a excreção de fármacos junto às fezes; entre elas, a estase ileal; espasmo reflexo do esfíncter ileocólico; doença de Hirschsprung, também chamada megacólon, que afeta mais as crianças (decorrente das degenerações das células do plexo de Auerbach na região pelvirretal); constipações (cólica e disquesia).

A absorção está alterada também após extirpações extensas do intestino, lesão medular espinal (destruição do cone terminal) e em várias enfermidades, onde ocorre má absorção denominada sprue em adultos ou enfermidade celíaca em crianças.

Muito frequente é a alteração pela diarreia, condição em que há grande alteração do trânsito de matéria fecal no intestino grosso.

EXCREÇÃO PULMONAR DE FÁRMACOS

A excreção pulmonar de fármacos envolve dois aspectos de interesse farmacológico: a excreção pelas glândulas de secreção brônquica e através dos alvéolos.

Além de anestésicos, outros fármacos administrados sistematicamente são excretados pelos pulmões.

Esses fármacos e seus metabólitos alcançam pressão de vapor suficientemente alta para que haja partição com o ar expirado. Esta pressão de vapor é definida como a pressão parcial em equilíbrio com a fase líquida.

O benzeno é uma das substâncias em que, se administradas oralmente, cerca de 40% da quantidade absorvida é excretada pelos pulmões.

O etanol presente nas bebidas alcoólicas, embora pouco, é eliminado pelos pulmões.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DO LEITE

A excreção de fármacos pelo leite depende de muitos fatores, tais como pH do plasma e do leite,

coeficiente de partição óleo/água e pKa do fármaco (ver Capítulo 1).

O pH sanguíneo está entre 7,35 e 7,45 e o do leite materno entre 6,5 e 7,4 com valor médio de 6,8.

♣ Em geral, fármacos básicos são excretados em alta concentração no leite enquanto fármacos ácidos em menor concentração ♣ (Quadro 8-1).

Os fármacos utilizados pela mãe podem passar para o lactente através do leite. Dessa maneira, a criança pode estar exposta a uma variedade de substâncias medicamentosas. Entretanto, na maioria dos casos, o teor de fármacos que atinge o lactente é insuficiente para causar efeitos.

Quadro 8-1. Fármacos excretados no leite materno			
Fármaco	Efeitos	Fármaco	Efeitos
Álcool etílico	Sedação no lactente. Doses acima de 1 g/kg inibem o reflexo de ejeção do leite e acima de 2 g/kg bloqueiam a liberação de ocitocina	Ergot (alcaloides)	90% dos lactentes desenvolvem ergotismo Hemorragia
		Fenindiona	Sonolência
		Fenobarbital	Síndrome de neuroplasticidade
		Heroína	
Diazepam	Letargia, sedação, diminuição do peso, possibilidade de icterícia neonatal por inibição do metabolismo da bilirrubina.	Quinina	Possibilidade de causar trombocitopenia
		Sulfametoxipiridazina	Hemólise e icterícia em recém-nascido com deficiência de G6PD

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS ATRAVÉS DE GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

Várias substâncias, incluindo ácidos e bases, são excretadas pelas glândulas sudoríparas.

♣ *Entre essas substâncias estão: cloretos, iodetos, ácido salicílico, álcool, sulfas, e metais (chumbo, ferro, mercúrio). A transferência de fármacos para as glândulas sudoríparas se faz através de difusão passiva. ♣*

O pH do suor varia entre 4 e 6,8. O grau de ionização do fármaco no pH 7,4 é de importância na excreção do fármaco, uma vez que a relação suor/plasma é a maior para as substâncias não ionizadas no plasma. Demonstra-se que a presença de fármaco no suor não depende da concentração plasmática nem da taxa de sudorese, em condições basais ou mesmo após estimulação com metacolina.

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS PELAS GLÂNDULAS LACRIMAIS

As glândulas lacrimais excretam pequenas quantidades de fármacos, e o mecanismo responsável pela passagem do fármaco do plasma para as glândulas lacrimais é a difusão não iônica. Os fármacos eliminados podem exercer ação local de pequena monta, salvo nas condições em que aparecem efeitos tóxicos.

♣ *Os iodetos são eliminados pelas glândulas lacrimais. ♣*

EXCREÇÃO DE FÁRMACOS POR DIÁLISE

A diálise consiste na partição de soluções difusíveis e de água através de membranas semipermeáveis, de acordo com gradiente osmótico e de concentração.

São finalidades fundamentais da diálise: a) manter o equilíbrio de água e eletrólitos nos limites compatíveis com a normalidade; b) possibilitar a eliminação de produtos tóxicos do metabolismo, quando a função renal estiver insuficiente; c) acelerar a taxa de excreção de diversos fármacos e de seus metabólitos.

Diálise peritoneal. *Na técnica de diálise peritoneal, através de paracentese, é introduzido um cateter na cavidade abdominal, sob anestesia local e rigorosa assepsia, que permite um fluxo contínuo de líquidos. Difundem-se na cavidade peritoneal de 1,5 a 2,0 litros de solução para diálise que permanecem aí de 15 a 30 minutos. Após esse período, o líquido é drenado.*

A diálise peritoneal é mais lenta e menos eficiente na retirada de fármacos e tóxicos do organismo que a hemodiálise. Pode-se acrescentar albumina ao líquido de diálise para melhorar o processo.

Hemodiálise. Na hemodiálise, o sangue do indivíduo circula através de um circuito extracorpóreo, sob heparinização. No hemodialisador, o sangue é separado de uma solução, cuja composição aproxima-se da do líquido extracelular por uma membrana sintética, semipermeável.

A composição de dialisador é:

Sódio	132 mEq/L
Potássio	0,1 mEq/L
Magnésio	1,5 mEq/L
Cálcio	3,5 mEq/L
Acetato	33 mEq/L
Cloreto	103-104 mEq/L
Glicose	0-200 mEq/L

Os dois tipos de diálise podem ser usados para a remoção de fármacos em pacientes anúricos ou para o tratamento de intoxicações medicamentosas, como por antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, salicilatos, etanol, metanol, teofilina etc.

RESUMO

■ As vias de excreção de fármacos de importância são: a renal, a biliar, a pulmonar e a fecal, enquanto as outras, tais como a salivar, a mamária, a sudorípara e a lacrimal, são consideradas secundárias. A hemodiálise é considerada uma via excepcional.

■ Modernamente, o transporte de fármaco através das membranas celulares e barreiras biológicas é o avanço nos fenômenos farmacocinéticos, em particular a excreção de fármacos.

■ Em geral, são discutidos os mecanismos e fatores modificadores das vias de excreção de fármacos, considerando as eventuais implicações clínicas.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC. Transfer of drugs and other chemical into human milk. **Pediatric**, v.108, p.776-789, 2001.

ATKINSON, A.J. Jr. Effects of renal disease on pharmacokinetic. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.43-49.

AYRTON, A.; MORGAN, P. The role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. **Xenobiotica**, v.31, p.468-497, 2001.

CHOI, M.K.; SONG, I.S. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.23, p.243-253, 2008.

DALE, O.; BROWN, B.R. Jr. Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v.12, p.145-167, 1987.

FAGERHOLM, U. Prediction of human pharmacokinetics-biliary and intestinal clearance and enterohepatic circulation. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.60, p.535-542, 2008.

GIBELLINI, G.; LESLIE, E.M.; BROUWER, K.L. Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: an updated review. **Mol. Pharm.**, v.3, p.198-211, 2006.

MASEREEUW, R.; RUSSEL, F.G. Therapeutic implications of renal anionic drug transporters. **Pharmacol. Ther.**, v.126, p.200-216, 2010.

PREUSCH, P.C. Equilibrative and concentrative drug transport mechanisms. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.201-222.

RONCO, C. Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency. **Contrib. Nephrol.**, v.150, p.1-12, 2006.

Capítulo 9

Biotransformação de Fármacos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Segundo conceito moderno, **biotransformação** ou *metabolismo* é toda alteração na estrutura química que os fármacos sofrem no organismo, geralmente por processos enzimáticos. A maioria das transformações químicas ocorre na intimidade dos tecidos e dos órgãos; a neutralização do bicarbonato de sódio no estômago e a degradação do iodeto de potássio na pele constituem exemplos de algumas transformações observadas antes mesmo de sua absorção.

É importante lembrar que nem sempre os fármacos administrados sofrem metabolização total. Dependendo do fármaco, pode ser excretado parcialmente ou quase na totalidade sem modificação na sua estrutura química. No homem, a atropina é excretada pelos rins em grande quantidade inalterada.

Histórico. *O isolamento e a identificação de um metabólito inativo do fenol, sulfato de fenol, por Bauman em 1876, fizeram surgir o conceito de desintoxicação, na suposição de que, no organismo, todas as substâncias tóxicas seriam inativadas por mecanismos desconhecidos. Mais tarde, o termo **desintoxicação** tornou-se obsoleto, sendo substituído pela palavra metabolismo ou biotransformação de fármacos.*

Desde então, especial atenção tem sido dada aos sistemas enzimáticos de microsomas hepáticos que realmente são responsáveis pela biotransformação de grande número de fármacos lipossolúveis, a par de agentes poluentes e substâncias endógenas, do tipo bilirrubina e hormônios esteroides. Em 1959, Williams introduziu o conceito de fase I e fase II na biotransformação de fármacos (ver adiante). Brodie (1964), ressaltando o papel que desempenha a biotransformação de fármacos no organismo, afirma que “a ação do pentobarbital, fármaco lipossolúvel, duraria cerca de um século, se não ocorresse sua biotransformação”.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Em que fração celular é encontrada as enzimas do sistema citocromo P450. E quais são os tipos de transformações químicas de fármacos de fase I catalisadas por esse sistema?
2. Quais são os tipos de biotransformações de fase II? Qual é o doador e a transferase na conjugação glicurônica?
3. Qual é a consequência da administração concomitante de griseofulvina (indutor enzimático) com varfarina ?
4. Qual é o mecanismo de indução da CYP3A4 por agentes endógenos e xenobióticos ?
5. Quais são as indagações sobre a relevância clínica de inibidores seletivos?

Locais de biotransformação e enzimáticas atuantes. *O principal local de biotransformação, sem dúvida, é o fígado, um órgão que encerra numerosas enzimas. Outros locais, tais como pulmão, intestino, sangue, participam também, em grau variável, dessa função.*

Quanto às enzimas atuantes, existem em número elevado e distribuído em diversas porções das células de diferentes tecidos. Fazendo-se a homogeneização do tecido hepático e, em seguida, a separação fracionada do homogeneizado, podem-se obter três frações de interesse farmacológico:

A) fração **mitocôndrica**, que contém a monoaminoxidase (MAO);
 B) fração **microsômica**, as enzimas que constituem o sistema citocromo P-450;
 C) fração **solúvel**, as enzimas que são encontradas: glicose-6-fosfato desidrogenase, amidases, desidrogenases e certas transferases.

No sangue, encontram-se numerosas enzimas que catalisam a transformação química de fármacos, p. ex., as esterases que degradam os ésteres, como acetilcolina, procaína etc.

Principais transformações químicas. Basicamente, todas as transformações de fármacos podem ser agrupadas em quatro tipos: oxidação, redução, hidrólise e a conjugação ou de síntese. Um fármaco pode sofrer uma simples transformação, porém, na maioria das vezes, sofre transformações sucessivas, até chegar a seu metabólito final. Assim, a biotransformação costuma ser dividida em duas fases:

- A) **Fase I:** envolve as transformações químicas (oxidação, redução e hidrólise) em que as moléculas dos fármacos sofrem primariamente alterações químicas covalentes;
- B) **Fase II:** envolve várias transformações químicas, onde ocorrem biossíntese de moléculas polares endógenas, as quais são conjugadas tanto com o produto polar da fase I ou fármaco matriz.

Ainda, muitos fármacos sofrem, simultaneamente, numerosas transformações químicas, isto é, degradação por via metabólica múltipla, existindo sempre uma via predominante e outras chamadas secundárias ou alternativas. Os produtos finais dessas transformações são, em geral, farmacologicamente inativos e de pronta eliminação por vias normais de excreção.

BIOTRANSFORMAÇÕES DE FASE I Monooxigenases do citocromo P-450

Atualmente são conhecidas 1.000 enzimas pertencentes ao P450, dessas aproximadamente 50 são funcionais em seres humanos e são classificadas em 17 famílias e várias subfamílias. Essa classificação baseia-se nas semelhanças das sequências de aminoácidos das proteínas. A abreviatura CYP é utilizada para a identificação das enzimas. As enzimas nas quais as sequências são idênticas em mais de 40% pertencem à mesma família e são identificadas por um algarismo arábico. Dentro da mesma família, sequências idênticas em mais de 55% são agrupadas na mesma subfamília e identificadas com uma letra. As diferentes isoformas dentro de uma subfamília são identificadas com um algarismo arábico.

Mecanismo. Os fármacos que são metabolizados pelo sistema citocromo P-450 (CYP) dos retículos endoplasmáticos são invariavelmente lipossolúveis (Fig. 9-1).

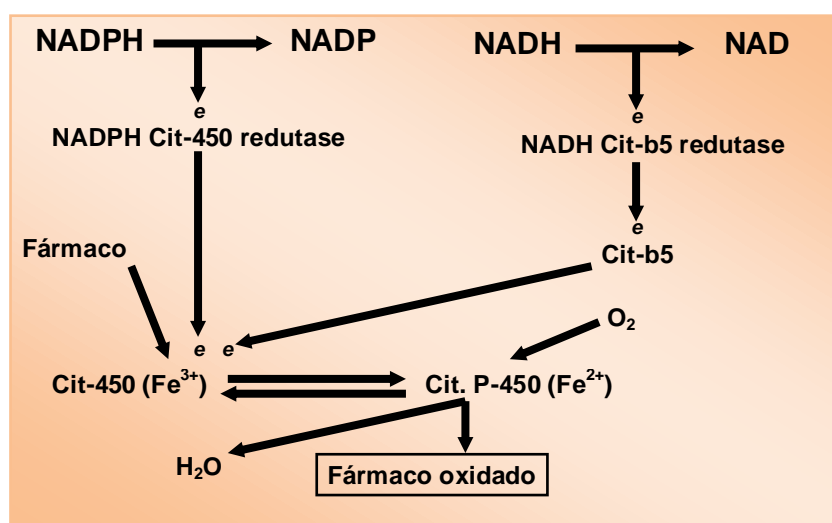


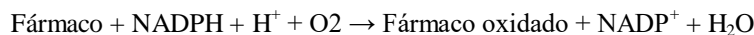
Fig. 9-1. Mecanismo oxidativo de fármacos pelo citocromo P450.

Tal sistema enzimático, responsável pela maioria das transformações químicas oxidativas e algumas redutivas está situado no interior das células, associado ao retículo endoplasmático, predominantemente na porção

lisa.

As enzimas acham-se envolvidas por membranas de natureza lipídica, razão por que somente os fármacos lipossolúveis conseguem entrar em contato com as enzimas e serem metabolizados após atravessarem a barreira lipídica. A função oxidativa é exercida pelo citocromo P-450, uma hemoproteína que, recebendo elétrons provenientes de NADPH ou NADH, através de outras enzimas do sistema, NADPH-citocromo C redutase, citocromo b5 redutase e citocromo b5, ativa a molécula de oxigênio. Esse oxigênio ativado é introduzido na molécula do fármaco (Fig. 9-1).

Quimicamente, o processo de oxidativo pode ser escrito como:



Tipos de transformação química. O sistema citocromo P-450 de microsomas catalisam várias tipos de transformações químicas como a hidroxilação, N-desalquilação, desalogenação, oxidação desaminativa, N-oxidação, S-oxidação e também algumas reações redutivas, como a nitro e azorredução (Quadro 9-1).

Outras biotransformações de fase I. Vale lembrar que existem outras biotransformações de fase I que não são catalisadas pelo sistema P-450 como a hidrólise de ésteres ou amidas pelas ações das esterases e amidases, redução por ação de enzimas bacterianas anaeróbicas no intestino, oxidações pelas ações de flavina monooxigenases (FMOs), monoxidases (MAO) e álcool e aldeído desidrogenases.

Quadro 9-1. Principais transformações químicas catalisadas pelo sistema P-450			
<i>Tipos de transformação química</i>	<i>Alteração química</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Metabólito formado</i>
Hidroxilação	$\text{RCH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH}$	Pentobarbital	P-hidroxi-pentobarbital
N-Desalquilação	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Etilmorfina	Desmetil-etilmorfina
Desalogenação	$\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{-C-X} \rightarrow [\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3 + \text{X}]$	Halotano	Radicais livres reativos
Oxidação desaminativa	$\text{RCHNH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{RCOCH}_3 + \text{NH}_3$	Anfetamina	Cetona inativa
N-Oxidação	$\text{R-NH}_2 \rightarrow \text{R-NH-OH}$	Dapsona	Dapsona hidroxilamina
S-Oxidação	$\begin{array}{cc} \text{R}_1 & \text{R}_1 \\ & \\ \text{S} & \rightarrow \text{S} = \text{O} \\ & \\ \text{R}_2 & \text{R}_2 \end{array}$	Clorpromazina	S-óxido clorpromazina

BIOTRANSFORMAÇÕES DE FASE II. (Conjugações)

A conjugação mais frequente nos mamíferos é a glicurônica, ou seja, conjugação da molécula de fármaco com ácido glicurônico. (Quadro 9-2).

Quadro 9-2. Principais biotransformações de fase II (conjugações)		
<i>Tipo de reações</i>	<i>Doador</i>	<i>Molécula conjugada ao fármaco</i>
Glicuronilação	Ácido uridinodifosfato glicurônico (AUDPG)	Glicuronato
Sulfatação	3-fosfoadenosina 5'-fosfossulfato (PAPS)	Sulfato
Acilação	Coenzima de acetilação (CoA)	Acetato
Metilação	S-adenosilmetionina	Grupo metil
Formação de ácido mercaptúrico		Glutation, ativado

O ácido glicurônico encontra-se em forma de ácido uridinodifosfato glicurônico (AUDPG), que é conhecido como doador do grupo glicuronila. A transferência deste grupo glicuronila, do doador ao fármaco, é catalisada por uma transferase, a glicuronil transferase. É, pois, essencial, numa conjugação, a presença do doador e da transferase.

Entre outras transformações químicas de conjugação mais comuns no homem, têm-se: a sulfatação, a acetilação, a alquilação e a conjugação com aminoácidos, nas quais cada tipo de transformação química existe doador e transferase correspondentes.

INTERFERÊNCIA DE FÁRMACOS NAS ATIVIDADES ENZIMÁTICAS

Dois fenômenos bioquímicos de relevância farmacológica podem ser provocados por interferência de diversos compostos: a indução e a inibição enzimática.

Indução enzimática

As experiências laboratoriais têm mostrado que a atividade enzimática do sistema oxidase de função mista pode ser aumentada significativamente, quando os animais são previamente tratados com hormônios esteroides, inseticidas clorados, barbitúricos, hidrocarbonetos policíclicos carcinogênicos e muitos outros agentes químicos.

A lipossolubilidade é a propriedade comum de todos esses compostos. Esse fenômeno denominado indução enzimática não só acelera a biotransformação de outros fármacos lipossolúveis, mas também a sua própria, estimulando a síntese de enzimas microssômicas.

A indução enzimática no homem ocasiona consequências às vezes prejudiciais, reduzindo a eficácia de alguns medicamentos por acelerar a sua inativação.

Um exemplo desse tipo de interação medicamentosa é a administração concomitante de griseofulvina e varfarina, em que a griseofulvina age como indutor enzimático e reduz o nível plasmático do varfarina (ver Capítulo 14).

Inibição enzimática

É um fenômeno inverso da indução, em que certas substâncias, por mecanismos diversos, inibem as enzimas que metabolizam fármacos.

Indutores e inibidores seletivos do citocromo P-450. Os indutores e inibidores geralmente são seletivos para certas subfamílias e isoformas do CYP (Quadro 9-3).

Isoenzimas	Indutores	Inibidores
CYP1A2	Insulina, omeprazol, tabaco.	Cimetidina, norfloxacin, ticlopidina
CYP2B6	Dexametsona, fenobarbital, rifampina	Amiodarona, cetoconazol, troglitazona
CYP2C9	Rifampina, secobarbital	Amidarona, fluoxetina, teniposida
CYP2C19	Prednisona, rimfampina	Cimetidina, fluoxetina, topiramato
CYP2D6	Nenhum identificado	Amiodarona, cimetidina, ritonavir
CYP2E1	Etanol, isoniazida	Dissulfiram
CYP3A4	Barbitúricos, carbamazepina, fenotóina, fenobarbital, modafinil	Amiodarona, cetoconazol, cimetidina, fluoxetina, norfloxacin, saquinavir

Estudos recentes sobre a indução de isoformas por agentes específicos têm como finalidade a elucidação de mecanismos genéticos associados com a indução.

O mecanismo de indução da CYP3A4 por inúmeros agentes endógenos e xenobióticos tem recebido uma especial atenção. Neste particular, foi evidenciada a mediação da indução transcricional do gene CYP3A4 por rifampicina através de um potente aumento do gene modulador distal 8kb.

Para avaliar a relevância clínica dos inibidores seletivos são necessárias indagações sobre estas

interações como:

- A) Avaliação do potencial tóxico do substrato;
- B) Avaliar as vias metabólicas do substrato;
- C) O papel de metabólitos ativos ou inertes;
- D) Perfil farmacogenético do paciente.

FATORES MODIFICADORES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os diversos fatores que influem na biotransformação de fármacos podem ter implicações clínicas. Os fatores modificadores constitucionais como, idade, sexo, genético, ritmos biológicos, estado nutricional, patologias são comentados nos Capítulos 11-15. Ademais, diversos fatores ambientais como, ritmicidade do ciclo de luz, temperatura e umidade contribuem também para variação individual observada na biotransformação de fármacos. Sabe-se que, p.ex., os tabagistas metabolizam mais a cafeína e outros fármacos quando comparados aos não fumantes. Todas essas diferenças implicam em ajuste posológico de medicamentos, especialmente os com janelas terapêuticas estreitas.

RESUMO

■ Modernamente, a biotransformação é conceituada por toda alteração de estrutura química de fármacos, geralmente na presença de enzimas atuantes, localizadas em diversos órgãos, onde o fígado é o principal e distribuídas em células e tecidos, segundo as frações: mitocôndrica, microssômica e solúvel.

■ Basicamente, as principais transformações químicas são divididas em fase I (oxidação, redução e hidrólise) e de fase II (conjugações). Ainda, muitos fármacos podem sofrer degradação por via metabólica múltipla, envolvendo uma via predominante e as secundárias. Geralmente, os produtos finais (metabólitos) são inativos farmacologicamente e eliminados rapidamente por vias normais de excreção.

■ A indução e inibição enzimática são fenômenos resultantes da interferência de fármacos na atividade enzimáticas e são abordadas em relação aos mecanismos e a relevância farmacológica.

■ Os diversos fatores constitucionais (idade, sexo, peso, genético, etc.) e ambientais (luz, temperatura, umidade, etc.) contribuem para variação individual da biotransformação de fármacos.

■ Todas essas diferenças têm implicações clínicas no ajuste posológico de medicamentos, especialmente os com janelas terapêuticas estreitas.

BIBLIOGRAFIA

- ATKINSON, A.J. Jr *et al.*(Eds.). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001.
- BRIDGES, J.W. Metabolism and molecular interactions related toxicity. In: FOWLER, B.A. (Ed.). **Mechanisms of cell injury for implications human health**. New York: Wiley, 1987, p.353-382.
- CONNEY, A.H. Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. **Pharmacol. Rev.**, v.19, p.317-366, 1967.
- CRETOL, S.; PETROVIC, N.; MURRAY, M. Pharmacogenetics of phase I and phase II drug metabolism. **Curr Pharm Des.**, v.16, p.204-219, 2010.
- DALY, A.K. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. **Curr. Top Med. Chem.**, v.4, p.1733-1744, 2004.
- GOODWIN, B.; HODGSON, E.; LIDDLE, C. The orphan human pregnane X receptor mediates the transcriptional activation of CYP3A4 by rifampicin through a distal enhancer module. **Mol. Pharmacol.**, v.56, p.1329-1239, 1999.
- GRAHAM, M.J.; LAKE, B.G. Induction of drug metabolism: species differences and toxicological relevance. **Toxicology**, v.254, p.184-191, 2008.
- INGELMAN SUNDERG, M. Implications of polymorphic cytochrome P450-dependent drug metabolism for drug development. **Drug Metab. Dispos.**, v.29, p.570-573, 2001.

Capítulo 10

Eliminação Pré-Sistêmica de Fármacos

Ricardo M. de Oliveira Filho

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Para administrar-se racionalmente um fármaco, é necessário não só o conhecimento antecipado da sua eficácia e toxicidade, mas também do modo como o paciente absorverá e eliminará esse fármaco. Assim, toxicidade mínima e eficácia clínica máxima serão obtidas quando todos os conhecimentos estiverem associados.

A eliminação pré-sistêmica (EPS) é, portanto, um processo que consiste na captação e metabolização de um fármaco por um ou mais órgãos, antes de sua entrada na circulação geral. Essa remoção do fármaco ocorre em proporções variáveis segundo as propriedades físico-químicas da molécula e segundo os órgãos envolvidos. Por exemplo, o conceito de eliminação pré-sistêmica não se aplica muito bem a fármacos que são altamente extraídos (removidos) pelos rins porque eles alcançam o órgão de eliminação após terem entrado previamente na circulação sistêmica.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

- 1) Em que condição o ajuste posológico de um fármaco que sofre EPS deve ser para baixo (diminuição da dose)?
- 2) O que se entende por fármacos de elevada extração intrínseca na EPS hepática?
- 3) Quais os tipos de depuração pré-sistêmica intestinal (DPS_i)?
- 4) Quais são as vias de administração de fármacos que pode ocorrer a EPS pulmonar?

Importância da eliminação pré-sistêmica

A EPS de um fármaco pode variar desde valor nulo até remoção completa. Portanto, dependendo da eficiência do processo, quando doses pequenas de um fármaco são administradas, praticamente não haverá nível plasmático relevante e, conseqüentemente, não haverá efeito terapêutico.

Neste caso, o problema pode ser resolvido ajustando-se a dose para cima ou optando-se por outra via de administração. Quando a EPS envolve o fígado e este apresenta distúrbios funcionais, os fármacos que sofram EPS elevada tornar-se-ão disponíveis em concentração sistêmica muito mais elevadas do que as aguardadas e, portanto, a dose do fármaco deverá ser diminuída a fim de se prevenir efeitos tóxicos.

Outro aspecto importante da EPS está relacionado à toxicidade e metabolização do fármaco. Quando o metabólito do fármaco é o princípio ativo (e não o fármaco matriz), a administração oral pode ser mais eficaz ou mesmo mais tóxica do que a administração por via intravenosa.

Finalmente, cinéticas complexas e muitas vezes imprevisíveis podem decorrer da influência da EPS, dependendo da contribuição relativa de cada órgão envolvido, da ligação dos fármacos às proteínas, da intensidade de biotransformação pelo órgão comprometido, e das múltiplas associações de fármacos (como ocorre com grande parcela dos medicamentos atualmente disponíveis).

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA HEPÁTICA

A eliminação pré-sistêmica hepática é a que tem sido mais intensamente estudada. Vários fármacos sofrem esse processo no homem (Quadro 10-1).

Quadro 10-1. Fármacos que sofrem EPS hepática no homem

Ácido acetilsalicílico	Lidocaína	Papaverina
Alprenolol	Metoprolol	Propoxifeno
Imipramina	Nortriptilina	Propranolol
Isoproterenol	Oxiprenolol	

Considerando que a diferença arteriovenosa é função da eficiência com que um órgão remove (“extraí”) fármaco do sangue à medida que este passa pelo tecido, em outros termos pode-se escrever:

$$D_H = Q \cdot E_H$$

ou seja, a depuração hepática é função do fluxo sanguíneo (Q) e da capacidade de extração hepática (E_H) do fármaco quando este é perfundido através dos capilares hepáticos.

Os fármacos que penetram nas células hepáticas através de difusão simples são fármacos de baixa extração intrínseca e sofrerão os processos de biotransformação e eliminação na razão inversa da intensidade de sua união com proteínas plasmáticas. Encaixam-se nesta categoria a fenilbutazona, os sulfonamídicos e os anticoagulantes cumarínicos.

O contrário ocorre com fármacos ativamente captados e se concentram nos hepatócitos, consequentemente denominados fármacos de elevada extração intrínseca. Para estes, a união a proteínas não representa impedimento para que ocorra biotransformação e eliminação hepática, pois estes fármacos são como que “arrancados” de seus sítios de união proteica. Assim, é a eficiência dos processos de eliminação que determina se a união fármaco-proteína tem a função de reservatório (estoque circulante) ou de transporte para descarga.

Por outro lado, o efeito do aumento do fluxo hepático sobre a depuração do fármaco é função da razão de extração desse fármaco.

Para fármacos com elevada razão de extração (e, portanto, elevada depuração hepática intrínseca), a depuração real pelo fígado é fluxo-dependente e isto ocorrerá, in vivo, no intervalo de variações do fluxo sanguíneo para o órgão. Igualmente, quanto menor for a razão de extração, a depuração real será praticamente independente do fluxo.

Estes fatos mostram que interações hemodinâmicas importantes ocorrerão com fármacos que possuam elevada razão de extração e, portanto, que apresentem elevada depuração hepática.

Neste sentido, muitas vezes é difícil determinar o mecanismo pelo quais determinados fármacos influenciam a depuração pré-sistêmica de outros. É bastante conhecido, p. ex., o efeito indutor enzimático do fenobarbital. Entretanto, este barbitúrico também aumenta o fluxo sanguíneo hepático.

Devido a este duplo efeito, observa-se que a ação indutora enzimática do fenobarbital passa a ter muito mais relevância na depuração de fármacos com baixa extração intrínseca (p. ex., antipirina) do que daqueles de alta extração (p. ex., propranolol).

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA INTESTINAL

Na depuração pré-sistêmica intestinal há que se considerar se o fármaco é depurado ou metabolizado pela parede intestinal durante o período de absorção, pela microbiota intestinal, ou se a depuração ocorre após administração sistêmica (e, nesse caso, a depuração é sistêmica).

Para fármacos administrados sistemicamente, a depuração intestinal pode ser expressa em termos de fluxo mesentérico, razão de extração, depuração intrínseca, etc., tal como explicitado para o fígado. Quando ela ocorre ao nível da parede intestinal após administração oral ou exposição luminal do fármaco, o metabolismo pela mucosa passa a ser função também de outros fatores, sendo importante a velocidade de transferência do fármaco (a qual é função da permeabilidade da mucosa, de seu fluxo sanguíneo e da área de absorção).

Por outro lado, o metabolismo na luz intestinal é menos provável de ocorrer após administração sistêmica do fármaco, ou mesmo após haver ocorrido absorção completa. Não obstante, a secreção biliar do fármaco já absorvido e distribuído pode tornar essa alternativa viável. Por isso, a metabolização intraluminal é responsável pelo ataque a somente uma fração do fármaco absorvido.

Dois tipos de depuração pré-sistêmica intestinal (DPS₁) podem ser considerados (Routledge; Shand, 1979): pós-absortiva e pré-absortiva.

A DPS₁ é pós-absortiva quando a fração do fármaco que é depurada pré-sistemicamente é igual à razão de extração obtida após a administração sistêmica. Sob o ponto de vista da cinética, ela é igual à que ocorre no pulmão e no fígado.

A DPS₁ é pré-absortiva quando ocorre ao nível da parede ou da luz intestinal. Como consequência disso, uma fração da dose, diferente da razão de extração sistêmica intestinal, é eliminada pré-sistemicamente. A depuração pré-absortiva pode ser maior ou menor que a sistêmica, e isto depende das relações anatômicas entre os sítios de absorção e biotransformação.

ELIMINAÇÃO PRÉ-SISTÊMICA PULMONAR

O pulmão ocupa posição estratégica entre o sistema arterial e venoso, e, por possuir larga área de superfície (árvore vâsculo-alveolar), pode interferir significativamente na distribuição e biodisponibilidade de fármacos.

Por isso, fármacos administrados por vias oral, intravenosa ou inalatória passam inicialmente pelos pulmões antes de atingir a circulação arterial. Então, se tais fármacos são sujeitos a biotransformação, sua biodisponibilidade poderá estar reduzida.

Os fármacos administrados oral ou intravenosamente sofrerão transformações pós-absortivas a cada passagem pelos pulmões, enquanto que apenas os administrados por inalação sofrerão uma única vez depuração pré-absortiva (sendo as demais pós-absortivas).

Quando o fármaco administrado por via oral ou intravenosa atinge o pulmão, ele deverá atravessar o leito capilar pulmonar e estará, assim, exposto a uma grande superfície constituída pelas células endoteliais.

Dessa forma, eles estão submetidos a processos metabólicos de ativação ou inativação além de captura e armazenamento para eventual metabolização posterior (Quadro 10-2).

Quadro 10-2. Fármacos que sofrem diferentes processos farmacocinéticos no pulmão			
Fármacos/substâncias ativadas por sistemas enzimáticos pulmonares	Fármacos inativados por sistemas enzimáticos pulmonares	Fármacos que sofrem captação pelos pulmões	Fármacos que se acumulam no pulmão
Angiotensina I	Serotonina (65-80%)	Aminas básicas e lipofílicas	Imipramina
Prostaglandina-sintetase	Noradrenalina (17-23%)	Clorpromazina	Mepacrina
Cardionatrina	Acetilcolina	Propranolol	Difenidramina
	Histamina	Imipramina	Tripelenamina
	Bradicinina (80%)	Mepacrina	
	Prostaglandinas	Quinina	
	Esteroides	Emetina	
	Vários peptídeos	Metadona	
		Serotonina	

RESUMO

■ A eliminação pré-sistêmica (EPS) é um processo que consiste na captação e metabolização de um fármaco por um ou mais órgãos, antes da sua entrada na circulação sistêmica. A importância da EPS está relacionada a eficácia e segurança de um determinado fármaco.

■ A EPS hepática é o processo mais intensamente estudado no homem para os fármacos de alta e baixa extração intrínseca.

■ Os fármacos que sofrem EPS intestinal podem apresentar depuração pré-sistêmica intestinal: (DPSi) de dois tipos: pós-absortiva e pré-absortiva.

■ O pulmão ocupa posição estratégica entre sistema arterial e venosa e possui larga área de superfície (árvore vâsculo-alveolar), podendo os fármacos administrados por via oral ou intravenosa sofrerem processos de ativação ou inativação, captação e armazenamento para eventual metabolização posterior.

BIBLIOGRAFIA

BUR, M.; HENNING, A.; HEIN, S.; SCHNEIDER, M.; LEHR, C.M. Inhalative nanomedicine opportunities and challenges. **Inhal Toxicol.**, v.21, p.137-143, 2009.

KATO, M. Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.23, p.87-94, 2008.

VAN HERWAARDEN, A.E.; VAN WATERSCHOOT, R.A.; SCHINKEL, A.H. How important is intestinal cytochrome P450 3. A metabolism? **Trends Pharmacol. Sci.**, v.30, p.223-227, 2009.

VERBEECK, R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v.64, p.1147-1161, 2008.

SEÇÃO 3
FARMACOTERAPÊUTICA
Fatores modificadores

Capítulo 11

Fatores Modificadores das Respostas Terapêuticas

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

A resposta terapêutica da grande maioria dos fármacos depende fundamentalmente de sua adequada concentração no sítio de ação, em última análise da interação entre suas moléculas com receptores farmacológicos específicos.

Contudo, é fato perfeitamente conhecido que a relação existente dose e efeito de fármacos são muito variáveis entre os indivíduos (Esquema 11-1).



Esquema 11-1. Eventos relacionados a dose e efeito de fármaco.

Tais variações interindividuais dependem não só da dose, mas podem estar relacionada ao estado patológico (distúrbios renais, hepáticos, cardiovasculares, endócrinos etc), gravidez, fatores constitucionais tradicionais (idade, sexo, fator genético e ritmos biológicos) e ao modo de administração

de fármacos (interação medicamentosa). Ademais, a otimização da resposta terapêutica dependem também de fatores socioeconômicos e culturais e da qualidade de vida dos indivíduos.

Neste contexto, a **Farmacoterapêutica** ocupa-se do **uso racional de fármacos ou medicamentos** na prevenção e do tratamento das doenças sejam elas agudas ou crônicas.

O uso racional de medicamento é procedimento criterioso que possibilita ao doente a medicação em dose individualizada e a custo acessível. Para tanto a **Farmacoeconomia** estuda os fármacos (produtos farmacêuticos) por meio de técnicas econômicas analíticas, como custo/benefício, custo/eficácia e qualidade de vida, tendo interface com a **Farmacoepidemiologia**.

Em resumo, o uso racional de medicamento será comentado em todos os capítulos da presente seção e nas demais do livro.

Histórico. *A partir dos estudos experimentais de Claude Bernard (1813-1879) e sua aplicação à Terapêutica observa-se um processo lento e impreciso, em vista, das proibições éticas ao estudo experimental dos efeitos de fármacos no homem. Com a remoção de algumas restrições de natureza ética permitiu-se a observação da eficácia e segurança de fármacos em seres humanos. Estas observações aplicadas sistematicamente a todas as populações possibilitaram uma avaliação objetiva baseada em conhecimento concreto sobre a resposta terapêutica de diversos medicamentos.*

Vale acrescentar que a introdução de novos conceitos dinâmicos sobre as doenças e seus diagnósticos e das observações clínicas empíricas válidas sobre os efeitos fármacos que possibilitaram o desenvolvimento da Terapêutica como ciência baseada em evidências (ver Capítulo 4).

QUESTÕES INTEGRATIVAS.

1. Em pacientes com insuficiência renal podem ocorrer alterações na farmacocinética de fármacos. Qual é procedimento a ser adotado para evitar efeitos adversos ou tóxicos quando há acúmulo de fármaco?
2. Observa-se, em paciente portador de insuficiência cardíaca uma limitação do fluxo sanguíneo hepático. Neste caso, qual é o parâmetro farmacocinético a ser afetado rapidamente quando é administrado propranolol, β -bloqueador adrenérgico?
 - A) Excreção biliar
 - B) Metabolismo
 - C) União fármaco à proteína
 - D) Barreira enteroepática
3. Mulher de 25 anos passa a apresentar náuseas e vômitos durante a gestação, necessitando do uso de medicação antiemética. Do ponto de vista de menor risco ao feto, qual das quatro opções seria a medicação de escolha? Justifique.
 - A) Metoclopramida
 - B) Ondasetrona
 - C) Pirodoxina (Vit. B6)
 - D) Definidramina
4. O fator etário é importante na clínica geriátrica e pediátrica. Assinale a assertiva incorreta listada abaixo.
 - A) Cloranfenicol quando administrado pode provocar a síndrome cinzenta em recém-nascido.
 - B) Na união fármaco à albumina, a fração livre de diazepam é sempre maior no idoso que no jovem.
 - C) A eliminação renal é mais elevada no recém-nascido que no jovem, por isso não há necessidade de ajuste posológico para alguns fármacos (antibióticos aminoglicosídeos) para evitar o acúmulo de fármaco.
 - D) A eliminação renal é mais reduzida no idoso que no jovem adulto, por isso se faz necessário o ajuste posológico em todos os casos.
5. Em caso de um paciente não apresentar resposta terapêutica, qual é a hipótese abaixo que não pode ser admitida?
 - A) Diagnóstico correto
 - B) Ausência de adesão (ou concordância)
 - C) Escolha inadequada de dose
 - D) Escolha inadequada dos intervalos de administração

ESTADO PATOLÓGICO

Depuração renal. A insuficiência renal traz várias consequências nocivas, particularmente pelo acúmulo de fármacos e outras substâncias que dependem dos rins para sua excreção. ❀ A dose de vários fármacos deve ser ajustada ou intervalo de dosagem aumentada para evitar o acúmulo no organismo. ❀

Um exemplo bastante significativo é a digoxina, cujas constantes de eliminação são 0,017 e 0,007 h⁻¹ respectivamente, em pacientes normais e anúricos. Na deterioração da função renal, a via renal é substituída por via extrarrenal, como as fezes. Eventualmente pode suceder que a função eliminatória renal e hepática esteja prejudicada. Para pacientes anúricos relata-se para a digoxina um t_{1/2} de 4,4 dias, tendo-se relatado valores de até oito dias para pacientes portadores de uremia e necrose centrolobular hepática. Para outros fármacos, após a administração normal, a dose de manutenção deve ser substancialmente ou medianamente reduzida. Entretanto, quando outras vias representam papel importante na excreção, a redução da dose não é necessária, como é o caso da digitoxina.

Depuração hepática. A eliminação de fármacos está também prejudicada na obstrução portal e especialmente na insuficiência parenquimatosa, a qual pode ou não estar associada à insuficiência excretora. Insuficiência hepatocelular no homem (insuficiência das células hepáticas) pode ocorrer em várias formas de doenças hepáticas, sendo comum na cirrose portal e na hepatite aguda por vírus. Em ambas as condições, a metabolização e a excreção biliar estão alteradas. Outras patologias podem influenciar a depuração hepática.

❀ *Em cardiopatia (insuficiência cardíaca) pode ocorrer limitação do fluxo sanguíneo (insuficiência circulatória secundária) para o fígado, podendo assim, afetar a rápida metabolização hepática de alguns fármacos como a imipramina, morfina e propranolol. ❀ Nas doenças pulmonares como a insuficiência respiratória pode ocorrer diminuição na hidrólise da procaína.*

Alteração da união de fármacos às proteínas plasmáticas. O fígado é o principal local de síntese de albumina e de outras proteínas ligantes de fármacos; portanto, diversas patologias hepáticas podem influenciar em grau variável essa síntese e subsequente a união de fármacos às proteínas.

Na cirrose hepática, a união às proteínas do diazepam, lorazepam, clordiazepóxido, propranolol e quinidina está diminuída. A união da fenitoína à albumina é menor em presença de hepatite aguda a vírus, cirrose e insuficiência hepática e distúrbios provocados pelo alcoolismo.

Os distúrbios renais afetam de forma variável a união fármaco-proteína plasmática

De modo geral, na vigência de distúrbios renais os fármacos de natureza ácida têm sua união a proteínas diminuída, enquanto os fármacos básicos apresentam grau de união normal (propranolol, trimetoprima, d-tubocurarina) ou diminuído (diazepam, morfina, triantereno). Na uremia, fármacos como diazepam e fenitoína têm menor grau de interação com as proteínas do plasma.

Nas patologias endócrinas, como nos distúrbios tireoidianos podem ocorrer alterações da interação fármacos-proteínas plasmáticas.

No hipertireoidismo, a fração livre do anticoagulante varfarina (fármaco ácido de eliminação restritiva intensamente ligado à albumina) está aumentada em consequência da baixa concentração de albumina que ocorre em pacientes hipertireoides. Em casos de hipotireoidismo, ocorre aumento da união do propranolol (fármaco de eliminação não restritiva) às proteínas e nos de hipertireoidismo diminuição, o que condiciona flutuações na sua atividade farmacodinâmica desse β- bloqueador.

GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

No uso racional de medicamentos, avaliação de risco/benefício na gestação é única e complexa, pelo fato dos efeitos de fármacos envolverem dois organismos - mãe e feto. A presença de patologias crônicas pré-existentes e a ocorrência de doenças durante a gestação, dentre elas a hipertensão, diabetes, transtornos psiquiátricos (depressão) e epilepsia. Justifica às vezes o uso de Farmacoterapia nessas patologias que pode comprometer a gestação e o desenvolvimento fetal.

Geralmente, são adotados recursos não medicamentosos como ingestão de alimentos frios, acupuntura e psicoterapia. ❀ Em apenas de 10% dos casos são utilizados fármacos antieméticos como piridoxina (vit. B6) de risco A e outros como defnindramina, meclizina, ondasetrona e metoclopramida de risco B, segundo FDA ❀ (ver adiante).

No Brasil, estimativas mostraram que pelo menos, um fármaco é usado durante 90 % das gestações, sendo de 4 medicamentos em média por gestação. Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos de

fármacos sobre gestante e o feto. Por esta razão se faz necessário uma avaliação criteriosa na escolha e utilização de medicamentos pelos clínicos. Os riscos do uso de fármacos durante a gestação, segundo *Food and Drug Administration* (FDA) podem ser classificados em cinco categorias de risco:

- A) **Estudos controlados mostram ausência de risco** – Estudos bem controlados em gestantes que não demonstraram risco ao feto, decorrente da exposição em qualquer trimestre da gestação;
 - B) **Estudos de não há evidências de risco** – Estudos controlados em gestantes não demonstraram aumento de riscos de malformações fetais, apesar de evidências obtidas em estudos animais. Ausência de estudos controlados em gestantes ou em animais que demonstraram algum risco e não foram confirmados em estudos controlados em humanos;
 - C) **O risco não pode ser descartado** - Há evidências de risco fetal em estudos animais ou ausência de estudos, apesar de faltar estudos controlados em humanos. O benefício potencial pode se sobrepor ao risco potencial de efeitos prejudicial ao feto;
 - D) **Evidência positiva de risco** - Estudos em humanos mostram risco ao feto. Entretanto, o benefício potencial pode se sobrepor ao risco. Exemplos de casos de tratamento de doenças graves, sem fármaco seguro ou risco de vida da gestante) e
- X)-Contraindicado na gestação** - Estudos em animais e humanos têm demonstrado anormalidades fetais. O risco do uso desses fármacos durante a gestação supera qualquer possível benefício à gestante.

Quando se prescreve um medicamento para uma gestante é importante considerar as alterações fisiológicas que podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica.

Alterações no trato gastrointestinal, por exemplo, aumento pH gástrico, redução do esvaziamento gástrico, podem modificar a absorção e a biodisponibilidade oral de fármacos. A distribuição pode ser afetada na 20^a semana gestacional, onde ocorre aumento no volume sanguíneo em torno de 50 %. Outra alteração importante diz respeito à quantidade de albumina plasmática circulante. Hormônios, ácidos graxos livres e proteínas em geral têm seus níveis séricos alterados durante a gravidez. A concentração de albumina flutua no primeiro trimestre de gestação e a de ácidos graxos não essenciais se eleva a partir da 2^a metade da gravidez; isso concorre para alterar a união fármaco-proteína. Fármacos como ácido valproico, fenitoína e diazepam que possuem elevada afinidade pela albumina, apresentam menor grau de união com o evoluir da gravidez porque a concentração da proteína também decresce. Vários são capazes de deslocar os pigmentos biliares de sua união à albumina, e sua administração no último trimestre da gravidez, durante a lactação ou em recém-nascidos, deve levar em conta o alto risco envolvido (ver adiante, idade).

Alterações na biotransformação e excreção ocorrem pelo aumento da atividade metabólica hepática e da taxa de filtração glomerular renal, podendo ocasionar diminuição na concentração plasmática do fármaco. Por exemplo, as cefalosporinas apresentam concentrações plasmáticas menores em gestantes, quando comparadas com mulheres não grávidas com mesmo peso corpóreo.

Durante a lactação, o uso de fármacos pode ser prejudicial à lactante e ao desenvolvimento do recém-nascido e da criança.

Os fármacos mais comumente usados pelas lactantes são analgésicos, diuréticos, antimicrobianos, laxativos, antieméticos, antiácidos, ansiolíticos e antidepressivos; outras possibilidades incluem o álcool e barbitúricos. Outros fármacos exercerão efeitos na dependência da dose absorvida pelo lactente.

Ganha importância atual a excreção de pesticidas e antibióticos no leite bovino, os quais levam, respectivamente, a intoxicação e a efeito sensibilizante. Através do leite são excretados antitireoidianos como o propiltiouracil, o qual concorre para manter o lactente com atividade tireoidiana deprimida.

Corticosteroides e anticoncepcionais são excretados em quantidades que podem afetar a criança. Os estrógenos, apesar de excretados, suprimem a lactação e podem determinar crise estrogênica no recém-nascido.

IDADE

A grande maioria dos estudos de avaliação das respostas terapêuticas aos fármacos é realizada em indivíduos adultos jovens ou de meia-idade, sendo que as informações são escassas em indivíduos idosos e recém-nascidos e crianças. O fator etário nos dois extremos da vida é muito importante na clínica geriátrica e pediátrica. Além disso, na prática não existe nenhum princípio fidedigno ou fórmula para converter doses de fármacos utilizados em adultos em doses que sejam eficazes e seguras em idosos, recém-nascidos e crianças.

Recém-nascidos e infantes. Em recém-nascidos, a atividade metabolizadora dos sistemas enzimáticos de microsomas hepáticos está totalmente ausente ou aparece em nível muito reduzido, embora em algumas isoenzimas do sistema CYP (CYP3A4) surgem depois de uma semana.

Em razão disso, a biotransformação de fármacos é incipiente e praticamente não ocorre em recém-nascidos. Exemplo típico é o do cloranfenicol, que, quando administrado em recém-nascidos, provoca a chamada síndrome cinzenta (ver Capítulo 9).

O fator etário concorre de forma marcante para diferenciar a intensidade de interação entre fármacos e proteínas do plasma. De modo geral, tanto a fração livre quanto o volume de distribuição para o fármaco total e não ligado aumentam com a idade. No feto, a albumina é detectada a partir da 4ª semana de gestação e, a partir daí, a albuminemia eleva-se acompanhando a gestação para, em torno da 40ª semana, alcançar níveis equivalentes aos do adulto. Apesar disso, nessa idade as constantes de afinidade da albumina por diversos fármacos são baixas. Isso se observa com relação a sulfas, ácido acetilsalicílico, digoxina, fenilbutazona, fenitoína, fenobarbital, ampicilina, imipramina e outros. O inverso também é verdadeiro: fármacos ácidos são capazes de deslocar a bilirrubina unida à albumina, com o pigmento alcançando níveis tóxicos para o cérebro e determinando o aparecimento de kernicterus. Essa síndrome ocorre em recém-nascidos ou crianças com icterícia grave e está relacionada com a maior permeabilidade da barreira hematoencefálica nessas idades. Ademais, a eliminação renal é reduzida em recém-nascidos. Por esta razão, o ajuste posológico de alguns fármacos (antibiótico aminoglicosídeos) se faz necessário para evitar efeitos adversos e tóxicos resultantes da acumulação desses medicamentos.

Vale destacar as alterações farmacodinâmicas observadas com alguns medicamentos quando administrados em crianças e adultos. Por exemplo, os anti-histamínicos H_1 clássicos são sedativos para os adultos e podem ser excitatórios para os recém-nascidos.

Idosos. O processo de envelhecimento reflete uma progressão de alterações nos processos biológicos que acarretam modificações estruturais e funcionais dos órgãos, as quais podem ser acompanhadas de mudanças graduais nos efeitos dos fármacos.

Assim, a farmacocinética de determinado fármaco pode sofrer alterações em decorrência da diminuição da concentração plasmática de albumina, da água total do organismo e do aumento percentual da massa gorda.

Como se podem prever, esses fatores são de grande importância para distribuição e concentração do fármaco, com consequências para o nível plasmático, para sua meia-vida de eliminação e, em última instância, para a toxicidade do fármaco. Observa-se sensível redução do fluxo sanguíneo hepático e da atividade dos sistemas enzimáticos dos microsossomos hepáticos que biotransformam grande parte dos fármacos lipossolúveis, permitindo maior permanência dos fármacos nos seus sítios de ação.

♣ Pela menor concentração de albumina no plasma do idoso, a fração livre de diazepam e fenitoína é sempre maior no idoso que no jovem. Além disso, no idoso ocorre queda da função renal de cerca de 50% quando comparada ao jovem adulto. ♣

Em todos esses casos, o ajuste na posologia se faz necessário para evitar efeitos adversos e tóxicos dos medicamentos.

Sexo. De importância particular são as interações medicamentosas entre as mulheres.

Devido ao uso de contraceptivos orais que aumentam a atividade glicuroniltransferase. Por isso alteram a depuração de vários fármacos entre outros, acetaminofeno, morfina e temazepam.

Ademais, o uso de produtos dietéticos e fitoterápicos (erva de S. João) é mais frequente entre as mulheres de que nos homens. Esses produtos contêm princípios ativos naturais com propriedade indutora enzimática que são responsáveis por interações medicamentosas.

Considerações finais para o uso racional de medicamentos

Na prática clínica, é importante levar em conta apenas a hipótese do que vai acontecer num paciente em particular e as possibilidades da resposta terapêutica pode não ocorrer num determinado paciente, efeitos adversos não previstos e de muitas respostas não serem relatadas na rotina clínica. Para isso, a prescrição médica deve contemplar os seguintes aspectos: a) diagnóstico (s); b) escolha das alternativas de tratamento medicamentoso; c) relação entre conhecimento sobre os medicamentos, diagnóstico e condições do paciente; d) possibilidade de interações entre os medicamentos; e) hábitos e alimentação que possam interferir na eficácia do medicamento ou no aparecimento de efeitos adversos; f) escolha dos medicamentos a serem prescritos e g) orientação ao paciente e redação da prescrição.

♣ No caso de paciente não apresentar resposta terapêutica, as seguintes hipóteses podem ser admitidas: a) diagnóstico errado; b) escolha inadequada da dose ou dos intervalos de administração e c) ausência de adesão. No tocante à adesão, na sua grafia original significa, “a obediência participativa, ativa, do paciente à prescrição a ele dirigida”. ♣ Alguns autores preferem usar a grafia “concordância”, pois a decisão de ser medicado é prerrogativa exclusiva do paciente.

O fato de o paciente receber uma prescrição médica correta não garante a adesão, devidos aos seguintes obstáculos: a) tratamento longo; b) patologia é pouco sentida/entendida pelo paciente; c) posologia é complicada por várias doses diárias ou vários medicamentos; d) semelhança na aparência de diferentes medicamentos ou de suas embalagens e f) pacientes têm dificuldades em compreender

instruções consideradas perfeitamente claras pelo profissional que as escreveu ou transmitiu oralmente.

Em resumo, todo o conhecimento sobre os fatores modificadores da resposta terapêutica são fundamentais para individualização da terapia aos pacientes.

RESUMO

■ A resposta terapêutica não depende apenas da dose administrada ou prescrita, mas também das variações interindividuais conhecidas como fatores modificadores.

■ Dentre eles, destacam-se o estado patológico, gestação, lactação, idade e sexo.

■ O uso racional de medicamentos está relacionado ao acompanhamento do paciente por equipe altamente qualificada que estabelece um plano terapêutico.

■ O fato paciente receber prescrição correta não garante uma resposta terapêutica, apesar dos cuidados tomados acima mencionados.

■ Para tanto a prescrição médica deve completar diversos aspectos relacionados ao diagnóstico (s), medicamentos e pacientes e sua adesão (concordância) ao tratamento.

BIBLIOGRAFIA

ATKINSON, A.J. Jr. Effects of renal disease on pharmacokinetic. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.43-49.

BERG, M.J. Pharmacological differences between men and women. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.*(Eds.).

Principles of clinical pharmacology. San Diego: Academic Press, 2001, p.265-275.

FAUSTINO, C.G; PASSARELLI, M.C.; JACOB-FILHO, W. Potentially inappropriate medications among elderly Brazilian outpatients. **Sao Paulo Med. J.**, v.131, p.19-26, 2013.

JAIN, S. et al. A systematic review of prescription pattern monitoring studies and their effectiveness in promoting rational use of medicines. **Perspect Clin Res.**, v.6, p.86-90, 2015.

NIELS, A.S.; SPIELBERG, S.P. Principles of therapeutics. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds.).

Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9ª. ed. New York: McGraw Hill, 1996.

PLANETA, C.S. Uso racional de medicamentos na gestação e amamentação. In: AIZENSTEIN, M.L (Ed).

Fundamentos para o uso racional de medicamentos. São Paulo: Clube de Autores, 2015, p.125-154.

Capítulo 12

Farmacogenética e Farmacogenômica

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A existência de variações interindividuais na resposta aos fármacos constituiu, durante muito tempo, um fato frequentemente considerado como um acidente, idiossincrasia rara. No entanto, a observação mais sistemática dessas variações, trouxe evidências de que elas poderiam ocorrer muito mais frequentemente em determinadas famílias ou grupos populacionais. Essas observações, aliadas aos fatos conhecidos de que os efeitos farmacológicos de muitos fármacos no organismo dependem da ação em enzimas, as quais são codificadas por genes, e às evidências que sugeriam a existência de considerável polimorfismo enzimático nas populações humanas, fortaleceram a hipótese segundo a qual as variações na resposta aos fármacos teriam, muitas vezes, um importante componente genético.

Histórico *O acúmulo gradual de pesquisas realizadas nesse sentido levou à definição de uma nova área de estudo para a qual Vogel, em 1959, propôs a denominação de **Farmacogenética**. A Farmacogenética, uma área de pesquisa interdisciplinar da Genética, Farmacologia e Bioquímica tem como objetivo investigar as bases genéticas na resposta aos fármacos (dando ênfase especial aos efeitos adversos).*

Na década de 1980, as bases moleculares das diferenças individuais na resposta aos fármacos começaram a ser elucidadas. Desde então, a ênfase dos estudos farmacogenéticos foram a identificação de polimorfismos em um único gene principal ou número pequeno de gene.

Apesar da contribuição de genes individuais serem importante na determinação da ação de um fármaco, muitas das respostas aos fármacos é provavelmente determinado por perfis muito mais complexos que são o resultado de uma combinação de múltiplos fatores genéticos e também de fatores não genéticos ou ambientais. Interações poligênicas e ambientais que influenciam na resposta aos fármacos são mais difíceis de serem detectadas e quantificadas do que efeitos monogênicos. Contudo, com os recentes avanços em pesquisa molecular e com os dados gerados pelo Projeto Genoma Humanos, análises mais globais das variações genéticas que influenciam na resposta aos fármacos têm se tornado possível.

*O termo **Farmacogenômica** foi introduzido mais recentemente e se aplica justamente a esse espectro mais amplo da farmacogenética, que tem o objetivo de analisar o genoma e seus produtos e como eles se relacionam com a resposta a fármacos.*

♣ Atualmente as pesquisas em Farmacogenética e a Farmacogenômica têm sido conduzidas em duas direções principais: a) a identificação de genes que afetam a resposta dos pacientes aos medicamentos existentes no mercado; b) a identificação de genes envolvidos na fisiopatologia de doenças e que podem ser alvos para novos fármacos. ♣

A Farmacogenética e a Farmacogenômica visam contribuir para a individualização da terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento correto e na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de fármacos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as direções principais da Farmacogenética e Farmacogenômica?
2. O que são mutações genômica, cromossômicas e gênicas? O que se entende por polimorfismo genético e farmacogenético?
3. Qual é alteração a expressão ou função da P-gp na absorção da digoxina?

4. Quais são isoenzimas polifórmicas da CYP450 e os fatores causadores de variabilidade?
5. Qual é polimorfismo que influencia resposta dos pacientes asmáticos aos fármacos?

VARIAÇÃO GENÉTICA, MUTAÇÃO E POLIFORMISMOS FARMACOGENÉTICOS.

A variabilidade fenotípica entre os seres humanos é amplamente determinada por variações genéticas. Incluídos no espectro das variações fenotípicas geneticamente determinadas estão os estados de doença e a resposta aos fármacos.

♣ *Toda a variação genética se origina de um processo conhecido como **mutação**, definido como qualquer alteração na sequência de nucleotídeos ou rearranjo do DNA no genoma. Em termos genéricos, as mutações podem ser classificadas em três categorias: **mutações genômicas** (que alteram o número total de cromossomos na célula), **mutações cromossômicas** (que alteram o número ou a estrutura de cromossomos individuais) e **mutações gênicas** (que alteram genes individuais).* ♣

Nesse capítulo focalizaremos as mutações gênicas, principalmente aquelas que ocorrem na região codificadora ou em sequências regulatórias de genes envolvidos na resposta aos medicamentos. As mutações gênicas incluem duplicações, inserções, deleções ou substituições de nucleotídeos. Dentre essas últimas, as mais frequentes são as substituições de uma única base (SNPs, single nucleotide polymorphisms).

Os dados gerados pelo Projeto Genoma Humano fornecem uma estimativa de 1 SNP a cada 300-500 pares de bases do genoma. Somente uma fração dessa variação genética tem alguma influência sobre a suscetibilidade a doenças e a resposta aos fármacos

As diferentes sequências de um gene ou de um determinado trecho de DNA são ditas alelos.

♣ Defini-se **polimorfismo genético** como a ocorrência de pelo menos dois alelos em um locus, os quais aparecem com frequências superiores a 1% na população. ♣ Alelos com frequências inferiores a 1% são denominados variantes raras.

♣ *Denomina-se de **polimorfismos farmacogenéticos** aqueles que ocorrem nos genes que codificam proteínas que atuam na absorção, distribuição, biotransformação e eliminação de fármacos (farmacocinética), e nos que codificam proteínas alvo dos fármacos (isto é, nos genes que influenciam a farmacodinâmica dos fármacos).* ♣

Os exemplos mais bem explorados de polimorfismos farmacogenéticos são em genes que codificam enzimas que metabolizam fármacos. Menos extensivamente estudados são os papéis dos polimorfismos em genes que codificam transportadores e alvos dos fármacos (Quadro 12-1). Somente uma fração da variação genética tem alguma influência sobre a suscetibilidade a doenças (modificadores) e a resposta aos fármacos.

Os inúmeros polimorfismos são abordados primeiramente através de construção de mapa genômico de SNPs (genome-wide scan), onde são identificados polimorfismos de genes envolvidos na resposta a fármaco e polimorfismos em desequilíbrio de ligação com esses genes.

Essa abordagem é utilizada pelas indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos. Outra abordagem envolve a seleção e identificação de polimorfismo em genes candidatos, os quais estão envolvidos tanto na resposta de fármacos e como na fisiopatologia da doença em tratamento.

Polimorfismos em genes que influenciam a resposta aos fármacos

Muitas proteínas, em particular enzimas e transportadores estão envolvidas na absorção, distribuição e eliminação de um fármaco. Atualmente, sabe-se que diversos fármacos são substratos de transportadores ativos, os quais são proteínas de membrana que mantêm a homeostase celular por transportar compostos endógenos. Devido à sua localização em células epiteliais do intestino, fígado e rim, esses transportadores são importante para a absorção, biodisponibilidade, distribuição e eliminação de muitos fármacos. Polimorfismos genéticos que alteram a expressão desses transportadores ou mudam suas afinidades pelos substratos podem alterar a absorção, distribuição e eliminação dos fármacos e a concentração do fármaco no sítio de ação.

ABSORÇÃO. A glicoproteína P (ou P-gp), produto do gene MDR1 (multidrug resistance gene) é a mais pesquisada dentre os transportadores da família ABC (ATP-binding cassette) devido ao fato de seus substratos incluírem muitos fármacos importantes (como digoxina, ciclosporina A, terfenadina, vários agentes retrovirais, e outros) (Quadro 12-1).

Atualmente mais de 50 variantes alélicas (principalmente do tipo SNP) foram identificadas no gene MDR1. Entre elas, 3435C>T no éxon 26 (a qual não altera aminoácido na proteína) e 2677G>T no éxon 21 (a qual altera aminoácido na proteína: Ala893Ser) são de particular interesse por alterarem a expressão ou função da P-gp. Indivíduos homocigotos 3435TT apresentam expressão reduzida da proteína P-gp.

Essa expressão reduzida no intestino pode levar à diminuição da quantidade de fármaco eliminada nas fezes e, conseqüentemente, maior é a quantidade disponível para absorção oral (biodisponibilidade).

De fato, estudos relatam que indivíduos homocigotos 3435TT apresentaram concentrações plasmáticas maiores de digoxina (usada no controle de taquicardias supraventriculares e no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva) quando comparados com indivíduos homocigotos 3435CC.

DISTRIBUIÇÃO. Estudos em camundongos deficientes nocautes para o gene MDR1 que codifica P-gp têm demonstrado importante papel desse transportador na distribuição de fármacos, em especial na barreira sangue-cérebro.

Por exemplo, o aumento da concentração plasmática de digoxina em camundongos nocautes MDR1 é acompanhado por alteração proporcionalmente maior de sua concentração no cérebro.

BIOTRANSFORMAÇÃO/ELIMINAÇÃO. A maioria dos fármacos possui características lipofílicas que permitem sua passagem através de membranas celulares para o sítio de ação. Essas características lipofílicas, entretanto, dificultam sua eliminação, e por isso esses fármacos são metabolizados para formas mais hidrossolúveis que permitam sua eliminação na urina ou bile (ver Capítulos 8 e 9).

A biotransformação geralmente ocorre em duas etapas. A primeira (biotransformação de fase I) envolve a introdução de pequenos grupos polares na molécula do fármaco que aumenta a sua hidrossolubilidade. A biotransformação de fase II consiste na biossíntese de moléculas polares que são conjugadas com o produto polar da primeira fase.

Enzimas CYP450. As enzimas da superfamília das monooxigenases citocromo P450 (CYP450) representam 70-80% das enzimas que atuam na biotransformação de fase I.

Essas enzimas, envolvidas nas reações de oxidação, são agrupadas de acordo com a homologia nas seqüências de aminoácidos em famílias (homologia > 40%) e subfamílias (homologia 55%).

A variabilidade na atividade das enzimas CYP450 entre os indivíduos pode ser causada por diversos fatores, incluindo fatores fisiológicos, fisiopatológicos, ambientais (como alimentação, tabagismo, comedicação), e genéticos.

♣ *A maioria das enzimas CYP450 é polimórfica e particularmente importante são as isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19, as quais afetam o metabolismo de cerca de 20-30% de todos os produtos farmacêuticos atualmente usados clinicamente e são as mais bem caracterizadas quanto a seus polimorfismos.* ♣

Classicamente quatro fenótipos podem ser identificados com base na atividade catalítica dessas enzimas: metabolizadores lentos, intermediários, extensivos (ou normais) e ultrarrápidos.

Os metabolizadores lentos apresentam dois alelos nulos do gene (isto é, alelos associados à ausência de função proteica), e tem maior risco de apresentarem reações adversas aos fármacos.

Os metabolizadores intermediários são heterocigotos para um alelo nulo e um alelo normal ou que são portadores de dois alelos que codificam enzimas funcionalmente comprometidas.

Os metabolizadores extensivos apresentam dois alelos que codificam enzimas com atividade normal e os ultrarrápidos apresentam múltiplas cópias ativas do gene.

Os alelos dos genes CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 mais frequentes entre Caucasoídes, Africanos e Orientais e os fenótipos associados.

*A isoenzima CYP2D6 participa do metabolismo oxidativo de diversos fármacos, incluindo (agentes antidepressivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, β -bloqueadores e opióides). O gene CYP2D6 é altamente polimórfico e mais de 80 variantes alélicas têm sido descritas; entre as variantes mais importantes estão: CYP2D6 *2 - *5, *9, *10, *17, *41 e x2. A CYP2D6 metaboliza a maioria dos antidepressivos tricíclicos (como p.ex., imipramina) e dados farmacocinéticos têm sugerido que pacientes com fenótipo metabolizador lento necessitam apenas de cerca de 10%-60% da dosagem normalmente administrada desses medicamentos para alcançar as concentrações plasmáticas suficientes para se obter resposta terapêutica desejada, enquanto que os metabolizadores ultrarrápidos necessitam de cerca 140-350% da dosagem normal para alcançar concentrações plasmáticas efetivas. Assim sendo, sem o conhecimento prévio do genótipo ou fenótipo do paciente, certamente metabolizadores lentos serão superdosados e têm altos riscos de sofrer efeitos adversos, enquanto que metabolizadores ultrarrápidos serão subdosados e não se beneficiarão do tratamento. Ainda, alguns agentes terapêuticos necessitam da isoenzima CYP2D6 para ativar um precursor a se tornar o agente terapêutico ativo. Se esta transformação química não estiver funcionando corretamente, como no caso dos metabolizadores lentos e intermediários, o efeito do medicamento, como uma analgesia por codeína ou supressão da arritmia cardíaca por encaínaída, não é mais observado e o fármaco não tem eficácia na dosagem padrão.*

A isoenzima CYP2C9 também está envolvida na metabolização de vários medicamentos. Mais de 50 polimorfismos já foram descritos no gene que codifica essa isoenzima, mais apenas duas variantes funcionais,

CYP2C9 *2 e *3, são mais comuns. Um dos exemplos mais bem explorados é o da associação dos alelos CYP2C9 *2 e *3, os quais codificam enzimas com atividade bastante reduzida, com risco aumentado de hemorragia após tratamento com as doses recomendadas do anticoagulante oral varfarina. Indivíduos homocigotos para os alelos CYP2C9 *2 e *3 apresentam redução da atividade enzimática em cerca de 40% e 90% respectivamente quando comparada aos indivíduos homocigotos para o alelo selvagem. Indivíduos portadores dos alelos mutantes também apresentam metabolismo alterado de outros substratos da CYP2C9, tais como fenitoína (antiepilético), tolbutamida (antidiabético) e losartana (antagonista do receptor da angiotensina II).

Quadro 12-1. Exemplos de polimorfismos genéticos que influenciam a resposta aos fármacos		
Gene	Fármacos	Respostas alteradas
Enzimas metabolizadoras		
CYP2D6	β-bloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, opioides (codeína), debrisoquina, Fenacetina.	Discinesia tardia (antipsicóticos), Ajuste de dose (antidepressivos), Efeitos adversos (opióides), Diminuição da eficácia (codeína)
CYP2C19	Omeprazol, mefenitoína hexobarbital, diazepam, propranolol	Úlcera péptica: melhor resposta de cura ao omeprazol em portadores de deficiência enzimática
CYP2C9	Varfarina, tolbutamida, fenitoína, anti-inflamatórios não-esteroidais	↑ do efeito anticoagulante do varfarina em indivíduos com baixa atividade enzimática
Aldeído desidrogenase (ALDH2)	Etanol	↑ Reação acetaldeídica e rubor em indivíduos com deficiência enzimática
Diidropirimida deidrogenase (DPD)	5-Fluorouracil	Neurotoxicidade
N-acetiltransferase (NAT)	Isoniazida, hidralizina, cafeína, dapsona	Neurotoxicidade
Tiopurina metiltransferase (TPMT)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidade e eficácia para tioguanina, risco de neoplasia secundária
UDP-glicuronosil-transferase (UGT1A1)	Irinotecano, bilirrubina	Toxicidade
COMT	Levodopa	↑ do efeito do fármaco
Transportador		
MDR1 (P-glicoproteína)	Digoxina, ciclosporina, terfenadina, verapamil, inibidores da	↓ biodisponibilidade da digoxina,

	protease HIV	
Gene Alvo		
β_2 -receptor adrenérgico	β_2 -antagonistas (albuterol)	Broncodilatação, indução de dessensibilização a agonistas, taquicardia
5-Lipoxigenase	Antagonistas de leucotrieno	Resposta asmática
Enzima conversora de angiotensina (ECA)	Inibidores da ECA (enalpril)	Efeitos renoprotetores hipotensão, tosse
Estrógenos (receptor α)	Estrógenos (substituição)	Lipoproteína de alta densidade-Colesterol
Estatinas (HMG-Co A redutase)	Pravastatina	Redução da colesteremia
Receptores DA (D_2 , D_3 e D_4)	Antipsicóticos (haloperidol, clozapina)	Resposta antipsicótica (D_2 , D_3 e D_4), efeitos adversos (discinesia tardia)
Serotonina (receptor $5HT_{2A}$)	Antipsicóticos (clozapina)	Resposta antipsicótica a clozapina, discinesia tardia
Serotonina (5-HTT, transportador)	Antidepressivos (fluoxetina, paroxetina)	Resposta antidepressiva,
Modificadores de doenças		
Aducina	Diuréticos	Infarto do miocárdio e derrame
Apolipoproteína E	Estatinas	Hipolipidemia, melhora clínica na doença de Alzheimer
Parkinson	Levodopa	Resposta da doença de Parkinson
Antígeno leucócito humano	Abacavir	Hipersensibilidade

A isoenzima CYP2C19 catalisa o metabolismo de vários grupos importantes de fármacos, incluindo os inibidores de bomba de prótons (como omeprazol, lansoprazol e pantoprazol). Esses medicamentos são usados no tratamento de úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico por inibirem a secreção gástrica ácida e aumentarem o pH intragástrico. Ainda, quando combinados com antibióticos, são administrados para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Diversos polimorfismos já foram descritos no gene CYP2C19, sendo que alguns são alelos nulos (CYP2C19 *2 -*8). Entre eles, CYP2C19 *2 é a principal variante responsável pelo fenótipo metabolizador lento, com frequências de aproximadamente 13% nos Caucasoídes, 19% nos Africanos e 28% nos Orientais (ver bibliografia).

Indivíduos deficientes para CYP2C19 (metabolizadores lentos) apresentam supressão ácida mais eficaz e prolongada quando tratados com doses convencionais de inibidores de bomba de prótons. Ainda, o fenótipo metabolizador lento foi associado a uma erradicação mais eficiente do *Helicobacter pylori* com tratamento em curto prazo com omeprazol. Entretanto, este mesmo grupo está mais suscetível a apresentar deficiência de vitamina B₁₂ (e ter como resultado anormalidades hematopoiéticas e neuropsiquiátricas) se o tratamento for realizado por longos períodos (superior a 1 ano). Isso ocorre porque, em circunstâncias normais, a vitamina B₁₂ presente nos alimentos é liberada na presença de acidez gástrica, e como os metabolizadores lentos exibem maior supressão ácida, podem também apresentar menor absorção da vitamina B₁₂. Outros exemplos de polimorfismos de enzimas metabolizadoras consultar as referências do capítulo.

GENES ALVOS DE FÁRMACOS. Um número crescente de polimorfismo que influenciam a resposta dos pacientes aos fármacos tem sido investigado em genes que codificam proteínas alvos de fármacos (receptores, transportadores e enzimas) e de outras proteínas intracelulares envolvidas na resposta do segundo mensageiro (proteínas de transdução do sinal) e nos sítios de ação intranuclear de hormônios e substâncias exógenas. Em razão disso, o conjunto desses genes são denominados de alvos de fármacos ou simplesmente genes alvos.

♣ *Desde a primeira descrição do polimorfismo de gene receptores β_2 -adrenérgicos (ADBR2) que podem ter um papel patogênico no desenvolvimento da asma, um número grande de pesquisadores mostrou uma associação entre essas mutações e a resposta de pacientes asmáticos ao tratamento farmacológico. Em humanos, numerosas mutações foram identificadas no gene receptor β_2 -adrenérgico do cromossomo 5q31. Dentre eles, estão os polimorfismos no gene ADRB2, o qual codifica o receptor β_2 -adrenérgico uma proteína de membrana celular que interage com catecolaminas endógenas e vários fármacos (incluindo agonistas utilizados em diferentes situações clínicas, como broncodilatadores). ♣ Dois polimorfismos são mais frequentes, e resultam na troca de aminoácidos na região extracelular aminoterminal da proteína: Arg16Gly e Gln27Glu (frequências alélicas em caucasoídes 0.4-0.65). Alguns estudos mostraram que indivíduos homocigotos para Arg16 quando tratados com fármacos agonistas do receptor adrenérgico β_2 , como o albuterol, apresentam dessensibilização (isto é, redução da resposta em presença do agonista), com diminuição da vasodilatação; por outro lado, pacientes homocigotos para Glu27 apresentam vasodilatação máxima em resposta ao fármaco.*

Outros exemplos de polimorfismos em alvos de fármacos e relacionados ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neuropsiquiátricas e neoplásicas estão descritos sucintamente no Quadro 12-1.

PERSPECTIVAS

Investigação farmacogenômica

A Farmacogenômica utiliza-se das informações geradas pelo Projeto Genoma Humano e das novas metodologias de análise genômica para estudar a resposta aos fármacos.

Desenvolvimentos de novos fármacos. Uma das abordagens utilizadas é o estudo da expressão diferencial de genes para a identificação de alvos plausíveis para o desenvolvimento de novas classes de fármacos. Por exemplo, muitos tipos de cânceres podem parecer idênticos, mas responder diferentemente a um mesmo medicamento (como um agente quimioterápico, por exemplo), levando as diferentes consequências para os pacientes. Utilizando metodologias genômicas de análise global da expressão gênica (como *microarrays* de expressão), os pesquisadores têm comparado os perfis de expressão de tumores fenotipicamente parecidos. Tem sido observado com certa frequência, que muitos desses tumores expressam genes diferentes. Esses genes diferencialmente expressos, além de poderem ser usados para classificar esses tipos de cânceres e fornecer informações para um prognóstico mais preciso, podem servir como alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas classes de fármacos que terão novos mecanismos de ação e, possivelmente, menos efeitos adversos e maior segurança.

Aplicação clínica. Outra abordagem promissora, ainda muito pouco utilizada na prática clínica, é o estudo de como marcadores polimórficos espalhados pelo genoma (em especial SNPs) que podem ser usados para construir perfis genéticos associados a tipos de resposta ao tratamento farmacológico. Ou seja, ao se tratar pacientes com um determinado fármaco em estudos bem conduzidos, as respostas clínicas favoráveis ou desfavoráveis são descritas de maneira estruturada e relacionada aos genótipos dos pacientes para a identificação de genótipos que respondam de maneira específica ao tratamento. Isto facilitará muito a escolha de fármacos para determinado paciente e certamente revolucionará a prática médica.

Em conclusão, Farmacogenética e Farmacogenômica têm o potencial de descobrir novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas classes de fármacos e de individualizar o tratamento farmacológico. Sem dúvida, tais avanços repercutirão imensamente na prática e no ensino de ciências biomédicas, farmacêuticas e médicas, mas existem ainda grandes obstáculos a serem superados tanto metodológicos, como éticos, econômicos e legais.

RESUMO

■ Atualmente, Farmacogenética e Farmacogenômica se ocupam das variações genéticas que influenciam na resposta aos fármacos e os estados de doença, destacando a mutação e o polimorfismo farmacogenético.

■ Os parâmetros farmacocinéticos (absorção e destino) podem ser influenciados pelos polimorfismos genéticos que alteram a expressão de enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos.

■ Mais recentemente, são investigados os genes alvos de fármacos que influenciam as respostas dos pacientes aos tratamentos medicamentosos.

■ Os avanços da pesquisa na farmacogenômica visam o desenvolvimento de novos fármacos e a individualização do tratamento farmacológico.

BIBLIOGRAFIA

BEIGUELMAN, B. **Genética médica**. São Paulo: EDART-EDUSP, 1977.

DALY, A.K. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. **Biochem. J.**, v.429, p.435-449, 2010.

DEVERKA, P.A.; VERNON, J.; MCLEOD, H.L. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**; v.50, p.423-437, 2010.

HUTZ, M.H.; FEIGENBAUM, M. Farmacogenômica. In: MIR, L. (Ed.) **Genômica**. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 663-676.

MANCINELLI, L.; CRONIN, M.; SADEE, W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. **AAPS Pharm. Sci.**, v.356, p.1667-1671, 2000.

RELLING, M.V.; GIACOMINI, K.M. Pharmacocogenetic. In: BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.93-115.

STEIMER, W.; POTTER, J.M. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. **Clin. Chim. Acta**, v.315, p.137-155, 2002.

WEINSHILBOUM, R. Inheritance and drug response. **N. Engl. J. Med.**, v.348, p.529-537, 2003.

WHO Pharmacogenetics. **Tech. Rep.** (524), 1973.

Capítulo 13

Cronofarmacologia e Cronoterapêutica

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os seres vivos, desde seu surgimento e durante o processo de evolução, estiveram submetidos a fenômenos ambientais periódicos e recorrentes, representados pelos ciclos geofísicos: as estações do ano, os ciclos lunares, as marés e o ciclo dia e noite.

Histórico. *Em 1814, Virey sugeriu que quer os efeitos terapêuticos, quer os indesejáveis de um determinado fármaco, podem variar de acordo com o seu período de administração, ou seja, hora, dia ou mês.*

Estudos cronobiológicos posteriores mostraram que, dependendo da hora do dia, o mesmo organismo pode apresentar parâmetros fisiológicos, bioquímicos e comportamentais diferentes. Na década de 60, a designação adotada para esses estudos foi de Cronofarmacologia, termo introduzido por Halberg (1971).

Nesse contexto, a cronofarmacologia considera a ritmicidade circadiana (do latim: circa = cerca de; dies = dia) como sendo um fator importante na avaliação dos efeitos dos fármacos. Ademais, vários congressos internacionais realizados sobre a elucidação dos mecanismos cronofarmacológicos e a aplicação de princípios cronobiológicos no tratamento de diversas patologias constituem boa prova do progresso nesse campo, em especial da Cronoterapêutica.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que são ritmos biológicos? E como podem ser classificados quanto a frequência? Explique a mudança em alguma variável na presença de ritmo circadiano e circanual (sazonal).
2. Em que horário a administração de carbonato de lítio em pacientes bipolares apresenta redução de nefrotoxicidade?
3. Considerando a reação dolorosa do paciente, qual seria o horário preferível de ir ao Consultório Odontológico?
4. Do ponto de vista cronoterapêutico, qual é o melhor horário de administração de cortisol? Justifique.
5. Em pacientes com maior risco de enfarte do miocárdio no período matutino. Quais são vantagens e desvantagens cronoterapêuticas de usar a administração tradicional de vasodilatadores ou a nova formulação de verapamil?

RITMOS BIOLÓGICOS

♣ *Os fenômenos fisiológicos e comportamentais constituem uma série de eventos que se sucedem no tempo. Alguns se repetem em intervalos de tempo mais ou menos regulares, mantendo, em geral, uma relação de periódicos do meio exterior, constituindo fase constante com eventos os chamados ritmos biológicos.* ♣

Evolução. *Desde os tempos primitivos, quando do surgimento de matéria com características vitais, fatores externos de recorrência periódica parecem ter influenciado, de forma sistemática, os organismos*

primordiais. Supõe-se, assim, que tenham se desenvolvido nesses organismos vários tipos de transformações químicas diretamente determinadas pelos fenômenos periodicamente recorrentes do meio exterior.

O fato de essas transformações químicas terem se desenvolvido numa sequência temporal ordenada, deve ter provocado o aparecimento de cadeias contínuas de transformações químicas que, devidamente catalisadas, adquiriram certa independência em relação aos agentes ambientais inicialmente deflagradores. Esse mesmo fenômeno de catálise deve, ainda, ter efeito com que a velocidade de recorrência das cadeias de transformações químicas protoplasmáticas fosse maior que a dos eventos periódicos do meio exterior.

Essa capacidade antecipativa fez com que ocorresse uma preparação prévia da massa protoplasmática de modo a poder interagir melhor com os eventos do mundo físico-químico, facilitando o processo adaptativo do ser em questão. Esse fenômeno, de nítido valor biológico do ponto de vista ontogenético, pode ter sido filogeneticamente incorporado à medida que indivíduos que o exibiam, apresentava maior probabilidade de sobreviver e reproduzir-se naquele meio ambiente. Esse fato significou a incorporação definitiva da ritmicidade à própria matéria viva. Mais recentemente, foram identificados genes (clock genes) relacionados aos ritmos biológicos.

Em vertebrados, o período dos ritmos circadianos é mantido, de forma bastante regular, em torno de 24 horas e perfeitamente sincronizado ao ciclo de luz e escuro ambiental. Essa importância do ciclo solar de iluminação, considerado como o mais importante agente sincronizador **zeitgeber** (= aquele que impõe o tempo), evidencia, por sua vez, a importância dos processos sensoriais, da visão em particular, na regulação de fenômenos fisiológicos e comportamentais complexos, os quais dependem de diversos sistemas funcionais neurais que, de uma forma ou de outra, compartilham dos sistemas hipotalâmicos hipofisários, popularmente conhecido como “**relógio biológico**”. Neste contexto, a **melatonina**, hormônio produzido pela glândula pineal tem papel relevante em aliviar e corrigir disfunções de ritmos circadianos. Os derivados da melatonina (**remeltona**) estão usados em distúrbios do sono (ver capítulo 24).

Classificação dos ritmos biológicos. Dentre os vários critérios utilizados para se classificar um ritmo biológico, o mais comumente usado é o da frequência. ♣ Consideram-se, assim, os ritmos circadianos que apresentam um período de aproximadamente 24 horas, os ritmos infradianos com períodos maiores do que 24 horas e os ritmos ultradianos com períodos menores que 24 horas. ♣

Os ritmos circadianos constituem característica de quase todos os organismos vivos. Os ritmos biológicos podem ser encontrados em todos os organismos: desde uma alga unicelular até a espécie humana.

De caráter comprovadamente endógeno, expressam-se através da ação coordenada entre as diversas atividades fisiológicas e comportamentais de manutenção do meio interior e o evento ambiental exterior, propiciando, assim, uma adaptação individual e populacional efetiva.

♣ Vários parâmetros fisiológicos e psicológicos humanos apresentam ritmo circadiano. Deve-se ter em mente que as características desses ritmos podem mudar em função de uma composição com ritmos de outras frequências. Por exemplo, algumas das variáveis apresentadas além do ritmo circadiano apresentam, também, um ritmo circanual (sazonal); isto é, neste caso, a acrofase circadiana varia circanualmente. ♣

CRONOFARMACOLOGIA

Toda vez que se estuda as variações temporais dos efeitos de fármacos, torna-se absolutamente necessário avaliá-las ao longo do tempo e não num único instante ou baseados numa única medida. Impõe-se assim o chamado estudo cronofarmacológico.

Atualmente, a cronofarmacologia compreende estudos de:

- A) Efeitos de fármacos como função do ritmo biológico;
- B) Efeitos de fármacos sobre os parâmetros da bioperiodicidade endógena (período, amplitude, acrofase etc.);
- C) Perfis rítmicos na administração programada de fármaco com finalidade de otimizar sua eficácia clínica.

Para melhor compreensão das alterações dos efeitos de fármacos como função do ritmo biológico são aconselháveis três conceitos complementares:

- A) Cronofarmacocinética de um fármaco,
- B) Cronestesia dos biosistemas alvos para ação do fármaco e
- C) Cronergismo ou seus efeitos totais integrados.

Cronofarmacocinética

A cronofarmacocinética refere-se às alterações rítmicas na biodisponibilidade, no metabolismo e/ou na excreção de um dado fármaco.

São demonstráveis ritmos circadianos em parâmetros farmacocinéticos como, p. ex., no pico de concentração plasmática ($C_{máx}$), tempo do pico, meia-vida, velocidade de desaparecimento etc. (Quadro 13-1).

Considerando a curva de concentração plasmática de um determinado fármaco, pode-se inferir que ela resulta da interação de vários fatores farmacocinéticos.

Quadro 13-1. Cronofarmacocinética de alguns fármacos obtidos em voluntários sincronizados com atividade diurna e repouso noturno (Adaptado de Reinberg e Smolensky, 1982).

<i>Fármacos em dose oral/24 horas</i>	<i>Horário de administração (horas)</i>	<i>Parâmetros</i>	<i>Alterações circadianas em parâmetros farmacocinéticos</i>
ido acetilsalicílico (1,5 g)	6 h 10 h 18 h 22 h	Concentração plasmática	$C_{máx.}$, após administração a 6 h
Etanol (0,67 g/kg)	7 h 23 h	Concentração plasmática	$C_{máx.}$, após ingestão a 7 h Velocidade de desaparecimento após ingestão a 7 h
Corticosteroide (hidrocortisona)	8 h 16 h	Meia-vida plasmática	Meia-vida mais curta p/16 h
Ampicilina (500 mg)	6 vezes/dia	Concentração plasmática	$C_{máx.}$, p/ 11 h

Tomando-se como exemplo a curva da concentração plasmática da indometacina, verifica-se que os parâmetros obtidos a partir da curva de concentração apresentam variações circadianas (Fig. 13-1).

Mecanismos cronofarmacocinéticos. Todas as vias afetadas pela administração de um fármaco podem exibir ritmicidade circadiana. Isso significa para um dado fármaco, dependendo do ritmo biológico, que um dado canal metabólico pode estar aberto, fechado e/ou a capacidade metabólica pode alterar de canal para canal.

Os principais mecanismos envolvidos nas alterações farmacocinéticas foram estudados em animais de experimentação, e existem alguns dados em humanos.

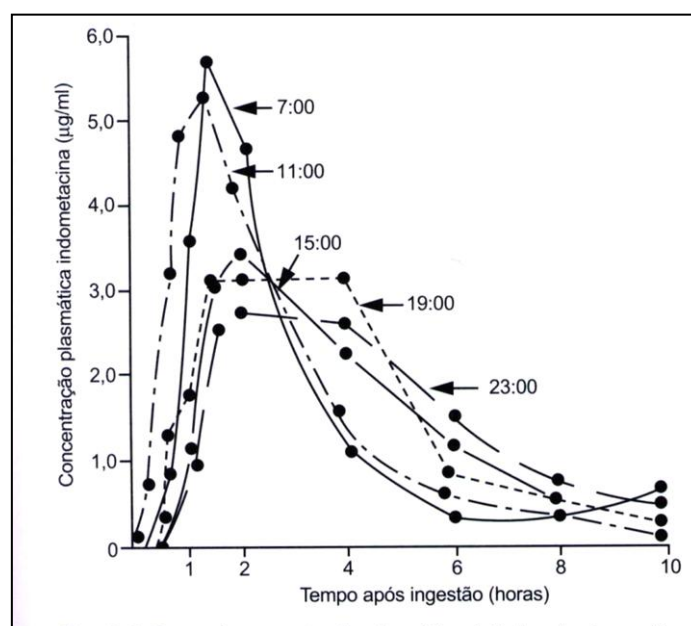


Fig. 13-1. Curvas de concentração plasmática de indometacina em 9 voluntários sincronizados com atividade de 7: a 24 h que receberam simples dose oral (100 mg) de indometacina, nos intervalos fixados de 7, 11, 15, 19 e 23 h. (Adaptado de Reinberg; Smolensky, 1982.).

Propriedades físico-químicas dos fármacos

Diversos exemplos demonstram diferenças cronofarmacocinéticas entre fármacos, que dependem em parte de suas propriedades físico-químicas.

Fármacos pouco solúveis, como furosemida, indometacina e fenilbutazona, apresentam significativa variação circadiana na absorção, enquanto que os fármacos hidrossolúveis, como antipirina, paracetamol e hidroclortiazida, não exibiram variação circadiana na absorção. A taxa de eliminação da hidroclortiazida por secreção tubular é rítmica circadiana e a depuração do paracetamol e antipirina apresenta variações temporais.

Proteínas plasmáticas. Os fármacos normalmente são distribuídos pelo organismo através de ligações às proteínas plasmáticas, as quais podem exibir ritmicidade circadiana.

Em geral, nos indivíduos jovens, ocorre um ritmo circadiano nos níveis de proteínas plasmáticas, com pico entre 4 h a 16 h. Nos indivíduos idosos, o pico é ligeiramente diferente, ocorrendo entre 8 h e 16 h. Em razão deste perfil temporal, uma rápida alteração, cerca de 20%, pode ser encontrada nos níveis de proteínas plasmáticas de pessoas idosas entre horas correspondentes ao sono-médio e despertar.

Vias metabólicas hepáticas. Várias enzimas metabolizadoras de fármacos exibem um ritmo circadiano na sua atividade enzimática. Alguns desses ritmos parecem ser dependentes da atividade adrenal, pois são alterados por adrenalectomia e depois são restaurados por administração de corticosteroides.

Em ratos, a longa duração do tempo de indução de sono coincide com o tempo de baixa atividade de enzimas metabolizadoras hepáticas. Portanto, atividade dos sistemas enzimáticos hepáticos exibe ritmo circadiano com pico de atividade no período de escuro, enquanto que atividade mínima dos animais foi observada no período de claro.

Excreção renal. A excreção renal de alguns fármacos é afetada pelo pH urinário.

Os exemplos são da sulfonamida, ácido acetilsalicílico e salicilatos, cujos ritmos circadianos farmacocinéticos podem ser relacionados com o ritmo circadiano do pH da urina.

Os rins podem ser o principal oscilador quando a excreção do fármaco é dependente do pH urinário.

Outros fármacos, como o agente antineoplásico cis-diaminodicloroplatina, apresentam ritmos circadianos na sua excreção urinária, nefrotoxicidade e na eficácia antineoplásica. A curva de concentração urinária desse fármaco apresenta maior tamanho de pico e maior área sob curva após administração às 6:00 h (Quadro 13-1). Cronofarmacologicamente, a cis-diaminodicloroplatina foi mais bem tolerada quando administrada às 18:00 h, exatamente quando a concentração urinária do fármaco apresenta pico mais baixo e menor área sob a curva.

A monitorização do ritmo de administração de carbonato de lítio em pacientes bipolares é exemplo da possibilidade de redução da nefrotoxicidade do fármaco (determinada pela depuração de creatinina e ureia) e da ampla variação circadiana da excreção urinária de lítio. ♣ Em comparação com administrada às 8 h, o esquema posológico de 1/3 da dose diária à noite e 2/3 às 8 h forneceu o melhor resultado. Em outros esquemas posológicos, a saber, doses iguais administradas às 8 h e às 20 h ou 2/3 da dose diária (Quadro 13-1). ♣

Cronofarmacocinética clínica

A interpretação da concentração plasmática e do fármaco é valiosa, somente quando o clínico dispõe de informações complementares, como, p. ex., esquema de sincronização dos pacientes, ritmicidade posológica, ritmicidade da coleta de sangue relativa ao último tempo de administração e do fármaco e outras informações tradicionais, como dose, via, sexo, idade e peso.

Com relação ao sexo, por ex., na administração matinal de lorazepam (dose oral; 7 h), as mulheres exibiram maior velocidade de absorção e meia-vida que os homens.

Nas mulheres, é importante considerar a influência do ciclo menstrual sobre a farmacocinética. Durante a ovulação, a absorção de etanol e salicilatos estão diminuídas, enquanto que na fase lútea, por ex., ocorre redução da depuração de cafeína e teofilina.

Outro período importante na vida das mulheres é a menopausa, onde ocorre redução dos níveis de estrógenos e progesterona. Durante a menopausa, a eliminação de alfentanil, substrato da CYP3 A4 é reduzido em mulheres idosas, mas não está alterada em homens da mesma idade.

Cronestesia

É definida como alterações na sensibilidade de um biosistema, incluindo tanto fenômenos de membranas como processos metabólicos relacionados.

Um biosistema pode ser completamente irresponsível a um dado fármaco em certos tempos, enquanto que, para outros tempos, para mesma dose, pode ser altamente efetivo. A cronestesia pode ser quantificada em termos de alterações bioperiódicas do número de receptores de um dado biosistema para um dado fármaco.

A cronestesia pode ser empregada em humanos, quando, p. ex., um fármaco é administrado mais ou menos diretamente ao nível do sistema alvo, como no caso de substâncias inalantes na forma de aerossol para reatividade brônquica, injeção de alérgenos intradérmica para reatividade cutânea local e na administração de anestésicos locais na alteração da sensibilidade nervosa local.

♣ Neste último caso, ocorre variação circadiana na duração da anestesia local e do limiar para sensação dolorosa. Esses dados podem sugerir que é preferível ir ao dentista após o almoço do que pela manhã. ♣

Cronergismo

Diante das definições expostas anteriormente, parece lógico supor que os efeitos de um fármaco resultam tanto da cronestesia dos biosistemas alvos quanto da cronofarmacocinética do fármaco a cada instante.

O cronergismo é definido como alterações no (s) efeito (s) de um agente químico (ou físico). Compreende tanto um efeito desejável (cronoeficácia) quanto indesejável (cronotoxicidade).

Considerando o cronergismo do etanol no homem, enfatiza-se inicialmente a demonstração das alterações circadianas nos efeitos do fármaco. Desse modo o máximo da embriaguez, autoavaliada por voluntários sincronizados coincide com a ingestão de etanol às 23 h.

Em contrapartida, a diminuição máxima da temperatura oral induzida pelo etanol está associada à ingestão às 7:00 h.

Portanto, o cronergismo não coincide necessariamente com a cronofarmacocinética de etanol e de outros fármacos.

CRNOTERAPÊUTICA

Os vários estudos cronofarmacológicos apresentados sugerem a necessidade de uma reavaliação dos conceitos adotados na terapêutica tradicional. Segundo Halberg (1980) a cronoterapêutica tem como objetivo o desenvolvimento de padrões rítmicos para a administração de medicamentos de forma a melhorar a eficácia clínica (cronoeficácia) ou reduzir os efeitos indesejáveis (cronotoxicidade). É fundamental acrescentar a esse conceito aplicação de princípios cronobiológicos no tratamento das doenças (Fig. 13-2).

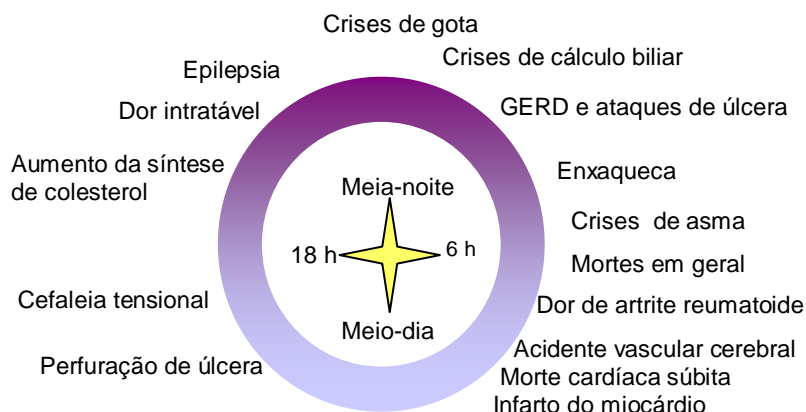


Fig. 13-2. Horários de maior ocorrência de algumas patologias. (Adaptado de Smolensky; Haus, 2001).

Atualmente, a utilização da cronoterapêutica nos tratamentos prolongados com corticosteroides,

na quimioterapia das neoplasias e no tratamento de doenças cardiovasculares tem proporcionado uma redução de efeitos adversos associada a um aumento da eficácia desses medicamentos.

Na administração crônica de corticosteroides, a diminuição dos glicocorticoides endógenos é decorrente da inibição de secreção de ACTH induzida pelo corticosteroide exógeno. Quando o tratamento é interrompido, o paciente pode apresentar um quadro de insuficiência adrenal aguda.

♣ *O cortisol apresenta um ritmo de secreção marcante nas 24 horas do dia e o tratamento do ponto de vista cronoterapêutico consiste na administração em horários fixos de forma a não inibir a secreção endógena. (Fig. 13-3).* ♣

Recomenda-se na prescrição de corticosteroides a avaliação da ritmicidade da atividade adrenal de cada paciente em tratamento

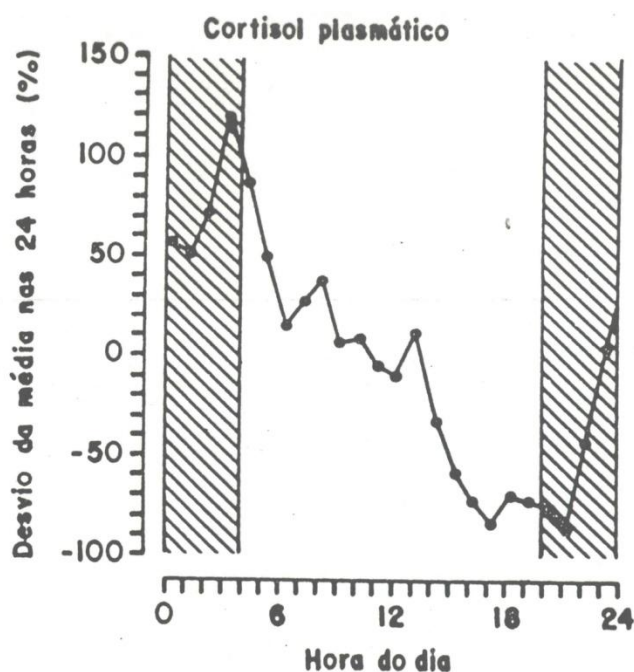


Fig. 13-3. Ritmo circadiano de secreção de cortisol plasmático nas 24 horas do dia. A cronoterapêutica recomenda a administração do cortisol exógeno no início da manhã, quando coincide com a acrofase do ritmo de cortisol plasmático (ver texto).

No tratamento de tumores com agentes quimioterápicos muitos estudos vêm sendo realizados com a finalidade de melhorar a eficácia e reduzir a toxicidade destes agentes antineoplásicos. Mais uma vez, a abordagem cronoterapêutica tem contribuído para alcançar esses objetivos. Por exemplo, a redução da cronotoxicidade de pacientes tratados com cisplatina (ver cronofarmacocinética).

A ritmicidade circadiana na proliferação celular pode ser explorada de duas formas na cronoterapia das neoplasias: a) previsão dos momentos de máxima e mínima sensibilidade dos tumores; b) proteção dos tecidos sadios aos efeitos deletérios da radio ou quimioterapia.

Sabe-se que a maior incidência de enfarte do miocárdio ocorre no período matutino compreendido entre 6:h e 10 h. Esse período coincide com o início do aumento da pressão arterial e da coagulação sanguínea, considerados como fatores de risco. A terapia tradicional recomenda aos pacientes a administração de vasodilatadores na noite anterior por volta das 23 h. Pela depuração sofrida pelo fármaco durante o período do sono, o paciente fica desprovido da ação vasodilatadora, sendo assim, exposto a maior risco no período de despertar.

♣ *A nova formulação farmacêutica de um antigo antagonista de cálcio (COER-24 verapamil) foi desenvolvida para iniciar a liberação no meio da noite e produzir o seu pico de concentração plasmática durante período de despertar. ♣ Recentemente, outros tipos de formulações para antiasmáticos e anti-histamínicos H₂ foram discutidas por Lemmar (2005).*

Estes avanços representam algumas das aplicações da Cronoterapêutica que possibilitam a escolha do melhor horário para a administração dos medicamentos.

RESUMO

■ O tempo expresso em ritmicidade está incorporado à matéria viva, desde algas até os vertebrados superiores.

■ A variação temporal, em especial a circadiana, nos parâmetros fisiológicos, bioquímicos e psicológicos produzidos por fármacos são estudados pela Cronofarmacologia que compreende: Cronestesia, Cronofarmacocinética e Cronergismo.

■ A Cronoterapêutica visa melhorar a segurança e eficácia de medicamentos, acrescentando aplicação de princípios básicos da Cronobiologia das doenças.

■ Em conjunto, a Cronofarmacologia & Cronoterapêutica possibilitam o melhor de horário para administração de medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

ASCHOFF, J. **Handbook of behavioral neurobiology**, v.4. **Biological rhythms**. New York: Plenum Press, 1981.

DELUCIA, R.; PLANETA, C.S. Cronofarmacologia. **Psicol. Teor. Invest. Prat.**, v.2, p.285-289, 2000.

HALBERG, F.; KATINAS, G.S. Chronobiology glossary. **Int. J. Chronobiol.**, v.1, p. 31-63, 1973.

LEMMER, B. Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease. **Clin. Ter.**, v.157, p.41-52, 2006.

LEVI, F. Chronopharmacology and chronotherapy of cancer. **Pathol. Biol.**, v.44, p. 631-644, 1996.

MOORE-EDE, M.C. Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.14, p.925-935, 1973.

PASCHOS, G.K.; BAGGS, J.E.; HOGENESCH, J.B.; FITZGERALD, G.A. The role of clock genes in pharmacology. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.50, p.187-214, 2010.

OHDO, S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.62, p.859-875, 2010.

REINBERG, A.; SMOLENSKY, M.H. Circadian of drug disposition in man. **Clin. Pharmacokinet.**, v.7, p.401-420, 1982.

SKENE, D.; ARENDT, J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. **Ann. Clin. Biochem.**, v.43, p.344-353, 2006.

Capítulo 14

Interações Medicamentosas

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Muitas vezes o uso de dois ou mais fármacos é necessário para que se obtenha uma resposta clínica desejada. A terapia múltipla de medicamentos é empregada correntemente no tratamento de doenças como a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca e a quimioterapia do câncer. A administração de dois ou mais fármacos pode ocorrer também quando da presença de várias patologias. Entretanto, isso pode também resultar em terapia ineficaz, ou mesmo em reações adversas com diferentes graus de gravidade. Essas últimas observações acarretam ao termo interação medicamentosa uma conotação negativa, apesar de que elas podem ser benéficas aos pacientes.

A interação é definida como a resposta farmacológica ou clínica para uma combinação de fármacos, sendo diferente dos efeitos conhecidos de dois agentes quando administrados isoladamente. Pode ser equacionada como:

$$\begin{array}{ccc} \text{Fármaco A} + \text{Fármaco B} & \rightarrow & \text{Efeito final} \\ (1) & & (1) \quad (\neq 1) \end{array}$$

Sob o ponto de vista pragmático, interessa ao clínico saber se o uso de vários fármacos simultaneamente em um determinado paciente tem *potencial de interação*, ou seja, a possibilidade de um fármaco poder alterar a intensidade do efeito farmacológico de outro fármaco dado concomitantemente. Nesse sentido, o conhecimento dos mecanismos no processo interativo é de suma importância para o preparo do clínico em analisar os novos achados sistematicamente.

Histórico. A primeira catalogação das interações medicamentosas foi registrada no *Index Medicus*, em 1879. Esse período corresponde ao isolamento de alcaloides de plantas medicinais (morfina) e com início do desenvolvimento de medicamentos sintéticos (éter, anestésicos gerais) introduzidos em Terapêutica.

Em nosso meio, as interações medicamentosas ocorrem em grande parte da antiga prática terapêutica do “*tiro de espingarda*”. Ela consista na combinação de diferentes agentes terapêuticos utilizados na tentativa de pelos menos um agente atingir o “alvo terapêutico”. Nos dias atuais é denominada de **polifarmácia** que ainda permanece dado ao grande de número de produtos farmacêuticos registrados ou não pela ANVISA, contendo em suas formulações dois ou mais fármacos.

Epidemiologia. A primeira catalogação das interações medicamentosas foi registrada no *Index Medicus* em 1879. Atualmente, milhares de interações medicamentosas são estudados a cada ano, contribuindo enormemente para a base de conhecimento sobre o uso de fármacos em combinações.

A incidência de interações medicamentosas em relação aos efeitos benéficos e adversos é pouco conhecida. Estima-se que a incidência clínica de interações medicamentosas varie entre 3 a 70% em pacientes tomando mais de

um medicamento. A incidência está aumentada em pacientes geriátricos quando confinados nas enfermarias. Situações similares ocorrem em pacientes com falência múltipla de órgãos ou recebendo polifarmácia. Dados recentes mostram que em pacientes infectados com HIV, a incidência está acima 70% em pacientes tratados com inibidores de proteases. A incidência de sintomas devido as interações é de 0 e 1% em pacientes hospitalizados.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é a diferença entre antagonistas competitivos e não competitivos? Dê exemplos desses antagonistas.
2. Por que o ácido acetilsalicílico (Aspirina) é rapidamente absorvido na presença de tampão alcalino?
3. Qual é a importância da glicoproteína (G-pg) no transporte de fármacos na barreira hematoencefálica? Dê exemplo de uma interação com implicação clínica.
4. Qual é a implicação da interação cimetidina, inibidor seletivo do CYP-450 e varfarina, anticoagulante oral?
5. Explique a influência do pH urinário na excreção do alopurinol e a metadona. Quais são as substâncias e as condições patológicas capazes de alterar o pH urinário?

Classificação. As interações medicamentosas podem ser classificadas, segundo a gravidade em:

- **Leve:** usualmente tem consequência clínicas limitadas e não requer alteração na terapia. Por exemplo, o acetaminofeno pode reduzir os efeitos da furosemida.
- **Moderada:** pode causar deterioração no estado clínico do paciente (depende da dose). Um exemplo é o aumento da toxicidade na terapia combinada de rifampina e isoniazida, resultando em aumento na incidência de hepatite.
- **Grave:** pode causar dano permanente ou morte e requerer alterações na dose, fármaco ou esquema posológico. O clássico exemplo é a ocorrência de arritmia cardíaca quando a terfenadina é combinada com o cetozazol.

Nesta primeira parte são comentados os mecanismos das interações medicamentosas e suas implicações clínicas.

MECANISMOS GERAIS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os mecanismos nem sempre são totalmente conhecidos, o que torna difícil a sua classificação precisa. Além disso, a interação muitas vezes é resultante de mais de um mecanismo.

A associação ou combinação de fármacos pode acarretar aumento ou diminuição do efeito farmacológico, terapêutico ou tóxico de fármacos concorrentes. O termo *antagonismo* refere-se à diminuição do efeito decorrente da interação entre dois ou mais fármacos.

Os fármacos antagonistas podem ser classificados em três categorias:

- **Antagonista farmacológico:** quando o fármaco diminui o efeito do agonista, pelo bloqueio do sítio receptor.
- **Antagonista fisiológico:** fármacos que se ligam a receptores diferentes produzindo efeitos opostos.
- **Antagonista químico:** fármaco que interage quimicamente com outro, diminuindo a sua concentração e consequentemente o efeito.

A combinação entre dois fármacos pode provocar também aumento do efeito desejado ou tóxico. Assim, diz-se que os efeitos são **aditivos** quando o efeito resultante corresponde à soma dos efeitos individuais dos fármacos. O termo **sinergismo** é utilizado quando o efeito resultante da interação é maior do que a soma dos efeitos individuais.

Conforme o mecanismo predominante, as interações podem ser denominadas: **farmacocinéticas** e **farmacodinâmicas**.

As **interações farmacodinâmicas** ocorrem nos receptores ou em estruturas intimamente associadas a eles e se enquadram dentro do conceito de antagonismo farmacológico. Os antagonistas farmacológicos podem ser divididos ainda em **antagonistas competitivos** ou **não competitivos**.

♣ O antagonista competitivo liga-se reversivelmente ao receptor e pode ser deslocado com o aumento da concentração do agonista. ♣ Por outro lado, os antagonistas não competitivos ligam-se irreversivelmente aos receptores e seus efeitos não podem ser revertidos pelo aumento da concentração do agonista. ♣

Neste livro serão comentados exemplos de antagonistas, como é o caso dos bloqueadores de receptores α e β -adrenérgicos, antagonistas muscarínicos e anti-histamínicos H_1 , dentre outros.

As *interações farmacocinéticas* envolvem modificações de parâmetros farmacocinéticos de um fármaco pela presença de outro fármaco. Essas modificações são decorrentes das alterações da absorção, distribuição ou eliminação dos fármacos.

ABSORÇÃO

As interações medicamentosas que afetam absorção de fármaco podem ser dramáticas. Os fármacos são absorvidos a partir do trato gastrointestinal através de processos complexos, os quais são frequentemente modificados por fatores físico-químicos e biológicos.

Esvaziamento gástrico e motilidade gastrointestinal. Um fármaco administrado por via oral deve encontrar condições para ser absorvido ao longo do trato gastrointestinal em velocidade e extensão tais que permitam atingir concentração plasmática efetiva.

O estômago não é o principal sítio de absorção da maioria dos fármacos quanto é o intestino. Fármacos de natureza básica e substâncias que são absorvidas através de transporte ativo são pouco absorvíveis a partir da mucosa gástrica. Por outro lado, compostos caracteristicamente ácidos fracos como barbitúricos, aspirina e moléculas pequenas e neutras como o etanol são absorvidas, embora vagarosamente, no estômago.

A velocidade de esvaziamento gástrico é um fator limitante de grande importância na absorção de fármacos no intestino e consiste num processo no qual podem ocorrer interações medicamentosas.

De modo geral, as alterações na absorção incluem tanto a velocidade quanto a quantidade total absorvida, sendo que a magnitude das variações depende dos fármacos e do indivíduo. Além da velocidade de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal constitui fator de importância primária na absorção de fármacos.

Alteração do pH. As variações do pH exercem influência sobre o grau de ionização e conseqüentemente sobre a absorção e a compartimentalização dos fármacos. Alteração do pH pode alterar também a estabilidade de fármacos do tipo penicilina.

♣ *O ácido acetilsalicílico, p. ex., é mais rapidamente absorvido a partir de solução alcalina tamponada do que de solução não tamponada, isso porque a velocidade de dissolução da aspirina é maior e o esvaziamento gástrico é mais rápido frente à elevação do pH.* ♣

Alteração na circulação local. A circulação local exerce grande influência no efeito de fármacos através de modificação no grau de absorção e de distribuição. Com exceção feita à via intravenosa, as demais estão sujeitas a limitações diversas, tais como formulações farmacêuticas, pH local, fluxo sanguíneo, que determinam alterações na biodisponibilidade que são clinicamente importantes.

Os vasoconstritores como epinefrina, norepinefrina, octapressina, entre outros, quando associados aos anestésicos locais, exercem notável aumento do tempo de duração do efeito anestésico; este fato está relacionado à diminuição da circulação local.

Essa é uma interação altamente promissora porque prolonga o efeito do anestésico local, além de evitar a sua absorção rápida com conseqüente aparecimento de efeitos indesejáveis.

Formação de quelatos. O termo *quelato* se origina do grego “*chelé*” e significa garra, aprisionamento. A denominação é bastante sugestiva para indicar o aprisionamento de um íon metálico por anéis de cadeias carbônicas de moléculas orgânicas, formando, ao final, compostos anelares (quelatos) contendo 5 a 7 membros.

As tetraciclina são agentes quelantes que formam complexos insolúveis com os cátions Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} resultando na diminuição da sua absorção.

DISTRIBUIÇÃO

Diversos mecanismos concorrem para que determinados fármacos localizados num compartimento do organismo se desloquem para outro. Alteração na compartimentalização em nível de partículas subcelulares é bastante frequente no sistema nervoso simpático (SNA).

As variações de pH causadas por alcalose ou acidose na urina (ver adiante) e nos líquidos de distribuição (plasma) são outros tipos de mecanismos envolvidos na alteração da compartimentalização de fármacos.

A natureza e a via de administração e o fluxo sanguíneo hepático são fatores importantes na compartimentalização de fármacos, como é o caso da antipirina e da lidocaína.

Ligação com proteínas. O grau de ionização das proteínas plasmáticas aumenta com a elevação do pH sanguíneo e, nesta situação, elas podem fornecer mais ânions para se associar a cátions.

Situações como acidose e alcalose de diversas origens são, portanto, capazes de modificar substancialmente a intensidade da ação dos fármacos.

As proteínas plasmáticas, especialmente a albumina, são sítios ligantes de vários fármacos, e o grau de

ligação é função de diversos fatores, entre os quais o pH do plasma, a estrutura e concentração do fármaco, a concentração de proteína no plasma e a afinidade do fármaco pelos sítios de ligação da proteína.

Especialmente, os fármacos de natureza ácida se ligam reversivelmente às proteínas plasmáticas e, portanto, podem sofrer competição por outros. A consequência imediata do processo de competição é o aumento da fração livre do fármaco, especialmente aqueles que se ligam a uma porcentagem de 80% às proteínas plasmáticas (Quadro 15-1).

Quadro 15-1. Deslocamento de fármacos de seus sítios de ligação proteica	
Fármaco deslocador	Fármaco deslocado
Ácido acetilsalicílico	Ácido úrico Naproxeno Penicilinas Varfarina
Clofibrato	Fenitoína Tolbutamida Cumarínicos
Furosemida	Clofibrato Hormônios tireoidianos
Fenilbutazona	Anticoagulantes orais Antidepressivos tricíclicos Antidiabéticos
Tetraciclina	Metotrexato
Varfarina	Barbitúricos

Interferência no transporte. Podem-se citar como exemplos de interferência no transporte de fármacos:

- *Alopurinol x ferro: o alopurinol interfere com a mobilização do ferro e, nesta situação, deve-se evitar a administração de ferro durante o tratamento com o mesmo.*
- *Ácido acetilsalicílico x penicilina: a aspirina bloqueia o transporte da penicilina do líquido cerebrospinal para o sangue.*
- *Probenecida x penicilina G: a probenecida inibe o transporte da penicilina G e metabólitos ácidos da serotonina (HIAA) do espaço subaracnoideo para o plasma.*

Recentemente, tornou-se evidente que alguns fármacos podem ser substratos para vários tipos de sistemas de transporte que se encontram em muitas células.

♣ *Um exemplo é a P-glicoproteína (Pgp) integrante do sistema de transporte de ânions orgânicos. A Pgp está presente em células da barreira hematoencefálica e tem a função de eliminar fármacos do SNC, alterando assim a distribuição.* ♣

BIOTRANSFORMAÇÃO

Muitos fármacos sofrem biotransformação, via Fase I ou Fase II (ver capítulo 8).

Indutores enzimáticos. As interações que ocorrem no processo enzimático, quando dois fármacos são administrados simultaneamente, acarretam aumento ou diminuição da velocidade de biotransformação de um ou de ambos os fármacos. Sabe-se atualmente que a indução enzimática é desencadeada por muitos fármacos (Quadro 15-2).

Um dos aspectos relacionados à indução enzimática é a *autoindução*, fenômeno pelo qual o fármaco que está sendo administrado tem a propriedade de acelerar o próprio metabolismo. Estima-se em mais de duas centenas os fármacos que podem ser enquadrados nessa categoria; seu efeito de autoindução tem sido comprovado em várias espécies.

A indução enzimática por fármacos ocorre não somente para xenobióticos, mas também para constituintes do próprio organismo; citam-se como exemplos o cortisol e os hormônios sexuais.

As implicações da indução enzimática na espécie humana são de ordem variada e entre outras incluem: a) diminuição da atividade farmacológica (terapêutica e tóxica) devida à diminuição da concentração plasmática; b) tolerância cruzada entre fármacos; c) eventual aumento da atividade farmacológica ou tóxica (quando o metabólito formado é farmacologicamente ativo).

Inibidores enzimáticos. Alguns fármacos administrados isoladamente e que produzem inibição enzimática são utilizados na terapêutica como, p. ex., os inibidores da MAO, da acetilcolinesterase e da anidrase carbônica.

Por outro lado, fármacos que inibem enzimas responsáveis pelo processo de biotransformação, quando administrados conjuntamente com outros fármacos, podem acarretar importantes manifestações no homem, entre as quais se citam: exacerbação de efeitos adversos devidos ao aumento das concentrações plasmáticas e aumento do $t_{1/2}$ plasmático (Quadro 15-3).

Quadro 15-2. Exemplos de indutores enzimáticos e suas interações

Indutor	Fármaco com a biotransformação induzida
Barbitúricos (principalmente fenobarbital)	Barbitúricos Varfarina Cloranfenicol Hormônios esteroides Doxorrubicina Fenitoína Clorpromazina
Clorciclizina	Hormônios esteroides
Griseofulvina	Varfarina
Fenilbutazona	Cortisol Digoxina
Fenitoína	Cortisol Dexametasona Digitoxina Teofilina
Rifampina	Varfarina Digitoxina Hormônios esteroides Metadona Metoprolol Propranolol Quinidina

Indutores e Inibidores seletivos do CYP-450. As enzimas do sistema CYP450 são constituídas de 14 famílias. Entretanto, somente três dessas famílias (CYP1, CYP2 e CYP3) parecem ser importantes no metabolismo de fármacos (ver Capítulo 08).

Quadro 15-3. Exemplos de inibidores enzimáticos e suas interações

Fármaco inibidor	Fármaco (biotransformação inibida)
Cloranfenicol	Fenitoína Clorpropamida Varfarina
Isoniazida	Probenecida Anticoagulantes orais
Cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos e triazólicos	Antidiabéticos Fenitoína Ciclosporina
Cimetidina	Benzodiazepínicos Varfarina
Dissulfiram	Etanol Fenitoína

Exemplos de substratos seletivos para certas subfamílias e isoformas do CYP são agrupados em:

- CYP1A2: cafeína, propranolol e verapamil
- CYP2B6: diazepam, lidocaína e tamoxifeno
- CYP2C9A3/4: fluoxetina, piroxicam e varfarina
- CYP2C19: imipramina, omeprazol e fenitoína

- CYP2D6: codeína, haloperidol, e tramadol
- CYP2E1: etanol, halotano e teofilina
- CYP3A4: buspirona, cafeína, estradiol e ritonavir

A indução resulta no aumento da síntese das enzimas CYP450 e transcrição do DNA. Todas as isoenzimas do CYP-450 são induzíveis, exceção da CYP2D6. Alguns exemplos de indutores enzimáticos seletivos da CYP450 são agupados: fenobarbital (CYP3A4), nicotina (CYP1A2), etanol (CYP2E1), rifampicina (CYP2C19), dexametasona (CYP2B6) e prednisona (CYP2C19).

♣ Entre os vários inibidores enzimáticos seletivos da CYP450 estão listados: dissulfiram (CYP2E1), fenilbutazona (CYP2C9), cetoconazol (CYP2B6) e cimetidina (CYP1A2). ♣

Em razão do grande número de indutores e inibidores de CYPs são exigidos estudos farmacocinéticos clínicos com interpretações consistentes na esperada variabilidade de atividade enzimática do CYP dos pacientes expostos.

EXCREÇÃO

A interação ao nível da excreção envolve de um lado, especialmente, o rim, o fígado, o intestino e o pulmão na assim chamada “eliminação interior de fármacos”.

Com relação ao rim, as interações estão de modo geral relacionadas ao:

- Efeito de um fármaco sobre a secreção tubular e subsequente excreção de outro;
- Efeito no pH urinário exercido por um fármaco modificando a excreção de outro;
- Aumento do volume urinário com consequente aumento na eliminação dos fármacos filtráveis.

Em relação às interações decorrentes de variações do pH urinário, é bem conhecido o efeito exercido por fármacos que, modificando o pH da urina, alteram a eliminação de fármacos que são filtrados no glomérulo (ou secretados pelos túbulos) e reabsorvidos por difusão não iônica para a corrente circulatória.

♣ Muitas dessas variações no pH urinário decorrem de condições fisiológicas (“maré alcalina” pós-prandial), interferência por outros fármacos (bicarbonato de sódio e cloreto de amônio) ou de situações patológicas, como acidoses ou alcaloses (Quadro 15-4). ♣

Quadro 15-4. Interferência do pH urinário na excreção renal de fármacos	
↑ do pH ↑ da excreção	↓ do pH ↓ da excreção
Alopurinol	Anfetaminas
Sulfametoxazol	Efedrina
Salicilatos	Metadona
Barbitúricos	Quinidina
Fenilbutazona	Morfina

Transporte de Fármacos. Vários transportadores são expressos nas membranas dos néfrons, tanto na membrana que faz interface com a luz (luminal), quanto na que faz interface com interstício e sangue (basolateral).

O metotrexato e seus metabólitos tóxicos são substratos das bombas de efluxo MRP2 e BCRP, situados na membrana luminal do néfron. A competição pelas bombas, entre esse fármaco e outros que também sejam substratos dessas proteínas, pode levar à redução da sua extrusão e propiciar risco de intoxicação.

Um problema que reduz a biodisponibilidade oral de muitos fármacos é a excreção biliar, antes mesmo que os fármacos terem alcançado a circulação sistêmica (eliminação pré-sistêmica).

Isso é o que acontece com o tamoxifeno, cuja baixa absorção oral é, em grande parte, decorrente de ser substrato da bomba de efluxo P-gp e, assim, sofrer extrusão para as vias biliares.

Uma estratégia para reduzir a excreção biliar deste fármaco é a administração concomitante de um inibidor da bomba de efluxo, tal como a quercetina, possibilitando a menor perda, devido à menor extrusão para as vias biliares.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

É impossível estudar a previsibilidade de interações medicamentosas em cada possível associação de fármacos que pode ser usada na clínica. Embora, sejam usados testes de triagem *in vivo* em espécies não humanas para as interações medicamentosas, diferenças na expressão e regulação das enzimas entre essas espécies e humanos dificultam a extrapolação desses resultados. Em razões disso,

vários sistemas *in vitro* são usados para selecionar e avaliar as interações medicamentosas, tais como, microsomas, enzimas P450 purificadas e enzimas P450 recombinante humana.

Os métodos *in vitro* têm mostrado previsibilidade para interações *in vivo* para alguns fármacos (paclitaxel) e no desenvolvimento de novos fármacos. Apesar de serem vantajosos, os sistemas *in vitro* apresentam numerosas limitações dentre elas incluem: a) alguns sistemas avaliam somente a inibição enzimática e não são úteis para avaliar a indução; b) os resultados *in vitro* não podem ser necessariamente extrapolados para estudos clínicos de fármacos com múltiplas vias metabólicas e c) as concentrações do inibidor testadas *in vitro* não devem ser muitas vezes maior que as concentrações esperadas *in vivo*.

O conhecimento dos mecanismos básicos interativos é fundamental para a identificação e monitorização clínica das interações medicamentosas. Neste sentido, o conhecimento das principais classes de fármacos que afetam principalmente o metabolismo do sistema CYP450 combinado com uma revisão do perfil da medicação é de grande significância clínica na prevenção da ocorrência de interações indesejáveis. Entretanto, vários fatores adicionais podem ser responsáveis pela ocorrência e gravidade de uma interação em pacientes individualizados, tais como, genéticos, dietéticos, idade, estado patológico e fatores ambientais (fumantes). Esses fatores dificultam a previsibilidade da magnitude ou significância clínica de uma interação medicamentosa em paciente individualizado.

Na prática, as estimativas da previsibilidade das interações medicamentosas podem ser consultadas pelos clínicos em diversas fontes (quadros), conforme as seguintes informações: *altamente previsível* (ocorre em todos pacientes), *previsível* (ocorre na maioria dos pacientes), *não previsível* (ocorre em alguns pacientes) e *não estabelecida* (dados insuficientes para estimar a previsibilidade).

Conclusões. *A análise em conjunto das informações permitem observar que o uso de associações medicamentosas na terapêutica pode causar alterações significativas dos efeitos desejáveis e indesejáveis. Entretanto, deve ser levada em conta, também, a variação individual dos pacientes frente às interações. As tabelas indicam interações potenciais, as quais são importantes em determinados casos e devem ser sancionadas pela experiência clínica.*

RESUMO

■ As interações medicamentosas tem maior incidência em terapia múltipla de medicamento que é empregada correntemente no tratamento de doenças como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e quimioterapia do câncer.

■ Para ao clínico é importante saber se o uso de vários fármacos simultaneamente em um determinado paciente tem *potencial de interação*.

■ Segundo a gravidade, as interações medicamentosas são classificadas em: leve, moderada e grave.

■ Quanto à intensidade do efeito final das interações, os mecanismos gerais são classificados em antagonismo, aditivo e sinergismo. Em relação ao mecanismo predominante pode ser farmacodinâmico e farmacocinético.

■ É impossível estudar a previsibilidade de uma interação medicamentosas em cada possível associação de fármacos para o uso na clínica, embora existam diversos métodos *in vitro*. Na prática clínica são usadas tabelas com informações sobre a previsibilidade da interação potencial em pacientes que vem ser sancionada pela experiência clínica.

BIBLIOGRAFIA

ALFARO, C. L.; PISCITELLI, S. Drug interactions. In: ATKINSON, A. J. Jr et al.(Eds.). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p.167-180.

BAI, J.P. Ongoing challenges in drug interaction safety: from exposure to pharmacogenomics. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v.25, p.62-71, 2010.

DU SOUICH, P. In human therapy, is the drug-drug interactions on the adverse drug reaction the issue. **Can J. Clin. Pharmacol.**, v.8, p.153-161, 2001.

GREENGERICH, F.P. Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interactions. **Adv. Pharmacol.**, v.43, p.7-35, 1997.

HANSTEN, P.D.; HORN, J.R. **Drug interactions analysis and management**. St.Louis: MO; Facts and Comparisons, 1999.

Capítulo 15

Interações Fármacos-Nutrientes

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Os primeiros conhecimentos das interações fármacos e nutrientes surgiram nos meios farmacêuticos e médicos bem antes do uso racional dos medicamentos na terapêutica. Mais recentemente, ficou claro que a interação de nutrientes e a biodisponibilidade de fármacos são complexas e de difícil previsão. Frequentemente, os médicos incluem considerações clínicas sobre a influência de alimentos na absorção de medicamentos por via oral. No entanto, as alterações na biotransformação e excreção desses medicamentos ocorrem com grande frequência, e sem dúvida são muitas vezes desconhecidas. Ademais, aspecto que merece atenção dos clínicos é a influência da administração de medicamentos em pacientes, em especial os geriátricos, submetidos a tratamento de longa duração. Portanto, os efeitos terapêuticos e adversos podem afetar a ingestão, o metabolismo e as necessidades de nutrientes de um indivíduo e, em última análise, seu estado nutricional.

Histórico. *Os escritos antigos forneciam instruções sobre quando os medicamentos deveriam ser administrados. Daí a inclusão dos termos ante cibus (a.c.) e post cibus (p.c.), os quais denotavam algum entendimento inicial para o estado de jejum ou influência da alimentação nas ações farmacológicas dos medicamentos. Em geral, é aceito que os fármacos, para serem rapidamente absorvidos, devem ser administrados com estômago vazio. Nessas circunstâncias pode-se inferir que a presença de alimentos pode ser incompatível com a eficácia clínica de um dado medicamento.*

Uma prática antiga foi utilização de substâncias alimentícias ou bebidas como antídoto para intoxicação com fármacos. Assim, p. ex., as substâncias denominadas demulcentes, com chá forte, foram utilizadas para diminuir a absorção de substâncias tóxicas (estricnina, digitalis e metais pesados) por meio da formação de precipitados insolúveis.

Por outro lado, nos últimos 50 anos surgiram os primeiros relatos da influência de fármacos na biodisponibilidade dos nutrientes. Neste sentido, estudos de má absorção pela presença de fármacos no trato gastrointestinal diziam respeito aos efeitos dos óleos minerais (catárticos) na absorção de vitaminas lipossolúveis.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. A ingestão de leite conjuntamente com medicamentos é antigo procedimento em desuso, porque pode resultar em interação em interação fármaco-nutriente indesejável. Explique a interação entre leite e tetraciclina?
2. Quais os nutrientes que influenciam a biodisponibilidade oral da teofilina e griseofulvina? Explique os mecanismos das interações.
3. Nas hipoproteinemias e outras causas relacionadas ao estado nutricional podem ocorrer aumento na incidência de efeitos adversos de certos fármacos. Quais são os fármacos? Explique o mecanismo da interação.

4. Um paciente geriátrico com hipertensão arterial, após medicação apresenta hiponatremia acompanhada de sintomas de confusão e irritabilidade. Qual é o medicamento causador na lista abaixo:
- Propranolol
 - Cumarina
 - Amilorida
 - Captopril
5. A manifestação clínica de esteatorreia pode ser decorrente de uma interação fármaco-nutriente listada abaixo. Qual é assertiva correta?
- Colestiramina e Folato
 - Tetraciclina e Cálcio
 - Metotrexato e Lipídeos
 - Hidróxido de alumínio e Fosfato

MECANISMOS FARMACOCINÉTICOS DAS INTERAÇÕES FÁRMACOS-NUTRIENTES

ABSORÇÃO e DESTINO. As interações fármacos–nutrientes ou vice-versa no trato gastrointestinal são complexas e podem ocorrer através vários mecanismos (Quadro 15-1).

Por exemplo, os componentes alimentares podem interferir na passagem dos fármacos através das membranas da mucosa gastrointestinal, os alimentos podem alterar o pH, retardar o esvaziamento do conteúdo gástrico e reduzir a velocidade de passagem intestinal etc.

Quadro 15-1. Influência de alimentos na absorção oral de fármacos

<i>Fármacos</i>	<i>Nutrientes (alimentos)</i>	<i>Mecanismos</i>
Tetraciclina	Sais de cálcio, ferro e magnésio	Complexo químico precipitável
Griseofulvina	Gorduras	↑ lipossolubilidade
Haloperidol	Café, chá	Complexo químico precipitável
Levodopa	Dieta proteica (aminoácidos)	Inibição competitiva na absorção e na barreira hematoencefálica
Álcool	Proteínas, carboidratos e lipídeos	Retardo do esvaziamento gástrico

Assim, quando o medicamento é ingerido concomitantemente com alimentos ou nas refeições, sua absorção pode ser afetada por essas alterações. De modo geral, observa-se diminuição na velocidade de absorção do fármaco sem que a quantidade absorvida seja afetada. Entretanto, dependendo de qual seja ele, a absorção lenta na presença de alimentos pode resultar na diminuição dos níveis efetivos plasmáticos ou atuar como fator de liberação constante, prolongando os efeitos do fármaco.

É fato bastante conhecido a influência de cálcio, magnésio, ferro e alumínio na absorção de diferentes formas de tetraciclina. Esses íons complexam-se com o antibiótico, dando origem a precipitados insolúveis, reduzindo consequentemente a absorção do fármaco. A administração de doses de 40 mg de ferro resulta em decréscimo dos níveis sanguíneos de 50% no caso da tetraciclina e de 90% no da doxiciclina.

♣ A ingestão de leite ou derivados com doses terapêuticas de tetraciclina reduz a absorção desse fármaco, como também a sua eficácia clínica, em virtude da quelação das tetraciclina com o cálcio presente no leite e derivados. ♣

Certos nutrientes, como as proteínas, carboidratos e lipídeos, influem na biodisponibilidade de determinados fármacos. A absorção de teofilina (broncodilatador) é mais rápida quando ela é administrada após uma refeição rica em proteínas do que após outra rica em carboidratos e gorduras. A griseofulvina (antimicótico) é absorvida intensamente na presença de dieta hiperlipídica, pelo aumento da sua lipossolubilidade.

O álcool etílico é bem tolerado quando administrado com alimentos. Em geral, isso é devido ao atraso no esvaziamento gástrico ou à difusão do fármaco nos componentes dos sucos gastrintestinais.

♣ Certos nutrientes, como as proteínas, glicídeos e lipídeos, quando administrados isoladamente, apresentam efeito de retardamento da intoxicação aguda de etanol, embora, quando presentes numa refeição, o

efeito seja consideravelmente mais eficaz ♣ (Quadro 15-2).

Vale a pena acrescentar que os fármacos podem prejudicar a absorção de nutrientes quando administrados com alimentos ou logo após a ingestão destes.

Os mecanismos de seus efeitos envolvem: adsorção de nutrientes por resinas (colestiramina), alterações na motilidade gástrica e má digestão induzida por fármacos, tais como os catárticos, a neomicina, as biguanidas e o metotrexato.

Quadro 15-2. Reduções médias na absorção de etanol (0,2 mg/mL) logo após refeições ricas em carboidratos, gorduras e proteínas		
Dieta	% redução	Área sob curva concentração plasmática- tempo
Jejum		1.090 ± 257
Proteína	77	249 ± 162
Gordura	90	105 ± 109
Carboidrato	96	47 ± 37

As interações fármacos e alimentos podem ser influenciadas nas seguintes circunstâncias especiais:

Formulação farmacêutica. A formulação farmacêutica exerce efeito sensível sobre o grau de absorção de fármacos. O tipo de formulação é também responsável pelo maior ou menor grau de interação com os alimentos. As suspensões e as soluções são menos vulneráveis à interação com alimentos do que outros tipos de formulações

Volume de líquido ingerido. Tanto íons quanto fármacos ácidos ou básicos orgânicos apresentam maior toxicidade e efeitos quando administrados em soluções diluídas do que em soluções concentradas. Os efeitos do pentobarbital e salicilato são sensivelmente maiores quando administrados em grandes volumes.

Volume e composição das secreções digestórias. O aumento das secreções de enzimas, bile e ácido clorídrico ocasionado pela ingestão de alimentos altera substancialmente a absorção de fármacos.

DISTRIBUIÇÃO. Após administração e absorção, o fármaco pode estar dissolvido na água plasmática ou unido aos constituintes do sangue, especialmente proteínas (albumina).

♣ Em determinadas condições, pode ocorrer diminuição de proteínas plasmáticas, que é denominada de hipoproteïnemias, e entre outras causas relacionadas ao estado nutricional contam-se inanição prolongada, síndrome de má absorção (“espru”) e Kwashiorkor. Nessas situações está aumentada a incidência de efeitos adversos de fármacos como diazepam, furosemida, morfina, quinidina, antibióticos, clofibrato, entre outros. ♣

BIOTRANSFORMAÇÃO. A influência da dieta humana na biotransformação parece ser a mais variada e complexa, como fator na verificação de seu papel no aumento da toxicidade ou na redução de efeitos adversos da terapia medicamentosa (Quadro 15-3).

Os alimentos produzem substâncias protetoras, como glutatona, que são capazes de se conjugar com substâncias tóxicas, inativando-as. Entretanto, quando os estoques orgânicos dessas substâncias são esgotados, a toxicidade é aumentada.

Um exemplo clássico de interação entre fármaco e alimento é a ingestão de alimentos contendo tiramina, tais como queijos, vinhos do tipo Chianti, pasta de fígado de galinha e arenque, que produzem crises hipertensivas em pacientes tratados com antidepressivos do tipo inibidor da MAO, como a tranilcipromina. A tiramina contida nos alimentos estimula a liberação de norepinefrina, que provavelmente resulta na elevação da pressão arterial. A liberação é também acelerada pelo próprio fármaco inibidor da MAO. A severidade dessas reações fármacos-nutrientes evocadas pelo IMAO tem limitado grandemente o uso clínico desses medicamentos.

Quadro 15-3. Influência de nutrientes na biotransformação de fármacos		
Fármacos	Nutrientes	Mecanismos
Inibidores da MAO	Queijos, leveduras, vinho, arenque, pasta de fígado	Crises hipertensivas causadas pela tiramina
Dissulfuram (antabuse)	Bebidas alcoólicas	Reações acetaldéidicas
Antiepilépticos	Folatos, vit. D	↑ de enzimas metabolizadoras
Agentes carcinogênicos	Indutores enzimáticos naturais	↑ o alcance com células-alvo

Outros aspectos mais recentemente estudados são os dos indutores de enzimas metabolizadoras hepáticas e gastrintestinais. Essas substâncias estão presentes em alimentos de origem vegetal ou são aditivos alimentares do tipo antioxidante. Os indutores naturais pertencem ao grupo das flavonas, indóis e rutina, os quais inibem ação carcinogênica de hidrocarbonetos policíclicos em animais.

Uma explicação sugerida para essa ação inibitória seria que esses compostos exerceriam um efeito tipo barreira em relação ao alcance e a reação dos agentes carcinogênicos com as células-alvo. Mais recentemente, foi observado que fatores dietéticos podem modular a expressão de isoenzimas do CYP e como isso apresenta importante papel na patogênese de doenças como câncer, diabete e obesidade.

Por outro lado, vários tipos de fármacos podem atuar como antimetabólitos e antivitaminas. As antivitaminas mais comuns são as antagonistas de folato, metotrexato e pirimetamina.

EXCREÇÃO. Os ácidos fracos são rapidamente excretados após a ingestão de dietas alcalinas (leite).

Assim, p. ex., os barbitúricos (fenobarbital) tornam-se mais ionizáveis e menos reabsorvíveis com o aumento do pH urinário ocasionado pela ingestão de alimentos.

O raciocínio ao contrário pode ser aplicado para as bases fracas, como anfetaminas, imipramina e morfina após a ingestão de dietas ácidas. Após a ingestão de dieta sem sal, pode ocorrer diminuição da reabsorção tubular renal de lítio pela falta de competição pelo transporte tubular com íon sódio (Quadro 15-4).

Quadro 15-4. Influência de nutrientes na excreção de fármacos		
Fármacos	Nutrientes	Mecanismos
Bases fracas		
Anfetamina		
Imipramina	Dietas ácidas	↑↑ excreção renal
Morfina		
Ácidos fracos		
Barbitúricos	Dietas alcalinas	↑ionização ↓ reabsorção tubular renal
Lítio	Dieta hipossódica	↓ reabsorção tubular renal

Os fármacos podem alterar a excreção de um nutriente por diversos mecanismos. Por exemplo, fármacos como a hidralazina, os purgativos e a isoniazida, aumentam a excreção de vitaminas.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

♣ A eficácia clínica e a toxicidade de medicamentos podem ser influenciadas pelas interações fármacos-alimentos (Quadro 15-5). ♣

Quadro 15-5. Exemplos de manifestações clínicas que podem ser decorrentes das interações fármacos-nutrientes		
Fármaco	Nutrientes	Manifestação clínica
Colestiramina	Folato Vitamina B12	Anemia
Diuréticos (tiazídicos)	Potássio Sódio	Fraqueza muscular Hipotensão
Hidróxido de alumínio	Fosfato	Hipofosfatemia
Tetraciclínas	Cálcio	Pigmentação castanha dos dentes
♣Neomicina, metotrexato, etanol	Lipídeos	Esteatorreia

Normalmente, as informações sobre o assunto não são obtidas pelos clínicos, durante o tratamento dos pacientes, sendo que são necessários estudos clínicos acurados para entender essas relações.

Numerosas pesquisas enfatizam a variabilidade individual nas alterações provocadas pelas dietas humanas; algumas pessoas têm dramáticas alterações, outras têm poucas ou não apresentam resposta.

Aspectos igualmente importantes são as modificações dietéticas com finalidade de redução do peso corpóreo, as dietas vegetarianas, o uso de nutracêuticos, a hospitalização ou o regime pós-operatório.

Caso essas dietas sejam utilizadas por período prolongado, podem resultar em alterações nos parâmetros farmacológicos de medicamentos e agentes tóxicos.

Portanto, é necessário o desenvolvimento de métodos de avaliação clínica para mensurar as diferenças individuais e populacionais a fim de estabelecer as influências das dietas sobre a biodisponibilidade de fármacos ou vice-versa.

A seguir, tópicos especiais das implicações clínicas são comentados.

Geriatria. As interações fármacos–nutrientes adquirem importância particular em pacientes geriátricos submetidos a tratamento medicamentoso por tempo prolongado, pela maior incidência de doenças crônicas.

Esse fato contribuiu para o elevado consumo de cerca de 30% dos medicamentos comercializados no mercado farmacêutico. O idoso em seu domicílio consome diariamente de 3 a 7 diferentes medicamentos e, hospitalizado, 10 ou mais tipos.

Além disso, a maioria dos tradicionais e novos medicamentos não foi desenvolvida ou especificamente avaliada em idosos. Na prática, não existe nenhum princípio fidedigno ou fórmula para converter doses de fármacos utilizados em adultos em doses que sejam eficazes e seguras em idosos.

As interações fármacos–nutrientes no idoso apresentam algumas peculiaridades que estão listadas abaixo:

- A) O uso por tempo prolongado de medicamentos pode acarretar déficits nutricionais.
- B) As doenças crônicas podem interferir no uso de fármacos e nutrientes.
- C) Alterações no estado nutricional de pacientes geriátricos podem alterar a biodisponibilidade dos fármacos.

O uso associado de vários medicamentos (polifarmácia) pode acarretar várias interações e efeitos adversos, os quais causam alterações no estado nutricional. Em última análise, essas peculiaridades podem determinar a magnitude das interações fármacos nutrientes nos idosos. ♣ Portanto, uma avaliação criteriosa dos pacientes geriátricos se faz necessária na prescrição de associação múltipla de medicamentos, no tocante aos seus efeitos adversos e às suas interações medicamentosas e com os nutrientes (Quadro 15-6).

Quadro 15-6. Exemplos de interações fármacos–nutrientes e suas manifestações clínicas em pacientes geriátricos

<i>Fármacos</i>	<i>Nutrientes</i>	<i>Manifestação clínica</i>
Analgésicos		
Ácido acetilsalicílico	Glicídeos Vitamina C	Acidose ↑ excreção renal
Anti-hipertensivos		
Captopril Propranolol ♣	Sódio Potássio	Hiponatremia (confusão e irritabilidade) Hipercalcemia (fraqueza, arritmia)
Cumarina	Vitamina K	Hemorragia
Diuréticos		
Tiazídicos + amilorida Triantereno Furosemida	Sódio Potássio Cálcio	Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia (raramente tetania)
Purgativos		
Sene cascara sagrado Óleo mineral	Potássio Vitaminas A, D, K	Hipocalcemia (fraqueza, parestesias, náuseas etc.) Raquitismo
Repositores hidroeletrólíticos		
Cloreto de potássio	Vitamina B ₁₂	Anemia megaloblástica

Esses critérios se aplicam principalmente aos medicamentos usados rotineiramente nos hospitais e ambulatórios, como purgativos, diuréticos, repositores de potássio, anti-hipertensivos, antiepiléticos, quimioterápicos, analgésicos e anti-inflamatórios.

Nutrição parenteral. Uma solução típica para nutrição parenteral inclui carboidratos, aminoácidos, eletrólitos, vitaminas e oligoelementos. A adição de fármacos pode ocasionar significantes alterações nutricionais e farmacocinéticas.

Concluindo, os riscos de efeitos nutricionais adversos devem ser evitados nos enfoques terapêuticos de cada indivíduo pelos responsáveis da nutrição de pacientes sob tratamento medicamentoso. Nesse contexto, mais uma vez é oportuno lembrar a necessidade de pesquisa especificamente dirigida para o estudo das interações nutrientes e medicamentos mais prescritos em nosso meio. E, neste processo, os farmacologistas e os nutricionistas têm papel fundamental no sentido de conjugar os esforços de pesquisa e de divulgar amplamente os seus resultados.

RESUMO

■ Nas interações fármacos e nutrientes, o conhecimento da farmacocinética, toxicidade e o estado nutricional são fundamentais nas terapias racionais. Obviamente, as reações adversas ou tóxicas são descartadas.

■ As interações fármacos e nutrientes ou vice-versa no trato gastrointestinal são complexas e ocorrem por mecanismos farmacocinéticos, destacando-se inicialmente a absorção e destino.

■ Em condições de diminuição de proteínas plasmáticas (hipoproteïnemias) pode ocorrer aumento da incidência de reações adversas de fármacos.

■ A biotransformação parece ser influenciada de maneira variada e complexa pela dieta humana, no tocante ao aumento da toxicidade ou na redução de efeitos adversos de medicamentos. Situação similar ocorre na excreção de fármacos.

■ Entre as implicações clínicas, os pacientes geriátricos ocupam lugar especial em razão das interações fármacos e nutrientes ou vice-versa, decorrentes do tratamento prolongado de medicamentos e das doenças crônicas.

BIBLIOGRAFIA

AKAMINE, D.; FILHO, M.; PERES, C.M. Drug-nutrient interactions in elderly people **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v.10, p.304-310, 2007.

ATKINSON, A.J. Jr. Drug absorption and bioavailability. In: ATKINSON, A.J. Jr *et al.* (Eds). **Principles of clinical pharmacology**. San Diego: Academic Press, 2001, p. 31-41.

CABALLERO, B. Interacciones entre los componentes de la dieta. **Arch. Latinoamer. Nutr.**, v.3, p.656-684, 1988.

CARR, C.J. Food and drug interactions. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.22, p.19-29, 1982.

MURRAY, C. Altered CYP expression and function of dietary factors: potential roles in disease pathogenesis. **Curr. Drug Metabolism**, v.7, p.67-81, 2006.

ROE, D.A. Diet-drug interactions and incompatibilities. In: HATHCOCK, J.N.; COON, J. (Eds.). **Nutrition and drug interactions**. New York: Academic Press, 1978, p.319-345.

SANTOS, C.A., BOULLATA, J.I. An approach to evaluation drug-nutrient interactions. **Pharmacotherapy**, v.25, p.1789-1800, 2005.

SINGH, B. N. Effects of food on clinical pharmacokinetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v.37, p.213-255, 1999.

SOOD, A *et al.* Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. **Am. J. Med.**, v.121, p.207-211, 2008.

SEÇÃO 4

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

OUTROS MEDIADORES

Capítulo 16

Introdução ao Sistema Nervoso Autônomo - Neurotransmissão

Marcia Gallacci

Professora Adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

Sandra Cordellini

Professora Adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão revistos inicialmente aspectos anatômicos, bioquímicos e fisiológicos do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica.

Anatomia e fisiologia do SNA. Tradicionalmente o sistema nervoso é dividido em sistema nervoso central (SNC), que compreende o cérebro e a medula espinhal, e o sistema nervoso periférico (SNP), que consiste de todos os neurônios aferentes (sensoriais) e eferentes (motores) A figura 16-1 mostra o arco do reflexo autonômico (ver legenda).

De modo geral, as fibras pré-ganglionares do SNA são mielinizadas, enquanto que as pós-ganglionares são destituídas de bainha de mielina.

Anatomicamente, o SNA é formado por duas divisões: simpática e parassimpática. Uma das diferenças entre essas duas divisões é a localização dos corpos celulares pré-ganglionares no sistema nervoso central.

Para atingir os gânglios autonômicos, as fibras pré-ganglionares do sistema simpático deixam a medula a partir das regiões torácica e lombar, enquanto que as fibras pré-ganglionares do parassimpático o fazem a partir dos nervos cranianos (III, VII, IX, X e XI) e da região sacral. As fibras pré-ganglionares simpáticas saem da medula espinhal com as raízes ventrais; ramificam-se nos nervos espinhais como troncos mielinizados e formam os gânglios da cadeia paravertebral simpática, que estão situadas em ambos os lados da medula espinhal.

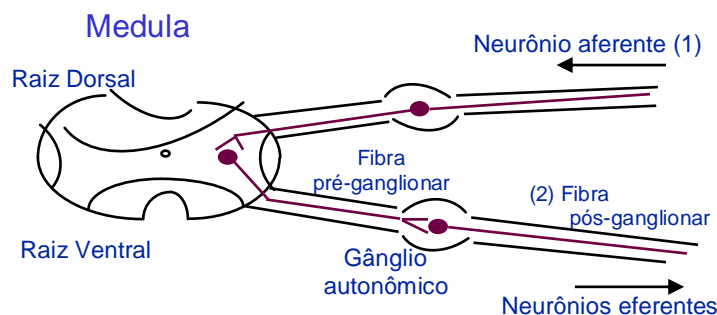


Fig. 16-1. Cada arco reflexo – no sistema somático e no sistema autonômico – consiste dos mesmos três componentes neuronais básicos:

(1) os neurônios sensoriais (aferentes), cujo corpo celular se situa nos gânglios pós-radulares (gânglios das raízes posteriores dos nervos raquidianos), estabelecem sinapses com os neurônios conectores nos cornos laterais da substância cinzenta da medula. No sistema autonômico, as fibras da

célula conectora emergem da medula como fibras pré-ganglionares, as quais fazem sinapse nos gânglios autonômicos com os neurônios terminais (pós-ganglionares).

(2). As fibras pós-ganglionares que emergem dos gânglios autonômicos inervam finalmente os efetores (p. ex.: musculatura lisa).

As fibras pré-ganglionares podem fazer sinapse em outro gânglio adjacente ou ramificar-se e podem dirigir-se para cima ou para baixo da medula, a fim de fazer sinapse com gânglios pré-vertebrais a certa distância de seu sítio de emergência da medula. Algumas fibras simpáticas pré-ganglionares inervam diretamente as células cromafins da medula adrenal.

Esta glândula é considerada como um gânglio simpático modificado, visto que, embriologicamente, tem a mesma origem das células ganglionares e tem como função reforçar a ação do sistema simpático. As fibras pré-ganglionares simpáticas fazem sinapse com várias fibras pós-ganglionares, permitindo assim uma distribuição difusa do simpático.

♣ As fibras pós-ganglionares, provenientes dos gânglios simpáticos paravertebrais e pré-vertebrais, finalmente alcançam os tecidos efetores. ♣

♣ As fibras pré-ganglionares do sistema parassimpático, ao contrário, não fazem sinapses em gânglios próximos à medula espinhal. Os gânglios do parassimpático encontram-se próximos ou mesmo na intimidade do órgão dos órgãos inervados, as fibras pré-ganglionares influenciam apenas órgãos específicos, conferindo ao sistema parassimpático resposta localizada. ♣

O sistema nervoso autônomo sofre influência de várias regiões do cérebro: córtex cerebral, hipocampo, tálamo, gânglios da base, cerebelo e formação reticular.

Cannon (1932) sugeriu que o sistema simpático e parassimpático desempenhava papel primordial na regulação do meio interno. Esse autor relacionou o sistema simpático com as reações de luta e fuga, e o sistema parassimpático com a digestão e o repouso sob condições normais, visando a conservação de energia. Dessa maneira, o sistema nervoso simpático é caracterizado como catabólico e o parassimpático como anabólico.

NEUROTRANSMISSÃO

O processo químico que possibilita a comunicação entre neurônios e entre estes e as células efetoras é denominado *neurotransmissão* (Fig.-16-2)

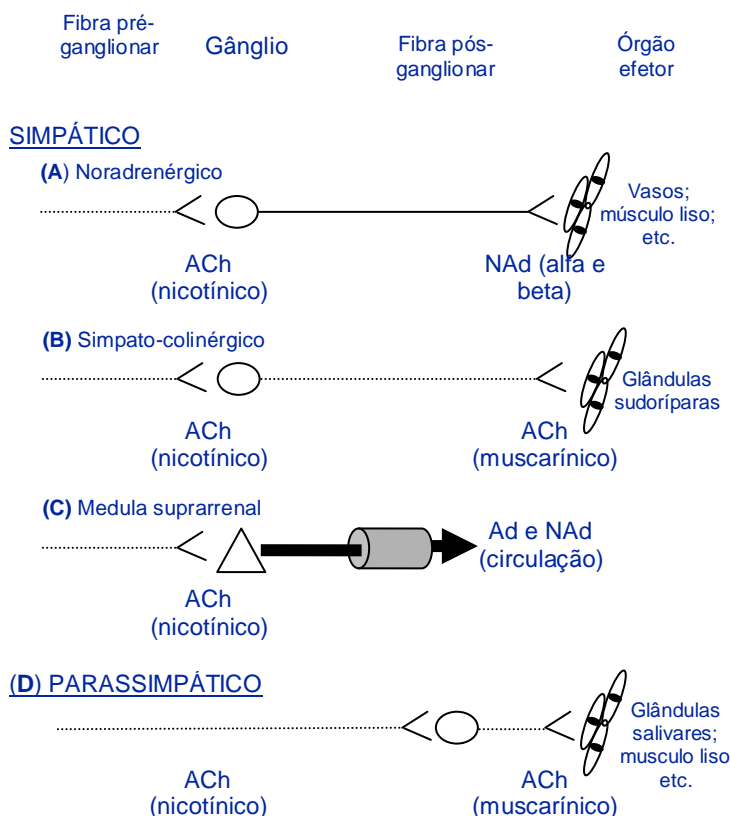


Fig. 16-2. Neurotransmissores do sistema nervoso autônomo. **(A)** Um nervo simpático pré-ganglionar libera acetilcolina (ACh), a qual atua nos receptores nicotínicos dos gânglios. A maior parte

dos nervos simpáticos pós-ganglionares libera noradrenalina (NAd) na junção neuroefetora (nervos noradrenérgicos). **(B)** Certo número de nervos simpáticos liberam ACh, que atua nos receptores muscarínicos na união neuroefetora (nervos simpáticos colinérgicos). **(C)** As células cromafins da medular suprarrenal são inervadas por fibras simpáticas pré-ganglionares que liberam ACh, atuando sobre receptores nicotínicos. **(D)** As células cromafins liberam uma mistura de adrenalina (Ad) e (Nad) para a corrente circulatória. **(E)** No sistema parassimpático, a ACh é o neurotransmissor tanto na sinapse ganglionar (efeito nicotínico) como na união neuroefetora (ação muscarínica). _____ = fibras pré-ganglionares; - - - - = fibras pós-ganglionares.

As substâncias químicas envolvidas nesse processo são os *neurotransmissores*. Os princípios gerais da neurotransmissão química aplicam-se tanto ao SNC quanto ao SNP, contudo a relativa simplicidade anatômica e fisiológica deste último o transformou na base da maioria das importantes descobertas sobre a transmissão química.

A ação muscarínica e nicotínica da ACh e adrenergica da Nad e Ad.

Subsensibilidade e supersensibilidade. *As terminações nervosas exercem influência sobre a atividade da célula efetora, modulando funções fisiológicas, bioquímicas e respostas a agentes farmacológicos. A destruição de neurônios eferentes e o bloqueio crônico de receptores pós-juncionais impõem maior sensibilidade a agentes químicos no órgão efector, sendo este processo denominado supersensibilidade. Por outro lado, um maior índice funcional das terminações nervosas determina uma diminuição na sensibilidade da célula efetora, o que é denominado subsensibilidade. Ambos os processos representam expressões opostas de um mesmo fenômeno básico.*

Os fenômenos de super e subsensibilidade ganham relevância principalmente após a interrupção abrupta de tratamentos crônicos, determinando respostas anômalas a fármacos, como, p. ex., a síndrome de abstinência e o efeito “rebote” a fármacos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

- 1) Quais são as diferenças anatômicas entre fibras pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas?
- 2) Qual é o mediador liberado por fibras pré-ganglionares que inervam células cromafins da medula suprarrenal? Quais os mediadores liberados por células cromafins?
- 3) Como noradrenalina inibe a sua própria liberação?
- 4) Quais os subtipos de receptores adrenergicos α e β e seus mecanismos de transdução?
- 5) Como ocorre o término da ação da acetilcolina nas sinapses colinérgicas?
- 6) Quais são os subtipos de receptores muscarínicos e nicotínicos e seus mecanismos de transdução?
- 7) Quais são os principais moduladores envolvidos na cotransmissão do SNA?

TRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

Síntese. *As etapas mais importantes da síntese de catecolaminas foram estabelecidas por Blaschko em 1939 e encontram-se ilustradas na Figura 16-3. A síntese é iniciada com os aminoácidos fenilalanina ou tirosina, provenientes da dieta. A fenilalanina pode sofrer a ação de uma hidroxilase plasmática dando origem à tirosina, que adentra a terminação nervosa simpática através de carregador específico. No citoplasma da célula nervosa ocorre a conversão da tirosina em diidroxifenilalanina (DOPA), através da ação da enzima tirosina hidroxilase que, ao contrário de outras enzimas envolvidas na síntese das catecolaminas, é bastante seletiva.*

Esta etapa da síntese é limitante na formação do mediador químico, pois sua velocidade é a menor nessa cadeia de transformações. A DOPA é rapidamente convertida a dopamina pela DOPA-descarboxilase, que se localiza no citoplasma, e requer fosfato de piridoxal como coenzima. Atuando sobre a α -metildopa, a DOPA-descarboxilase origina α -metil-dopamina, que, na sequência de reações, gera o falso mediador α -metil-noradrenalina.

O transporte ativo da dopamina para o interior dos grânulos é uma etapa essencial na síntese de noradrenalina. A dopamina se encontra armazenada em grânulos nas terminações nervosas dopaminérgicas do SNC e nas células cromafins do intestino

A conversão de dopamina em noradrenalina é catalisada pela enzima dopamina- β -hidroxilase (DBH), que contém Cu^{2+} como grupo prostético e requer ácido ascórbico como cofator. Ao contrário da noradrenalina, a DBH liberada não está sujeita à rápida degradação ou captação, de modo que sua concentração no plasma ou nos líquidos corpóreos pode ser utilizada como índice de atividade global do nervo simpático.

Uma vez formada, a noradrenalina vai para o citoplasma, e, nos tecidos que contém a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), é transformada em adrenalina, a qual é armazenada no interior de outras vesículas. Essa enzima requer como doador de radical metila a S-adenosilmetionina e é encontrada principalmente na medula da suprarrenal e em certas partes do cérebro, onde a adrenalina parece atuar como

neurotransmissor circulação pelos neurônios noradrenérgicos e pelas células cromafins da medular suprarrenal.

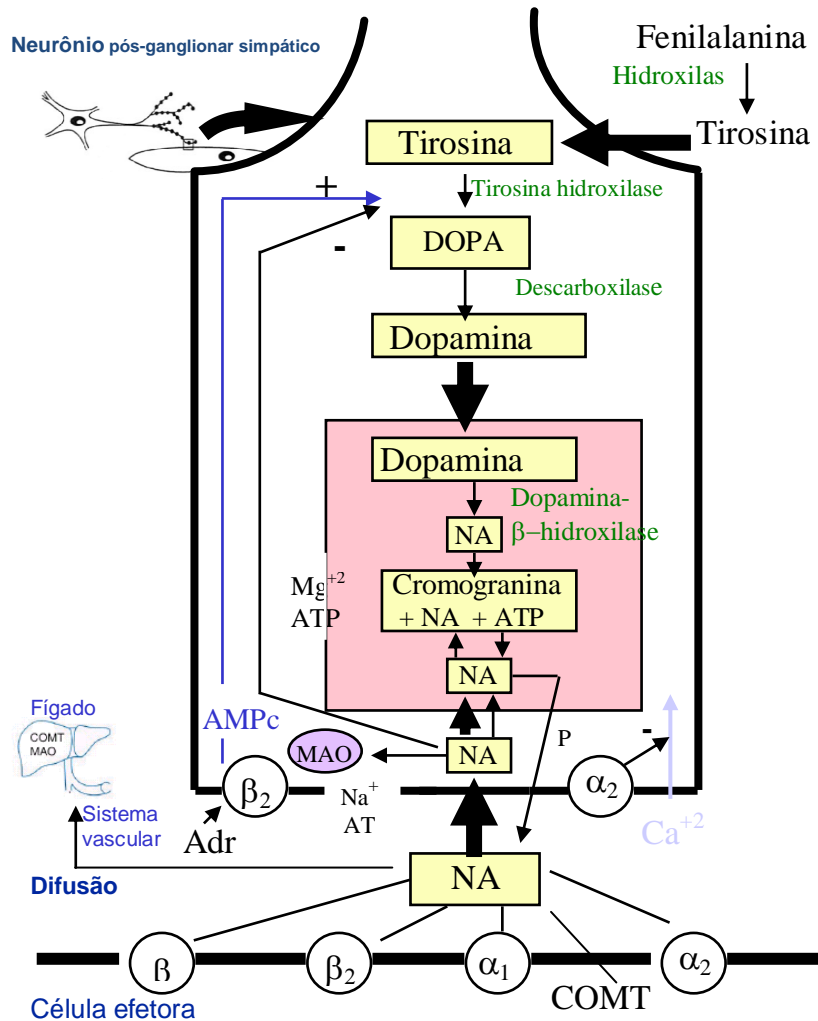


Fig. 16-3. Biossíntese, armazenamento, liberação de catecolaminas. A (-) tirosina é captada da circulação pelos neurônios adrenérgicos e pelas células cromafins da medular suprarrenal. Nas fibras noradrenérgicas a conversão de tirosina a L-DOPA e de L-DOPA a dopamina ocorre no axoplasma. A dopamina é captada pelas vesículas de armazenamento de NAd, onde finalmente ocorre a conversão a NAd. A conversão de NAd a adrenalina não se efetua nos axônios adrenérgicos, mas apenas nas células cromafins da medular suprarrenal que armazenam Ad.

Armazenamento. O armazenamento das catecolaminas em vesículas assegura a regulação da liberação, diminui o metabolismo intraneuronal desses transmissores, bem como o extravasamento para fora da célula.

Na terminação nervosa simpática pós-ganglionar, a noradrenalina encontra-se sob três formas em equilíbrio dinâmico: noradrenalina citoplasmática, que corresponde a uma pequena fração livre protegida da degradação pela monoaminoxidase (MAO). A pequena concentração de noradrenalina livre no citoplasma regula, por produto final, a síntese de noradrenalina; noradrenalina vesicular lábil, que corresponde à maior parte da noradrenalina liberada pelo potencial de ação, e a noradrenalina vesicular estável, que se constitui num complexo de cerca de quatro moléculas de ATP por molécula de noradrenalina em presença de magnésio. Este complexo está ligado a uma proteína granular solúvel, a cromogranina, constituindo uma reserva estável. O equilíbrio, normalmente, está predominantemente deslocado para a noradrenalina vesicular estável.

Liberação do neurotransmissor. A liberação de noradrenalina das terminações nervosas, evocada pelo potencial de ação, faz-se através de processo exocitótico. Nesse processo a membrana granular funde-se com a face interna da membrana do axônio, promovendo a abertura de um poro e subsequente liberação do conteúdo granular para o espaço sináptico. Para o acoplamento grânulo-membrana, é essencial a presença do íon cálcio e de

outros processos, como a fosforilação proteica. Simultaneamente à noradrenalina, são liberados ATP e cromogranina, na mesma relação em que esses componentes se encontram no grânulo, além da dopamina β -hidroxilase.

Em atividade orgânica normal, pequena quantidade de noradrenalina citoplasmática é liberada continuamente na circulação para manter a atividade tônica simpática.

♣ A noradrenalina pode inibir sua própria liberação através da estimulação de receptores α_2 -adrenérgicos. Coerentemente, o bloqueio de receptores α_2 com antagonistas específicos acarreta incremento da liberação de adrenalina. A liberação de noradrenalina também pode ser facilitada pela ativação de receptores β_2 -adrenérgicos. Esse mecanismo tem lugar particularmente quando há aumento de adrenalina circulante. ♣

Captação neuronal e extraneuronal. As catecolaminas, liberadas ou exógenas, sofrem processo de captação pela própria terminação nervosa (captação neuronal) ou pelo tecido efector (captação extraneuronal). Esses processos apresentam diferentes propriedades cinéticas, bem como especificidades distintas de substrato e inibidor. De modo geral, em tecidos densamente innervados, a captação neuronal prevalece sobre a extraneuronal. Esses processos representam os sítios de perda mais importantes para o neurotransmissor liberado e regulam, na biofase, a concentração eficaz de neurotransmissor no sítio receptor.

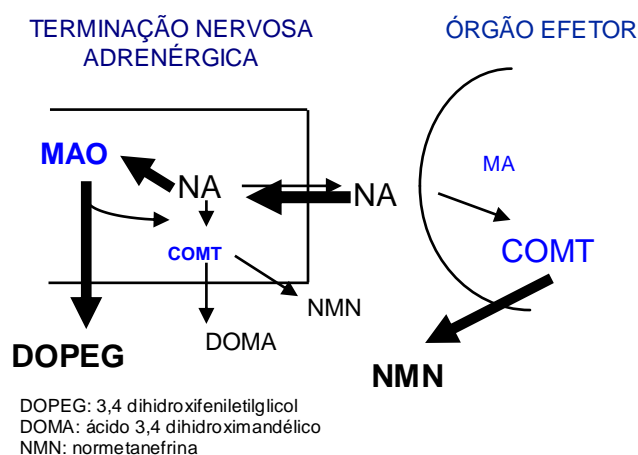


Fig. 16-4. Representação esquemática dos caminhos metabólicos da noradrenalina (NA) ao nível neuronal e extraneuronal.

A captação por estruturas extraneuronais como o músculo liso, músculo cardíaco, elastina e colágeno também é um processo saturável, porém exige concentrações de noradrenalina exógena 100 vezes maior que aquelas suficientes para saturar a captação neuronal. Uma vez dentro da célula, a noradrenalina sofre, preferencialmente, a ação da enzima catecol-O-metil transferase (COMT).

Metabolismo. As duas principais enzimas envolvidas na biotransformação das catecolaminas são a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT).

Quadro 16-1. Aminas simpatomiméticas: relação de fármacos segundo sua afinidade por captação neuronal, em comparação com noradrenalina (Nad = 1,0)*.

Fármacos	Potência relativa
Metaraminol	3,54
Dopamina	1,60
(±)-Metildopamina, dexanfetamina, (-)- Metilnoradrenalina	1,50
Tiramina	0,60
Adrenalina	0,30
Feniletilamina	0,20
Efedrina	0,10
(-□)- Anfetamina	0,07
Isoprenalina	0,01

*Nad produz 50% de inibição da captação na concentração de 0,07 μ M.

A MAO catalisa a desaminação das catecolaminas e de um amplo número de aminas, formando aldeídos correspondentes e usando o FAD (flavina adenina-dinucleotídeo) como grupo prostético. Os aldeídos formados são rapidamente metabolizados na periferia pela aldeído desidrogenase em ácidos carboxílicos correspondentes. No caso da noradrenalina esse metabolismo leva à formação de ácido dihidroximandélico (DOMA). A MAO ocorre sob duas formas, a MAO-A e a MAO-B.

Inibidores da MAO. Diferentes grupos de substâncias demonstram capacidade de inibir a MAO; tais substâncias têm sido utilizadas com propósitos terapêuticos (ver Capítulos, 25 e 28). A inibição da MAO resulta em aumento do conteúdo de catecolaminas e serotonina no cérebro e nos tecidos periféricos.

Os efeitos anti-hipertensivos, aparentemente contraditórios, relacionados aos inibidores da MAO são devidos ao acúmulo de compostos secundários, gerados durante a síntese de catecolaminas (p. ex., sinefrina e octopamina), que apresentam menor atividade adrenérgica em relação à noradrenalina. Esses compostos são liberados como falsos neurotransmissores, promovendo menor ativação do sistema cardiovascular.

Crises hipertensivas podem ser desencadeadas em pacientes tratados com inibidores da MAO, após a ingestão de determinados alimentos ricos em tiramina (certos queijos e vinhos) (ver Capítulo 15).

A COMT catalisa a transferência de um grupo metila da S-adenosil-metionina à hidroxila de posição meta (3) das catecolaminas ou catecóis, e requer Mg^{2+} ou outro cátion bivalente para sua atividade. Produto desaminado, como o DOMA, produzido pela ação da MAO, também são substratos para a COMT. A O-metilação da noradrenalina dá origem à normetanefrina (NMN).

A COMT é uma enzima citoplasmática, que se encontra amplamente distribuída nos órgãos inervados pelo sistema simpático. Sua atividade é muito alta no fígado e nos rins, onde é encontrada a maior atividade de O-metilação de fármacos em nível sistêmico. Os metabólitos metilados da noradrenalina e adrenalina (normetanefrina e metanefrina) têm efeito adrenérgico no órgão efetor e são inibidores da captação de noradrenalina.

Inibidores da COMT. Os inibidores da COMT mais conhecidos são catecóis, pirogalol, quercetina, rutina e tropolonas. Um novo grupo de compostos inibidores não competitivos da COMT são o ácido 3-hidroxi 4, 5-dimetoxibenzoico e o ácido 3, 5-diidroxi, 4-metoxibenzoico (U-0521). Esses compostos são muito efetivos in vivo e in vitro e não apresentam efeitos tóxicos.

Os produtos metabólicos das catecolaminas são o resultado da ação conjunta de ambas as enzimas, MAO e COMT. A natureza do metabólito depende da origem neuronal ou extraneuronal dessas enzimas.

Quando a MAO atua sobre a NMN, ou quando o DOMA sofre ação da COMT, o produto formado consiste em ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanilmandélico, VMA), que é o principal metabólito final da adrenalina e noradrenalina.

Pequena parcela de noradrenalina e adrenalina aparece inalterada na urina, entretanto a maior porção é metabolizada e os produtos do metabolismo excretados. As catecolaminas e seus metabólitos também aparecem na urina como conjugados.

Dosagens de adrenalina, noradrenalina e seus metabólitos na urina constituem valiosos auxílios diagnósticos, particularmente na detecção de tumores que sintetizam e secretam essas catecolaminas (p. ex. feocromocitoma).

Classificação dos receptores adrenérgicos

Os α -adrenoceptores têm alta sensibilidade à adrenalina e noradrenalina e são praticamente insensíveis ao isoproterenol, enquanto que os β -adrenoceptores têm alta sensibilidade ao isoproterenol e são mais sensíveis à adrenalina que à noradrenalina.

Os antagonistas que bloqueiam os efeitos das catecolaminas permitiram diferenciar não somente os receptores α e β , mas também definir os subtipos desses receptores. ♣ Por exemplo, Lands e colaboradores (1967) demonstraram que os receptores β -adrenérgicos não são homogêneos, podendo ser subclassificados em β_1 (p. ex. miocárdio) e β_2 (músculo liso e outros tecidos). A adrenalina e a noradrenalina são equipotentes em receptores β_1 , enquanto que a adrenalina é 10 a 50 vezes mais potente do que a noradrenalina nos receptores β_2 . Atualmente é reconhecido um terceiro subtipo de receptor β -adrenérgico (β_3). Esses receptores são dez vezes mais sensíveis à noradrenalina do que à adrenalina, e são relativamente resistentes ao bloqueio por antagonistas clássicos de receptores β_1 e β_2 (p. ex. propranolol). Assim sendo, os receptores β_3 poderiam mediar respostas a catecolaminas em sítios com características farmacológicas “atípicas” (p. ex. tecido adiposo e sistema cardiovascular). Os receptores β_3 foram caracterizados no tecido adiposo de roedores e humanos. Exercem papel importante no controle da lipólise, do gasto energético e da termogênese em resposta à estimulação simpática, podendo ser úteis no tratamento da obesidade. ♣

Os receptores β_3 estão também presentes no miocárdio, onde podem antagonizar os efeitos da estimulação sobre receptores β_1 e β_2 . Todavia, diferentemente dos receptores β_1 , os β_3 não sofrem dessensibilização (“down-regulation”) após estimulação em longo prazo. Os receptores β_3 são também encontrados no endotélio e na musculatura lisa vascular, onde medeia a vasodilatação, através de mecanismos distintos: produção de óxido nítrico e aumento dos níveis de AMP cíclico, respectivamente.

♣ A existência de um quarto subtipo de adrenoceptor- β foi recentemente revelada no tecido adiposo e cardíaco, com base nas respostas atípicas de agonistas β_3 específicos. Tais receptores têm sido denominados de adrenoceptores β_4 . A significância biológica de tais receptores permanecem sob investigação. ♣

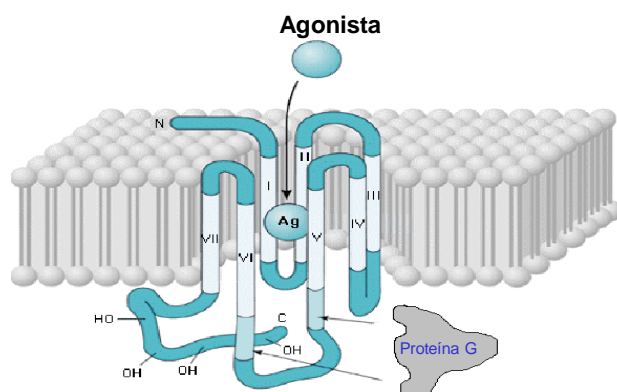


Fig. 16-5. Receptor adrenérgico de membrana (estrutura proteica 7 α -hélices transmembrana).

Os α -adrenoceptores também foram subclassificados em α_1 e α_2 . Essa distinção inicial foi baseada em considerações anatômicas e funcionais. Observou-se que a noradrenalina era capaz de inibir sua própria liberação atuando sobre a terminação nervosa. Ainda, na presença de certos antagonistas- α , a quantidade de noradrenalina liberada aumentava consideravelmente, indicando que este efeito de retroalimentação negativa é mediado por receptor farmacologicamente distinto do receptor α pós-sináptico clássico. Os receptores α pré-sinápticos foram designados α_2 e os pós-sinápticos α_1 (Langer, 1997).

Atualmente se reconhece a existência de receptores α_2 pós-sinápticos em vários tecidos, p. ex., no cérebro, a estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos está associada à redução do fluxo simpático e parece ser responsável pelos efeitos anti-hipertensivos de fármacos como a clonidina. Desta forma, o conceito anatômico de receptores α_2 pré-sinápticos e α_1 pós-sinápticos foi abandonado em favor de uma classificação farmacológica e funcional.

Quadro 16-2. Receptores adrenérgicos e seus sistemas de transdução		
Receptor adrenérgico	Proteína G	Mecanismos moleculares
β_1	G_s	\uparrow adenilil ciclase \uparrow canais de Ca^{+2} tipo L
β_2	G_s	\uparrow adenilil ciclase
β_3	G_s	\uparrow adenilil ciclase
α_1	G_q G_qG_q , G_i/G_o G_q	\uparrow fosfolipase C \uparrow fosfolipase D \uparrow fosfolipase A_2 $? \uparrow$ canais de Ca^{+2}
α_2	$G_{i1, 2, \text{ ou } 3}$ G_i (subunidades $\beta\gamma$) G_o $?$	\uparrow adenilil ciclase $\uparrow K^+$ \uparrow canais de Ca^{+2} (tipos L e N) \uparrow fosfolipase C e fosfolipase A

Técnicas de clonagem revelaram a existência de três adrenoceptores α_1 farmacologicamente definidos (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D}) com diferentes distribuições teciduais (Bylund et al., 1994). Contudo, as propriedades funcionais dos diferentes subtipos de receptores α_1 não foram ainda elucidadas. Existem também três subtipos de adrenoceptores α_2 clonados (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}). Esses receptores parecem estar distribuídos em diferentes regiões do cérebro, e é provável que pelo menos o subtipo α_{2A} atue como autorreceptor pré-sináptico. Todos os três tipos de receptores α_2 também são encontrados em neurônios pós-ganglionares simpáticos, onde atuam como

autorreceptores.

♣ Os receptores adrenérgicos pertencem à categoria de receptores de membrana, são estruturas proteicas com 7 α -hélices transmembranas (Fig. 16-5). O mecanismo de transdução de todos os receptores adrenérgicos parece resultar de efeitos mediados por proteínas G (excitatórias ou inibitórias) na geração de segundos mensageiros ou ativação de canais iônicos (Quadro 16-2) (ver Capítulo 1). ♣

TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

Síntese. A acetilcolina é sintetizada no citoplasma do neurônio a partir da colina e da acetil-coenzima A, sob a ação catalítica da colina-acetil-transferase. A colina-acetiltransferase é uma enzima de localização fundamentalmente citoplasmática. A concentração plasmática de colina é cerca de 1 $\mu\text{g/mL}$ e, portanto, sua disponibilidade não é fator limitante para síntese de acetilcolina. A fonte primordial de colina é a síntese hepática, embora uma pequena quantidade possa ser obtida a partir da dieta. Há ainda um sistema de transporte de colina, de baixa afinidade, que se encontra presente na membrana da maioria das células e está envolvido no processo da síntese de fosfolipídeos. Além disso, a colina derivada da hidrólise da acetilcolina liberada também é recaptada pela terminação nervosa para ser reutilizada no processo de síntese.

O transporte de colina para o interior da terminação nervosa colinérgica é a etapa limitante do processo de síntese de acetilcolina, e os únicos fármacos importantes que inibem a síntese de acetilcolina o fazem através do bloqueio desta etapa.

Inibidores do transporte de colina. Os hemicolinios são inibidores competitivos do transporte de colina, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Ao promoverem o bloqueio do transporte de colina, esses compostos promovem a inibição da síntese de acetilcolina. Consequentemente ocorre redução da transmissão colinérgica e os depósitos de acetilcolina são depletados tão mais rapidamente quanto maior a frequência de estimulação do nervo. Outros inibidores do transporte de colina, como a mono e trietilcolina podem ser transportados para o interior da terminação nervosa, serem incorporados na via de síntese, dando origem a falsos mediadores menos ativos que a acetilcolina.

Inibidores da colina acetiltransferase. Alguns compostos, como p. ex., a cloracetilcolina, o brometo de bromoacetiltrimetil-amônio, as esterilpiridinas e a 4-(1-naftilvinil)-piridina (4-NVP), inibem a enzima colina acetiltransferase *in vitro*. Entretanto, até o momento, não se tem conhecimento de substâncias que exerçam esta inibição de forma eficiente *in vivo*.

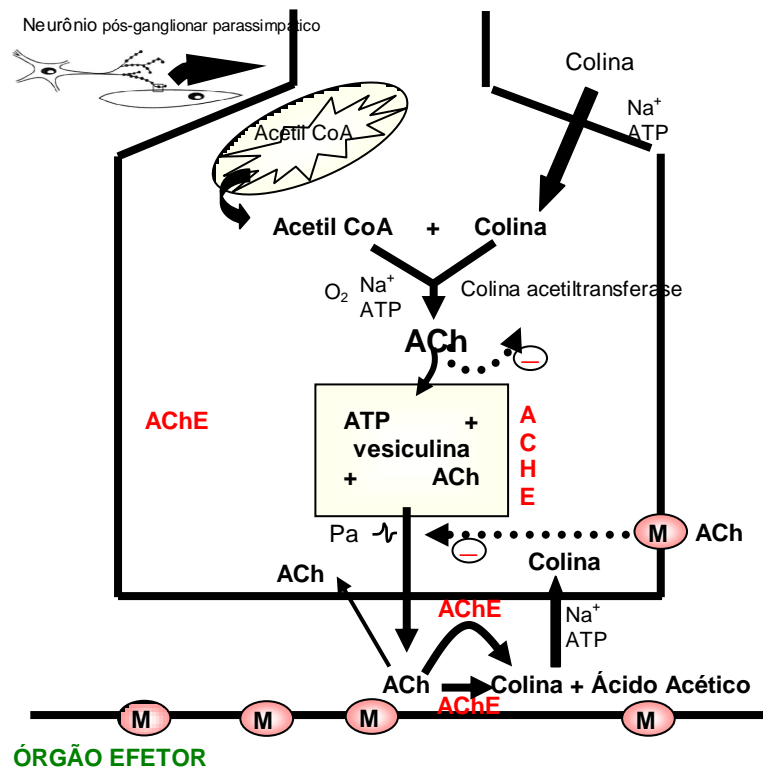


Fig. 16-6. Síntese, armazenamento, liberação e metabolismo da ACh (ver texto).

Armazenamento. A acetilcolina sintetizada no axoplasma se acumula em vesículas através de um mecanismo de transporte ativo, que pode ser inibido pelo vesamicol. Além de moléculas de acetilcolina, as vesículas

contêm ATP e uma proteína ácida, solúvel, com peso molecular de 10.000, denominada vesiculina. Uma fração livre de acetilcolina se situa no axoplasma e pode ser degradada por esterases solúveis ou associada à face externa das vesículas.

Liberação de acetilcolina. Na ausência de estímulo nervoso, pequenas quantidades de acetilcolina (“quanta”) são continuamente liberadas. Cada quantum de acetilcolina liberado provoca uma despolarização da membrana pós-sináptica denominada potencial pós-sináptico em miniatura, que é demasiadamente pequeno para desencadear um potencial de ação pós-sináptico propagável na membrana da célula pós-juncional.

Um quantum de acetilcolina liberado corresponde ao conteúdo de uma vesícula. Quando um impulso nervoso se propaga pelo axônio, a despolarização da membrana promove a abertura de canais de Ca^{2+} -voltagem-dependente, com conseqüente aumento dos níveis intracelulares deste íon, e ativação da liberação de acetilcolina, através de um mecanismo de exocitose.

Entretanto, as evidências de que a quantidade de acetilcolina liberada em repouso exceda em várias vezes (50 a 100 vezes) a esperada da liberação quântica, sugere a existência de um mecanismo de liberação não quântico citoplasmático. A importância fisiológica desta liberação ainda não é conhecida.

Fármacos que afetam a liberação de acetilcolina. A **β -bungarotoxina**, veneno da cobra *Bungarus multicinctus*, produz acentuado efeito tóxico sobre o axônio colinérgico e outros axônios de natureza diversa.

A **α -latrotoxina**, extraída do veneno das aranhas do gênero *Latrodectus*, das quais faz parte a viúva-negra, interfere primordialmente com a estocagem de mediador. Essas toxinas se ligam a proteínas da membrana da terminação nervosa, promovendo uma exocitose maciça.

Agentes que inibem a entrada de cálcio, como p. ex. alguns antibióticos aminoglicosídeos e o magnésio, promovem a inibição da liberação exocitótica de acetilcolina.

A **toxina botulínica** (do micro-organismo *Clostridium botulinum*) liga-se a um receptor, ainda não identificado, da membrana da terminação nervosa colinérgica e, através de endocitose, é transportada para o citosol. Neste local é ativada e hidrolisa proteínas presentes tanto na membrana da terminação nervosa quanto nas vesículas, inibindo o processo de exocitose.

A intoxicação botulínica provoca bloqueio progressivo da transmissão parassimpática, ganglionar e neuromuscular. O tratamento com antitoxina só é eficaz quando administrado antes do aparecimento dos sintomas, visto que quando a toxina está ligada sua ação não pode ser revertida.

A **toxina tetânica** apresenta mecanismo de ação semelhante à toxina botulínica, embora atue primordialmente no sistema nervoso central.

Modulação pré-sináptica da liberação. Nas terminações nervosas pós-sinápticas do parassimpático a liberação de acetilcolina sofre autoinibição, mediada por receptores muscarínicos do subtipo M_2 .

Mediadores adrenérgicos, como a noradrenalina, também inibem a liberação de acetilcolina. Este efeito é mediado por receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos semelhantes àqueles que promovem a autoinibição da liberação de noradrenalina no sistema nervoso simpático. A morfina e outros opióides relacionados reduzem a liberação de acetilcolina das terminações nervosas do plexo intestinal de Auerbach.

Metabolismo. As colinesterases são um grupo de enzimas que possuem em comum a propriedade de hidrolisar ligações do tipo éster, diferenciando-se entre si quanto à especificidade por substratos. Essas enzimas são classificadas em acetilcolinesterase (AChE, ou colinesterase verdadeira) e pseudocolinesterases (ou colinesterases inespecíficas). Ambas as enzimas catalisam a hidrólise de acetilcolina.

♣ A AChE é a principal responsável pelo término da ação da acetilcolina nas sinapses colinérgicas, uma vez que não existe um sistema de captação específico para este neurotransmissor, como os que ocorrem nos nervos simpáticos para a noradrenalina ♣.

As pseudocolinesterases são encontradas no plasma, no intestino e, em menor quantidade, em vários outros tecidos. ♣ A função dessas enzimas não é conhecida, porém há a sugestão de que, no intestino, participem da regulação da atividade da acetilcolina no controle dos movimentos rítmicos e da tonicidade. ♣

Numerosos fármacos de diversas estruturas químicas denominados de anticolinesterásicos (Anti-ChE) inibem primariamente as colinesterases, resultando em acúmulo da acetilcolina endógena (ver Capítulo 18).

Classificação dos receptores colinérgicos

Historicamente, os receptores para a acetilcolina foram definidos por Dale (1914) como muscarínicos – aqueles estimulados pela muscarina e bloqueados pela atropina – e nicotínicos – aqueles estimulados pela nicotina e bloqueados pela d-tubocurarina.

Os receptores muscarínicos pertencem à classe dos receptores acoplados à proteína G. As respostas aos agonistas muscarínicos são lentas, podendo ser excitatórias ou inibitórias, e não estão necessariamente associadas a alterações da permeabilidade iônica. Contrariamente, os receptores nicotínicos são receptores associados a canais iônicos, e suas ativações causam um rápido aumento na permeabilidade ao Na^+ K^+ e ao Ca^{2+} , despolarização e excitação (Quadro 16-3).

♣ **Subtipos de receptores muscarínicos.** Cinco subtipos de receptores muscarínicos foram identificados por clonagem molecular. Estas variantes apresentam diferentes localizações e especificidades químicas e foram designadas de M_1 a M_5 . Os receptores M_1 são encontrados nos gânglios, células parietais e em algumas glândulas exócrinas; os receptores M_2 predominam no miocárdio e

também são encontrados no músculo liso; e os receptores M₃ e M₄ estão localizados no músculo liso e nas glândulas exócrinas. Todos os cinco subtipos de receptores muscarínicos são encontrados no sistema nervoso central. ♣

Quadro 16-3. Receptores colinérgicos e seus sistemas de transdução		
Receptor	Respostas	Mecanismo molecular
Nicotínico		
Músculo esquelético	Despolarização/contração	Abertura de canais catiônicos
Neuronal periférico	Despolarização	Abertura de canais catiônicos
Neuronal central	Controle pré-juncional da liberação de neurotransmissor	
Muscarínico		
M₁		
Gânglios	Despolarização	↑ Fosfolipase C; formação de IP ₃ e DAG e □↑Ca ²⁺ citosólico
Central	Resposta indefinida	
M ₂	Hiperpolarização e redução da despolarização espontânea	Ativação de canais de K ⁺ ; ↓adenilil ciclase, ↓a canais de Ca ²⁺ (tipo L)
M₃		
Músculo liso	Contração	Semelhante ao M ₁
Endotélio	Vasodilatação	↑ Adenilil ciclase; ↑NO
Glândulas secretórias	↑ secreção	Semelhante ao M ₁
M₄		
	—	Semelhante ao M ₂
M₅		
	SNC	Semelhante ao M ₁

IP₃=Trifosfato de inositol. DAG = Diacilglicerol, NO = Óxido nítrico, SNC = Sistema nervoso central.

♣Os subtipos de receptores muscarínicos M₁, M₃ e M₅ ativam a proteína G_q, que é responsável por estimular a atividade da fosfolipase C, determinando a hidrólise dos polifosfatos de fosfatidilinositol da membrana plasmática para formar polifosfatos de inositol. Outra via para a mediação das respostas aos agonistas muscarínicos é evocada pela ativação de receptores M₂ e M₄. Esses receptores interagem com grupos de proteínas G distintos (em particular G_i e G_o), promovendo inibição da adenilil ciclase e ativação de canais de K⁺ operados por receptores, p. ex. no coração, e supressão da atividade de canais de Ca²⁺ voltagem-dependentes em certos tipos de células. ♣

♣ **Subtipos de receptores nicotínicos.** Com base na ação distinta de certos agonistas e antagonistas, tornou-se evidente que os receptores nicotínicos do músculo esquelético e dos gânglios não são idênticos. Posteriormente, técnicas de clonagem molecular revelaram uma heterogeneidade ainda maior dos receptores nicotínicos. Por exemplo, o receptor nicotínico do músculo esquelético é um complexo pentamérico constituído de 4 subunidades distintas. Nos gânglios, sistema nervoso central e adrenal, os receptores nicotínicos existem como pentâmeros constituídos de duas das subunidades α e β (ver Capítulo, 19, 20). ♣

COTRANSMISSÃO

A liberação de mais de um transmissor ou modulador pelos neurônios, cada um interagindo com receptores específicos, provavelmente é a regra e não exceção. A noradrenalina e o ATP, quando liberados conjuntamente de certas terminações nervosas adrenérgicas (vasos e canal deferente), provocam excitação. No entanto a resposta ao ATP é rápida e aquela da noradrenalina é mais lenta. A simpatectomia e a depleção de neurônios adrenérgicos, induzida pela reserpina, eliminam ambas as fases da resposta, o que é consistente com a estocagem de ambas as substâncias na mesma terminação nervosa.

♣ A família de neuropeptídeos Y (p. ex., NPY) está amplamente distribuída no sistema nervoso central e periférico. O NPY é encontrado na terminação nervosa simpática e está envolvido na manutenção do tônus vascular. A noradrenalina e o NPY são coliberados, embora a estimulação em baixa frequência favoreça a liberação de noradrenalina. O NPY apresenta uma ação vasoconstritora potente e prolongada, principalmente nos vasos de pequeno calibre. Assim como a noradrenalina, a família de neuropeptídeos Y tem sua ação mediada pela proteína G.

A existência da cotransmissão no sistema nervoso autônomo também é evidenciada pela frequente associação de acetilcolina e peptídeo vasoativo intestinal (VIP) em fibras do parassimpático que inervam o músculo liso e as glândulas exócrinas e em neurônios simpato-colinérgicos das glândulas sudoríparas.

Transmissão adrenérgica não colinérgica

Na década de 60, Burnstock e colaboradores sugeriram a existência de nervos que liberam nucleotídeos de purina (ATP) denominados de “purinérgicos”.

♣ A **adenosina** é produzida a partir do ATP liberado e sua ação é, primariamente, inibitória sobre a liberação do transmissor. Tais nervos “purinérgicos” foram demonstrados principalmente no trato gastrointestinal onde desempenham papel de grande significado fisiológico.

Existem evidências histológicas de que outros órgãos recebam inervação purinérgica, como o pulmão (relaxamento do músculo liso bronquial), bexiga (contração), leitos vasculares (vasodilatação). Ainda, no músculo liso vascular, a estimulação sensorial produz vasodilatação mediada pela liberação de ATP. ♣

Modulação da resposta vascular por fatores derivados do endotélio

Em 1980, Furchgott e Zawadzki demonstraram que o relaxamento induzido pela acetilcolina dependia da integridade funcional da célula endotelial, que liberava um fator de relaxamento diferente da prostaciclina. Posteriormente, a literatura mostrou que outros agentes químicos ou físicos (tensão de cisalhamento) poderiam estimular a liberação de fatores humorais da célula endotelial que seriam responsáveis pelo relaxamento do músculo liso vascular.

♣ Atualmente é consenso que as células endoteliais contribuem na modulação local do tônus do músculo liso vascular, respondendo a numerosos estímulos através da produção e liberação de fatores de contração (EDCFs) e fatores de relaxamento (EDRFs):

- EDCFs: endotelina-1 (ET-1), tromboxano A₂ (TXA₂), prostaglandina H₂ (PGH₂) e ânions superóxido.
- EDRFs: prostaciclina (PGI₂), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e óxido nítrico (NO). ♣

Em condições normais, ocorre um predomínio na liberação de EDRFs pelo estímulo de neurotransmissores, hormônios, substâncias derivadas de plaquetas e do sistema de coagulação, EDCFs e pela tensão de cisalhamento oferecida pelo fluxo sanguíneo, sendo o NO o mediador primário da vasodilatação endotélio-dependente.

O NO gerado pela NOS constitutiva é responsável por uma variedade de ações biológicas, que incluem o relaxamento endotélio-dependente e inibição da agregação plaquetária. O NO produzido em grandes quantidades pela isoforma induzível tem um papel importante na defesa imunológica, na patogênese do choque endotóxico e na resposta inflamatória.

A membrana da célula endotelial possui uma série de receptores para substâncias endógenas. Esses receptores são capazes de estimular a síntese de NO por diferentes mecanismos de transdução. Essas substâncias podem ser hormônios circulantes (catecolaminas, arginina-vasopressina), autacóides (histamina, bradicinina, substância P), substâncias liberadas por plaquetas (serotonina, adenosina difosfato – ADP) ou formadas durante coagulação sanguínea (trombina). Agonistas exógenos também podem estimular os receptores de membrana e induzir síntese e liberação de NO. Além disso, a liberação de NO pode não ser um evento isolado, mas associado à liberação simultânea de EDHF e/ou prostaciclina (ver Capítulo 22).

Evidências da literatura mostram, cada vez mais, que uma disfunção no sistema-NO pode contribuir para um grande número de patologias, tais como a hipertensão, a aterosclerose, o diabetes, e distúrbios de vasoespasticidade (ver, Cordellini, 2001).

Respostas dos órgãos efetores à estimulação autonômica

De modo geral, a resposta aos estímulos simpáticos e parassimpáticos é antagonista na maioria dos órgãos, e o nível de atividade em um dado momento é o reflexo da integração da influência dos dois componentes.

Por exemplo, um antagonismo fisiológico entre os dois sistemas é observado no controle da frequência cardíaca, onde o estímulo do simpático aumenta e do parassimpático diminui. Já, nos órgãos sexuais masculinos, as ações desses sistemas são complementares (ereção, estímulo parassimpático e ejaculação, estímulo simpático).

Os efeitos dos estímulos simpáticos e parassimpáticos em várias estruturas são apresentados no

Quadro 16-4.

Quadro 16-4. Respostas autonômicas			
Órgão efetor	Receptor	Resposta simpática	Resposta parassimpática*
Olhos			
Musculatura radial, íris	α_1	Contração (midríase) ++	
Musculatura circular		–	Contração (miose) +++
Coração			
Nódulo AS	β_1, β_2	↑ frequência cardíaca ++	↓ frequência cardíaca +++
Átrio	β_1, β_2	↑ contratilidade, velocidade de condução ++	↓ contratilidade ++ ↓ velocidade de condução, bloqueio AV+++
Ventrículos	β_1, β_2	↑ contratilidade, velocidade de condução, automatismo +++	↓ contratilidade (discreta)
Arteriolas			
Pele e mucosas	α_1, α_2	Contração +++	Dilatação
Músculo esquelético	$\alpha ; \beta_2$	Contração ++; dilatação ++ (autorregulação metabólica)	Dilatação +
Cerebrais	α_1	Contração (discreta)	Dilatação
Renais	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Contração +++; dilatação +	–
Veias (sistêmicas)	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Contração ++; dilatação ++	–
Pulmões			
Músculos bronquiolar e traqueal	β_2	Relaxamento +	Contração ++
Intestino			
Motilidade e tono	$\alpha_1, \alpha; \beta_1, \beta_2$	Diminuição +	Aumento +++
Rins (secreção de renina)	$\alpha_1; \beta_1$	Diminuição +; aumento ++	–
Bexiga urinária			
Esfíncter e trígono	α_1	Contração ++	Relaxamento ++
Útero	$\alpha_1; \beta_2$	Gravídico: contração (α_1); relaxamento (β_2) Não gravídico: relaxamento (β_2)	Variável (dependente do ciclo menstrual)
Órgãos sexuais masculinos	α_1	Ejaculação ++	Ereção +++
Pele			
Músculo piloerector	α_1	Contração ++	–
Medula da adrenal	–	Secreção de adrenalina ++ e	

		noradrenalina	
Músculo esquelético	β_2	↑ contração; glicogenólise	–
Fígado	$\alpha_1; \beta_2$	Glicogenólise e gliconeogênese +++	–
Pâncreas (células β)	$\alpha_2; \beta_2$	↓ secreção +++; ↑ secreção +	–
Tecido adiposo	$\alpha_2; \beta_1, \beta_2, \beta_3$	Lipólise +++ (termogênese); ↓ lipólise	–
Glândulas salivares	$\alpha_1; \beta$	Secreção de água e K^+ +; secreção amilácea +	Secreção de água e K^+ +++
Hipófise posterior	β_1	Secreção de hormônio antidiurético	–

*As respostas ao estímulo do sistema nervoso parassimpático junto aos órgãos efetores são mediadas por diferentes subtipos de receptores muscarínicos.

O sistema nervoso simpático e a medula adrenal não são essenciais para a vida em um ambiente controlado.

Em situações de estresse, entretanto, a falta das funções simpato-adrenal torna-se evidente. a temperatura corpórea não pode ser regulada frente a variações da temperatura ambiente; a concentração de glicose sanguínea não se eleva em resposta a uma necessidade urgente; respostas vasculares compensatórias à hemorragia, falta de oxigênio, excitação e exercício estão ausentes.

A resistência à fadiga é diminuída; os componentes simpáticos de reações instintivas ao meio externo são perdidas; e outras sérias deficiências nos mecanismos de proteção do organismo podem ser observadas.

RESUMO

■ Inicialmente, os aspectos anatômicos, fisiológicos e bioquímicos do sistema nervoso autônomo são revistos para o entendimento da Farmacologia autonômica.

■ A transmissão adrenérgica e colinérgica e suas etapas biossíntese, armazenamento, captação neuronal e extraneuronal, metabolismo e liberação dos mediadores e os receptores farmacológicos e suas transduções são abordadas para facilitar a compreensão dos mecanismos e locais da ação de fármacos que atuam no SNA.

■ A existência de cotransmissão no SNA é evidenciada frequentemente pela associação de mediadores ou moduladores.

■ As principais respostas dos órgãos efetores aos estímulos simpáticos e parassimpáticos e mediadas por diferentes subtipos de receptores são organizadas para evidenciar a maioria das ações antagônicas e o nível de atividade em dado momento e a integração no funcionamento dos dois componentes do SNA.

BIBLIOGRAFIA

CORDELLINI, S. Função endotelial e o controle do tônus vascular. In: MAFFEI, F.H.A.; LASTÓRIA, S.; YOSHIDA, W.B.; ROLLO, H. (Eds.). A. **Doenças vasculares periféricas**. São Paulo: Medsi, v.1, 2001, p.203-216.

FURCHGOTT, R.; ZAWADZKI J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v.288, p.373-376. 1980.

GRANNEMAN, J.G. The putative β_4 adrenergic receptor is a novel state of the β_1 -adrenergic receptor. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v.43, p.E199-202, 2001.

KARLIN, A.; AKABAS, M.H. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. **Neuron**, v.15, p.1231-1244, 1995.

LANDS, A. M.; ARNOLD, A.; McAULIFF, J. P.; LUDUENA, F.P.; BROWN, T. G. Differentiation of receptor system activated by sympathomimetic amines. **Nature**, v.21, p.597-598, 1967.

LANGER, S.Z. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 18, p.95-99, 1997.

LINDSTRON, J.M. The structures of neuronal nicotinic receptors. In: CLEMENTI, F., FORNASARI, D., GOTTI, C. (Eds.). **Neuronal nicotinic receptors**. Berlin: Springer-Verlag, 2000, p.101, 162.

ROZEC, B.; GAUTHIER, C. β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. **Pharmacol. Ther.**, v.111, p. 652-673, 2006.

Capítulo 17

Fármacos Adrenérgicos e Antiadrenérgicos

Sandra Cordellini

Professora Adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

Marcia Gallacci

Professora Adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo simpático (SNA) participa de forma vital da regulação homeostática de muitas funções fisiológicas, através da liberação de noradrenalina das terminações nervosas e de adrenalina da medula da suprarrenal.

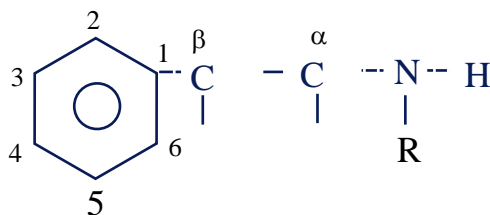
Os fármacos que imitam total ou parcialmente os efeitos da estimulação nervosa simpática sobre os órgãos efetores são denominados *adrenérgicos* ou *simpatomiméticos*.

Em contrapartida, aquelas que reduzem ou abolem os efeitos da estimulação simpática, bem como de fármacos adrenérgicos, são designadas *antiadrenérgicos* ou *simpatolíticos*.

I- FÁRMACOS ADRENÉRGICOS

Embora noradrenalina, adrenalina e dopamina endógenas sejam muitas vezes utilizadas como fármacos, maioria dos agonistas disponíveis é de análogos estruturais dessas catecolaminas. Tais compostos apresentam como vantagens terapêuticas biodisponibilidade oral, aumento do tempo de ação e especificidade por subtipos de receptores adrenérgicos, o que determina o aumento de suas atividades terapêuticas e a diminuição de seus efeitos adversos potenciais.

Relação estrutura química-atividade. A estrutura química básica da grande maioria dos fármacos adrenérgicos é a feniletilamina, que é constituída por um anel benzênico ligado através de uma cadeia alifática de dois carbonos a um grupo amina. A relação estrutura química atividade é comentada na apresentação dos fármacos.



Feniletilamina

QUESTÕES INTEGRATIVAS

- Efeitos cardiovasculares (pressão arterial e frequência cardíaca) resultantes da administração intravenosa de noradrenalina, adrenalina e isoprenalina no homem estão relacionados às alterações da resistência periférica. Como se explicam essas alterações?
- Qual é o efeito da administração de pequena dose de adrenalina sobre a pressão arterial e o mecanismo subjacente ao efeito?
- Correlacione os fármacos adrenérgicos de ação direta com sua classificação abaixo:

(A) Dobutamina	(...) Agonista de receptores β_3
(B) Salbutamol	(...) Agonista de receptores α_1
(C) Fenilefrina	(...) Agonista de receptores β_2
(D) Clonidina	(...) Agonista de receptores α_2
(E) BRI 37344	(...) Agonista de receptores β_1
- Correlacione os fármacos antiadrenérgicos com sua classificação abaixo:

(A) Prazosina	(...) Bloqueador de neurônio adrenérgico
(B) Iombina	(...) Antagonista de receptor β_1 (2ª. geração)
(C) Propranolol	(...) Antagonista de receptor α_1
(D) Metoprolol	(...) Antagonista de receptor β
(E) Reserpina	(...) Antagonista de receptor α_2

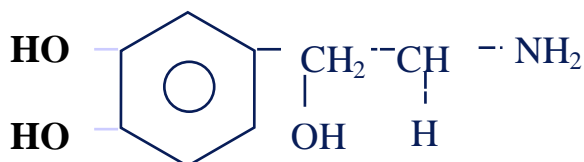
Modo de ação dos fármacos adrenérgicos. Os fármacos adrenérgicos podem atuar diretamente nos receptores (p. ex. noradrenalina, adrenalina e isoproterenol), indiretamente, promovendo a liberação de noradrenalina da terminação nervosa (p. ex., tiramina), ou através de ambas as ações (p. ex., efedrina).

Fármacos adrenérgicos de ação direta

Neste grupo está inserida a maioria dos fármacos utilizados na terapêutica, incluindo as *catecolaminas endógenas* (noradrenalina, adrenalina e dopamina) e os *agonistas* com diferentes especificidades por receptores adrenérgicos.

Agonistas de receptores α -adrenérgicos

Noradrenalina. O isômero levógiro da noradrenalina ou norepinefrina possui maior atividade biológica.



Noradrenalina

Sua principal indicação advém do efeito vasoconstritor pela ativação de receptores adrenérgicos. A noradrenalina não é, usualmente, administrada por via oral, pois é rapidamente inativada no trato digestório. Por administração intravenosa, aumenta as pressões sistólica e diastólica e pode evocar bradicardia por ação reflexa. Esse efeito pode ser intenso, a ponto de reduzir o débito cardíaco (Fig.17-1).

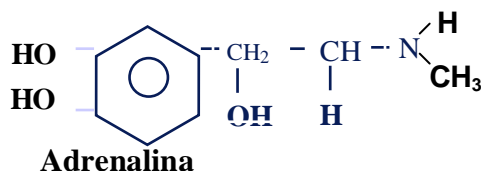
♣ A noradrenalina diminui o fluxo sanguíneo nos rins, no cérebro, no fígado e na musculatura esquelética, ao passo que produz dilatação nos vasos coronarianos ♣. O incremento do fluxo sanguíneo coronariano, conseqüente à vasodilatação, resulta principalmente do aumento da pressão arterial e da produção de metabólitos vasodilatadores locais (adenosina).

O uso de noradrenalina está restrito à administração intravenosa para aumentar a pressão arterial; a introdução deve ser feita por infusão lenta para manter a concentração eficaz, uma vez que o fármaco é biotransformado rapidamente pela MAO e pela COMT. A atividade da noradrenalina pode ser aumentada inibindo-se a captura neuronal de aminas com o uso de cocaína ou antidepressivos tricíclicos. Sua presença em soluções anestésicas para uso local é útil para limitar a difusão e absorção do anestésico.

Adrenalina. Também denominada *epinefrina*, é utilizada na forma de levoisômero. A presença de um grupamento metila na amina terminal confere à adrenalina grande potência como estimulante de

receptores β -adrenérgicos; entretanto, esta se equipara à noradrenalina como estimulante de receptores α -adrenérgicos.

♣ A administração intravenosa de adrenalina aumenta a pressão sistólica, através do estímulo de receptores β_1 -adrenérgicos cardíacos, e reduz a pressão diastólica por ativação de receptores β_2 -vasculares (Fig. 17-1). ♣ Uma vez que a adrenalina possui ação α e β -adrenérgica, seu efeito final dependerá das proporções relativas de receptores presentes no órgão efector. O aumento da pressão sistólica, acompanhado de queda da pressão diastólica, determina bradicardia reflexa de menor intensidade quando comparada àquela induzida por dose equivalente de noradrenalina. ♣ Pequenas doses de adrenalina (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) promovem queda de pressão arterial por sua maior sensibilidade por receptores β_2 que por receptores α . ♣ Doses elevadas de adrenalina podem precipitar arritmias cardíacas.



Em virtude do efeito estimulante de receptores β_2 -adrenérgicos, que acarreta relaxamento da musculatura brônquica, a adrenalina alivia o quadro de broncoespasmo, além de produzir diminuição da congestão brônquica por ativação de receptores α -adrenérgicos.

A ação da adrenalina sobre os receptores β_2 -adrenérgicos, no fígado e no músculo esquelético, aumenta os níveis de glicose circulante através da ativação da adenilil ciclase, com subsequente estimulação da fosforilase, que catalisa a glicogenólise. A adrenalina pode apresentar também efeito hiperglicemiante ao diminuir a secreção de insulina por estímulo de receptores α_2 -adrenérgicos.

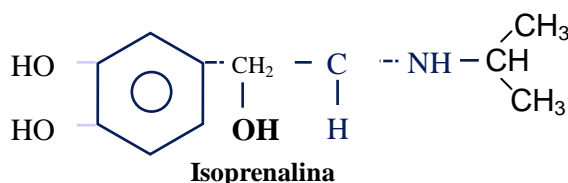
A adrenalina eleva os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres ao ativar uma lipase que acelera a hidrólise de triglicérides através da estimulação de receptores β . O envolvimento de receptores β_3 -adrenérgicos nesta resposta tem sido demonstrado em algumas espécies, no entanto permanece incerto no homem.

O uso terapêutico mais frequente da adrenalina é no espasmo brônquico, em administração subcutânea ou inalatória. É especialmente útil para evitar o sangramento capilar em cirurgias de olho, nariz ou garganta, e em Odontologia.

Agonistas de receptores β -adrenérgicos

A **isoprenalina (isoproterenol)** é o agonista β clássico, ativando tantos receptores β_1 como β_2 . É derivada da noradrenalina por substituição de um grupamento isopropila no átomo de nitrogênio. A isoprenalina não é metabolizada pela MAO e não sofre captação neuronal, no entanto é captada por estruturas extraneuronais e rapidamente convertida ao derivado 3-metoxi pela ação da COMT tecidual.

O principal efeito da isoprenalina se estabelece sobre o coração, aumentando o inotropismo e o cronotropismo e, conseqüentemente, o débito cardíaco e o consumo de oxigênio. ♣ Periféricamente, diminui a resistência, especialmente ao dilatar o leito vascular da musculatura esquelética ♣ (Fig.17-1). A isoprenalina aumenta o fluxo sanguíneo coronariano, porém reduz o fluxo sanguíneo renal em indivíduos normotensos.



Além disso, exerce efeito metabólico intenso sobre o tecido adiposo, os músculos esqueléticos e, em muitas espécies, sobre o fígado. A isoprenalina promove o relaxamento dos músculos lisos, quando estes apresentam tônus aumentado; tal ação é mais pronunciada nos músculos lisos brônquicos e gastrintestinais.

Pode ser indicada no tratamento da asma em humanos, embora o seu uso continuado possa induzir tolerância. Seu efeito na asma deve-se, em parte, a uma ação adicional inibindo a liberação de histamina; esta ação é compartilhada pelos estimulantes específicos de receptores β_2 .

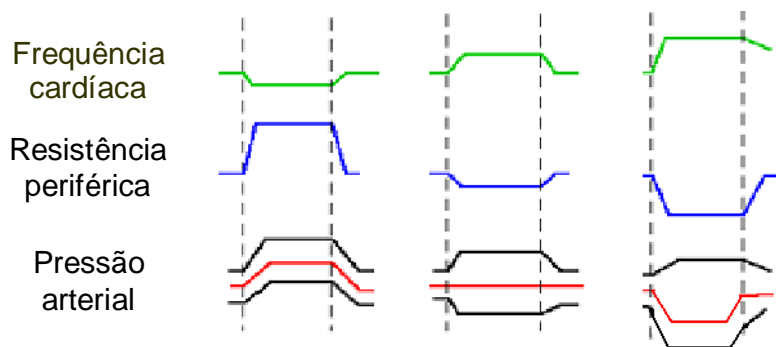


Fig. 17-1. Representação esquemática dos efeitos cardiovasculares de infusões intravenosas de noradrenalina, adrenalina e isoproterenol no homem. A **noradrenalina (parte superior)** provoca vasoconstrição e elevação da pressão sistólica e diastólica, com bradicardia reflexa. O **isoprenalina (parte inferior)** provoca vasodilatação, mas aumenta acentuadamente a força e a freqüência cardíacas. Ocorre queda de pressão arterial média. A **(parte intermediária) adrenalina** combina ambas as ações.

Dopamina. Como outros fármacos simpatomiméticos, a dopamina pode ser usada em casos de hipotensão por induzir vasoconstrição, decorrente do estímulo de receptores α -adrenérgicos, e estímulo cardíaco, através de ativação dos receptores β_1 . Entretanto, em razão da vasodilatação que induz no leito mesentérico e renal, mediante estimulação de receptores específicos para dopamina, determina aumento da produção de urina e da excreção de sódio. Por essas características, o uso de dopamina é vantajoso em condições de baixo débito cardíaco, como no choque traumático e na insuficiência cardíaca congestiva.

Agonistas de receptores β_1 -adrenérgicos

♣ A **dobutamina** apresenta certa analogia com a dopamina, visto que possui maior potência para incrementar a força de contração do que a freqüência cardíaca. Em comparação com as outras catecolaminas, a demanda de oxigênio para o miocárdio não aumenta tanto. Os efeitos da dobutamina são complexos e decorrem, em parte, de sua ação discreta sobre a resistência periférica e da ativação de receptores β_1 -cardíacos, que contribui para o efeito inotrópico. ♣

A **dobutamina** não é eficaz quando administrada por via oral e, como sua vida média no plasma é de aproximadamente 2 minutos, deve ser administrada através de infusão intravenosa contínua. É indicada na insuficiência cardíaca, sendo particularmente útil em pacientes que foram submetidos a procedimentos de ponte cardiopulmonar. Sua principal contraindicação é na obstrução da ejeção cardíaca, como ocorre na estenose subaórtica.

O **prenalterol** é um agonista β_1 -adrenérgico específico. A administração intravenosa ou oral deste fármaco está associada a efeitos mais inotrópicos do que cronotrópicos. O prenalterol é indicado para o tratamento ambulatorial da insuficiência cardíaca congestiva crônica.

Agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos

Em vista da considerável incidência e intensidade de efeitos indesejáveis da isoprenalina no tratamento de doenças broncoconstritoras, foram sintetizados agonistas específicos para receptores β_2 -adrenérgicos. Buscava-se ainda nesses fármacos características como: maior biodisponibilidade oral, menor taxa de metabolismo e possibilidade de administração inalatória. Dentre os compostos sintetizados, merecem destaque: orciprenalina, terbutalina, fenoterol e salbutamol.

A **orciprenalina (metaproterenol)**, a **terbutalina** e o **fenoterol** não são catecolaminas, sendo, portanto, resistentes à metilação pela COMT. A **orciprenalina**, a **terbutalina** e o **salbutamol** e o enantiômero-R, **levosalbutamol** e de estrutura similar o **pirbuterol** que podem ser administrados por via oral ou inalatória. A especificidade da orciprenalina para os receptores β_2 -adrenérgicos é menor que a da terbutalina e do salbutamol. A orciprenalina e a terbutalina são indicadas no tratamento de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (**DPOC**) e broncoespasmo agudo.

♣ O **salbutamol** e o **fenoterol** são tradicionais agonistas β_2 -adrenérgicos de ação prolongada e os mais recentes **arformoterol**, **carmoterol** e **indacaterol** que são utilizados como broncodilatadores no tratamento da asma ou DPOC (ver, Capítulo 39) ♣.

A **ritodrina** é um agonista β_2 -adrenérgico, desenvolvido especialmente para uso como relaxante uterino. É

rapidamente absorvida por via oral, porém de forma incompleta. Apresenta propriedades farmacológicas similares às de outros membros do grupo. Sua principal indicação é no tratamento do parto prematuro.

Os principais efeitos adversos dos agonistas β_2 -adrenérgicos são tremor, taquicardia, tolerância durante o uso continuado e necrose do miocárdio, em doses elevadas.

Agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos

Recentemente, foram desenvolvidos agonistas de receptores β_3 -adrenérgicos específicos, como por exemplo, \clubsuit o BRL 37344 (estruturalmente relacionado às feniletanolaminas) \clubsuit e o L 755.507 (estruturalmente relacionado às ariloxipropanolaminas) que poderão ser úteis no tratamento da obesidade, embora ainda não tenham sido aprovados para uso clínico.

Agonistas seletivos de receptores α_1 -adrenérgicos

\clubsuit A **fenilefrina** é um agonista específico de receptores α_1 -adrenérgicos, ativando receptores α somente em concentrações muito elevadas. \clubsuit Possui ações similares às da noradrenalina, porém mais prolongadas, visto que não é metabolizada pela COMT. Seus efeitos são semelhantes aos da metoxamina. É usada como descongestionante nasal e como midrático em preparações oftálmicas.

O **metaraminol** é sintetizado a partir da α -metil-m-tirosina. É usado para o tratamento de episódio hipotensivo e no alívio de taquicardias atriais paroxísticas, particularmente aquelas associadas à hipotensão. Seu efeito neste sentido é mais sustentado que o da noradrenalina, visto que não é metabolizado pela MAO ou pela COMT. É destituído de ação no SNC. Embora seu mecanismo de ação seja preponderantemente direto, possui também ação indireta, liberando noradrenalina. O metaraminol causa vasoconstrição periférica, elevando tanto a pressão sistólica quanto a diastólica, com efeitos hipertensivos mais estáveis que os observados com a maioria dos agentes adrenérgicos. A frequência cardíaca pode ser reduzida pela resposta reflexa originada nos barorreceptores. Pode ser usado no tratamento de estados hipotensivos ou em casos de taquicardia atrial paroxística. O metaraminol encontra algum uso também como descongestionante nasal.

A **metoxamina** é um agonista relativamente específico de receptores α_1 -adrenérgicos. Os efeitos pressores desse composto são devidos essencialmente à vasoconstrição, pois a ação estimulante cardíaca é praticamente nula. Caracteriza-se pela acentuada bradicardia reflexa, que produz em resposta à hipertensão. É desprovida de ação no SNC, sendo indicada no tratamento de estados hipotensivos e como vasoconstritor nasal.

A **midodrina** é um pró-farmaco efetivo por via oral pela conversão em **desglímidodrina**, metabolito ativo em receptores α_1 -adrenérgicos. As elevações da pressão arterial causadas pela midodrina podem ser úteis no tratamento de pacientes com hipotensão postural e insuficiência autônoma.

Agonistas seletivos de receptores α_2 -adrenérgicos

\clubsuit A **clonidina** é uma imidazolina que produz vasoconstrição mediada por receptores α_2 -adrenérgicos. \clubsuit Os principais efeitos farmacológicos desse fármaco incluem alterações na pressão sanguínea e frequência cardíaca, embora apresente várias outras ações importantes. A vasoconstrição é seguida por uma hipotensão prolongada, que resulta da diminuição do fluxo simpático central. O exato mecanismo da resposta hipotensora não está esclarecido. Todavia, este efeito parece resultar, pelo menos em parte, da ativação dos receptores α_2 no núcleo do trato solitário. A clonidina apresenta como efeitos adversos, impotência sexual, sedação e boca seca.

A clonidina também estimula o fluxo parassimpático central, o que pode contribuir para a diminuição da frequência cardíaca. Ainda, alguns dos efeitos anti-hipertensivos desse composto podem ser mediados pela ativação de receptores α_2 -pré-sinápticos, que reduzem a liberação de noradrenalina das terminações nervosas periféricas. Além disso, a ativação de receptores α_2 na célula endotelial libera o fator de relaxamento (óxido nítrico), que também participa da resposta hipotensora.

O principal uso terapêutico da clonidina é como anti-hipertensivo e os seus derivados **apraclonidina** e **bromonidina** são utilizados na redução da pressão intraocular.

A **guanfacina** e o **guanabenz** são química e farmacologicamente relacionados, sendo agonistas α_2 -adrenérgicos mais específicos que a clonidina. Os efeitos adversos e farmacológicos desses fármacos são similares aos da clonidina. Recentemente, o uso de guanfacina de ação prolongada foi aprovada pelo FDA no tratamento do transtorno de atenção e hiperatividade.

A **α -metildopa** é um agente anti-hipertensivo de ação central. No cérebro, é metabolizada a α -metil-noradrenalina, que estimula os receptores α_2 -adrenérgicos, diminuindo a pressão arterial de forma semelhante à clonidina.

Fármacos adrenérgicos de ação indireta

Neste grupo se posicionam compostos derivados de feniletilaminas, feniletanolaminas, feniletilaminas e aminas alifáticas.

Feniletilaminas. A **tiramina** e os **α -metilderivados** são protótipos deste grupo. A ação indireta da

tiramina é mediada pela liberação de noradrenalina de seus depósitos nas terminações adrenérgicas.

A **tiramina** tem sido usada no diagnóstico diferencial do feocromocitoma ou hipertensão (no primeiro caso, a resposta pressora é muito mais exuberante). Este resultado advém da maior incorporação das aminas circulantes pelas terminações adrenérgicas, que são exageradamente liberadas pela tiramina. Normalmente a tiramina proveniente da dieta é inativada no trato gastrointestinal pela ação da MAO, mas pode trazer risco de crise hipertensiva grave em pacientes que estejam sob tratamento com fármacos inibidores da MAO, como a pargilina.

Os α -metilderivados se formam nos neurônios adrenérgicos por administração dos aminoácidos precursores (α -metiltirosina e α -metil-m-tirosina), o processo envolve β -hidroxilação, dando origem à α -metil-octopamina e ao metaraminol. Suas ações são similares às da tiramina, porém, devido ao grupamento metila, não são substratos para a MAO.

Feniletanolaminas. Neste grupo há um derivado α -metilado, a **efedrina**, que apresenta certa analogia com a anfetamina.

A **efedrina** é um alcaloide que ocorre em plantas do gênero *Ephedra* empregada, ao longo da história da humanidade (desde cerca de 3000 a.C.), em distúrbios respiratórios por sua ação direta em receptores β_2 -adrenérgicos. Desse modo, a efedrina pode ser classificada como fármaco de ação mista. Seu uso atual é como descongestionante nasal nas rinites alérgicas, em função da vasoconstrição local que provoca; o estímulo cardíaco e a hipertensão episódica são efeitos adversos eventuais nessas circunstâncias.

Feniletilaminas. A **feniletilamina** é um constituinte natural de menor ocorrência nos tecidos adrenérgicos. É rapidamente inativada pela MAO, não apresentando atividade estimulante do sistema nervoso central (SNC).

Os derivados α -metilados da feniletilamina, **anfetamina**, **metanfetamina** e **fentermina** não são substratos para a MAO. A anfetamina e metanfetamina estão incluídas entre as substâncias de uso abusivo, pelo potencial de desenvolver dependência (ver Capítulo 29).

O **metilfenidato** apresenta estrutura semelhante à anfetamina e é usado no tratamento do déficit de atenção e hiperatividade e narcolepsia.

Aminas alifáticas. Entre esses compostos merece destaque a **ciclopentamina**, que é utilizada como agente pressor em casos de hipotensão.

Este grupo é constituído pelos fármacos que inibem os neurônios adrenérgicos e por aqueles que bloqueiam os receptores adrenérgicos pós-juncionais.

II-FÁRMACOS ANTIADRENÉRGICOS

Antagonistas de receptores α -adrenérgicos

Em analogia aos agonistas adrenérgicos, os antagonistas podem atuar de forma específica, ou não, sobre os diferentes subtipos de receptores adrenérgicos. A grande maioria dos antagonistas α e β -adrenérgicos interage de forma reversível com os receptores; uma exceção é a fenoxibenzamina, um antagonista irreversível, que se liga covalentemente aos receptores α -adrenérgicos.

Fazem parte deste grupo os antagonistas inespecíficos dos receptores α (p. ex. fenoxibenzamina, fentolamina e derivados do ergot); antagonistas específicos α_1 (p. ex. prazosina e doxazosina) e antagonistas específicos α_2 (p. ex. ioimbina).

Antagonistas de receptores α_1 -adrenérgicos

♣ A **prazosina** e a **doxazosina** são antagonistas dos receptores α -adrenérgicos com ação preponderante sobre receptores α_1 -adrenérgicos pós-sinápticos, sendo que a prazosina possui potências similares para os subtipos de receptores α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} e α_{1D} . ♣

Esses fármacos causam vasodilatação e queda da pressão arterial, porém com menos taquicardia do que a observada com os antagonistas não seletivos dos receptores α , presumivelmente por não afetarem a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas.

Ambos os fármacos são indicados terapêuticamente como anti-hipertensivos; determinam menor grau de hipotensão postural que a fenoxibenzamina e a fentolamina.

A **doxazosina** possui meia-vida biológica maior que a prazosina, podendo ser administrada em dose única diária. A função sexual masculina não é tão afetada por esses fármacos como pela fenoxibenzamina e fentolamina.

A **terazosina** é um análogo da prazosina com propriedades farmacocinéticas distintas.

Antagonistas específicos de receptor α_{1A} . A **tansolusina** exibe alguma seletividade para a bexiga, promovendo o relaxamento do músculo liso do colo vesical e da cápsula prostática. Dessa maneira pode ser indicada em casos de retenção urinária associada à hipertrofia prostática benigna (HPB).

A **tansolusina** provoca menos hipotensão do que certos fármacos, como a prazosina. A **silodosina** também possui seletividade pelos receptores α_{1A} e é aprovada para o tratamento da HPB.

Antagonistas de receptores α_2 -adrenérgicos

♣ A **ioimbina** é um alcaloide de ocorrência natural que apresenta atividade antagonista predominante sobre receptores α_2 -adrenérgicos. ♣ Sua popularidade como afrodisíaco decorre particularmente da vasodilatação que induz no tecido erétil da genitália masculina e da ação central, que aumenta os reflexos envolvidos na ejaculação.

Em baixas doses, podem inibir receptores α_2 -pré-sinápticos, aumentando a liberação de noradrenalina e desencadeando efeitos simpatomiméticos.

Antagonistas não seletivos de receptores α -adrenérgicos

Fenoxibenzamina. A par da sua ação bloqueadora de receptores α -adrenérgicos, a fenoxibenzamina pode antagonizar a ação da histamina, da serotonina, da acetilcolina e inibir as colinesterases. Na dependência da dose utilizada, esse fármaco pode também inibir a captação neuronal e extraneuronal de aminas biogênicas. Possui ação prolongada, uma vez que se liga de forma covalente ao receptor. Com a inibição de receptores α -adrenérgicos pré-sinápticos advém aumento da liberação de noradrenalina, determinando aumento de frequência cardíaca. Por todos esses motivos a fenoxibenzamina, além de bloquear a resposta α -adrenérgica, facilita a resposta simpática, fato que pode ser observado somente em tecidos desprovidos de receptores α -pós-sinápticos.

A fenoxibenzamina é utilizada em vasoespasmos, para reduzir a pressão arterial em casos de feocromocitoma, e em arritmias produzidas por anestésicos gerais halogenados. Esse uso se baseia no fato de que as arritmias são devidas a efeitos reflexos da estimulação de receptores α pelas catecolaminas circulantes liberadas da medula da suprarrenal.

Fentolamina. Esse fármaco é estruturalmente relacionado aos agonistas imidazólicos; trata-se de antagonista reversível dos receptores α -adrenérgicos e não afeta os receptores β -adrenérgicos. Sua ação é de curta duração. Bloqueia com maior potência as respostas a agonistas exógenos que aquelas evocadas por estimulação dos neurônios adrenérgicos. A explicação mais plausível para esta observação é que aumenta a liberação de noradrenalina durante o estímulo nervoso, em consequência do bloqueio de receptores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos.

A fentolamina promove queda da pressão arterial, em razão do bloqueio da vasoconstrição mediada pelos receptores α -adrenérgicos, e hipotensão postural. Ocorre aumento da frequência e do débito cardíacos. Trata-se de uma resposta reflexa à queda da pressão arterial, mediada através dos receptores β_1 -adrenérgicos. À semelhança do que ocorre com a fenoxibenzamina, o bloqueio concomitante dos receptores α_2 -adrenérgicos tende a aumentar a liberação de noradrenalina, que potencializa a taquicardia reflexa.

Derivados do ergot. As amidas do ácido lisérgico são componentes do ergot e, dentre elas, a **ergotamina** é um agonista parcial, que aumenta a pressão arterial por ativar receptores α -adrenérgicos. O efeito agonista é seguido por bloqueio dos receptores α . A ergotamina também é antagonista da serotonina e seu uso mais reconhecido é na enxaqueca. Em tratamentos prolongados, há o desenvolvimento de efeitos adversos (sintomas de intoxicação pelo ergot, ergotismo) e, portanto, seu uso é recomendado apenas por períodos limitados.

O derivado sintético da ergotamina, a **diidroergotamina**, possui efeito vasoconstritor mais brando e é menos ocitócica que o fármaco-mãe; paralelamente, tem maior ação antagonista β -adrenérgica.

A **ergotoxina** é alcaloide formado por três derivados (**ergocornina**, **ergocristina** e **ergocriptina**) e que tem efeito ocitócico, causa espasmo vascular e detém atividade antagonista α -adrenérgica. Encontra uso em obstetrícia e no tratamento da enxaqueca. Os três alcaloides da ergotoxina, quando hidrogenados, dão origem à **diidroergotoxina** (Hidergine), amplamente empregada para favorecer a circulação sanguínea cerebral, sem comprometer significativamente a pressão arterial.

Outros derivados do ácido lisérgico são a **metisergida** e a **bromoergocriptina**. A metisergida é usada no tratamento da enxaqueca; é agonista de receptores serotoninérgicos no SNC e antagonista desses receptores nos tecidos periféricos. A bromocriptina inibe a secreção hipofisária de prolactina através da estimulação de receptores dopaminérgicos centrais.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos

Os fármacos que bloqueiam receptores β -adrenérgicos foram desenvolvidos e colocados em uso clínico desde a década de 60. Os primeiros antagonistas β -adrenérgicos eram análogos estruturais da **isoprenalina** (p. ex. diidro e dicloro-isoproterenol). Muitos deles são agonistas parciais de receptores β -adrenérgicos. Os antagonistas β bloqueiam competitivamente o receptor, e certos compostos demonstram especificidade maior por um dos subtipos (β_1 ou β_2).

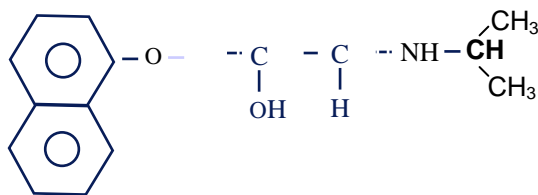
Antagonistas de receptores β de primeira geração

♣ O **propranolol** é um antagonista β inespecífico, não apresenta efeito agonista e é destituído de atividade sobre receptores β . ♣

É altamente lipofílico, sendo bem absorvido após administração oral. Entretanto, apenas 25 % da dose administrada atinge a circulação sistêmica pela intensa biotransformação durante sua primeira passagem pelo fígado.

O propranolol é o antagonista β mais largamente empregado em clínica para o controle de arritmias,

angina do peito e hipertensão essencial. O mecanismo envolvido no efeito anti-hipertensivo é complexo e consiste em redução do débito cardíaco, da liberação de renina e do fluxo simpático central. Contribui ainda para esse efeito a diminuição da liberação de noradrenalina pelo bloqueio dos receptores β_2 -pré-sinápticos.



Propranolol

Em concentrações 100 vezes maiores que aquelas necessárias para o efeito antagonista β -adrenérgico, o propranolol apresenta efeito depressor sobre tecidos excitáveis, comparável àquele obtido com anestésicos locais. A forma (-) do propranolol é de 50 a 100 vezes mais potente como antagonista β que o isômero (+), ao passo que ambas as formas são igualmente potentes como depressores de tecidos excitáveis.

Mais recentemente observou-se que a insuficiência cardíaca é um estado hiper-adrenérgico. A introdução cuidadosa de β -bloqueador em pacientes com insuficiência cardíaca parece paradoxal, mas provavelmente tem benefícios. O **carvedilol** tem se destacado nesta finalidade.

As características de outros antagonistas sintéticos β -adrenérgicos, não seletivos para receptores β_1 ou β_2 , são indicadas no Quadro 17-1, comparativamente ao propranolol.

Quadro 17-1. Características de antagonistas β-adrenérgicos em comparação com o propranolol			
Fármaco	Potência antagonista	Atividade agonista	Atividade depressora
Alprenolol	0,3-0,5	++	++
Bunolol	20	0	?
Nadolol	2-4	0	0
Pindolol	5	+	0
Propranolol	1	0	+++
Sotalol	0,1	0	+
Timolol	6	0	+

Antagonistas de receptores β_1 de segunda geração

Os antagonistas β_1 são também denominados, antagonistas adrenérgicos cardiosseletivos, têm utilidade terapêutica como antiarrítmicos, antianginosos e anti-hipertensivos. Essas ações relacionam-se à diminuição do trabalho cardíaco e da demanda de oxigênio, bem como à regularização da frequência cardíaca e à inibição da liberação de renina. A interrupção abrupta do tratamento a longo prazo com antagonistas β -adrenérgicos pode exacerbar a angina e aumentar o risco de morte súbita.

♣ O **metoprolol** é um antagonista β_1 desprovido de atividade simpatomimética tratamento da hipertensão associada ao feocromocitoma. Induz pouca alteração da frequência e do débito cardíacos e pode inibir a liberação de renina. ♣ Seu efeito anti-hipertensivo resulta primordialmente da redução da resistência periférica total.

O bloqueio β -adrenérgico predomina durante administração intravenosa. Este efeito previne o aumento reflexo da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do consumo de oxigênio. Reduz rapidamente a pressão arterial na pré-eclâmpsia, sem diminuir o fluxo sanguíneo útero/placenta. Atravessa a barreira placentária, mas hipoglicemia e bradicardia neonatais são raramente vistas.

É bem absorvido por via oral, embora sua biodisponibilidade seja relativamente baixa (cerca de 40%), em virtude do efeito de primeira passagem. A meia-vida plasmática do metoprolol é cerca de 3 horas. Sua ação estabilizadora de membrana é desprezível. Os efeitos colaterais mais comuns do metoprolol são fadiga, cefaleia, vertigem e insônia. O metoprolol não deve ser usado se houver risco de insuficiência cardíaca congestiva. Há evidências de que, em doses elevadas, o metoprolol pode exacerbar os sintomas respiratórios em pacientes asmáticos.

O **esmolol** é um antagonista β_1 de ação ultracurta; sua meia-vida plasmática é cerca de 8 minutos. É praticamente destituído de atividade simpatomimética. O esmolol é administrado intravenosamente, quando um bloqueio β de curta duração é desejado. Outros fármacos fazem parte desse grupo como **acebutolol**, **atenolol** e **bisoprolol**.

Antagonistas de receptores β_1 de 3ª geração.

O **betaxolol** é um antagonista β_1 -específico de terceira geração disponível em preparações oftálmicas,

para o tratamento do glaucoma, e em formulação oral, para o tratamento da hipertensão sistêmica. Outros bloqueadores seletivos (3ª geração) são **celiprolol** e **nebivolol**.

Antagonistas não seletivos α e β de 3ª geração.

O **labetalol** exibe atividades bloqueadoras, específica α_1 -adrenérgica e inespecífica β . Inibe também a captação neuronal de noradrenalina. Apresenta atividade estabilizadora de membrana, antagonizando arritmias cardíacas.

*O labetalol é um anti-hipertensivo eficaz por via oral, sendo indicado para o tratamento da hipertensão associada ao feocromocitoma. O labetalol está sendo investigado como modalidade terapêutica para a cardiopatia isquêmica, mesmo na ausência de hipertensão. O benefício provém de sua atividade β -bloqueadora, que diminui o débito cardíaco, e de sua capacidade de reduzir a pós-carga em virtude de sua atividade α -bloqueadora. Vale acrescentar outros bloqueadores de 3ª geração como **carvedilol**, **carteolol**, e **bucindolol**.*

Antagonistas de receptores β_2 -adrenérgicos

A **butoxamina** é um antagonista com relativa especificidade por receptor β_2 . Esse fármaco inibe o relaxamento induzido pelo isoproterenol sobre a musculatura lisa vascular e uterina sem, contudo, apresentar efeitos cardíacos. Ademais, a butoxamina apresenta discreta atividade adrenérgica em receptores α . Em doses 50 vezes maiores do que aquelas que induzem efeitos vasculares, a butoxamina promove inibição da glicogenólise e da liberação de ácidos graxos. Em virtude de não apresentarem indicações clínicas óbvias, os antagonistas β_2 -adrenérgicos não têm sido alvo de maiores investigações.

Bloqueadores de neurônios adrenérgicos

Os bloqueadores de neurônios adrenérgicos interferem na liberação de noradrenalina decorrente da estimulação nervosa. Podem produzir este efeito através da inibição da síntese, do armazenamento ou da liberação do neurotransmissor. Independente do mecanismo envolvido, a consequência de tais ações é uma redução na quantidade de noradrenalina liberada por impulso nervoso. Tais agentes não interferem de maneira significativa nas ações das catecolaminas circulantes ou exógenas, bem como de outras aminas simpatomiméticas que agem diretamente sobre os receptores adrenérgicos pós-juncionais. Fazem parte deste grupo os **inibidores da MAO** (**desipramina** e **pargilina**), a **α -metil-dopa**, **a reserpina**, **a guanetidina** e a **6-OH-dopamina**.

RESUMO

■ Os fármacos que imitam total ou parcialmente os efeitos da estimulação nervosa simpática são denominados simpatomiméticos ou adrenérgicos e os que abolem ou reduzem os efeitos são designados por simpatolíticos ou antiadrenérgicos.

■ Os principais fármacos adrenérgicos são classificados quanto aos mecanismos de ação em agonistas de ação direta nos receptores α e β e seus subtipos e os agentes de ação indireta (tiramina), sendo dado destaque aos efeitos farmacológicos e suas indicações terapêuticas.

■ Em contrapartida, os fármacos antiadrenérgicos são classificados em antagonistas de receptores adrenérgicos α e β e seus subtipos e bloqueadores de neurônios adrenérgicos (reserpina), sendo também abordados os efeitos e usos terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

- BRISTOW, M.R. Carvedilol treatment of chronic heart failure: a new era. **Heart**, v.79, p.S31-34, 1998.
- ENERO, M.A.; LANGER, S.Z.; ROTHLIN, R.P.; STIFANO, F.J.E. Role of the alpha-adrenergic in receptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. **Br. J. Pharmacol.**, v.14, p.672-688, 1972.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: Mc Graw-Hill, 2001.
- LEFKOWITZ, R.J. ROCKMAN, H.A.; KOCK, W.J. Catecholamines, cardiac beta adrenergic receptors, heart failure. **Circulation**, v.101, p.1634-1637, 2000.
- NICKERSON, M.; HOLLENBERG, N.K. Blockade α -adrenergic receptors. In: ROOTS, W.S.; HOFMANN, F. G. (Eds). **Physiological Pharmacological**. New York: Academic Press, 1967, p.243-305.
- RUFFOLO, R.R. Pharmacology of dobutamine. **Am. J. Med. Sci.**, v.294, p.244-248, 1987.
- ROZEC, B.; GAUTHIER, C. β_3 -adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. **Pharmacol. Ther.**, v.111, p.652-73, 2006.
- WEYER, C.; GAUTIER, J.F.; DAN FORTH, E., Jr. Development of β_3 -adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes – an update. **Diabetes Metab.**, v.25, p.11-21, 1999.

Capítulo 18

Fármacos Colinérgicos e Anticolinérgicos

Marcia Gallacci

Professora adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

Sandra Cordellini

Professora adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Os agentes colinérgicos compreendem um grande número de compostos que mimetizam os efeitos da acetilcolina.

Quando agem sobre células efectoras inervadas pelo sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP), recebem a denominação de agentes *parassimpatomiméticos*.

Ainda neste capítulo serão descritos os fármacos *anticolinérgicos muscarínicos ou parassimpatolíticos*, aqueles que reduzem ou abolem os efeitos da estimulação parassimpática, bem como de agentes colinérgicos muscarínicos.

AGENTES COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Os agentes colinérgicos muscarínicos de ação direta incluem a acetilcolina e os ésteres sintéticos da colina (*metacolina*, *carbacol* e *betanecol*), além dos alcaloides naturais (*pilocarpina*, *muscarina* e *arecolina*).

Acetilcolina e ésteres sintéticos da colina. ♣ A acetilcolina praticamente não tem aplicabilidade terapêutica por sua baixa difusibilidade e rápida hidrólise pelas colinesterases. ♣ Em consequência disso, foram sintetizados derivados da colina com objetivo de ampliar a seletividade e prolongar o tempo de ação.

Ésteres da colina. A molécula de acetilcolina é constituída por um grupamento acetil ligado através de uma cadeia alquilamina a um grupamento amônio quaternário catiônico. A Figura 18-1 ilustra a interação da acetilcolina com o receptor muscarínico. A relação estrutura-atividade será comentada na apresentação dos fármacos.

♣ A *colina* exerce todas as ações farmacológicas da acetilcolina, porém sua potência é muito menor. ♣ No organismo, a colina é encontrada sob forma livre no plasma ($\mu\text{g/ml}$), e constituindo as moléculas de acetilcolina e de lecitina. A colina é componente essencial da dieta, integrando o complexo vitamínico B, e também é sintetizada no fígado, de onde é lançada para a circulação.

A *metacolina* exerce ação predominantemente muscarínica, apresentando alta seletividade para o sistema cardiovascular. Sua ação é mais duradoura que a da acetilcolina, visto que é lentamente hidrolisada pela acetilcolinesterase, e praticamente resistente à hidrólise pela colinesterase inespecífica (butirilcolinesterase). Por sua baixa absorção por via oral e toxicidade potencial, quando administrada por via subcutânea, a metacolina vem sendo substituída por outros agentes, como, p. ex., os α -bloqueadores. Da mesma forma, a indicação da metacolina no tratamento da taquicardia atrial paroxística foi suplantada por fármacos mais efetivos e com menos efeitos colaterais. Todavia, a metacolina é ainda usada como instrumento de diagnóstico nos casos em que há suspeita.

♣ O *carbacol* apresenta efeitos nicotínicos mais intensos que os da acetilcolina, podendo estimular

gânglios, medula adrenal e músculos esqueléticos. ♣ Seus efeitos muscarínicos se estabelecem principalmente sobre o trato gastrointestinal, bexiga urinária e íris.

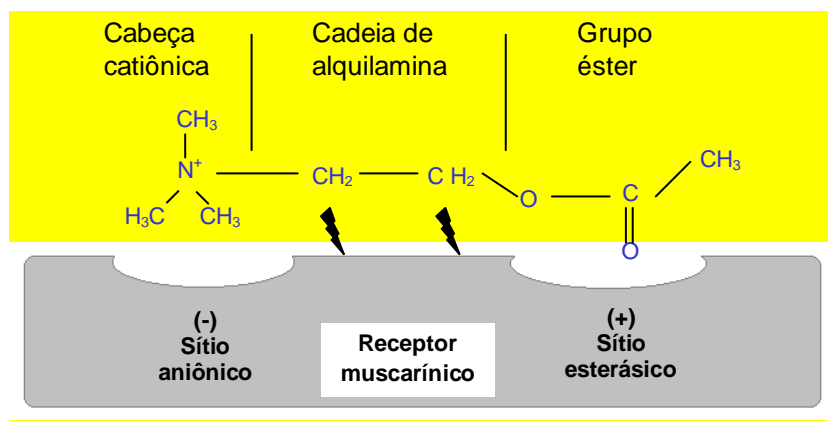


Fig. 18-1. Modelo proposto para os mecanismos que ocorrem durante a união da molécula de ACh com o receptor muscarínico.

Os efeitos muscarínicos do carbacol são mais resistentes ao bloqueio pela atropina quando comparados aos da acetilcolina, sendo necessárias altas doses de atropina para conter sua ação. A única indicação terapêutica para o carbacol é em doenças oculares, para diminuir a pressão intraocular no tratamento do glaucoma, e para produzir miose em cirurgias oculares.

♣ O **betanecol** apresenta apenas ação muscarínica, com efeitos no trato digestório e urinário e, como o carbacol, também é resistente à ação das colinesterases. ♣ A principal indicação terapêutica do betanecol é no tratamento da retenção urinária pós-operatória ou de origem neurogênica. O betanecol é contraindicado para pacientes asmáticos e com insuficiência coronariana por seu potencial de agravamento dessas condições.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

- Porque acetilcolina é praticamente desprovida de uso terapêutico ?
- Assinale entre os compostos abaixo um alcaloide natural:
 - (...) Carbacol
 - (...) Colina
 - (...) Pilocarpina
 - (...) Betanecol
- Assinale entre fármacos abaixo o anticolinesterásico irreversível:
 - (...) Amebônio
 - (...) Neostigmina
 - (...) Paration
 - (...) Donezepil
- Entre os agentes anticolinérgicos assinale o alcaloide natural:
 - (...) Tropicamida
 - (...) Propantelina
 - (...) Atropina
 - (...) Ipratrópio

Alcaloides naturais. A **muscarina** é o composto que historicamente forneceu as bases para a classificação dos receptores muscarínicos. Esse fármaco é essencialmente desprovido de atividade nicotínica. Apresenta importância toxicológica, uma vez que é responsável pelo envenenamento após ingestão de várias espécies de cogumelos.

♣ A ação direta dos fármacos parassimpatomiméticos foi demonstrada pela primeira vez com a **pilocarpina**, principal alcaloide obtido das folhas de arbustos sulamericanos pertencentes ao genero *Pilocarpus*. Sua ação vasodilatadora periférica foi descrita por Langley, em 1875. ♣ O princípio ativo é cerca de 300 vezes menos potente que o da acetilcolina como hipotensor e 100 vezes menos ativa como estimulante da musculatura lisa intestinal.

Em geral, a pilocarpina se comporta como agonista parcial. Suas ações mais evidentes são copiosa salivação e sudorese. Por suas propriedades mióticas, o fármaco é ocasionalmente empregado no tratamento do glaucoma e para se contrapor à midríase causada pela atropina. Seu emprego clínico é muito restrito e, em doses elevadas, produz estimulação seguida de depressão do sistema nervoso central (SNC).

A **arecolina** (alcaloide das sementes da *Areca catechu*) carece de emprego terapêutico no homem, porém encontra algum uso veterinário como vermífugo.

Alguns agonistas muscarínicos apresentam seletividade por subtipos de receptores muscarínicos, como por exemplo, a oxotremorina e o McNA343 que são seletivos para receptores M_1 , porém tais agentes apresentam limitada significância clínica.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Os anticolinesterásicos (anti-ChE) inibem as colinesterases responsáveis pela hidrólise da acetilcolina, prolongando tanto suas ações muscarínicas quanto nicotínicas. Por essa razão, são denominados de agentes colinérgicos de ação indireta. Em vista da ampla distribuição dos neurônios colinérgicos, os fármacos anticolinesterásicos podem apresentar efeitos periféricos e centrais. Além da aplicabilidade terapêutica, como, p. ex., no tratamento do glaucoma, da atonia intestinal, da miastenia grave e da doença de *Alzheimer*, os agentes anticolinesterásicos apresentam grande importância toxicológica, por seu uso como inseticidas na agricultura e como gases de guerra. Os anticolinesterásicos podem também exercer alguma atividade direta sobre receptores nicotínicos.

Como descrito anteriormente, existem dois tipos distintos de colinesterases: a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BChE), que são estreitamente relacionadas na sua estrutura molecular, mas que diferem na distribuição, especificidade de substrato e funções. Ambas pertencem à classe das serinas hidrolases e consistem em subunidades catalíticas globulares, que constituem as formas solúveis encontradas no plasma (BChE) e líquido cefalorraquidiano (AChE). As subunidades catalíticas dessas enzimas são também encontradas ligadas a estruturas filamentosas semelhantes ao colágeno ou a glicolipídeos, através dos quais são fixadas a membrana celular ou membrana basal em vários locais.

O centro ativo da AChE possui duas áreas que interagem com a acetilcolina, o sítio aniônico e o sítio esterásico. O sítio aniônico possui um resíduo de glutamato, que atrai o grupamento quaternário da colina, por meio de forças comlômbricas e hidrofóbicas. No sítio esterásico, existe uma molécula de serina que se torna reativa através da interação com uma histidina próxima. O oxigênio nucleofílico da serina se combina com o carbono da carbonila da acetilcolina, desfazendo-se a ligação esterásica. Dessa forma, a colina é liberada e a acetilcolinesterase torna-se temporariamente acetilada. A hidrólise espontânea do grupo acetil da serina ocorre rapidamente com a liberação da AChE e produção de ácido acético. O tempo de reativação da enzima é extremamente curto, cerca de 150 microssegundos.

Classicamente os anticolinesterásicos são subdivididos segundo a estabilidade do complexo enzima-fármaco em agentes reversíveis e irreversíveis.

Anticolinesterásicos reversíveis

Fazem parte deste grupo as aminas mono e bis-quaternárias e os derivados do ácido carbâmico. As aminas monoquaternárias são representadas pelo edrofônio e as biquaternárias pelo ambemônio e demecário.

O **edrofônio** inibe a AChE ligando-se apenas ao sítio aniônico da enzima. Apresenta ação fugaz (2 a 10 minutos) em virtude da reversibilidade de sua ligação a AchE e à rápida excreção renal. (Fig. 18-2). Essas características limitam o uso do edrofônio ao diagnóstico da miastenia grave.

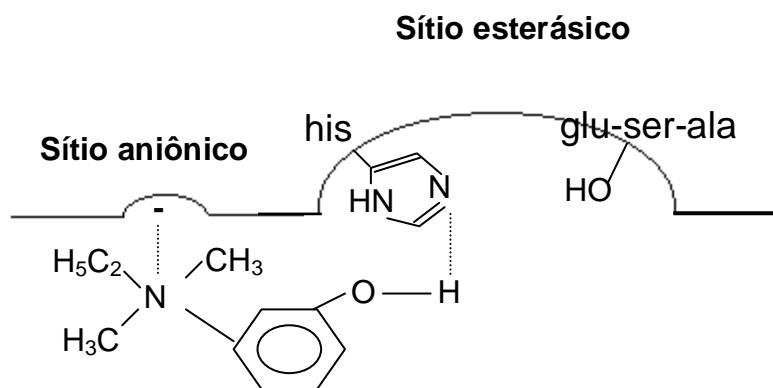


Fig. 18-2. Edrofônio - inibidor reversível do sítio ativo da colinesterase.

Os compostos biquaternários são anticolinesterásicos mais potentes que os monoquaternários, possivelmente porque cada molécula se liga a ambos os sítios, aniônico e esterásico, do centro ativo da enzima.

♣ **O ambemônio** possui ação seletiva e prolongada sobre a AChE, e ação discreta ou mesmo nula sobre a BChE. ♣ Apresenta efeitos adicionais em locais pré e pós-juncionais da placa motora dos músculos esqueléticos; essas características permitem o uso do ambemônio na miastenia grave.

O **demecário** consiste de duas moléculas de neostigmina ligadas por uma cadeia decametilênica; é tóxico por via sistêmica, sendo utilizado exclusivamente como agente miótico.

Deve-se ressaltar que embora o edrofônio e o ambemônio apresentem afinidade pelas colinesterases, não se constituem em substratos para as mesmas; tais compostos se dissociam lentamente da enzima, sob forma intacta, sendo, portanto, realmente anticolinesterásicos competitivos “reversíveis”.

Os ésteres do ácido carbâmico ligam-se ao centro ativo da AChE de modo essencialmente semelhante à acetilcolina. No entanto, durante o ataque enzimático ao éster, forma-se um intermediário carbamilado, em vez do acetilado, como no caso da acetilcolina.

A enzima carbamilada é lentamente hidrolisada, o que resulta na inibição de sua atividade (Fig. 18-3).

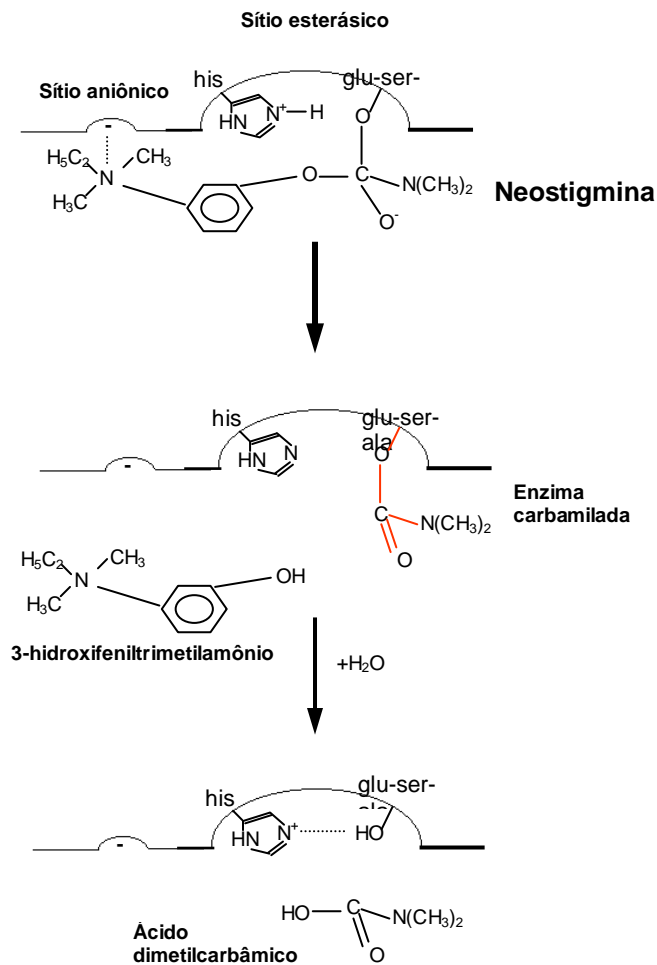


Fig. 18-3. Neostigmina - agente carbamilante.

A **fisostigmina**, a **neostigmina** e a **piridostigmina** são exemplos de anticolinesterásicos do grupo dos carbamatos.

A **fisostigmina** é alcaloide obtido de uma planta nativa da África Ocidental, a *Physostigma venenosum*; sua semente, conhecida como noz de Esére ou fava de Etu Esére, originou a denominação *eserina* para o alcaloide. Depois que sua estrutura química foi esclarecida, muitos ésteres carbâmicos substituídos foram sintetizados.

Os compostos que contêm em sua estrutura o grupamento uretano, como a **fisostigmina**, possuem atividade anticolinesterásica. A uretana, portanto, quando usada como anestésico geral, exibe certo grau de atividade anticolinesterásica.

A **neostigmina** (ou **prostigmina**) foi o primeiro composto sintético a conter amônio quaternário; seu efeito inibitório sobre as colinesterases é semelhante ao produzido pela **fisostigmina**, diferindo desta última por ser pouco absorvida por via oral e ter efeitos algo mais pronunciados sobre os receptores nicotínicos.

A neostigmina se ioniza completamente em solução aquosa tendo, portanto, padrão bastante diferente dos compostos terciários (como a fisostigmina) quanto à absorção e distribuição.

Assim, a fisostigmina é bem absorvida em nível intestinal e atravessa a barreira hematoencefálica, produzindo efeitos no SNC; já a neostigmina deve ser administrada por via intravenosa (ou por via oral em altas doses) e é desprovida de efeitos sobre o SNC.

A **piridostigmina** é um análogo da neostigmina empregado no tratamento da miastenia grave. Outros derivados carbamatos de uso clínico são o benzopirínio

Outros fármacos. A **donepezil**, **galantamina** e **rivastigmina** foram recentemente introduzidas no tratamento sintomático da doença de Alzheimer.

Alguns derivados do ácido carbâmico, como, p. ex., o **carbaril**, são inseticidas empregados em jardinagem

Anticolinesterásicos irreversíveis

Os anticolinesterásicos irreversíveis são constituídos pelos derivados organofosforados, compostos altamente tóxicos, inicialmente empregados como pesticidas agrícolas e posteriormente como arma química durante a II Grande Guerra Mundial.

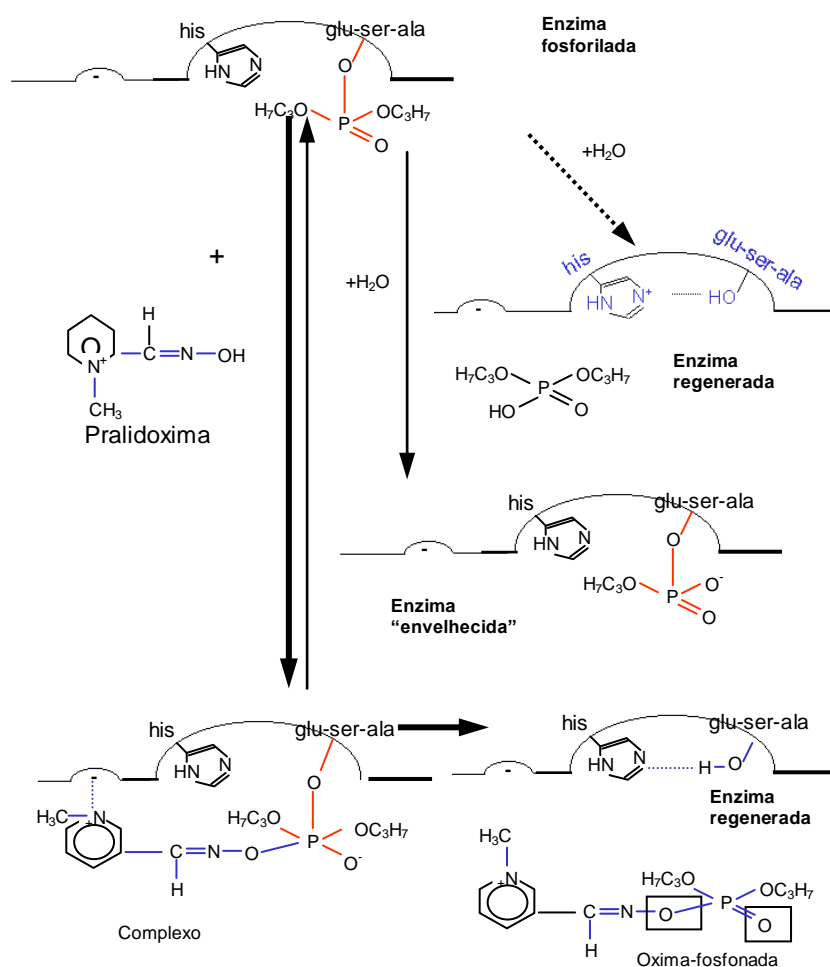


Fig. 18-4. (A) Reação do composto organofosforado com o sítio esterásico da AChE. (B) Reativação da enzima fosforilada pela hidroxilamina. Abreviações: his = histidina; ser = serina.

Os inseticidas são representados principalmente pelo **paration** e **malation** e pelos gases de guerra, **soman**, **sarin** e **tabun**. Entre os compostos organofosforados, o **ecotiofato** (ecotiopato) e o **diisopropilfluorofato** (DFP) são considerados exceção quanto ao uso, uma vez que apresentam aplicabilidade terapêutica em Oftalmologia.

Os organofosforados, exceto o ecotiofato, são altamente lipossolúveis, sendo bem absorvidos através das mucosas e da pele, e atingindo elevadas concentrações no SNC. Esses compostos sofrem a ação de enzimas hidrolíticas presentes no plasma, nos rins, no fígado e nos pulmões, gerando metabólitos que são excretados através da urina.

O inseticida **paration** requer biotransformação para dar origem ao composto ativo **paraoxon**. O **malation**

destaca-se por ser menos tóxico para organismos superiores, em relação aos insetos. Tal fato decorre da menor velocidade de sua biotransformação pela carboxilesterase plasmática nos insetos.

Os compostos organofosforados, em sua maioria, interagem e a neostigmina apenas com o sítio esterásico da enzima, visto que não apresenta, em suas estruturas, grupamento catiônico. O ecotiofato é uma exceção, uma vez que possui um grupo de nitrogênio quaternário que se liga ao sítio aniônico da enzima, produzindo um complexo estável; isso contribui para a alta potência desse agente.

A hidrólise dos organofosforados pela colinesterase resulta na fosforilação do sítio esterásico da enzima. A dissociação do grupo fosforil, que tem por efeito regenerar a enzima ativa, é muito lenta, podendo chegar a centenas de horas. A reação é ilustrada na Figura 18-4.

Agentes nucleofílicos, tais como hidroxilaminas, ácidos hidroxâmicos e oximas (pralidoxima), podem aumentar a taxa de regeneração enzimática, na dependência do tempo de contato entre o inibidor e a enzima. Essas substâncias reagem com o fósforo do inibidor, formando com ele um complexo e regenerando a enzima (Fig. 18-4B). Todavia, as oximas não são capazes de desfazer a ligação dos derivados do ácido carbâmico com as colinesterases.

O efeito dos regeneradores da colinesterase é particularmente intenso na junção neuromuscular, menos pronunciado em zonas autonômicas e mínimo no SNC, pois os regeneradores têm restrita capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Faz exceção a diacetilmonoxima, que não é quaternária e, portanto, penetra no SNC.

A ligação do organofosforado com a enzima pode se tornar resistente à ação dos regeneradores após algum tempo, processo denominado envelhecimento enzimático. Esse processo decorre da quebra de uma das ligações entre oxigênio e fósforo do inibidor, que resulta na estabilização da forma fosforilada da enzima.

Deve-se ressaltar que o termo reversível e irreversível como aplicado aos agentes anticolinesterásicos carbamatos e organofosforados, respectivamente, refletem apenas diferenças quantitativas na taxa de regeneração da enzima. Ambas as classes químicas reagem covalentemente com as colinesterases, de modo semelhante à acetilcolina. Os organofosforados apresentam acentuada afinidade pela pseudocolinesterase, enquanto que os derivados do ácido carbâmico ligam-se, com a mesma intensidade, com os dois tipos de colinesterase.

Efeitos farmacológicos dos anticolinesterásicos. Os anticolinesterásicos atuam sobre as sinapses colinérgicas autonômicas, a junção neuromuscular e o SNC. Os efeitos autonômicos incluem bradicardia, hipotensão, secreções excessivas, broncoconstrição, hipermotilidade gastrointestinal e redução da pressão intraocular.

A ação neuromuscular provoca fasciculação e contratura muscular, podendo induzir bloqueio por despolarização. A ação no SNC determina excitação inicial que pode resultar em convulsões, seguidas de depressão, podendo causar perda da consciência e insuficiência respiratória.

Usos terapêuticos. As principais indicações terapêuticas dos agentes anticolinesterásicos são relativas ao aparelho visual, intestinos e junção neuromuscular; a maioria das outras ações tem apenas interesse toxicológico.

Os inibidores da colinesterase produzem miose pelo aumento da transmissão colinérgica no músculo da íris, facilitando o escoamento do humor aquoso e reduzindo a pressão intraocular. Por essa razão podem ser indicados no tratamento do glaucoma, como, p. ex., o demecário, o ecotiofato e o DFP. Os anticolinesterásicos são também úteis para induzir aumento da motilidade dos tratos intestinal e urinário após manipulações cirúrgicas.

Os agentes anticolinesterásicos desempenham um papel-chave no diagnóstico e na terapia da miastenia grave, visto que aumentam a força de contração dos músculos esqueléticos. A miastenia grave é uma doença autoimune caracterizada pela redução dos receptores nicotínicos da placa motora terminal, que determina falência da neurotransmissão nos músculos esqueléticos.

O diagnóstico da miastenia grave é confirmado com base no aumento da força de contração muscular induzido por anticolinesterásicos. O edrofônio é utilizado com este propósito, por sua curta duração de ação e seus efeitos colaterais mínimos. A piridostigmina e a neostigmina são os anticolinesterásicos mais utilizados na terapia da miastenia grave. Nesta eventualidade, deve-se associar um agente antimuscarínico, como a atropina, para se evitar os efeitos da estimulação parassimpática. Os anticolinesterásicos vêm sendo preconizados no tratamento dos sintomas iniciais da doença de Alzheimer.

Toxicidade dos anticolinesterásicos. *A intoxicação decorrente do uso e da manufatura dos anticolinesterásicos organofosforados, como inseticidas agrícolas, ocorre principalmente por via dérmica ou pulmonar. A ingestão oral é mais comum em casos de envenenamento não ocupacional.*

Os sintomas da intoxicação aguda são broncoconstrição, acúmulo de secreção brônquica e paralisia dos músculos respiratórios, de origem periférica e central. A exposição crônica pode produzir tardiamente uma neuropatia caracterizada por desmielinização e degeneração axônica.

O tratamento da intoxicação por anticolinesterásicos constitui na administração de agentes antimuscarínicos, como a atropina, para redução da estimulação parassimpática.

No caso de organofosforados, são também indicados os regeneradores enzimáticos, como a pralidoxima. Medidas de suporte incluem respiração artificial, alívio das convulsões com o uso de benzodiazepínicos e o tratamento da hipotensão.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS

Os antagonistas muscarínicos são classificados em: a) *alcaloides naturais* (atropina e escopolamina) e *derivados semissintéticos*; b) compostos *sintéticos* (aminas terciárias e aminas quaternárias).

Alcaloides naturais e derivados semissintéticos. *A Atropa belladonna contém como alcaloides principais a hiosciamina e a hioscina. A dl-hiosciamina é a atropina e a l-hioscina é a escopolamina. A homatropina é derivado semissintético resultante da combinação da tropina (base) com ácido mandélico.*

Atropina. O principal efeito da atropina no homem e nos animais superiores é o aumento da frequência cardíaca, devido ao bloqueio das ações do parassimpático sobre o coração. O grau de taquicardia varia de indivíduo para indivíduo, dependendo do tono parassimpático basal; a atropina produz taquicardia de pequena intensidade tanto em crianças como em idosos, pois nesses casos o tono vagal é baixo. Em adultos jovens, cerca de 2 mg de atropina podem até fazer duplicar a frequência cardíaca. Tais alterações, entretanto, não são acompanhadas de mudanças significativas na pressão arterial.

No homem, a atropina tem efeito discreto sobre a vasodilatação decorrente do exercício, pois essa alteração está mais relacionada com metabólitos vasodilatadores, produzidos durante o esforço, do que com a estimulação parassimpática da área. Em doses elevadas, a atropina causa dilatação de vasos sanguíneos cutâneos, notadamente na face e no pescoço, resultando no aparecimento do “rubor atropínico” (liberação histamina), que é sinal típico de intoxicação atropínica.

No trato gastrointestinal, a atropina provoca diminuição prolongada do tono e da motricidade, desde o estômago até o reto. A atropina produz diminuição do fluxo salivar e da secreção de muco pelas glândulas das vias respiratórias, provocando secura das mucosas (boca, narinas, faringe e brônquios). A secreção lacrimal também é inibida pela atropina.

A sudorese – estimulada por fibras nervosas simpáticas colinérgicas – fica suprimida, e a pele torna-se quente e seca; doses elevadas de atropina promovem aumento da temperatura corpórea.

A aplicação tópica de atropina no globo ocular provoca bloqueio sustentado das contrações do músculo circular da íris e do músculo ciliar do cristalino; há, portanto, midríase (dilatação pupilar) e cicloplegia (paralisia de acomodação).

A musculatura lisa de brônquios e bronquíolos relaxa e as vias aéreas se dilatam pela ação atropínica. O tono e as contrações da uretra diminuem, e o músculo detrusor da bexiga relaxa. A musculatura das vias biliares relaxa parcialmente, porém não se justifica o uso de atropina no espasmo biliar.

A atropina estimula a medula espinhal e os centros cerebrais superiores. Em doses clínicas (0,5 a 1,0 mg), seu efeito restringe-se à ligeira excitação vagal. Com doses elevadas, os efeitos passam a ser intensos, ocorrendo inquietação, irritabilidade, desorientação, alucinações e delírio. A estimulação é seguida por depressão; pode sobrevir morte por parada respiratória.

Escopolamina. *Assemelha-se à atropina em seus efeitos anticolinérgicos, diferindo apenas na intensidade dos mesmos. Seus efeitos são menos duradouros em relação aos da atropina. A principal diferença entre esses dois alcaloides reside nos efeitos centrais. A escopolamina em doses terapêuticas, normalmente, causa sonolência, euforia, amnésia, fadiga e sono sem sonho. Em alguns indivíduos, mesmo durante o sono, fenômenos de excitação podem ocorrer como agitação, alucinações e delírios. Esses efeitos excitatórios ocorrem regularmente após altas doses de escopolamina.*

Usos clínicos da atropina e escopolamina. A atropina e a escopolamina têm emprego como pré-anestésicos, para diminuir a secreção brônquica, e na prevenção da inibição vagal sobre o coração. A ação sedativa da escopolamina é útil em intervenções cirúrgicas. Em Oftalmologia ambos os fármacos têm uso como midríáticos. São também utilizados como antiespasmódicos nos tratos gastrointestinal e urinário. Certos pacientes asmáticos podem experimentar alívio pela ação broncodilatadora desses compostos, embora não sejam indicados pelos efeitos secundários indesejáveis sobre as secreções brônquicas. São usados como antídotos em casos de intoxicação com anticolinesterásicos e a escopolamina tem emprego ocasional na prevenção da cinetose.

Toxicidade. *A intoxicação com atropina deve ser tratada com urgência; a primeira providência é lavagem gástrica, quando da ingestão. Outra manobra é a administração parenteral de fisostigmina, anticolinesterásico de ação central e periférica, que permite antagonizar os efeitos da atropina em nível de SNC, que representa o maior risco.*

Antagonistas muscarínicos sintéticos. A síntese de fármacos análogos à atropina e à escopolamina propiciou a obtenção de substâncias mais específicas, particularmente em nível intestinal, e com menos efeitos adversos. Estão incluídas neste grupo as aminas terciárias e quaternárias.

Aminas terciárias. A **homatropina**, o **ciclopentolato** e a **tropicamida** têm emprego oftalmológico como midriáticos e cicloplégicos. A **diciclomina**, a **adifenina** e o **piperidolato** são amplamente usados como antiespasmódicos; possuem ação relaxante inespecífica, além de ação anestésica local. No trato geniturinário, a **oxibutinina**, a **tolderodina**, a **darifenacina**, a **solifenacina** e a **fosoterodina** são indicadas no tratamento da hiperatividade vesical (bexiga superativa) com discretas diferenças na eficácia entre os fármacos. Todos esses fármacos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar o SNC. A **benztropina** é indicada no tratamento do mal de Parkinson.

*A **pirenzepina** e seu análogo **telenzepina** são antagonistas específicos de receptores M_1 ; inibem a secreção de ácido gástrico, sendo indicados no tratamento da úlcera péptica. Apesar de apresentarem estrutura de amina terciária, são moléculas polares e, portanto, não atravessam a barreira hematoencefálica.*

Aminas quaternárias. Neste grupo estão incluídos os agentes antimuscarínicos seletivos para o trato gastrointestinal, como **propantelina**, **mepenzolato** e **glicopirrolato** e aqueles usados no tratamento da asma, como **ipratrópio**, **tiotrópio** e **oxitrópio**. Incluem-se também compostos semissintéticos, derivados N-substituído, como, p. ex., **N-metilhomatropina**, **N-metilatropina**, **N-metilescopolamina** e **N-butil-escopolamina** que são desprovidos da ação central dos fármacos originais. Como exemplo de uso atual dos derivados N-substituídos, o brometo de metilhomotropina é associado à hidrocodona em formulação antitussígena.

Vários agentes antimuscarínicos quaternários atuam também sobre receptores nicotínicos promovendo bloqueio ganglionar. A ação ganglioplégica reforça a atividade antimuscarínica desses fármacos, particularmente sobre o trato gastrointestinal.

RESUMO

■ Os agentes colinérgicos mimetizam os efeitos da acetilcolina e por isso são denominados de fármacos parassimpáticos e os anticolinérgicos que reduzem ou abolem são chamados de parassimpatólicos.

■ Os agentes colinérgicos muscarínicos de ação direta incluem a acetilcolina, ésteres sintéticos da colina (carbacol) e os alcaloides naturais (pilocarpina) com suas ações farmacológicas e indicações terapêuticas.

■ Os anticolinesterásicos muscarínicos são subdividido em reversíveis ou irreversíveis, sendo abordados os efeitos farmacológicos, usos terapêuticos e toxicidade desses agentes.

■ Os antagonistas muscarínicos são classificados em alcaloides naturais, derivados semissintéticos e compostos anticolinérgicos sintéticos (aminas terciárias e quaternárias) é dado ênfase aos usos terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

- ALWARD, W.L.M. Medical management of glaucoma. **N. Engl. J. Med.**, v.339, p.1298-1307, 1998.
- BRODDE, O.E.; MICHEL, M.C. Adrenergic and muscarinic receptor in human heart. **Pharmacol. Rev.**, v.51, p.651-690, 1999.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics.** New York: Mc Graw-Hill, 2001.
- KATZUNG, B.G. **Basic and clinical pharmacology.** New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, 2001.
- MARRS, W.R. Organophosphate poisoning. **Pharmacol. Ther.**, v.58, p.51-66, 1993.
- SCHMITT, F.A.; WICHEMS, C.H. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe ALZHEIMER's disease. **Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry**, v.8, p.158-159, 2006.
- SILMAN, I.; SUSSMAN, J.L. Structural studies of acetylcholinesterase. In: GIACOBINI, E. (Ed.). **Cholinesterases and cholinesterase inhibitors.** London: Martin Dunitz, 2000, p.9-26.
- WESS, J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptor. **Crit. Rev. Neurobiol.**, v.10, p.269-281, 1996.

Capítulo 19

Farmacologia dos Gânglios Autonômicos

Vilma P.B. Ramos,

Professora Titular da Faculdade de Odontologia, Departamento de Farmacologia da UNESP

Roberto DeLucia

Professora Titular da Faculdade de Medicina, Universidade Municipal de Taubaté. Professor doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os gânglios autonômicos, constituindo-se de sinapses, são importantes como sítios de ação de fármacos. Em virtude do papel modulador, a atividade ganglionar varia conforme a solicitação dos órgãos e sistemas efetadores, podendo variar de um momento para outro no mesmo gânglio. A estimulação ou bloqueio (ganglioplegia) por fármacos produz correspondente estimulação ou bloqueio em todo sistema nervoso simpático e parassimpático, considerando-se que os fármacos atuam indiscriminadamente sobre os gânglios de uma e outra divisão.

As respostas dos órgãos ao bloqueio dependem do tono neles predominante, se simpático ou parassimpático. Assim, p. ex., ganglioplegia produz hipotensão arterial, por diminuição do tono simpático vascular, midríase e cicloplegia, diminuição da motilidade intestinal, das secreções salivares e digestórias, decorrentes da inibição do tono parassimpático.

TRANSMISSÃO SINÁPTICA GANGLIONAR

A acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor nas sinapses ganglionares, preenchendo todos os requisitos de um transmissor sináptico no gânglio (ver Grundfest, 1964).

Outros agentes, como catecolaminas, são também liberados pelo estímulo nervoso, porém seu papel na transmissão não está bem definido. A liberação de ACh gera potenciais em miniatura semelhante do que ocorre na junção neuromuscular (ver adiante.). A inativação da ACh ocorre pela ação de colinesterase. Entretanto, os agentes anticolinesterásicos como a neostigmina, a fisostigmina, têm marcantes efeitos ganglionares, estimulando os receptores muscarínicos dos gânglios e da medular das glândulas suprarrenais, efeito que não está correlacionado, aparentemente, com a inibição da colinesterase.

Transmissão colinérgica nicotínica

Receptores nicotínicos. *A acetilcolina liberada pelo estímulo da fibra pré-ganglionar ativa receptores nicotínicos (assim chamados por serem estimulados pela nicotina) da membrana subsináptica, gerando um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) rápido, chamado potencial N (negativo), com duração de 10 a 20 milissegundos, desencadeado por corrente excitatória pós-sináptica (CEPS). Essa corrente é gerada pelo aumento de permeabilidade iônica da membrana aos íons sódio e potássio, a qual é modulada por íons cálcio. Cada receptor nicotínico combina-se com, no mínimo, duas moléculas de acetilcolina. As múltiplas subunidades do receptor nicotínico (α_3 , α_5 , α_7 , β_2 , β_4) foram identificadas, sendo α_3 e β_2 as mais abundantes nos gânglios (Fig. 19-1).*

A nicotina e outros agentes nicotínicos, em pequenas doses, causam despolarização inicial, gerando o PEPS rápido e, se administrados em doses elevadas, segue-se bloqueio da transmissão, por hiperpolarização. A nicotina, em administrações continuadas, causa dessensibilização dos receptores nicotínicos, prolongando-se o bloqueio. É uma característica da transmissão nicotínica que os agonistas tenham, em pequenas doses, efeito

excitatório e, em grandes doses, efeitos inibitórios da transmissão ganglionar. Os receptores nicotínicos ganglionares são bloqueados especificamente pelo hexametônio e também pela d-tubocurarina.

Os receptores nicotínicos são aqueles funcionantes em condições fisiológicas, constituindo-se na principal via de transmissão ganglionar.

Outros receptores existentes nas células ganglionares, quando ativados, exerceriam função moduladora da transmissão, sendo mais importantes os chamados “receptores muscarínicos”.

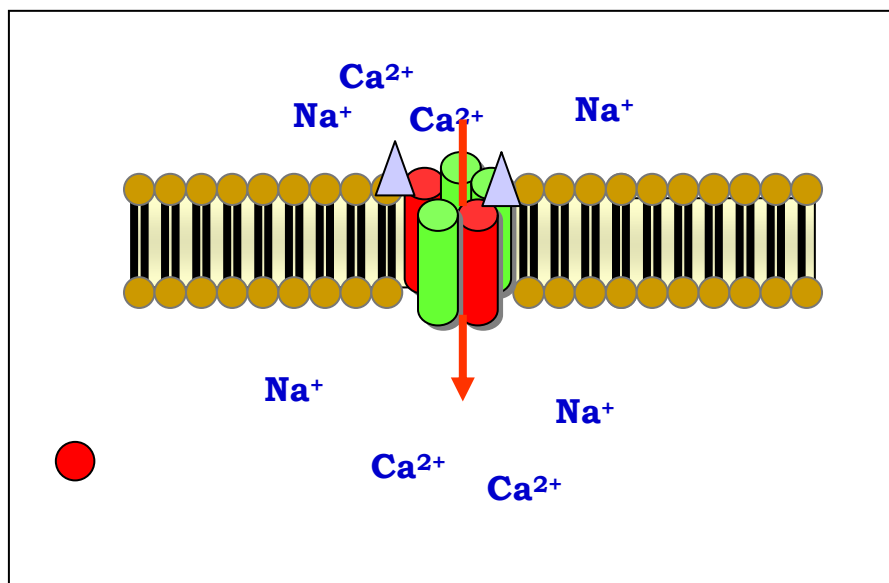


Fig.19-1. Receptor colinérgico nicotínico e a permeabilidade iônica

♣ Em condições experimentais, a acetilcolina estimula não somente os receptores nicotínicos, mas também os receptores muscarínicos (assim chamados por serem bloqueados pela atropina), responsáveis pelo potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) lento, bem como receptores de interneurônios adrenérgicos, os quais respondem ao estímulo liberando dopamina ou noradrenalina para receptores da célula ganglionar, gerando o potencial inibitório pós-sináptico (PIPS). ♣

♣ **Outros quimiorreceptores ganglionares.** A serotonina, o ácido γ -aminobutírico, a angiotensina, a histamina, a substância P, causam despolarização das células ganglionares, não sendo conhecido seu envolvimento em mecanismos fisiológicos. ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os moduladores da transmissão colinérgica nicotínica e seus receptores ?
2. Quais são os estimulantes ganglionares nicotínicos e muscarínicos?
3. Porque a nicotina (tabagismo) é contraindicada em pacientes hipertensos?
4. Quais são os bloqueadores ganglionares e os eventuais usos terapêuticos?

FÁRMACOS GANGLIOESTIMULANTES

Diversos fármacos podem causar estimulação dos gânglios autonômicos, seja atuando diretamente nos receptores ganglionares, seja liberando acetilcolina de terminação nervosa pré-sináptica. Serão vistos os estimulantes nicotínicos e muscarínicos bem como fármacos que facilitam a transmissão ou que têm a capacidade de causar reversão do bloqueio ganglionar.

Estimulantes ganglionares nicotínicos

Constituem-se de fármacos cujo protótipo é a nicotina e que têm uma ação dual, isto é, estimulam o gânglio em pequenas doses e bloqueiam-no em doses elevadas e repetidas, por despolarização prolongada.

O efeito estimulante é inibido e especificamente pelo *hexametônio*, mas não pela atropina. Essas características definem a chamada “ação nicotínica”, observada com a acetilcolina, nicotina e outros

fármacos.

♣ *A nicotina e outros estimulantes do grupo estimulam diversas outras estruturas que possuem receptores nicotínicos, além da medular das glândulas suprarrenais e quimiorreceptores carotídeos e aórticos, como neurônios simpáticos pós-ganglionares, terminações nervosas sensitivas, terminações nervosas pré-ganglionares, terminações nervosas adrenérgicas e terminações dos nervos motores.* ♣

Os estimulantes ganglionares não têm aplicação terapêutica, porém a nicotina, como protótipo do grupo e por seu interesse toxicológico, será estudada em particular.

♣ Outros estimulantes nicotínicos: o **DMPP** (1,1-dimetil-4-fenilpiperazínio) e o **TMA** (tetrametilamônio) são fármacos de interesse apenas experimental; a lobelina, extraída da *Lobelia inflata*, foi tentada, sem sucesso, no tratamento do tabagismo. ♣

NICOTINA. É um alcaloide líquido, hidrossolúvel, extraído das folhas do tabaco, *Nicotiana tabacum*. Não tem interesse terapêutico, porém é de importância em estudo laboratorial como estimulante específico dos receptores nicotínicos. O estudo de sua toxicologia reveste-se de especial interesse, em vista de encontrar-se na fumaça de preparações de tabaco, como cigarro, charuto, cachimbo, utilizados por extensa faixa da população com riscos consideráveis para a saúde sendo, portanto, de interesse médico social (ver Capítulo 31).

Ações farmacológicas. *Atua estimulando e deprimindo, por sua ação dual, todas as estruturas em que ocorram receptores nicotínicos, como o sistema nervoso autônomo, sistema nervoso central, aparelhos cardiovascular, respiratório, gastrintestinal, urinário e musculatura estriada.*

A nicotina é bem absorvida pelas vias respiratórias, pela mucosa bucal e pele e pouco absorvida pelo estômago, haja vista tratar-se de substância básica, com $pK_a = 8,5$. A nicotina pode ser administrada na forma de goma, adesivo transdérmico e spray nasal.

Administrada em cães com registro de pressão arterial, causa elevação da pressão e taquicardia, em decorrência da estimulação dos gânglios simpáticos e da liberação de catecolaminas pela medular das glândulas suprarrenais e de tecidos cromafins de diversos órgãos.

A administração sucessiva de novas doses leva rapidamente ao bloqueio dos receptores, invertendo-se os efeitos iniciais. ♣ *A ação pressora de nicotina contraindica o uso do tabaco por pacientes hipertensos, em portadores de moléstias vasculares periféricas ou com problemas de circulação coronariana ou cerebral.* ♣

A nicotina causa estimulação respiratória por atuar nos quimiorreceptores carotídeos e aórticos, porém, em doses tóxicas, acarreta parada respiratória por bloqueio da junção neuromuscular frênico-diafragma e bloqueio do centro respiratório. No aparelho gastrintestinal, causa aumento da motilidade, por estimulação parassimpática, tendo, porém pequeno efeito sobre as secreções. O aumento de salivação observado em fumantes pode ser de origem reflexa, em virtude da ação irritante de componentes da fumaça. Causa náusea e vômito, por ação central, por ativação da zona de gatilho do bulbo, além de ação periférica.

No sistema nervoso central, observam-se “tranquilização” e estimulação discreta, porém em doses tóxicas sobrevém estimulação intensa, com tremores e convulsões. Esses efeitos centrais são devido à interação da nicotina com receptores colinérgicos nicotínicos provocando alterações conformacionais e conseqüente abertura do canal, facilitando o influxo de cátions (Na^+ e Ca^{2+}), resultando geralmente, em despolarização do neurônio. Causa diminuição do apetite e liberação de hormônio antidiurético.

Intoxicação aguda. *A nicotina é considerada tóxica para o homem em dose acima de 60 mg.*

A intoxicação pode decorrer da ingestão acidental do alcaloide, porém não é observada mesmo nos fumantes mais inveterados.

O quadro de intoxicação consta de náuseas, vômitos, confusão mental, salivação abundante, elevação do pulso e da pressão arterial que caem a seguir, respiração irregular, coma e morte por parada respiratória. O tratamento pode ser feito pela indução do vômito com ipeca ou lavagem gástrica. Assistência respiratória e tratamento do choque podem ser necessários.

A nicotina se distribui bem por todo o organismo, atravessando as “barreiras” hematencefálica e placentária. Neste último caso atinge o feto, atribuindo-se à nicotina maior incidência de mortalidade neonatal, diminuição do tamanho fetal e irritabilidade do recém-nascido.

Estimulantes ganglionares muscarínicos

♣ Os fármacos deste grupo são representados pela acetilcolina, muscarina, pilocarpina, metacolina, anticolinesterásicos; **McN-A-343** (4-[m-clorfenilcarbamoiloxi]-2-butilil trimetilamônio), **oxitremorina, carbamoilcolina e aceclidina.** ♣

A estimulação dos receptores muscarínicos ganglionares causa, nos órgãos efetadores, respostas idênticas àquelas obtidas por estimulação de receptores nicotínicos, como: liberação de catecolaminas pelas adrenais e vasoconstrição, aumento da motilidade da musculatura lisa intestinal, contração da membrana nictitante etc.

Vários desses fármacos, como a muscarina pilocarpina, os anticolinesterásicos, têm potente efeito colinérgico que pode mascarar o efeito estimulante ganglionar. O McN-A-343 e o AHR-602 têm efeito

ganglioestimulante bem específico, com um mínimo de efeito colinérgico.

Os receptores muscarínicos ganglionares são bloqueados por doses mínimas de atropina, insuficientes para causar bloqueio dos receptores colinérgicos dos efetores do parassimpático.

FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

♣ A partir de 1948, Paton e Zaimis, em trabalho clássico, estudaram as propriedades farmacológicas de uma série de compostos de amônio biquaternários, de fórmula geral $(\text{CH}_3)_3\text{-N}^+(\text{CH}_2)_n\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, encontrando que o pentametônio ($n = 5$) e o **hexametônio** ($n = 6$) inibem a transmissão ganglionar por se ligarem aos receptores nicotínicos, por tempo prolongado, impedindo a atuação da acetilcolina liberada pela terminação nervosa pré-sináptica ou de origem exógena. Ademais, foram sintetizados compostos de amônio terciário, como a *mecamilamina* e a *pempidina*, que são bem absorvidos por via oral, porém podem atravessar a barreira hematoencefálica causando convulsões. ♣

♣ Mais recentemente apareceram ganglioplégicos de curta duração de efeitos, como o **trimetafano** (canfossulfonato), de utilidade em cirurgias com hipotensão controlada. ♣

O hexametônio permanece como protótipo dos ganglioplégicos competitivos, de importância experimental.

Ações farmacológicas dos ganglioplégicos. Os ganglioplégicos, atuando igualmente sobre gânglios simpáticos e parassimpáticos, causam efeitos em órgãos e sistemas de acordo com o tônus autonômico neles predominante.

Assim, o bloqueio simpático tem repercussões importantes no aparelho cardiovascular e o bloqueio parassimpático repercute sobre o aparelho gastrointestinal, diminuindo o tônus, a motilidade e as secreções. Causam sialosquese, retenção urinária por dilatação vesical, midríase e cicloplegia, relaxamento da musculatura circular da íris e do músculo ciliar. Os ganglioplégicos causam impotência por bloqueio combinado do parassimpático e simpático, o primeiro inibindo a ereção e o segundo, a ejaculação.

Ações cardiovasculares. Até cerca de 30 anos atrás, os bloqueadores ganglionares eram os fármacos mais utilizados no tratamento de moléstias cardiovasculares, como hipertensão essencial, insuficiência arterial periférica, hipertensão pulmonar e edema pulmonar.

Presentemente, esses fármacos foram substituídos por outros agentes, como os bloqueadores dos neurônios adrenérgicos, betabloqueadores e inibidores dos canais de cálcio. Contudo, tem sido preconizada a tentativa de voltar-se ao uso de ganglioplégicos, que, apesar dos efeitos colaterais indesejáveis, não causam alteração da função cardíaca na proporção em que causam os bloqueadores dos neurônios adrenérgicos.

Com a diminuição do tônus simpático e conseqüente queda de pressão arterial, os reflexos cardiovasculares ficam muito diminuídos, ocorrendo hipotensão postural, que pode acarretar síncope. Observa-se, contudo, a manutenção parcial dos reflexos, que pode ser atribuída a certa atividade ganglionar mantida através dos receptores muscarínicos. O fluxo sanguíneo da musculatura estriada pouco se altera, porém é consideravelmente diminuído na área esplâncnica.

Os ganglioplégicos causam taquicardia quando administrados por via venosa, em decorrência do bloqueio vagal. Pode ocorrer diminuição do débito cardíaco, possivelmente em conseqüência da diminuição do retorno venoso. Nos pacientes com insuficiência cardíaca pode ocorrer aumento do débito cardíaco, devido à redução da resistência vascular periférica. Doses hipotensoras causam redução da resistência vascular cerebral.

A vasodilatação dos vasos cutâneos acarreta perda de calor e diminuição da temperatura corpórea, com rubor e secura da pele. O trimetafan possui ação hipotensora rápida e parece atuar também diretamente nos vasos.

Ações digestórias. No aparelho gastrointestinal, os ganglioplégicos diminuem o volume e a acidez das secreções gástricas, diminuem o tônus e a motilidade do trato gastrointestinal, ocasionando íleo paralítico.

Esses fármacos aliviam a dor em pacientes ulcerosos, embora não tenham despertado maior interesse com essa finalidade. A secreção salivar é diminuída, tanto aquela líquida, de origem parassimpática, como aquela mais viscosa, de origem simpática.

Outras ações. “Das ações farmacológicas descritas, Paton, em 1954, descreveu um hipotético “homem do hexametônio”-” Ele não gosta de falar muito, a não ser com a ajuda de algo que lhe molhe a boca e a garganta secas... Mas se comporta sempre como um cavaleiro porque nunca arrota ou soluça, e está livre de úlceras pépticas. Ele é magro, porque seu apetite é modesto; ele nunca sente as dores da fome e seu estômago não faz ruído. Ele é um pouco constipado e ingere muita parafina líquida...”.

Usos clínicos. Atualmente, os ganglioplégicos têm uso clínico restrito, devido a bloqueadores autonômicos mais seletivos.

♣ O trimetafano tem efeito hipotensor de curta duração, de oito a 30 minutos, o que indica seu uso, por via venosa, para produzir hipotensão controlada. Tem sido empregado em neurocirurgia, em cirurgia cardiovascular e outras condições onde seja desejado campo limpo de sangue, bem como no

controle de crises hipertensivas. ♣

A *mecamilamina* está sendo estudada para abolir o desejo de fumar cigarros.

RESUMO

■ Inicialmente, a transmissão sináptica ganglionar é revista, ressaltando-se a sua importância de sítio de ação de fármacos.

■ Os fármacos ganglioestimulantes nicotínicos e muscarínicos são vistos, dando-se ênfase às ações farmacológicas da nicotina e a intoxicação aguda.

■ Os bloqueadores nicotínicos, em especial o hexametônio e o trimetafano são abordados pelas ações ganglioplégicas e seus usos restritos na clínica.

BIBLIOGRAFIA

BENOWITZ, N.L. (Ed.). **Nicotine safety and toxicity**. New York: Oxford University Press, 1998.

BLACKMAN, J.G. Function of autonomic ganglia. In: HUBARD, J.I. (Ed.). **The peripheral nervous system**. New York: Plenum Press, 1974.

ELFVIN, L.G.; LINDH, B.; HORFELT, T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. **Annu. Rev. Neurosci.**, v.16, p.471-507, 1993.

KHARKEVICH, D.A. (ed.) **Pharmacology of ganglionic transmission**. Berlin: Springer-Verlag, 1980.

VOLLE, R.L. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In: KHARKEVICH, D.A. (Ed.). **Pharmacology of ganglionic transmission**. Berlin: Springer-Verlag, 1980, p.281-312.

TORRÃO, A.S.; BRITTO, L.R.G. Neurotransmitter regulation of neural development and nicotinic receptors. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v.74, p.453-461, 2002.

VERNINO, S.; HOPKINS, S.; WANG, Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. **Auton. Neurosci.**, v.146, p.3-7, 2009.

YOUNG, J.M. *et al.* Mecamylamine: new therapeutic uses and toxicity/risk profile. **Clin Ther.**, v.23, p.532- 2001.

Capítulo 20

Farmacologia da Junção Neuromuscular

Marcia Gallacci

Professora Adjunta do Instituto de Biociências, Departamento de Farmacologia da UNESP

INTRODUÇÃO

A interface entre a extremidade do nervo motor e a fibra muscular esquelética é denominada *junção neuromuscular* (JNM) ou *placa motora terminal* (Fig. 20-1). Sua função é transmitir o impulso nervoso para a fibra muscular, iniciando o processo de contração da musculatura esquelética.

A JNM constitui um importante sítio de ação de fármacos que podem facilitar ou, mais frequentemente, inibir o processo de transmissão neuromuscular. Neste último grupo, merecem destaque os chamados bloqueadores neuromusculares, amplamente utilizados para promover relaxamento muscular controlável durante processo cirúrgico.

A farmacologia da JNM também apresenta um aspecto teórico importante, visto que por sua relativa acessibilidade constitui um modelo para o estudo da ação de fármacos na transmissão sináptica.

Receptor nicotínico da placa motora

Os receptores nicotínicos são glicoproteínas pentaméricas constituídas por 4 tipos distintos de subunidades denominadas α , β (γ ou ϵ) e δ , cujos pesos moleculares variam de 40 a 58 kDa. A relação estequiométrica das subunidades do receptor nicotínico em mamíferos varia, sendo $\alpha_2\beta\gamma$ em músculos desnervados, ou em estágio embrionário, e $\alpha_2\beta\epsilon\gamma$ em músculos adultos. Essas subunidades apresentam 40% de homologia na sequência de aminoácidos, por isso, à semelhança de outras proteínas complexas, o receptor nicotínico é considerado um oligômero pseudossimétrico.

A microscopia eletrônica revela que as cinco subunidades do receptor nicotínico estão dispostas em forma de “rosáceas”, de modo a circunscrever um canal iônico localizado centralmente (Changeux; Edelstein, 1998).

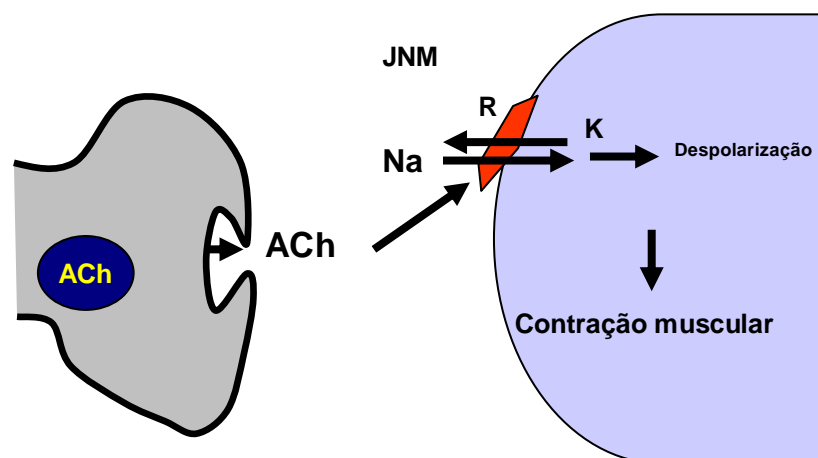


Fig. 20-1. Representação esquemática da transmissão colinérgica na junção neuromuscular (JNM) ou placa motora terminal.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os mecanismos de ação de fármacos de ação pré-sináptica que atuam na JNM?
2. Qual é o mecanismo de ação de bloqueadores pós-sinápticos competitivos e a importância clínica da margem de segurança da transmissão neuromuscular?
3. Qual é o mecanismo de ação de bloqueadores neuromusculares despolarizantes? O que se entende por bloqueio desmoralizante de fase II?
4. Qual é a via preferencial para administração de bloqueadores neuromusculares?
5. Qual é o principal uso clínico dos bloqueadores da JNM? Como ocorre a hipertensão maligna?
6. Como agem os facilitadores da transmissão neuromuscular. Quais são os usos terapêuticos da neostigmina e as complicações?

FÁRMACOS QUE ATUAM NA JNM

Inibidores da transmissão neuromuscular

Os fármacos podem interromper a transmissão neuromuscular através de *ação pré-sináptica* – interferindo com processos que ocorrem na terminação nervosa, ou através de *ação pós-sináptica* – atuando sobre os receptores nicotínicos da placa motora.

♣ **Fármacos de ação pré-sináptica.** Este grupo é constituído por fármacos que atuam sobre a terminação nervosa motora inibindo a síntese ou a liberação de ACh. Estes fármacos já tiveram seus mecanismos de ação descritos anteriormente (ver Capítulo 16). Exemplos de os fármacos que inibem a síntese de ACh são os **hemicolinios** e **trietilcolina**. Os fármacos que inibem a liberação de ACh destacam-se os **antibióticos aminoglicosídicos** (estreptomina e neomicina), que podem ocasionar paralisia muscular como efeito colateral indesejado, e a **toxina botulínica**, que apresenta aplicabilidade terapêutica. ♣ Essa toxina vem sendo utilizada, através de aplicação local, para o tratamento do blefarospasmo (espasmo palpebral persistente e incapacitante), estrabismo, bem como para facilitar o relaxamento muscular facial.

Fármacos de ação pós-sináptica. Este grupo agrega a grande maioria dos fármacos de importância terapêutica. Esses fármacos são classificados em dois subgrupos principais, os bloqueadores *competitivos* (ou não despolarizantes) e os bloqueadores *despolarizantes*. A farmacologia de cada um deles será discutida a seguir.

Bloqueadores pós-sinápticos competitivos

A **d-tubocurarina** foi o primeiro bloqueador neuromuscular utilizado em anestesiologia clínica em 1942. Trata-se de um alcaloide natural obtido dos curares, extratos de vegetais dos gêneros *Chondrodendron* e *Strychnos*, utilizados como venenos pelos índios da América do Sul. A **metocurina** (dimetil condrocurina) é um composto semissintético, cerca de 10 vezes mais potente que a d-tubocurarina. Atualmente, esses dois compostos são raramente utilizados em clínica, por seus efeitos adversos. A **galamina**, introduzida por Bovet et al (1947) tornou-se o primeiro bloqueador neuromuscular sintético a ser utilizado em larga escala. A seguir foram desenvolvidos outros bloqueadores competitivos de **longa ação** como **dexacúrio**, **pancurônio** e **pipercurônio**, de **ação intermediária** como **atracúrio**, **cisatracúrio**, **vecurônio** e **rocurônio** e de **curta ação**, **mivacúrio** e **ultracurta** como **gentacúrio**.

♣ **Mecanismo de ação.** Os bloqueadores competitivos antagonizam a ação despolarizante da acetilcolina sobre a placa motora. Entretanto, não afetam a despolarização da fibra muscular induzida pelo íon K^+ , nem a contração evocada pela estimulação elétrica direta da fibra muscular. Do ponto de vista eletrofisiológico, a amplitude do *potencial de placa terminal* é progressivamente reduzida na presença de doses sucessivamente maiores desses fármacos, até que este se torne subliminar, de maneira que não mais seja capaz de levar à deflagração do potencial de ação propagado. ♣

Paton e Waud (1967) conseguiram comparar a fração de receptores bloqueada por antagonistas competitivos com o grau de bloqueio da contração muscular evocada pela estimulação do nervo motor. Assim, cerca de 75% dos receptores devem ser bloqueados, antes que as junções mais sensíveis entrem em bloqueio. Enquanto que, para que aquelas junções mais resistentes ao bloqueador entrem em bloqueio, é necessário que o bloqueador competitivo oculte de 90 a 95% dos receptores pós-juncionais. Assim, esse “excesso” de receptores que pode ser “inativado” ou “ocluido”, sem que a transmissão neuromuscular seja afetada, é uma das maneiras de se quantificar a margem de segurança da transmissão neuromuscular. Essa margem ou fator de segurança pode ser entendido como o quanto se pode interferir com os mecanismos sinápticos da junção neuromuscular sem que haja falha da transmissão neuromuscular (Wood; Slater, 2001).

♣ Do ponto de vista clínico, é muito interessante tentar visualizar a margem de segurança da

transmissão neuromuscular- que lembra um *iceberg*. Clinicamente, quando se monitora a intensidade de contração muscular indireta, deve-se ter em mente que esta só vai estar afetada pelo bloqueador neuromuscular competitivo quando uma porcentagem muito grande dos receptores tiver sido ocupada. Ademais, a contração muscular retorna ao normal, ainda na vigência de bloqueio de considerável porcentagem de receptores (porção submersa de *iceberg*). Tais fatos devem ser levados em consideração quando da utilização dos antagonistas competitivos. ♣

Bloqueio do canal iônico associado ao receptor nicotínico. Alguns fármacos promovem a diminuição do tempo médio de abertura do canal iônico nicotínico, desta forma não parecem atuar bloqueando o receptor colinérgico (*sensu strictu*), mas o próprio canal iônico.

De maneira simplista, esse bloqueio parece se dar da seguinte maneira: após a abertura do canal iônico nicotínico pela acetilcolina, este pode ser “obstruído” pelo bloqueador, de maneira semelhante a uma rolha ao vedar uma garrafa. Entretanto, essa maneira simplista de ver talvez não corresponda totalmente à realidade. Porque alguns fármacos parecem bloquear o canal já no estado de repouso, ou fechado.

É interessante que um bloqueio do canal iônico nicotínico, adicional ao bloqueio competitivo “clássico”, é exibido por fármacos como a *d-tubocurarina* e *galamina*. Dentre os bloqueadores despolarizantes, o *decametônio* também parece poder bloquear o canal iônico nicotínico.

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

O *decametônio* não é mais utilizado clinicamente devido à sua ação prolongada. (A *succinilcolina* (*suxametônio*), descrita por Bovet et al. (1949), constitui o único agente despolarizante atualmente em uso).

Por sua estrutura estreitamente relacionada com a ACh (consistindo em duas moléculas de ACh ligadas através de seus grupos acetil), a *succinilcolina* é hidrolisada pela colinesterase plasmática, apresentando ação mais curta que o *decametônio*.

♣ **Mecanismo de ação.** Os agentes despolarizantes promovem a ativação dos receptores nicotínicos da mesma forma que a ACh.

Todavia, esses fármacos são resistentes à ação da acetilcolinesterase, causando uma despolarização mais duradoura da placa motora. Isso resulta em breve período de excitação repetitiva, que se manifesta por fasciculações musculares.

Posteriormente, a membrana eletroexcitável periplaca entra em estado de “acomodação”, apresentando um aumento do limiar da excitabilidade. Com isso, a placa motora torna-se circundada por tecido inexcitável, de maneira que o *potencial de placa terminal* não é capaz de gerar um potencial de ação. ♣

♣ **“Bloqueio por despolarização fase II”.** A exposição prolongada a bloqueadores despolarizantes pode determinar, em algumas espécies animais e, ocasionalmente no homem, a chamada *fase II do bloqueio*, na qual a despolarização não se faz mais presente, mas o bloqueio persiste.

O mecanismo envolvido nessa fase do bloqueio não é claro, todavia, sugeres-se o estabelecimento da dessensibilização dos receptores nicotínicos. ♣

Características dos bloqueios competitivos e despolarizantes

Em virtude dos bloqueadores competitivos e despolarizantes possuírem diferentes mecanismos de ação, o bloqueio induzido por cada uma dessas classes de fármacos apresenta uma série de características próprias.

1. **Seriação**, isto é uma ordem sequencial do estabelecimento do bloqueio, de modo a atingir primeiro os músculos pequenos e de contração rápida, como os dos dedos e dos olhos, e posteriormente, os do pescoço, tronco e por último o diafragma. Este fenômeno é observado apenas com os bloqueadores competitivos.

2. **Fasciculações** - espasmo transitório das fibras musculares observados apenas com os bloqueadores despolarizantes. Ocorre em virtude da despolarização inicialmente causar potenciais de ação na fibra muscular, que desaparecem após alguns segundos, devido à inativação dos canais de sódio.

3. **Paralisia espástica** - é observada a contratura sustentada de músculos de aves, na vigência de bloqueio induzido por fármaco despolarizante. A razão para este espasmo é que estas fibras apresentam múltiplas placas motoras, ocorrendo a despolarização generalizada desses músculos, que resulta em contratura persistente. Em mamíferos, que apresentam a maioria dos músculos com inervação focal, a despolarização da placa terminal é demasiadamente localizada para provocar contratura, de modo a se estabelecer a paralisia flácida.

4. Fármacos com mesmo mecanismo de ação apresentam efeitos sinérgicos, por exemplo, *d-tubocurarina* e *pancurônio*. Em tese, um bloqueio competitivo pode ser antagonizado por um agente despolarizante, e vice-versa. Entretanto, esse antagonismo apresenta apenas interesse experimental, visto que a dose para produzi-lo é crítica para ser explorada em clínica.

5. **Reversão do bloqueio competitivo** – os inibidores da colinesterase antagonizam efetivamente a paralisia causada por bloqueadores competitivos por aumentarem a disponibilidade de ACh na placa motora. Para evitar que o excesso de ACh circulante estimule o sistema nervoso parassimpático, é recomendado a administração prévia de atropina para proteger os receptores muscarínicos. Em contrapartida o bloqueio despolarizante é acentuado pelo uso de anticolinesterásicos. Além de suas ações na JNM, esses fármacos podem exercer atividade

em outros territórios, o que explica alguns de seus efeitos adversos.

Liberção de histamina. A *d-tubocurarina* é, dentre os bloqueadores neuromusculares, o que possui atividade liberadora de histamina mais intensa, e isso provavelmente explica alguns de seus efeitos colaterais, como broncoespasmo, hipotensão arterial e aumento das secreções brônquicas e salivares. Por isso, seu uso pode ser contraindicado em pacientes com história de asma brônquica ou outras condições alérgicas. A *metocurina* e a *succinilcolina* podem também causar liberação de histamina, porém eles são muito menos potentes que a *d-tubocurarina*, nesse particular. Ainda menos potentes em liberar histamina são o *decametônio*, *pancurônio*, *vecurônio*, *rocurônio* e a *galamina*.

Transmissão ganglionar autonômica. A *d-tubocurarina* produz bloqueio ganglionar de magnitude significativa e geralmente produz hipotensão durante o período de bloqueio neuromuscular. O *pancurônio*, a *metocurina* e o *alcurônio* têm atividade bloqueadora ganglionar bem menos intensa que a *d-tubocurarina*, nas doses comumente utilizadas clinicamente. O *atracúrio*, o *vecurônio*, o *mivacúrio* e o *rocurônio* são ainda mais seletivos, não promovendo bloqueio ganglionar significativo. A *succinilcolina* em doses terapêuticas raramente causa efeitos atribuíveis ao bloqueio ganglionar. Todavia, algumas vezes são observados, na presença desse agente, efeitos cardiovasculares devidos provavelmente à estimulação vagal sucessiva (manifestada por bradicardia) e à ação estimulante ganglionar simpática (resultando em hipertensão e taquicardia).

Bloqueio de receptores muscarínicos cardíacos. A *galamina* e, em menor intensidade, o *pancurônio* causam taquicardia por bloquearem os receptores muscarínicos cardíacos. É interessante que a *galamina* e o *pancurônio* não atuam sobre receptores muscarínicos localizados em outros territórios. O aumento da frequência cardíaca devido ao bloqueio dos receptores muscarínicos cardíacos, pela *galamina* e pelo *pancurônio*, deve ser levado em consideração quando de seu uso em pacientes com doenças cardiovasculares ou hipertireoidismo.

Níveis plasmáticos de potássio. Os bloqueadores neuromusculares despolarizantes liberam potássio da musculatura esquelética. Assim, a *succinilcolina* e o *decametônio* usualmente produzem uma elevação de potássio plasmático de cerca de 0,5 mEq/litro. Pacientes com queimaduras extensas, traumatismos maciços ou doença neuromuscular aguda podem responder com aumentos ainda maiores dos níveis plasmáticos de potássio (até 6 mEq/litro), o que pode resultar em colapso cardiovascular.

Aparelho visual. Os agentes despolarizantes podem causar um aumento da pressão intraocular. Geralmente isso é atribuído à contração sustentada da musculatura extraocular, por aqueles fármacos. Entretanto, já se demonstrou que o aumento da pressão intraocular pode ser obtido em gatos cuja musculatura extraocular tenha sido seccionada. Por isso, tem-se sugerido uma contribuição da contração da musculatura lisa ocular, que talvez pudesse ser ativada pela ação dos agentes despolarizantes sobre o território ganglionar simpático que inerva aquela musculatura.

Farmacocinética

♣ Os bloqueadores neuromusculares são moléculas polares, por isso não são bem absorvidos pelo trato digestório, após ingestão oral. Quando aplicados pela via subcutânea ou intramuscular, eles se mostram de duas a cinco vezes menos potentes do que quando injetados intravenosamente. ♣

Os fármacos não penetram a barreira hematocerebral, de modo que não exercem ações centrais. Ainda em virtude de sua polaridade, os bloqueadores neuromusculares se distribuem exclusivamente pelo espaço extracelular, após a administração sistêmica.

Pela mesma razão, esses fármacos não são reabsorvidos ao longo do néfron e são, portanto, totalmente excretados.

O *decametônio* e a *galamina* são excretados praticamente inalterados por via renal.

A *d-tubocurarina* sofre considerável ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 40 a 45% de sua concentração plasmática total); apenas uma pequena proporção deste fármaco é metabolizada. Além da excreção renal, a *d-tubocurarina* também pode ser excretada, em menor proporção, pela bile.

O *pancurônio* é parcialmente hidroxilado no fígado; tanto o *pancurônio* quanto a *d-tubocurarina* sofrem o processo de redistribuição, podendo apresentar efeitos cumulativos com a administração de doses sucessivas.

O *vecurônio* e o *rocurônio* são hidrolisados no fígado, mais rapidamente que o *pancurônio*. O *vecurônio* não produz efeitos acumulativos, quando injetado em doses sucessivas; porém pode ter sua ação prolongada em pacientes com doença hepática severa.

O *atracúrio* sofre rearranjo espontâneo não enzimático (degradação de Hoffmann), que destrói sua estrutura biquaternária, essencial para a atividade bloqueadora neuromuscular.

Além disso, o *atracúrio* sofre a ação de esterases plasmáticas. A velocidade de degradação do *atracúrio* varia com o pH e a temperatura.

Assim, a hipotermia e/ou acidose diminuem essa velocidade, efeito contrário observando-se com o aumento da temperatura e/ou alcalose. O *cisatracúrio* sofre também rearranjo espontânea.

O *mivacúrio* e a *succinilcolina* são intensamente hidrolisados pela pseudocolinesterase plasmática, embora não sofram a ação da acetilcolinesterase. A *succinilcolina* inicialmente dá origem à *succinilmonocolina* e, depois, ao ácido succínico e colina. Esta segunda etapa se faz de maneira seis a sete vezes mais lentas que a primeira. A *succinilmonocolina*, o primeiro produto de degradação, também tem atividade bloqueadora neuromuscular, mas é muito menos potente que a *succinilcolina*.

O *gantacúrio* sofre processos químicos de hidrólise lenta e adução rápida de cisteína que pode ser

responsável pela ação ultracurta do fármaco.

O quadro 20-1 apresenta o tempo de latência e a duração de ação dos principais bloqueadores neuromusculares.

Quadro 20-1. Características da ação farmacológica dos principais bloqueadores neuromusculares		
Fármaco	Tempo de latência (minutos)	Duração de ação (minutos)
d-Tubocurarina	4-6	80-120
Dexacúrio	4-6	90-120
Pancurônio	4-6	120-180
Pipercúrio	2-4	80-100
Vecurônio	2-4	60-90
Atracúrio	2-4	30-60
Rocurônio	1-2	30-60
Mivacúrio	2-4	12-18
Succinilcolina	1-1,5	5-8
Gentacúrio	1-2	5-10

Usos terapêuticos

♣ O principal uso clínico dos bloqueadores da JNM é como adjuvante na anestesia cirúrgica, para obter relaxamento da musculatura esquelética, particularmente da parede abdominal, de maneira a facilitar a manipulação cirúrgica. Com isso, o relaxamento muscular não mais depende da profundidade da anestesia, o que possibilita o emprego da quantidade de anestésico necessária apenas para induzir o nível cirúrgico de anestesia. Isso torna a anestesia mais segura, pelo menor risco de depressão cardiovascular e/ou respiratória e menor período de recuperação anestésica. ♣

O relaxamento muscular também é muito útil em procedimentos ortopédicos, tais como correção de deslocamentos e alinhamento de fraturas. Os bloqueadores neuromusculares, principalmente os de curta duração de ação, são frequentemente empregados em procedimentos endoscópicos para facilitar a intubação endotraqueal.

Pode-se apontar, ainda, como eventualidade na qual os bloqueadores têm utilidade, a eletroconvulsoterapia. Esse procedimento, ocasionalmente utilizado em Psiquiatria, pode levar a deslocamentos e fraturas ósseas. Para evitar tais traumas, os agentes bloqueadores neuromusculares podem ser empregados juntamente com um anestésico geral de curta duração.

Em Odontologia, as situações nas quais se podem recorrer aos bloqueadores da JNM são, p. ex., a de fratura de mandíbula, quando se torna necessário o relaxamento muscular para permitir a manipulação dos fragmentos ósseos, ou a do trismo, na eventualidade de não se conseguir a abertura da boca por medidas menos drásticas.

Deve-se enfatizar que os bloqueadores da JNM só devem ser administrados por pessoal médico treinado e em ambiente clínico dotado de recursos para a realização de respiração artificial e ressuscitação cardiovascular.

Efeitos adversos e complicações

Miastenia grave. Esta é uma afecção da JNM caracterizada por fraqueza e fadiga da musculatura esquelética, que pode chegar à paralisia na chamada “crise miastênica”. A miastenia grave é causada por mecanismo autoimune dirigido aos receptores nicotínicos pós-sinápticos da placa motora terminal. Assim, o miastênico apresenta diminuição do número de receptores nicotínicos disponíveis à ação da acetilcolina e, conseqüentemente, uma junção neuromuscular com margem de segurança reduzida. Os indivíduos miastênicos são mais sensíveis aos bloqueadores competitivos e mais resistentes aos despolarizantes, que os indivíduos saudáveis.

♣ **Hipertermia maligna.** Observa-se, às vezes, em pacientes recebendo succinilcolina em combinação com o halotano (ou, mais raramente, outras combinações de anestésicos gerais com bloqueadores neuromusculares), um aumento explosivo da temperatura corpórea, acompanhado de contratura muscular generalizada. Este quadro, denominado de hipertermia maligna, tem uma tendência familiar e uma incidência estimada entre 1:15.000 e 1:50.000. ♣ Esses pacientes parecem apresentar defeito na regulação da concentração intracelular de cálcio, pelo retículo sarcoplasmático da fibra muscular esquelética. Com o aumento do cálcio intracelular se ativaria o processo contrátil e o metabolismo muscular, o que levaria à contratura e à produção aumentada de calor e, conseqüentemente, à hipertermia. Este quadro é muito grave e frequentemente evolui para a morte. Por isso, medidas devem ser tomadas para dissipar o calor o mais rapidamente possível. Além disso, deve-se administrar oxigênio e controlar a acidose que geralmente está presente. Pode-se também administrar o **dantroleno**,

intravenosamente, já que esse fármaco bloqueia a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, e com isso, reduz o tônus muscular e a produção de calor.

Deficiência na metabolização da succinilcolina. Como já comentado, a succinilcolina apresenta meia-vida plasmática bastante curta (cerca de dois minutos), em virtude de sua rápida metabolização pela pseudocolinesterase plasmática. No entanto, certos pacientes, portadores de defeito genético, produzem uma pseudocolinesterase “atípica”, que tem muito menor afinidade pela succinilcolina. Por essa razão, nesses pacientes, o relaxamento muscular induzido pela succinilcolina pode ser extremamente prolongado, perdurando por horas. Pode ocorrer ainda metabolização deficiente da succinilcolina em indivíduos desnutridos ou com doenças hepáticas.

Facilitadores da transmissão neuromuscular

Basicamente, os fármacos podem facilitar o processo de transmissão neuromuscular evitando a degradação da ACh, como os anticolinesterásicos, ou aumentando a sua liberação.

Anticolinesterásicos. Os anticolinesterásicos exercem várias ações características na transmissão neuromuscular: potencializam a contração muscular isolada (evocadas por estímulos de baixa frequência); deprimem a contração tetânica (evocadas por estímulos de alta frequência); levam à fasciculação muscular e, em grandes doses, causam fraqueza e mesmo bloqueio neuromuscular completo.

Usos terapêuticos. Os anticolinesterásicos revertem o bloqueio neuromuscular produzido pelos bloqueadores competitivos, mas não aquele induzido pelos bloqueadores despolarizantes. O fármaco mais utilizado na descurarização é a neostigmina, cuja administração deve ser precedida da injeção de atropina, para evitar os efeitos muscarínicos da acetilcolina, que, obviamente, vai estar em excesso após a administração da neostigmina.

Os anticolinesterásicos também facilitam a transmissão neuromuscular em indivíduos miastênicos. A **neostigmina** é o agente anticolinesterásico mais utilizado para o controle da doença, embora a **fisostigmina** também seja frequentemente utilizada.

Complicações. No tratamento da miastenia grave, a dose de anticolinesterásico pode tornar-se excessiva, determinando a chamada “síndrome colinérgica”, caracterizada por aumento da fraqueza muscular, devido ao bloqueio por despolarização, conseqüente ao acúmulo de ACh na placa motora. Sendo assim, é importante que se faça a distinção entre a “síndrome colinérgica” e a “crise miastênica”, já que uma requer a suspensão da medicação anticolinesterásica, enquanto a outra exige o aumento da dose.

Outros fármacos. As aminopiridinas causam um aumento acentuado (10 vezes ou mais) do conteúdo quântico do potencial de placa terminal. A guanidina e tetraetilamônio também aumentam a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas, por mecanismo semelhante àquele das aminopiridinas.

RESUMO

- A JNM é um importante sítio de ação de fármacos que frequentemente inibem o processo de transmissão neuromuscular por ação pré-sináptica e pós-sináptica.
- Os fármacos de ação pré-sináptica inibem a síntese de ACh (hemocolínio) e a liberação (toxina botulínica).
- Os fármacos de ação pós-sinápticas antagonizam a ação despolarizante da ACh (bloqueadores competitivos) e os despolarizantes (bloqueadores despolarizantes) são revistos quanto aos mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, farmacocinética, usos terapêuticos, efeitos adversos e complicações.
- Basicamente, os facilitadores da transmissão neuromuscular atuam evitando a degradação de ACh (anticolinesterásicos) ou aumentando a sua liberação (aminopiridinas), podendo ser utilizados em terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- ARIAS, H.R. Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of nicotinic acetylcholine receptor. **Biochem. Biophys. Acta**, v.1376, p.73-220, 1998.
- CHANGEUX, J.P.; EDELSTEIN, S.J. Allosteric receptors after 30 years. **Neuron**, v.21, p.959-980.1998.
- FAGERLUND, M.J.; ERIKSSON, L.I. Current concepts in neuromuscular transmission. **Br. J. Anaesth.**, v.103, p.108-114, 2009.
- GALLACCI, M.; CAVALCANTE, W.L. Understanding the in vitro neuromuscular activity of snake venom Lys49 phospholipase A2 homologues. **Toxicon**, v.55, p.1-11, 2010.
- GYERMEK, L. Development of ultra short-acting muscle relaxant agents: history, research strategies, and challenges. **Med. Res. Rev.**, v.25, p.610-54, 2005
- HOGG, R.C.; RAGGENBASS, M.; BERTRAND, D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.**, v.147, p.1-46, 2003.
- LEE, C. Conformation, action, and mechanism of action of neuromuscular blocking muscle relaxants. **Pharmacol. Therap.**, v.98, p.143-169, 2003.
- PATON, W.D..M.; WAUD, D.R. The safety margin of neuromuscular transmission. **J. Physiol.**, v.191, p.59-90, 1967.

Capítulo 21

5-Hidroxiptamina (Serotonina)

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP,

INTRODUÇÃO

Nos últimos 50 anos foram atribuídos diversos papéis fisiológicos a 5-hidroxiptamina (serotonina, 5-HT) como de neurotransmissor do sistema nervoso central (SNC), modulador da função plaquetária e efetor da musculatura lisa nos sistemas cardiovascular e gastrointestinal. Entretanto, os papéis da 5-HT não estão ainda suficientemente esclarecidos nos processos fisiopatológicos. Estas divergências funcionais da 5-HT são devidas em grande parte aos inúmeros subtipos de receptores. Ademais, o desenvolvimento de novos agentes seletivos e a elucidação das funções da 5-HT estão contribuindo para uso terapêutico.

Química e distribuição da 5-HT. A 5-HT é o 3-(beta-aminoetil)-5-hidroxi-indol e apresenta vasta distribuição nos reinos animal e vegetal.

Numerosos congêneres naturais ou sintéticos da 5-HT podem ser incluídos no grupo das N- e O-alquilaminas indólicas, como N, N-dimetiltriptamina e 5-hidroxi N, N-dimetiltriptamina (bufotenina) entre outros.

♣ A **melatonina** (5-metoxi-N-acetil-triptamina) é a principal indolamina da glândula pineal, sendo sintetizada a partir da 5-HT, numa sequência que envolve N-acetilação e O-metilação. Acredita-se, que a melatonina seja responsável pela regulação dos ritmos biológicos (Capítulo 13) e eficaz no tratamento de distúrbios do sono. ♣

Erspamer e Vialli encontraram substância que induzia contração intensa nas células cromafins do trato gastrointestinal. Os mastócitos de algumas espécies animais, principalmente ratos e camundongos, contêm 5-HT. Além disso, a 5-HT endógena pode ser encontrada também nas plaquetas e no tecido nervoso.

Sua distribuição no reino vegetal também é grande; é encontrada em bananas, abacaxis, pacovena e nozes.

Biossíntese. A 5-HT é obtida no organismo a partir do triptofano da dieta que é hidroxilado sob ação de triptofano hidroxilase, dando origem ao L-5-hidroxitriptofano.

A triptofano hidroxilase é a etapa limitante da síntese da 5-HT no cérebro, sendo necessário para sua atividade oxigênio molecular e pteridina reduzida como cofator. Sua regulação não ocorre através de produto final de inibição, mas por fosforilação.

O L-5-hidroxitriptofano, por sua vez, é descarboxilado sob ação de L-5-hidroxitriptofano descarboxilase, dando origem a **5-hidroxiptamina (serotonina)**.

Armazenamento e recaptção. ♣ Os principais sítios de armazenamento de 5-HT são as células enterocromafins, as plaquetas e o cérebro, mais especificamente as áreas que controlam as funções autonômicas. ♣

♣ A recaptção da 5-HT e retenção prolongada em tecidos específicos, podendo ser este um dos mecanismos mais importantes para o término da ação da 5-HT circulante. Baço e pulmão são particularmente ativos nessa recaptção e ambos contêm grandes quantidades de amina endógena. No intestino, apesar de haver grande quantidade de 5-HT, o mecanismo de recaptção é pouco intenso.

No SNC, o plexo coróide tem capacidade de recaptar a 5-HT mediada por transportador específico, sendo ainda encontrada na fração vesicular de sinapses nervosas. O transportador de 5-HT foi clonado e está localizado na membrana do axônio serotoninérgico terminal, onde cessa a ação da 5-HT na sinapse. ♣

A 5-HT presente no sangue se encontra nas plaquetas, quantidades insignificantes são extraídas dos eritrócitos e leucócitos.

Metabolismo e excreção. Após a absorção, a 5-HT sofre a desaminação oxidativa através da ação da monoaminoxidase (MAO), que é o principal mecanismo de degradação da 5-HT.

A serotonina é primeiramente transformada em 5-hidroxiindolacetaldeído; em seguida passa ao ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), pela ação da enzima aldeído desidrogenase. Uma via alternativa é a redução do acetaldeído para álcool, dando origem ao 5-hidroxitriptofol.

Os principais metabólitos da 5-HT que aparecem na urina são aqueles provenientes da ação da MAO, o 5-HIAA e pequenas quantidades de 5-hidroxitriptofol conjugado com ácido glicurônico ou sulfato.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como se dá biossíntese da melatonina a partir da 5-HT? Qual é sua função no sono?
2. Em que locais ocorrem o armazenamento e a recaptção de 5-HT?
3. Na grande família de receptores da 5-HT apenas um é canal iônico dependente de ligante. Qual é a sua função postulada?
4. Quais são as evidências da 5-HT na patogênese da enxaqueca. Como agem os triptanos no tratamento da enxaqueca
5. Quais são os mecanismos de ação da cetanserina, metisergida e ciproheptadina ?

RECEPTORES PARA 5-HT

Os estudos iniciais em muitos tipos de tecidos periféricos indicavam que as múltiplas ações da 5-HT podem ser explicadas pelas interações com subtipos de receptores da 5-HT.

Esta proposição foi comprovada por vários estudos de caracterização farmacológica e mais recente por clonagem dos subtipos de receptores de 5-HT, os quais são agrupados em grandes famílias com funções definidas.

Receptores 5-HT₁. Os cinco membros da subfamília dos receptores 5-HT₁ são acoplados à proteína G e inibem a adenilil ciclase (ver Capítulo 2).

O receptor 5-HT_{1A} é localizado principalmente no cérebro e tem relação com o humor e o comportamento. Nos núcleos da rafe, o receptor 5-HT_{1A} é um autorreceptor somatodendrítico dos corpos celulares de neurônios serotoninérgicos.

O receptor 5-HT_{1D} é um autorreceptor em terminais axônicos, que inibe a liberação de 5-HT.

O subtipo de receptor 5-HT_{1D} tem papel importante na enxaqueca e corresponde ao alvo de novos agonistas como o sumatriptano. Na substância negra e nos gânglios da base, os receptores HT_{1D} podem regular a taxa de disparo do neurônio dopaminérgico.

Receptores 5-HT₂. Os três membros da subfamília de receptores 5-HT₂ são ligados à fosfolipase C com a geração de segundos mensageiros (diacilglicerol e trifosfato de inositol).

O receptor 5-HT_{2A} é acoplado à proteína G (G_q e G₁₁). Os receptores 5-HT_{2A} são amplamente distribuídos em áreas terminais serotoninérgicas do SNC.

Altas densidades de receptor 5-HT_{2A} são encontradas no córtex pré-frontal, no claustro e nas plaquetas. No trato gastrintestinal, o receptor 5-HT_{2A} corresponde ao subtipo de receptor D da classificação de Gaddum e Picarelli. Inicialmente, o receptor 5-HT_{2B} foi descrito no *fundus* do estômago e sua expressão é muito restrita no SNC. Os receptores 5-HT_{2C} são encontrados no plexo coróide e sua função é desconhecida

♣ **Receptores 5-HT₃.** O receptor 5-HT₃ é um canal iônico dependente de ligante, sendo o único entre os receptores de neurotransmissores das monaminas (ver Capítulo 1). ♣

Os receptores 5-HT₃ são encontrados nos terminais parassimpatomiméticos do trato gastrintestinal. No SNC, altas densidades dos receptores 5-HT₃ são encontradas no núcleo do trato solitário e área postrema.

♣ A função não é ainda conhecida, postula-se que seus efeitos excitatórios em terminações nervosas sensitivas vasculares possam estar envolvidos na patogenia da enxaqueca. ♣

Receptores 5-HT₄. Os receptores 5-HT₄ são ligados à ativação da adenilil ciclase.

Esses receptores são amplamente distribuídos no organismo, sendo encontrados no SNC em neurônios hipocámpais. No trato gastrintestinal, os receptores 5-HT₄ são localizados em neurônios, bem como na musculatura lisa e células secretoras, podendo eliciar a secreção e facilitar o reflexo peristáltico no trato digestório.

Outros receptores clonados. Dois subtipos de receptores 5-HT₅ foram clonados, sendo que o 5-HT_{5A} está ligado à inibição da adenilil ciclase.

Os receptores clonados 5-HT₆ e 5-HT₇ são acoplados à ativação da adenilil ciclase. A ausência de agonistas e antagonistas seletivos têm dificultado a elucidação do papel desses receptores.

Há evidências que o receptor 5-HT₇ desempenhe papel no relaxamento da musculatura lisa intestinal.

Quadro 21-1. Subtipos de receptores 5-HT: agonistas e antagonistas

Receptor		Localização	Função	Agonistas	Antagonistas
5-HT _{1A}	Inibição da AC	Núcleos da rafe, Córtex hipocampo	Autorreceptor	8-OH-PAT Buspirona	WAY 100135 Ergotamina
5-HT _{1B}	Inibição da AC	Substância negra, <i>subiculum</i>	Autorreceptor	–	–
5-HT _{1D}	Inibição da AC	Vasos sanguíneos cranial	Vasoconstricção	Sumatriptano	–
5-HT _{1E}	Inibição da AC	Córtex Estriado	–	–	–
5-HT _{1F}	Inibição da AC,	Central e periférica	–	–	–
5-HT _{1p}	Go, PEPS lento	Trato gastrintestinal	?	5hidroxiinda l-pina	Renzaprida
5-HT _{2A}	Ativação da fosfolipase C	Plaquetas Músculo liso Córtex cerebral	Agregação plaquetária Contração Excitação neuronal	α-metil-5-HT, DOI MCPP	Cetanserina LY53857 MDL, 100, 907
5-HT _{2B}	Ativação da fosfolipase C	Estômago (<i>fundus</i>)	Contração	α-metil-5-HT	LY 53857
5-HT _{2C}	Ativação da fosfolipase C	Plexo coróide	–	α-metil-5-HT, DOI	LY 53857 Mesulergina LSD
5-HT ₃	Ligante-canal iônico	Nervos periféricos Área postrema	Excitação neuronal	2-metil-5-HT	Ondansetron
5-HT ₄	Ativação da AC	Hipocampo Trato gastrintestinal	Excitação neuronal	Renzaprida	GR 113808
5-HT _{5A}	Inibição da AC	Hipocampo	?	–	–
5-HT _{5B}	?			–	–
5-HT ₆	Ativação da AC	Estriado	?	–	–
5-HT ₇	Ativação da	Hipotálamo Intestino	?	–	–

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS

Células Entero cromafins-Trato Gastrointestinal. Aproximadamente 90% da quantidade total de 5-HT do organismo encontram-se nas células entero cromafins, onde exerce a função de propulsão da musculatura lisa intestinal. As células entero cromafins estão localizadas junto às células da mucosa, principalmente no intestino delgado e estômago. O reflexo peristáltico induzido por aumento de pressão na luz intestinal é mediado parcialmente pela liberação de 5-HT das células entero cromafins como resposta ao estímulo mecânico. Sem dúvida, esta atividade aumentada ocorre na síndrome carcinoide e também na síndrome do dumping.

A 5-HT aumenta a velocidade de progressão do peristaltismo e a pressão intraluminal do intestino. A espécie humana é particularmente sensível a essa ação e frequentemente responde a doses insuficientes para afetar o sistema cardiovascular.

A complexidade observada na resposta muscular é em grande parte devida à variedade de subtipos de receptores da 5-HT, sejam neurais ou musculares, que respondem a 5-HT. Assim, a resposta estimulatória ocorre nas terminações nervosas da musculatura entérica longitudinal e circular (5-HT₄) e por efeitos diretos da 5-HT em células da musculatura lisa intestinal (5-HT_{2A}) e no fundo do estômago (5-HT_{2B}).

Plaquetas. As plaquetas não parecem sintetizar 5-HT, porém expressam mecanismos de recaptção, armazenamento e liberação de 5-HT semelhantes àqueles da noradrenalina nos terminais de nervos simpáticos. Quando as plaquetas entram contato com o endotélio injuriado, elas liberam substâncias que promovem adesão e também 5-HT, trombina e tromboxano A₂.

A 5-HT liga-se em receptores 5-HT_{2A} da plaqueta, promovendo uma fraca agregação que pode ser amplificada pela presença de colágeno. Quando a injúria é mais profunda e expõe a musculatura lisa de um vaso sanguíneo, a liberação de 5-HT provoca contração do vaso ao redor do trombo de forma a impedir o sangramento, ou seja, promovendo a hemostase.

Sistema Nervoso Central. A 5-HT exerce influência em várias funções do SNC, incluindo sono, humor, apetite, comportamento sexual, percepção sensitiva, regulação da temperatura, atividade motora e secreção hormonal.

Ansiedade e depressão. O papel da 5-HT na mediação neuroquímica da ansiedade e depressão foi postulado a partir dos efeitos de fármacos seletivos que inibem a recaptção de 5-HT, como a fluoxetina (antidepressivo) e da buspirona (ansiolítico) que atua como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}, os quais são usados clinicamente no tratamento desses distúrbios (ver Capítulos 24 e 25).

Apetite. A fenfluramina e a dexfluramina foram usadas como anorexígenos. Esses fármacos são capazes tanto de inibir a captação neuronal quanto de liberar 5-HT de estoques intraneuronais. Outros compostos foram posteriormente sintetizados e se revelaram específicos no bloqueio da captação neuronal de 5-HT. A sibutramina inibe a recaptção de 5-HT, dopamina e noradrenalina, sendo usada como anorexígeno no tratamento da obesidade (ver Capítulo 66).

Comportamento. Modelos animais para estudo de comportamento e estudos em humanos sugerem que a 5-HT pode participar na agressividade e impulsividade. Em humanos, foi identificado um ponto de mutação no gene que expressa a MAO_A que está associado à extrema agressividade e retardo mental. A 5-HT pode exercer influência em outros tipos de comportamentos operantes, na atividade sexual e no comportamento alimentar.

Percepção da dor. Os neurônios triptaminérgicos no SNC parecem estar envolvidos nos mecanismos de percepção da dor e no efeito analgésico de alguns fármacos (acetaminofeno) e da acupuntura. Esses efeitos são mediados principalmente pelos receptores 5-HT₃.

Enxaqueca. Há muitas evidências que implicam a 5-HT como mediador-chave na patogênese da enxaqueca. Essas evidências foram obtidas em experimentos laboratoriais e as observadas em humanos são as seguintes: a) há aumento na concentração urinária de 5-HT e do metabólito HIAA durante o ataque enxaquecoso; b) as concentrações plasmáticas e plaquetárias de 5-HT variam em diferentes fases da enxaqueca; c) a enxaqueca pode ser precipitada por agentes que liberam 5-HT de sítios de armazenamento com a reserpina e a fenfluramina (ver adiante); d) muitos fármacos que são eficazes no tratamento da enxaqueca são agonistas e antagonistas dos receptores de 5-HT (ver adiante).

Sistema Cardiovascular. A 5-HT tem ações bastante variadas sobre os vasos sanguíneos de animais intactos sugerindo, como consequência, importantes efeitos sobre o músculo liso vascular pulmonar, renal e cerebral, principalmente através dos receptores 5-HT₂. A 5-HT é potente vasoconstritor em humanos, exceto no músculo esquelético e coração, onde age como vasodilatador. Além disso, a 5-HT induz uma variedade de efeitos no coração que são resultantes da ativação de subtipos de receptores de 5-HT, estimulação ou inibição da atividade autonômica, ou prevalência de efeitos reflexos a 5-HT. Assim, a 5-HT é capaz de aumentar a força de contração (inotropismo) do miocárdio ventricular, havendo incremento tanto na velocidade de desenvolvimento da tensão quanto da tensão isométrica máxima. O volume diastólico final e o fluxo aórtico também aumentam em resposta a 5-HT.

AGONISTAS DE RECEPTORES 5-HT

Agonistas de ação direta. Os agonistas de ação direta dos receptores 5-HT apresentam diversas estruturas químicas com diferentes propriedades farmacológicas (Quadro 21-1). Nos receptores 5-HT_{1A}

destaca-se uma nova classe de ansiolíticos, como a buspirona (ver Capítulo 24). A cisaprida, agonista de receptores 5-HT₄, e o tegaserod, agonista parcial são usados clinicamente nas disfunções gastrointestinais (ver Capítulo 48).

AGONISTAS USADOS NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA.

A **enxaqueca** é uma síndrome neurológica específica que se manifesta em diversos tipos: a) enxaqueca sem aura; b) enxaqueca com aura prolongada; c) enxaqueca sem cefaleia; d) enxaqueca com ataque de aura agudo; e) outros tipos raros. O premonitório da aura inicia-se ao longo de 24 horas antes do ataque da dor e é frequentemente acompanhado de fotofobia, hiperacusia, poliúria, diarreia e distúrbios do humor e apetite. O ataque enxaquecoso pode durar horas ou dias e ser seguido de prolongados intervalos de dor livre.

Triptanos. A terapia da enxaqueca teve significativo progresso com a introdução dos triptanos, derivados de indólicos, como sumatriptano, almotriptano, eleriptano, fravotriptano, naratriptano, rizatriptano e zolmitriptano.

Esses fármacos atuam seletivamente nos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{1B} e têm baixa afinidade para os outros subtipos de receptores 5-HT. Os triptanos são desprovidos de atividade para os receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos entre outros.

Administração oral de triptanos pode causar como efeitos adversos, parestesia, tontura, fadiga, náuseas e sudorese. Após injeção subcutânea, pode causar dor local ou sensação de queimação. Os triptanos são contraindicados em pacientes com história de doenças cardiovasculares, como isquemia ou vasoespasm coronariano, entre outras. Os triptanos são eficazes no alívio agudo da crise enxaquecosa (com ou sem aura), porém não são utilizados na profilaxia da enxaqueca.

Alcaloides do ergot. Foram os primeiros agentes efetivos no tratamento da enxaqueca. Entretanto, não são seletivos para os receptores 5-HT₁, interagem também com os receptores adrenérgicos e dopaminérgicos. A farmacologia dos alcaloides do ergot e seus usos clínicos como ocitócitos foram estudados no Capítulo 36 (1ª edição).

m-Clorofenilpiperazina (mCPP). A mCPP é metabólito ativo da trazadona (antidepressivo) que atua primariamente em receptores em 5-HT_{1B} e 5-HT_{2A/2C}. A substância produz alterações comportamentais como sintomas de ansiedade e neuroendócrinas. Em humanos é usada no estudo funcional do SNC.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DA 5-HT

Existem numerosos fármacos capazes de bloquear a ação de 5-HT ao nível de seus receptores. Entre os considerados antagonistas “clássicos” incluem-se metergolina, metisergida, ciproptadina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD e seu derivado bromado, o Br-LSD).

A **cetanserina** é um fármaco mais moderno, sendo o protótipo de antagonista de receptor 5-HT_{2A} (ver adiante). Um grande número de antagonistas de receptor 5-HT₃ como ondansetron, dolasetron e granisetron é utilizado no tratamento de vários distúrbios gastrointestinais. Esses fármacos têm-se mostrado eficazes no alívio de náuseas e vômitos que ocorrem em diversas formas de quimioterapia do câncer.

A nova classe de antipsicótico atípico reduz os sintomas negativos da esquizofrenia com baixa incidência de efeitos extrapiramidais, quando comparados aos antipsicóticos clássicos (clorpromazina). Nesta classe, incluem-se a clozapina, antagonista de receptores 5-HT_{2A/2C} e a risperidona, antagonista de receptores 5-HT_{2A} e dopaminérgico D₂, entre outros (ver Capítulo 26). A **agomelatina** é um novo antidepressivo, agonista de receptores da melatonina e antagonista seletivo de receptores 5-HT_{2C}.

Cetanserina. A cetanserina é potente bloqueador do receptor 5-HT_{2A} e com menor potência bloqueia o receptor 5-HT_{2C}. Vale destacar que a cetanserina tem alta afinidade para receptores α -adrenérgicos e histaminérgicos H₁.

A cetanserina inibe a agregação plaquetária induzida pela 5-HT. Em pacientes hipertensos, a cetanserina diminui a pressão arterial através de redução do tônus da capacitância e resistência vascular. Esses efeitos estão mais relacionados aos receptores α_1 -adrenérgicos do que aos receptores 5-HT_{2A}.

Compostos relacionados à cetanserina, como a ritanserina, são antagonistas mais seletivos do receptor 5-HT_{2A} e com baixa afinidade para o receptor α_1 -adrenérgico.

Metisergida. A metisergida bloqueia o efeito vasoconstritor e pressor da 5-HT bem como a ação da referida amina em vários tipos de músculo liso extravascular. É também capaz de antagonizar o efeito dilatador de 5-HT nas artérias craniais de forma não competitiva sem, contudo, interferir com a vasodilatação induzida por histamina, bradicinina ou prostaglandina E. A ação de metisergida sobre o SNC é de pequena intensidade; apesar de suas fracas atividades vasoconstritora e ocitócica, deve ser contraindicada durante a gravidez.

A metisergida não é seletiva, mas seus efeitos terapêuticos parecem ser decorrentes do bloqueio dos receptores 5-HT₂. O uso da metisergida foi proposto para o tratamento profilático de enxaqueca e de outras cefaleias vasculares, na época em que se especulou sobre a participação da 5-HT nessas afecções. Sabe-se, porém que ela é ineficaz durante o período de ataques agudos de enxaqueca, quando é até contraindicada. A metisergida é útil no tratamento de diarreia e má absorção em pacientes portadores da síndrome carcinoide e pode ser benéfica na síndrome de dumping pós-gastrectomia.

Os efeitos indesejáveis mais comuns são de origem gastrointestinal e incluem “queimação”, diarreia, cólicas, náuseas e vômitos. Efeitos de origem central incluem instabilidade, tontura, fraqueza, nervosismo, insônia, confusão, excitação, euforia, entre outros.

Ciproptadina. Apesar de vários compostos serem capazes de bloquear receptores histaminérgicos e triptaminérgicos (5-HT₂), a ciproptadina é capaz de bloquear ambos os receptores citados e tem interesse não como um bloqueador de receptor H₁ que é, mas por bloquear as respostas induzidas por 5-HT nos músculos lisos intestinal, vascular e outros. Além disso, tem fraca ação anticolinérgica e fraca ação depressora central. A atividade sobre vasos é fraca, podendo sua propriedade antiagregante plaquetária ser de utilidade no tratamento de enxaqueca. A ciproptadina possui as mesmas ações e os usos dos bloqueadores H₁. Em moléstias alérgicas não tem muito uso, pois a 5-HT não parece estar envolvida nos processos alérgicos humanos.

As propriedades antagonistas serotoninérgicas da ciproptadina são de utilidade na síndrome pós-gastrectomia, na hipermotilidade intestinal da síndrome carcinoide e em muitas outras situações em que a 5-HT está envolvida.

Entre os efeitos adversos da ciproptadina incluem-se tontura, boca seca e muitos outros efeitos comuns aos bloqueadores H₁. Pode ser utilizada para aumentar o peso e o crescimento em crianças. O mecanismo dessa ação é ainda desconhecido.

Fármacos que interferem com as concentrações de 5-HT teciduais

Os fármacos que interferem com as concentrações de 5-HT teciduais são de uso experimental, têm natureza diversa e atuam em locais de ação distintos como na síntese, no armazenamento ou na liberação de 5-HT. Dentre eles, destacam os precursores de 5-HT (L-5-triptofano e 5-hidroxitriptofano), inibidores da captação neuronal (fluoxetina, reserpina), inibidores da MAO e inibidores de síntese e depletors (p-clorofenilalanin, p-cloranfetamina, fenfluramina e a reserpina) e as neurotoxinas (5,6 e 5,7-dihidroxitriptamina).

RESUMO

■ Os diversos papéis fisiológicos e fisiopatológicos atribuídos a serotonina (5-HT) são devidos em parte a grande família de receptores da 5-HT e subtipos comprovados por vários estudos de caracterização farmacológica e clonagem.

■ A 5-HT participa da patogênese de vários processos fisiopatológicos em especial a enxaqueca.

■ Os agonistas de receptor da 5-HT de ação direta têm diversas estruturas químicas e diferentes propriedades farmacológicas que possibilitaram o desenvolvimento de novos fármacos para tratamento da enxaqueca (triptanos), da ansiedade (buspirona) e distúrbios intestinais (tegaserod).

■ Entre os antagonistas de receptor da 5-HT estão denominados ‘clássicos (metesergida) e a nova classe de antipsicóticos (respiridona).

■ Diversos fármacos interferem com a concentrações de 5-HT teciduais são de uso experimental.

BIBLIOGRAFIA

CAJOCHEN, C.; KRAUCHI, K.; WIRZ-JUSTICE, A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. **J. Neuroendocrinol.**, v.15, p.432-437, 2003.

ERSPAMER, V. Occurrence of indolealkylamines in nature. In: ERSPAMER, V. (Ed.). **5-Hidroxytryptamine and related indolealkylamines.** (Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, v. 19). Berlin: Springer Verlag, 1966, p.132-181.

GADDUM, J.H.; PICARELLI, Z.P. Two kinds of tryptamine receptors. **Br. J. Pharmacol.**, v.12, p.323-328, 1957.

HOYER, D.; CLARKE, D.E.; FOZARD, P.R.; HARTING, P.R.; MARTIN, G.R.; MYLECHARANE, E.J.; SAXENA, P.R.; HUMPHREY, P.P. International of pharmacology classification of receptors for 5-hidroxytryptamine (serotonin). **Pharmacol. Rev.**, v.46, p.157-203, 1994.

JOHNSTON, M.M.; RAPOPORT, A.M. Triptans for the management of migraine. **Drugs**, v.70, p.1505-1518, 2010.

SANDERS-BUSH, E.; MAYER, S.E. 5-Hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, J.S. (Eds.). **Goodman & Gilman. Pharmacological Basis of Therapeutics.** 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.297-315.

Capítulo 22

Óxido Nítrico

Marcelo N. Muscará,

Professor Associado do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os nitratos e nitritos orgânicos vêm sendo utilizados há mais de cem anos como vasodilatadores para o tratamento da angina *pectoris* (ver o Capítulo 41). Outras implicações terapêuticas do NO, como substância endógena, que surgiram a partir da década de 80 serão comentadas neste capítulo.

Biossíntese, degradação e destino

♣ *O óxido nítrico (NO) é formado numa transformação química catalisada por enzimas, a partir do oxigênio molecular e a L-arginina, em células e tecidos de mamíferos e organismos unicelulares.*

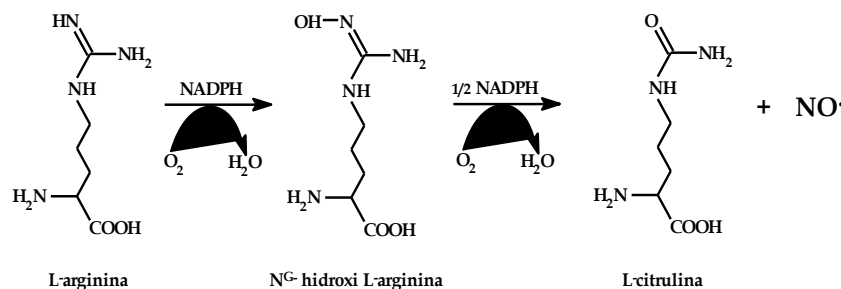


Fig. 22-1. Biossíntese do óxido nítrico (NO) a partir da L-argina.

Na formação da molécula de NO, o átomo de nitrogênio deriva de amino terminal da guanidina da L-arginina e o átomo de oxigênio do O_2 molecular. Esta transformação química ocorre em duas etapas, com formação do produto intermediário N^G-hidroxi L-arginina, e do aminoácido L-citrulina como subproduto ♣ (Fig. 22-1).

Esta transformação química assemelha-se às clássicas oxidações mediadas pelas redutases do sistema de citocromo P450 dependentes de NADPH (forma reduzida do dinucleotídeo de nicotinamida e fosfato de adenina).

Nas quais ocorre a transferência sequencial de elétrons do NADPH para outras flavoproteínas que são cofatores da reação (FAD - dinucleotídeo de flavina e adenina, FMN - mononucleotídeo de flavina).

Que promove a redução do Fe^{3+} do grupo heme presente na NOS (protoporfirina IX) para Fe^{2+} , o qual liga O_2 permitindo a hidroxilação do nitrogênio guanidínico.

A transformação química envolve ainda outros cofatores, tais como a tetrahydro biopterina e a calmodulina.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como ocorre a biossíntese do óxido nítrico (NO)? Quais são formas da enzima NO sintetase e suas isoformas?
2. Qual é o mecanismo de ação do NO?
3. Quais são as implicações do NO em processos fisiológicos e patológicos do SNC ?
4. Qual é o efeito de fármaco doador de NO para o tratamento da disfunção erétil?
5. Quais são os interesses atuais de inibidores de NO e sequestradores de NO para o desenvolvimento de novos fármacos de usos terapêuticos em diversas patologias.

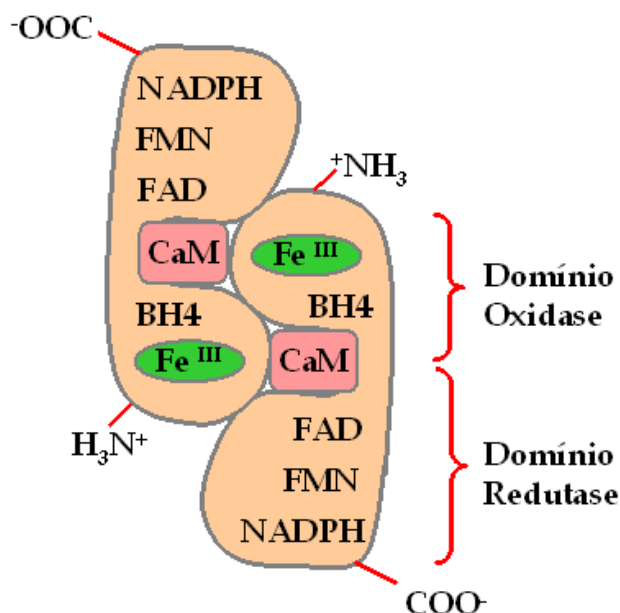


Fig. 22-2. Representação esquemática das isoformas da óxido nítrico sintase (NOS), ilustrando os sítios catalíticos de redutase (redução do O₂) e oxidase (oxidação da L-arginina) e de ligação dos diversos cofatores envolvidos na biossíntese do NO.

♣ As enzimas NO sintase (NOS) e suas isoformas são flavoproteínas que possuem homologia ao citocromo P450 redutase. Elas são fundamentais na biossíntese do NO e se apresentam de duas formas distintas: constitucionais (presentes em condições fisiológicas) e induzíveis (em resposta a estímulos provocados por micro-organismos invasivos). As duas formas apresentam as seguintes propriedades em comum: são citosólicas, dependentes de NADPH e são inibidas por análogos da L-arginina. ♣ Contudo, as isoformas das enzimas constitucionais diferem das induzidas pela sua ativação por Ca²⁺/calmodulina e não são afetadas por glicocorticoides.

As isoformas de NOS constitucionais são encontradas em vasos sanguíneos, especialmente no endotélio, nas plaquetas e células mesangiais renais. A NOS neuronal está presente em neurônios específicos localizados no córtex, hipocampo, cerebelo e nos lobos olfativos e também em nervos periféricos. A ativação destas isoformas é resultante do aumento da concentração intracelular de Ca²⁺, que ocorre tanto em resposta à ativação de receptores muscarínicos M₃ nas células endoteliais como de receptores NMDA em neurônios que produzem NO (terminais nitrérgicos) (Fig. 22-2).

Mais recentemente, foi relatada a presença de NOS na face interna da membrana mitocondrial. Através de métodos bioquímicos, esta enzima foi caracterizada como uma nova isoforma (denominada NOS mitocondrial - NOSmt) a qual parece exercer papel modulador sobre o consumo de O₂, produção de ATP e geração de radicais livres durante o processo de respiração celular mediado pela mitocôndria.

O NO formado é altamente instável e pode reagir formando compostos mais estáveis como os nitrosotióis (ver adiante). Nos pulmões, o NO formado pode ser detectado em pequenas quantidades no ar expirado. Em outras partes do organismo, o NO reage com íons ou moléculas, como a hemoglobina, que resulta na sua inativação. Sua reação com macromoléculas (nitrosilação) pode causar danos celulares e, segundo alguns autores, admite-se que ela seja responsável pelas reações de defesa do hospedeiro em determinadas situações patológicas. Nos líquidos teciduais, o NO oxida-se a íon nitrito (NO₂⁻), sendo este convertido em nitrato (NO₃⁻) no sangue e depois excretado na urina. A meia-vida do NO é de cerca de 30 s.

Em razão de sua natureza lipofílica, o NO difunde-se facilmente através das membranas celulares, onde se explicaria a maioria de suas ações locais. Uma possível ação a distância do local de biossíntese pode ocorrer através de mecanismos de transporte de proteínas contendo grupos SH como a cisteína.

Propriedades físico-químicas e reatividade. Em seu estado puro, sob condições normais de temperatura e pressão, o NO é um gás. Sua solubilidade é moderada em água (1,9 mM a 25° C), sendo muito mais solúvel em solventes apolares, tais como hexano (0,13 M a 25° C). Desta forma, quando presente em sistemas

biológicos, o NO tende a se concentrar em ambientes lipofílicos, tais como membranas e domínios hidrofóbicos de proteínas.

Tanto na fase gasosa como na aquosa, o NO reage com O₂ para formar dióxido de nitrogênio (NO₂), o qual após dimerização e posterior reação com água resulta na rápida formação de íons nitrito e nitrato.

Diferentemente de outros mensageiros químicos, o NO não depende de sua estrutura tridimensional para se ligar a um receptor ou enzima, mas sim de sua reatividade redox (redução - oxidação). Isto é, segundo o potencial oxidante do ambiente no qual o NO é produzido em sistemas biológicos, espécies derivadas deste podem ocorrer como resultado destas reações redox. Assim, se o NO é oxidado para íon nitrosônio (NO⁺), pode ocorrer a sua transferência para uma enorme variedade de grupos nucleofílicos presentes em biomoléculas (tais como hidroxila, amino ou tiol), levando à consequente formação de íon nitrito, N-nitrosaminas ou S-nitrosotióis, respectivamente. Por exemplo, a formação destes últimos (estruturas muito estáveis) permitiria efeitos do NO distantes do local da sua geração através de sucessivas reações de trans-(S) nitrosação.

O óxido nítrico pode também reagir com o ânion superóxido (O₂⁻) e formar o ânion peroxinitrito (ONOO⁻). Mesmo em pH neutro, este íon é facilmente protonado resultando em ácido peroxinitroso (HONO₂) instável, o qual se decompõe rapidamente podendo produzir íons nitrato, além das espécies altamente oxidantes dióxido de nitrogênio (NO₂) e radical hidroxila ([•]OH).

Estas duas últimas podem modificar uma ampla gama de biomoléculas, haja vista a capacidade de oxidar tíois e bases nitrogenadas do DNA, ou de nitrosilar resíduos proteicos de aminoácidos aromáticos tais como tirosina, fenilalanina ou triptofano.

O NO forma complexos com metais de transição, tais como o ferro, deslocalizando o elétron desemparelhado para os orbitais d vazios do metal. Muitas proteínas contêm metais de transição em sua estrutura (metalo-proteínas), podendo assim reagir com NO, formando complexos nitrosil-metálicos.

Proteínas tais como hemoglobina e mioglobina, ou as enzimas guanilil ciclase solúvel e citocromo-oxidases, contêm ferro no seu grupo heme, o que explica a reação destas frente ao NO (como por exemplo, a ativação da GC solúvel ou a inibição da citocromo c-redutase) ou as situações fisiopatológicas resultantes (metahemoglobinemia secundária a excesso de NO).

Conclui-se que apesar da sua evidente toxicidade em altas concentrações, o NO fisiológicos (ver adiante).

MECANISMO DE AÇÃO

♣ O NO pode ser também gerado diretamente a partir do nitroprussiato de sódio, nitrito de sódio, nitrilo de amila, nitroglicerina, nitroguanidinas e fármacos relacionados. É, portanto, um intermediário desses compostos nitrosos que, entre outras características, apresenta elevada lipofilia, instabilidade química e causa estimulação efêmera da guanilil ciclase (GC), que resulta na elevação do GMPc.

A inativação do GMPc se dá através de hidrólise para GMP, sendo catalisada por enzimas da família das fosfodiesterases. Ao nível molecular, ativação da GC pelo NO ocorre através do complexo nitrosil heme, o qual se uniria próximo ou no próprio sítio catalítico da enzima. Isso ocorre porque o complexo, estando o metal²⁺ fora do plano do anel porfirínico, teria uma estrutura semelhante ao da protoporfirina IX.

A união do NO ao ferro-heme enfraquece intensamente as ligações coordenadas que sustentam o ferro no plano do anel da porfirina. Em que pese toda essa complexidade, o mecanismo envolve essencialmente oxidação, tendo como requisito a presença de heme.

A estimulação intracelular da GC e o consequente aumento de GMPc podem ocorrer em locais onde o NO é gerado ou mais provavelmente em células vizinhas, por sua alta capacidade de penetrar membranas celulares. ♣

O GMPc por sua vez ativa diversas proteína-quinases, responsáveis por reações de fosforilação de resíduos proteicos de tirosina a partir do ATP. Essas ações iniciam eventos de grande importância fisiológica, como relaxamento da musculatura lisa vascular e a antiagregação plaquetária (ver adiante).

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS

Sistema cardiovascular. O NO exerce papel no controle do fluxo sanguíneo regional através de um mecanismo vasodilatador (via endotelial L-arginina/NO) resultando em alteração na resistência periférica e consequentemente na pressão arterial. Esses efeitos ocorrem principalmente nos leitos vasculares da circulação coronariana, pulmonar e cerebral. A vasodilatação generalizada que ocorre durante a gravidez pode ser devida ao aumento da produção endotelial de NO.

Em condições patológicas, o NO pode exercer papel preventivo contra ateromas pela inibição da proliferação celular via GMPc; dessa forma, o NO pode influir na angiogênese. No choque septicêmico, a produção excessiva de NO causada pela indução da NOS pode causar hipotensão prejudicial, embora no início do processo o NO seja eficaz para defesa do hospedeiro.

Sangue. A agregação de plaquetas e de outras células sanguíneas como os leucócitos, neutrófilos e monócitos é inibida fortemente pelo NO.

Em condições normais, a presença de hemoglobina pode evitar que a antiagregação plaquetária do NO endotelial altere a função normal das plaquetas. Por outro lado, a biossíntese de NO nas plaquetas pode proporcionar um determinado controle funcional na presença de agentes agregantes plaquetários.

Esses efeitos são demonstrados in vitro, entretanto o nitroprussiato de sódio e o trinitrato de glicerila (doadores de NO) devem ser empregados em elevadas concentrações para alterar agregação plaquetária.

♣ **Sistema nervoso central e periférico.** As ações centrais do NO podem estar implicadas no desenvolvimento neuronal, na plasticidade sináptica, potenciação de longo prazo, visão e nociceção ♣.

A biossíntese do NO ocorre quando os receptores glutamatérgicos do subtipo NMDA são estimulados, induzindo o aumento do influxo de cálcio extracelular, que se liga a calmodulina e conseqüentemente ativa a NOS neuronal, que converte a arginina em citrulina e NO. Através de técnicas imunoistoquímicas foi identificada a isoforma de NOS cerebral em apenas 1% dos neurônios, destacando-se os corticais e hipocámpais e também os interneurônios estriatais.

Por sua vez, o NO formado comporta-se como neurotransmissor atípico, atravessa a membrana plasmática por difusão, interage com as moléculas de segundos mensageiros nas células alvos e desencadeia uma cascata de processos intracelulares, como também a estimulação de fatores de transcrição como NF- κ B, AP-1, SPI e outros. As células alvos podem ser tanto os neurônios pré-sinápticos, como os neurônios vizinhos ou mesmo as células da glia.

♣ A produção excessiva de NO resultante da hiperestimulação dos receptores NMDA e conseqüente aumento do fluxo de íons Ca^{2+} extracelular pode estar relacionada à ocorrência de danos neurológicos como nos acidentes vasculares isquêmicos, epilepsia e também a processos neurodegenerativos que ocorrem na doença de Huntington e doença de Parkinson (ver Capítulo 28). Recentemente, a participação de NO está sendo discutida no desenvolvimento de dependência a substâncias de abuso. ♣

No sistema nervoso periférico, o NO atua na mediação do esvaziamento gástrico e ereção peniana. A sua participação na estenose hipertrófica pilórica e na impotência decorrente do diabetes melito tem sido objeto de muitos estudos.

Sistema imunológico. A defesa do hospedeiro em relação a inúmeros patógenos é dependente dos efeitos citotóxicos do NO. Os leucócitos produzem NO após a indução de NOS e também do ânion superóxido (O_2^-). O NO como radical livre reage com O_2^- produzindo o radical peroxinitrito ($ONOO^-$), um potente oxidante que pode destruir os micro-organismos invasores. O efeito antiviral do interferon γ pode ser explicado pela indução de NOS.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

A inalação de NO em baixas concentrações provoca vasodilatação pulmonar e secundariamente broncoconstrição. Pelo fato desses efeitos serem limitados à circulação pulmonar e aos alvéolos ventilados, abre-se uma perspectiva no tratamento da síndrome de desconforto respiratório em adultos. Contudo, a inalação de NO em concentrações elevadas, que pode ocorrer pela contaminação acidental no armazenamento de N_2O (gás anestésico) em cilindros, pode causar efeitos tóxicos como edema pulmonar agudo e metemoglobinemia.

Doadores de NO. Os doadores são representados pelos compostos que geram NO como nitroprussiato de sódio, nitrito e nitratos orgânicos que possuem efeito farmacológico vasodilatador mais duradouro que o NO (ver mecanismo de ação). Isso é provavelmente devido à alta capacidade de difusão através de membranas celulares que os ésteres lipofílicos têm, gerando NO, no interior das células.

Inicialmente, os inibidores de NO são representados pelas hemoproteínas (hemoglobina) de peso molecular elevado que possuem grande afinidade pelo NO, reagindo com ele para formar complexos nitrosil proteína estáveis, os quais são incapazes de passar através de membranas celulares. Dessa forma, os doadores de NO não sofrem, *in vivo*, a ação inibidora das hemoproteínas. Por outro lado, o azul de metileno (inibidor de GC) bloqueia tanto *in vivo* como *in vitro* os efeitos estimulantes da GC dos doadores de NO.

♣ A potenciação dos efeitos de doadores de NO através da interferência em vias de sinalização é uma possibilidade notável do **sildenafil** (Viagra®) e fármacos relacionados para o tratamento de disfunções eréteis. O mecanismo de ação desses fármacos baseia-se na inibição seletiva da fosfodiesterase (tipo V) responsável pela degradação de GMPc, o que resulta em aumento das concentrações intracelulares deste nucleotídeo cíclico. O relaxamento do corpo cavernoso é parte importante do processo de ereção peniana, e altamente dependente do aumento de GMPc promovido pelo NO liberado tanto pelo endotélio da microvasculatura muscular (via eNOS) como das terminações nitrérgicas que o inervam (via nNOS). ♣

Perspectivas. Uma das potenciais aplicações de doadores de NO é como protetores da integridade da mucosa gástrica quando esta é exposta a substâncias nocivas (por exemplo, o etanol) ou quando os seus mecanismos de defesa naturais estão comprometidos (por exemplo, na isquemia e reperfusão). Estes efeitos parecem estar relacionados com os efeitos do NO sobre alvos diversos, tais como a prevenção da adesão de leucócitos ativadas nas células endoteliais, a manutenção do fluxo sanguíneo na mucosa ou ainda a estimulação da produção e secreção de muco gastroprotetor. Possivelmente, a perspectiva clínica mais significativa seja a capacidade observada dos doadores de NO de acelerar o processo de cicatrização de úlceras pré-existentes no trato gastrintestinal.

Inibidores de NO. Outra possibilidade de inibição da produção do NO são os fármacos análogos de L-arginina (L-MMA, L-NIO e L-NAME) que competem com ela pela NOS e inibem a formação de NO. Esses fármacos são usados experimentalmente e possuem potencial terapêutico. Assim, o L-NMMA administrado intravenosamente produz aumento da pressão arterial em várias espécies e no homem. Esse

efeito foi acompanhado de vasoconstrição em diversos leitos vasculares de ratos não anestesiados e inclusive no homem. Esses achados sugerem que o NO pode ser liberado nestes leitos vasculares em condições fisiológicas, garantindo um tono vasodilator permanente. A L-NMNA pode ser utilizada com cautela no tratamento de algumas condições clínicas, como a septicemia e disfunção endotelial de pacientes diabéticos.

♣ *O interesse atual é o desenvolvimento de novos fármacos que agem por inibição seletiva das isoformas de NOS, como p. ex., o 7-nitroindazol, que é seletivo para isoforma de NOS neuronal, inibe a nocicepção, sem alterar a pressão arterial ou a NOS induzível como a L-NI (L-N6-(1-iminoetil) lisina), derivados S-alquílicos da isotiourea, 1400W etc. Esta última classe de inibidores de iNOS apresenta grande interesse farmacêutico, devido principalmente ao papel central que o NO derivado desta isoforma tem nos distúrbios cardiovasculares observados no choque séptico, e em outras patologias de etiologia inflamatória tais como doença de Crohn, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide, dentre outras.* ♣

♣ **Sequestradores de NO e espécies relacionadas.** Já foi mencionada alta reatividade do NO frente a grupos tiol reduzidos, aminas primárias e metais de transição é a base racional para o desenho de fármacos usados como sequestradoras (“scavengers”) de NO. Por exemplo, o composto PTIO (4,4,5,5-tetrametilimidazolin-1-oxil-3-óxido) ou compostos organo-metálicos a base de rutênio, tem mostrado bons resultados na recuperação das funções hemodinâmicas em ratos com choque séptico ♣.

Na maioria das situações patológicas nas que há aumento da produção de NO devido à indução da síntese de iNOS, há também ocorrência de ânion peroxinitrito (dentre outras espécies altamente oxidantes). Através de métodos indiretos (tais como a nitração de resíduos proteicos de tirosina), o ânion peroxinitrito tem sido apontado nestas patologias como o principal mediador da lesão tecidual observada. ♣ Algumas substâncias endógenas, como a bilirrubina, porfirinas e ácido úrico têm sido descritas como capazes de reagir com o ânion peroxinitrito, atuando como verdadeiros extintores (“quencher”) dos efeitos deletérios desta espécie reativa. Esta atividade farmacológica tem sido também descrita em alguns compostos sintéticos. Contam-se como exemplos, a mercaptoetilguanidina (a qual é também inibidor seletivo da iNOS), e o ácido 5-aminossalicílico (ou mesalamina). Neste último caso, trata-se de fármaco amplamente empregado no tratamento da doença inflamatória intestinal, e especula-se que a sua atividade “quencher” frente ao ânion peroxinitrito poderia, pelo menos em parte, explicar os seus efeitos terapêuticos. ♣

Além disso, diversos processos patológicos onde o NO tem uma provável participação continuam sendo investigados, como é o caso da hipercolesteremia, diabetes melito, hipertensão e demência da AIDS e outras doenças neurodegenerativas.

RESUMO

■ A partir dos anos 80, as implicações terapêuticas do NO, como substância endógena, passaram ser investigadas e as etapas mais importante da biossíntese, degradação e destino no organismo.

■ O mecanismo de ação do NO é fundamental para se entender as implicações em processos fisiológicos e patológicos.

■ Os efeitos farmacológicos e os usos terapêuticos potenciais foram estudados, tomando como base as ações de fármacos doadores, inibidores e sequestradores de NO em diversos processos patológicos, visando o desenvolvimento de novos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

BARRETO, R.L.; CORREIA, C.R.D.; MUSCARÁ M.N. (2005). Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Química Nova**, v. 28, p.1046-1054, 2005.

BOGDAN, C. Nitric oxide and the regulation of gene expression. **Trends Biol**, v.11, p.66-75, 2001.

IGNARRO, L.J.; BUGA, G.M.; WOOD, K.S.; BYRNS, R.E.; CHAUDHURI, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 84, p.9265-9269, 1987.

ITZHAK, Y.; MARTIN, J.L.; BLACK, M.D. The role of neuronal nitric oxide synthase in cocaine-induced conditioned place preference. **Neuroreport**, v.9, p. 2485-2488, 1998.

KEVIL, C.G.; PATEL, R.P. S-Nitrosothiol biology and therapeutic potential in metabolic disease. **Curr. Opin. Investig. Drugs**, v.11, p.1127-1134, 2010.

MUNHOZ, C.D.; GLEZER, I.; KAWAMATO, E.M.; ARAUJO, A.P.; LEPSCH A.L.B.; PLANETA, C.S.; DELUCIA, R.; SCAVONE, S. Changes in sodium, potassium ATPase induced by fencamfamine: the role of cyclic AMP dependent protein-kinase and nitric oxide-cyclic GMP pathways. **Neuropharmacology**, v.45, p.1152-1159, 2003.

MUSCARÁ, M.N.; WALLACE, J.L. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs): Potential benefits on cardiovascular and renal function. **Curr. Med. Chem.**, v.4, p.155-164, 2006.

SEÇÃO 5

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Capítulo 23

Farmacologia do Sistema Nervoso Central

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Os fármacos que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) apresentam um valor terapêutico inestimável no cotidiano das pessoas ao produzirem efeitos como o alívio da dor ou febre e a redução das crises epiléticas.

Atualmente os procedimentos cirúrgicos são mais suportáveis aos pacientes pela ausência de todas as sensações induzidas através dos anestésicos gerais. Podem produzir o sono ou estimular a vigília, evitar as sensações de náusea ou vômito e reduzir a ingestão de alimentos. No domínio do humor e do comportamento, os fármacos aliviam o estresse e a ansiedade exacerbada e reduzem os sintomas de distúrbios mentais como a esquizofrenia, depressão endógena e mania.

Em contrapartida, o uso de substâncias de abuso pode representar um risco para a saúde dos indivíduos pelo potencial de desenvolvimento de dependência. Além disso, a escalada no consumo dessas substâncias tem gerado vários problemas sociais e econômicos em todo o mundo.

Os avanços no conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos forneceram meios para o desenvolvimento de novos fármacos, mais potentes, e agentes terapêuticos mais seletivos com poucos efeitos adversos, como também uma maior compreensão dos mecanismos moleculares da própria função neuronal.

Neste capítulo é feita uma revisão das características gerais dos fármacos que atuam no SNC e da neurotransmissão central.

AÇÕES DE FÁRMACOS NO SNC

Ação específica e inespecífica. De acordo com o modo de ação dos fármacos, as ações podem ser específicas ou inespecíficas.

A ação de um fármaco é considerada específica quando resulta diretamente do seu mecanismo molecular, pois se presume que a ação primária na célula alvo se deva à interação com receptores.

Por outro lado, a ação inespecífica é aquela que resulta primordialmente de propriedades físico-químicas do fármaco e apresenta diversos mecanismos moleculares em várias células alvos.

Essa distinção é geralmente função da relação dose-efeito do fármaco e da célula alvo ou do mecanismo molecular em apreço. Assim, os fármacos considerados altamente seletivos podem exibir ações inespecíficas quando utilizados em altas doses.

Entretanto, a seletividade da sua ação no SNC é um conceito relativo e se refere a efeitos mais restritos ou mais generalizados na função neuronal.

♣ *Os fármacos que apresentam ações gerais ou inespecíficas são classificados de acordo com efeitos comportamentais que produzem em depressores ou estimulantes gerais do SNC, enquanto que os fármacos de ação específica são classificados de acordo com o uso terapêutico ou local da ação.* ♣

Depressores gerais do SNC. São fármacos capazes de deprimir reversivelmente as atividades de todos os tecidos excitáveis, sendo o SNC intensamente sensível. Nesta categoria incluem-se os anestésicos gerais inalatórios.

Estimulantes gerais do SNC. São fármacos capazes de estimular o SNC em todos os níveis. Os fármacos pertencentes a esta categoria são os psicoestimulantes como as metilxantinas.

Fármacos seletivos do SNC. São capazes de deprimir ou estimular as funções do SNC. Em doses terapêuticas, apresentam pouco efeito sobre o nível da excitabilidade.

Os exemplos desta categoria são os seguintes tipos de fármacos: psicofármacos (antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos), anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, analgésicos opioides etc.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como são classificados os fármacos de ação de específica e inespecífica no SNC?
2. Quais são as orientações na prescrição de medicamento para o uso racional em tratamentos neuropsiquiátricos.
3. Quais são os requisitos para que uma substância seja considerada neurotransmissor? O que são neuromoduladores, neuro-hormônios e fatores neurotróficos?
4. O que são monaminas, aminoácidos e neuropetideos na grande família dos neurotransmissores?
5. Quais são as prováveis funções de canabinoides endógenos como substância moduladora?

Princípios gerais dos fármacos que atuam no SNC

♣ O conhecimento de princípios gerais da farmacocinética e farmacodinâmica contribuiu para o uso racional dos tratamentos medicamentosos em Neuropsiquiatria.

♣ Atualmente existe uma acentuada tendência a prescrever diversos medicamentos ao mesmo tempo com o intuito de obter efeitos mais intensos, ou mais rápidos, ou de cobrir uma gama maior de sintomas. Raramente isso se justifica em terapêutica, pois existem fármacos com múltiplas ações.

O uso de dois e três medicamentos é, em geral, suficiente para a maioria dos casos, diminuindo o risco de interações indesejáveis. ♣

As interações de fármacos que atuam no SNC são basicamente de dois tipos:

A) **Adição** ocorre quando o efeito de um fármaco é aditivo ao efeito de outros fármacos estimulantes ou depressores. A associação de fármacos depressores é geralmente aditiva (p. ex. associação de benzodiazepínicos ou barbitúricos com álcool).

O estado emocional dos pacientes pode ser aditivo com os efeitos de fármacos estimulantes e depressores.

B) **Antagonismo** ocorre entre fármacos estimulantes e depressores de modo variável. O antagonismo fisiológico é geralmente predominante entre os fármacos que atuam no SNC.

Assim, os pacientes intoxicados com fármacos depressores do SNC recuperam-se com menores complicações por meio de medidas de apoio do que quando são usados estimulantes do SNC.

Em contrapartida, o antagonismo farmacológico é menos frequente entre os fármacos que atuam no SNC e, em alguns casos, podem ser efetivos como, p. ex., no tratamento da intoxicação aguda de opiáceos por naloxona (antagonista).

Alvos das ações de fármacos no SNC

As ações dos fármacos podem ser relacionadas com eventos sinápticos do processo de neurotransmissão em circuitos específicos estão organizados didaticamente no Quadro 23-1.

Quadro 23-1. Principais ações de fármacos nos processos da neurotransmissão central			
Eventos sinápticos	Transmissor	Fármacos seletivos	Mecanismo de ação
1. Síntese	Acetilcolina	Hemicolínio	Bloqueio da recaptção de colina e depleção de acetilcolina
	Dopamina	α-metil-p-tirosina	Inibição da síntese
	Noradrenalina	L-DOPA	Precursor da síntese do transmissor; aumenta a síntese
	Serotonina	p-cloro-fenilalanina	Bloqueio da síntese
2.	Dopamina	Reserpina,	Inibição do

Armazenamento e liberação	Noradrenalina	tetrabenzina	armazenamento vesicular com resultante depleção catecolaminérgica
		Anfetamina	Deslocamento do transmissor das terminações axônicas
	Serotonina	Reserpina, tetrabenzina	Inibição do armazenamento vesicular
3. Captação	Dopamina	Cocaína, nomifensina	Bloqueio do transportador de DA
	Noradrenalina	Desipramina, mazindol	Bloqueio do transportador de NA
	Serotonina	Clomipramina, fluoxetina	Bloqueio do transportador de 5-HT
	GABA	Ácido nípecótico	Bloqueio do transportador de GABA
	Glicina	Sarcosina?	Bloqueio do transportador de glicina
4..Metabolismo	Acetilcolina	Anticolinesterásicos	Inibição das colinesterases
	Noradrenalina Serotonina	IMAO (tranilcipromina)	Inibição da monoaminoxidase
	GABA	Ácido aminoxiacético	Inibição da GABA-transferase
5. Ações em receptores			
Nicotínico	Acetilcolina	α -bungarotoxina	Antagonista clássico
		Me-Licacitina	Antagonista (α 2-4 e β 2-4; α 7 isoformas)
Muscarínicos			
M ₁		Pirenzepina	Antagonista
M ₂		Metocramina	Antagonista
M ₃		Darifenacina	Antagonista
M ₄		4-DAMP	Antagonista
D ₁ e D ₅	Dopamina	SKF 82958, SKF 38393	Agonista
		SCH 23390	Antagonista
D ₂		Bromocriptina	Agonista
		Sulpirida	Antagonista
D ₃		Quimpirol, 7-OH-DPAT	Agonista
Adrenérgicos	Noradrenalina		
α _{1A}		Fenilefrina Prazosina	Agonista Antagonista
α _{2A}		Oximetazolina Ioimbina	Agonista Antagonista
α _{2B}		Clonidina Rauwoloscina	Agonista Antagonista
α _{2C}		Clonidina Lisurida	Agonista Antagonista

β_1		Fenoterol Alprenolol	Agonista Antagonista
β_2		Salmeterol Propranolol	Agonista Antagonista
β_3		Carazolol Carvedilol	Agonista Antagonista
5-HT _{1A}	Serotonina	8-OH-DPAT, Bupiriona	Agonistas
		WAY 100135	Antagonista
5-HT _{1B}		Sumatriptano Cetanserina	Agonista Antagonista
5-HT _{1D}		Diidroergotamina Metisergida	Agonista Antagonista
5-HT _{1E}		Eletriptano	Agonista
5-HT _{2A}		Ergotamina, DOB, LSD Amoxepina Cetanserina	Agonistas Antagonistas
5-HT _{2C}		Lisurida, DOI Fluoxetina, Mesulergina	Agonistas Antagonistas
5-HT ₃		Ondansetron, Granisetron	Antagonistas
5-HT ₄		Cisaprida GR113808	Agonista Antagonista
5-HT _{5A e B}		Metiopina	Antagonista
5-HT ₆		Bromocriptina Clozapina	Agonista Antagonista
5-HT ₇		Pergolida Metiopina	Agonista Antagonista
H ₁	Histamina	2-metil- histamina	Agonista
		Mepiramina	Antagonista
H ₂		Impromadina	Agonista
		Cimetidina	Antagonista
H ₃		R- α -Metil- histamina	Agonista
		Tioperamida	Antagonista
H ₄		Imetita JNJ777120	Agonista Agonista
GABA-A	GABA	Muscimol	Agonista
		Bicuculina	Antagonista
GABA-B		Baclofeno	Agonista
		Saclofeno	Antagonista
GABA-C		?	?
GLICINA Subunidades α e β	Glicina	Taurina	Agonista
		Estricnina	Antagonista
AMPA	Glutamato aspartato	AMPA Cainato	Agonista
		CNQX, NBQX	Antagonista
Glu R1 e R5		Quiscalato	Agonista
		AINDA	Antagonista
Glu R2 e R3		APDC	Agonista

		EGLY	Antagonista
Cainato, Glu R 5,6,7		Cainato	Agonista
		CNPX	Antagonista
Cainato KAIL, 2		ATPA	Agonista
		LY294486	Antagonista
NMDA		Asparto	Agonistas
		NMDA D-AP5, MK-801	Antagonistas
NK ₁	Taquicinas	Substância P	Agonista
		SR140333	Antagonista
NK ₂		B-[Ala ⁸]NKA ₄₋₁₀	Agonista
		GR94800	Antagonista
NK ₃		GR138676	Agonista
		SR142802	Antagonista
CCK ₁	Colecistocinina	ARL-15849	Agonista
		Lintitript	Antagonista
CCK ₂		BC-264	Agonista
		Triglumida	Antagonista
NTS1	Neurotensina	JMV431	Agonista
		SR142948A	Antagonista
NTS2		Levocabastina	Agonista

PERSPECTIVAS

Mecanismos intracelulares

Atualmente, reconhece-se que é essencial entender as alterações moleculares (plasticidade) produzidas pelos fármacos, que resultam em alterações prolongadas em determinados circuitos neuronais.

A partir dos avanços obtidos na Biologia celular e molecular, estudam-se, atualmente, as alterações intracelulares (pós-receptor) agudas e crônicas promovidas pelos fármacos que atuam no SNC.

A próxima etapa da pesquisa com fármacos de ação central passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo sobre anatomia e fisiologia do SNC, bem como sobre os processos psicopatológicos.

Espera-se que a incorporação dessas técnicas sofisticadas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem tragam avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes aos transtornos neuropsiquiátricos.

Em resumo, o planejamento estritamente racional de novos fármacos pode levar ao real desenvolvimento de compostos com alta capacidade de prevenir e tratar eficazmente os transtornos neuropsiquiátricos.

NEUROTRANSMISSÃO CENTRAL

♣ Ao analisar os efeitos dos fármacos no SNC em relação à neurotransmissão, é importante chamar atenção para os princípios gerais de organização e funcionamento dos eventos sinápticos em circuitos neuronais específicos. Para tanto, os critérios mais importantes que devem ser satisfeitos para que uma substância química seja considerado transmissor central é que essa substância possa ser encontrada no espaço sináptico e que apresente ação pós-sináptica. Outros requisitos incluem síntese no local de liberação, armazenagem e presença de enzimas inativadoras. No caso de neurônios que liberam neuropeptídeos ou simples aminoácidos como transmissores, os requisitos metabólicos não estão ainda bem definidos. ♣

É oportuno acrescentar que os neurotransmissores centrais formam um sistema múltiplo, onde eles interagem entre si modulando as funções nervosas de uma maneira balanceada. Consequentemente, qualquer manipulação (p. ex farmacológica) que afete um ou mais componentes desse sistema, modifica o balanço que se manifesta através de alterações na função do SNC.

Neurotransmissores. Os neurônios apresentam características bioquímicas semelhantes às de outras células vivas, além de atividades específicas, como a de transmitir impulsos nervosos. Para tanto,

eles necessitam manter um gradiente iônico como também sintetizar e liberar substâncias químicas conhecidas como neurotransmissores, o que envolve alto consumo de energia.

Nas sinapses, regiões microscópicas entre o terminal de um neurônio e a superfície receptora de outro, a chegada de um impulso causa rápida liberação de moléculas de neurotransmissores do terminal nervoso. As moléculas se difundem através da fenda sináptica e agem em receptores específicos na membrana pós-sináptica, alterando a atividade elétrica do neurônio receptor.

Quando um neurotransmissor tem papel excitatório, sua interação com o receptor provoca uma despolarização localizada (PEPS) através de um aumento na permeabilidade ao íon sódio (Na^+) e saída do íon potássio (K^+). Essa despolarização da membrana se propaga pelo neurônio, resultando na transmissão do impulso nervoso do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico.

Para um neurotransmissor inibitório, a interação com o receptor provoca uma hiperpolarização localizada (PIPS) através de um aumento na permeabilidade ao íon cloreto (Cl^-). Isso impede a propagação do impulso nervoso da região pré para a pós-sináptica. Aproximadamente 30 substâncias diferentes são conhecidas ou suspeitas de ser neurotransmissor, cada qual possuindo características excitatórias ou inibitórias. Os neurotransmissores não estão distribuídos aleatoriamente no cérebro, mas, ao contrário, estão localizados em estruturas específicas. A superposição desses diferentes sistemas neuronais em um circuito neuronal mais amplo dá ao SNC uma incrível dimensão de modulação e especificidade (ver adiante).

♣ **Neuromodulador.** Por outro lado, o termo neuromodulador tem sido utilizado para caracterizar substâncias liberadas simultaneamente aos neurotransmissores com a provável função de modular os efeitos dessas substâncias. Como essas substâncias podem desempenhar, dependendo do seu local de ação, uma ou outra destas várias funções, alguns autores propuseram o termo neuromodulador para englobar todas elas. ♣

Atualmente existem evidências de que dois ou mais neuromoduladores diferentes podem coexistir num mesmo neurônio.

♣ **Neuro-hormônios.** É imensa a dificuldade em definir os princípios neuroativos com base na sua estrutura química ou função que desempenham. Assim, o termo neuro-hormônio foi introduzido na década de 50 para definir substâncias químicas (hormônios) secretadas por células nervosas para a corrente circulatória em resposta a sinais recebidos (p. ex. neurônios da hipófise secretam hormônios para corrente circulatória somente em resposta a estímulos nervosos apropriados). ♣

♣ **Fatores neurotróficos.** São substâncias endógenas produzidas no SNC por diferentes tipos de células nervosas (p.ex. neurônios) ou transitoriamente invadem periféricamente células inflamatórias ou imunes que auxiliam os neurônios na tentativa de reparar danos. ♣

Identificação de neurotransmissores

Considerável progresso vem se obtendo nas últimas décadas na identificação dos neurotransmissores, sua localização e elucidação dos eventos moleculares envolvidos na transmissão sináptica.

Na década de 1960, De Robertis e Witter, na Argentina e na Inglaterra, respectivamente, demonstraram que, quando o tecido cerebral é homogeneizado numa solução de sacarose, os terminais neurais separam-se dos seus axônios e formam partículas intactas chamadas sinaptossomas. Nesse local ocorrem os fenômenos de síntese, armazenagem, liberação e catabolismo dos neurotransmissores. Esta técnica, associada às de imunocitoquímica, histofluorescência e de microscopia eletrônica, permite estabelecer in vitro os mecanismos relacionados com a transmissão sináptica.

Síntese. Cada neurônio, em condições fisiológicas, sintetiza um determinado neurotransmissor que será liberado em seus terminais. No caso das catecol e indolaminas, p. ex., o transmissor é sintetizado a partir de aminoácidos encontrados na dieta que foram transportados para o tecido nervoso. As enzimas responsáveis pela síntese do neurotransmissor encontram-se no corpo celular e, principalmente, no terminal nervoso (dendrítico ou axônico). Isso foi também constatado, p. ex., para a enzima triptofano hidroxilase (TPH), responsável pela síntese de serotonina (5-HT). No terminal nervoso elas são principalmente de localização citoplasmática, demonstrando que as etapas iniciais da síntese de catecolaminas e da serotonina não ocorrem dentro das vesículas sinápticas, local de onde elas são liberadas para a fenda sináptica.

Existem pelo menos três sítios teóricos responsáveis pelo controle da síntese de um neurotransmissor. O primeiro encontra-se dentro do próprio neurônio e envolve ação direta do mediador químico formado sobre a enzima que o sintetiza. O segundo, extracelular, é resultado da interação do neurotransmissor com receptores pré-sinápticos, os chamados autorreceptores. O terceiro envolve um mecanismo reflexo multissináptico que altera a velocidade de disparos do neurônio responsável pela liberação do mediador químico.

Armazenagem e liberação. Via de regra, os neurotransmissores são sintetizados e depois armazenados em reservatórios diferentes, com exceção da noradrenalina (Nad) e da adrenalina (Ad) cujas etapas finais da síntese e de armazenamento ocorrem em um mesmo compartimento. Eles são liberados na fenda sináptica após despolarização do terminal pré-sináptico por um mecanismo cálcio-dependente.

Captção e inativação. Os neurotransmissores, após serem liberados pelo terminal e atuarem nos receptores, devem ser removidos do seu local de ação, pois a estimulação prolongada dos receptores sinápticos ocasionaria uma dessensibilização, ou seja, uma diminuição dos números de receptores e consequente mau funcionamento sináptico. Por outro lado, uma deficiência do transmissor pode acarretar o aumento do número de receptores e causar supersensibilidade do sistema. O mais importante processo de inativação do neurotransmissor

consiste em sua remoção da fenda sináptica por processos localizados nas membranas pré e pós-sináptica assim como nas membranas das células da glia que circundam a sinapse.

PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES E SUA LOCALIZAÇÃO

Serão focalizados os neurotransmissores, cuja distribuição e função em algumas áreas do SNC estão bem definidas, entre eles: acetilcolina, monaminas (dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina), aminoácidos inibitórios (ácido gama-aminobutírico [GABA] e glicina), aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) e neuropeptídeos.

Acetilcolina. Os neurônios colinérgicos são aqueles que sintetizam, armazenam e liberam acetilcolina (ACh). Estes neurônios diferem dos outros neurônios, pois não são capazes de captar o próprio transmissor, mas somente o produto do seu metabolismo.

Todavia, através de métodos de lesão de áreas específicas do SNC, imunocitoquímica e radioligantes identificaram-se alguns tratos colinérgicos nas regiões subcortical, hipocampo, núcleo supra-ótico e caudado-putâmen. Nessas áreas do SNC, foram identificados subtipos de receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4) e nicotínicos e as isoformas (α 2-4 e β 2-4; α 7).

Sugere-se a participação da ACh em fenômenos de percepção da dor, estados convulsivos e nos processos de aprendizagem e memória.

Monaminas

Dopamina. A dopamina (DA) é originada no cérebro a partir de precursores encontrados nas dietas, os aminoácidos fenilalanina e tirosina.

Tradicionalmente, as ações da DA no SNC são mediadas em subtipos de receptores D1 (estimula adenilil ciclase) e D2 (inibe a adenilil ciclase). Outros subtipos de receptores como D3, D4 e D5 foram identificados.

A utilização de técnicas histológica, farmacológica, bioquímicas e eletrofisiológica permitiu determinar a localização de diferentes sistemas dopaminérgicos: negroestriatal, mesolímbico e túbero-infundibular.

Noradrenalina. Da mesma forma que para a dopamina, os aminoácidos encontrados na dieta, tirosina e fenilalanina, são os precursores iniciais para a síntese da Nad.

Três tipos de receptores adrenérgicos e seus subtipos (α_1 , α_2 e β) foram descritos no SNC.

Vários estudos têm demonstrado que a atividade dos neurônios Nad está associada a modulação de estados emocionais, estados de alerta, aprendizagem, reação ao estresse e percepção da dor.

A maioria dos corpos celulares dos neurônios noradrenérgicos está localizada na região do locus coeruleus, e suas projeções alcançam córtex, hipocampo, amígdala, tálamo, cerebelo e tubérculo olfatório, além de enviar também projeções até a medula espinhal. Essas vias são chamadas de vias dorsais e a região do locus coeruleus foi denominada convencionalmente, por Dahlstrom e Fuxe, de região A6. A via ventral, constituída pelas regiões circundantes ao locus coeruleus conhecidas como A1, A2, A3, A4, A5 e A7, envia projeções até o hipotálamo, área septal, área pré-óptica, área periventricular, substância negra e também até a medula espinhal.

As concentrações da epinefrina (E) no SNC são baixas e são encontradas nos corpos celulares da forma reticular. A função da E no SNC é ainda pouca conhecida.

Serotonina. O primeiro passo na síntese da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) consiste na passagem do aminoácido triptofano, encontrado na dieta, para o tecido cerebral (ver Capítulo 21).

Através de técnicas histoquímicas, Dahlstrom e Fuxe, em 1964, mapearam o sistema serotoninérgico cerebral. Os corpos celulares desses neurônios ocorrem em locais que foram denominados de B1 a B9, onde estão localizados os núcleos da rafe. Os corpos celulares em B1, B2 e B3 lançam projeções que atingem a medula espinhal, sendo chamados neurônios bulbo-espinhais. Os de B4 a B8 projetam seus axônios até o córtex, estriado, hipocampo e área septal, enquanto que os que se originam em B9 inervam uma pequena porção do tálamo.

Dentre as várias possíveis implicações funcionais da 5-HT no SNC, destacam-se seu papel nos estados depressivos do humor, na modulação do apetite e na regulação da temperatura corpórea e sono.

Histamina. A comprovação da histamina como neurotransmissor central se deu em anos recentes, graças à detecção neuroquímica da síntese de histamina em neurônios e também pela sua localização através de técnicas citoquímicas diretas nesses neurônios.

A localização inicial dos neurônios histaminérgicos é o hipotálamo ventral posterior e, a partir daí, dão origem a tratos ascendentes e descendentes que se propagam por todo SNC.

As prováveis funções do sistema histaminérgico central, como as modulações da micro-circulação vascular, da temperatura corpórea e da atividade motora, estão baseadas nos efeitos dos anti-histamínicos e na administração intracerebral de histamina.

As ações da histamina no SNC parecem ser mediadas por três subtipos de receptores H_1 , H_2 e H_3 (autorreceptor).

O receptor H_4 está localizado em células hematopoéticas. Parece não existir evidências de processo de captação e de liberação de histamina in vivo semelhante ao das monaminas.

Aminoácidos

GABA. O ácido γ -aminobutírico (GABA) é sintetizado a partir do glutamato pela ação da enzima glutamato descarboxilase (GAD) e degradado pela enzima GABA-transaminase (GABA-T), processos estes que ocorrem em diferentes compartimentos. A enzima GABA-T ocorre em neurônios pós-sinápticos e em células da glia, onde participa da inativação de GABA após sua liberação sendo, portanto, responsável pelo controle da manutenção de concentrações apropriadas de GABA pré-sináptico. Ao mesmo tempo em que GABA é degradado, forma-se ácido glutâmico, que pode ser convertido à glutamina que se concentra no terminal nervoso.

O conteúdo de GABA cerebral é de 200 a 1.000 vezes maior do que o de outros neurotransmissores e ele se distribui por todo o SNC, o que nos faz considerá-lo o transmissor inibitório de interneurônios em quase todas as áreas cerebrais. As células de Purkinje representam o exemplo clássico de células que exercem ação inibitória pela liberação de GABA. Outros sistemas neuronais como os localizados nos gânglios basais, em especial a substância negra e o globo pálido, apresentam altas concentrações de GABA, o que sugere a importância desse neurotransmissor nesta área. No tecido estriatal o GABA é o principal transmissor e está localizado nos interneurônios e em neurônios que se projetam para a substância negra e o globo pálido. Alguns autores sugerem a ocorrência de receptores gabaérgicos pré-sinápticos que, à semelhança dos autorreceptores dopaminérgicos, teriam um importante papel na regulação da síntese do neurotransmissor.

Três subtipos de receptores gabaérgicos foram propostos: GABA_A que possui sítio de ligação para o GABA e seus agonistas seletivos (muscimol) e sítio alostérico para os benzodiazepínicos, que podem potencializar as ações do transmissor (ver Capítulo 24); GABA_B, onde o baclofen é um agonista de GABA e os benzodiazepínicos não interferem com a ligação de GABA; e GABA_C é farmacologicamente distinto dos subtipos A e B e são encontrados na retina, medula espinhal e pituitária.

Glicina. A glicina é o aminoácido inibitório que se encontra em maior concentração na porção ventral da substância negra da medula espinhal. Seus efeitos inibitórios foram demonstrados inicialmente através de técnicas iontoforéticas na medula espinhal. Evidências neuroquímicas e eletrofisiológicas indicaram a glicina como transmissor inibitório entre os interneurônios modulares e os motoneurônios e, através de autorradiografia pela microscopia eletrônica, foi comprovada sua localização em inter-neurônios medulares. A estricnina antagoniza seletivamente a inibição pós-sináptica induzida pela glicina, que é resultante da hiperpolarização nos motoneurônios.

Glutamato. O glutamato e o aspartato são aminoácidos excitatórios potentes e encontrados em altas concentrações no cérebro. Suas prováveis ações no SNC estão relacionadas a aprendizagem, dor e neurotoxicidade (excitotoxicidade).

Na última década, o progresso sobre a definição de subtipos receptores e a disponibilidade de agonistas e antagonistas seletivos possibilitou um avanço no conhecimento dos aminoácidos excitatórios no SNC. Nesse contexto, os receptores do glutamato no SNC podem ser classificados em receptores ionotrópicos e metabotrópicos quando ligados a canais iônicos ou à proteína G, respectivamente. A ativação dos receptores ionotrópicos pelo N-metil aspartato pode resultar em dois tipos de receptores: NMDA e não NMDA. Os antagonistas seletivos para o receptor NMDA incluem os antagonistas competitivos que se ligam ao sítio de glutamato como 2-amino-7-fosfonoheptanoato (AP-7), 2-amino-5-fosfono-valerato (AP-5) e o ácido 3-(2-carboxipiperazina-4-il) (CPP) e os antagonistas não competitivos que se ligam no sítio interno do canal iônico, como a fenciclidina (PCP) e o MK-801 (dizolcipina). Os receptores não NMDA podem ser ativados pelo ácido 3-hidroxi-5-metil-isoxazole-4-propionato (receptores AMPA) ou pelo cainato (receptores do cainato, KA), além de outros agonistas como, p. ex., quisqualato e domoato, respectivamente. Os antagonistas dos receptores AMPA e cianato são o CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona) e a DNQX (6,7-dinitroquinoxalina-2,3-diona).

A ativação dos receptores NMDA é dependente da presença de glicina como coagonista e da remoção do bloqueio de Mg²⁺ nos canais iônicos acoplados a este receptor, resultando em apreciável influxo de Ca²⁺ para o interior da célula. Existem evidências de que os receptores não NMDA participam dos mesmos processos fisiológicos dos receptores NMDA.

Os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) foram clonados e numerados de um a oito. Os oito mGluR foram divididos em três grupos (I, II e III) de acordo com a sequência de aminoácidos.

Os receptores do grupo I (mGluR1 e mGluR5) pela ação do agonista 3,5 DHPG estimulam a fosfolipase C, resultando o aumento da reciclagem de fosfoinositol e liberação de Ca²⁺ dos estoques celulares. Os receptores dos grupos II (mGluR2 e mGluR3) e III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8) produzem a inibição da adenilil ciclase. Os receptores dos grupos II e III apresentam afinidades diferentes por agonistas, respectivamente APDC e AP4, entretanto faltam antagonistas seletivos para cada receptor desses três grupos.

Existem evidências de que os vários tipos de receptores glutamatérgicos como NMDA, AMPA e subtipos de receptores do cainato podem regular o sistema dopaminérgico mesolímbico e podem estar envolvidos no mecanismo de recompensa de psicoestimulantes.

Neuropeptídeos

Atualmente os neuropeptídeos são alvos de pesquisas especulativas sobre as possibilidades de suas funções no SNC e de suas manipulações através de fármacos. Os avanços da Biologia Molecular possibilitaram o conhecimento dos neuropeptídeos quanto a sua estrutura gênica, regulação da expressão gênica e a determinação da sequência de peptídeos a partir dos ácidos nucleicos.

Para facilitar o entendimento dos neuropeptídeos, eles podem ser agrupados em grandes famílias:

- A) Vasopressina e Oxitocina;
- B) Taquicininas (Substância P, Neurocinina A, Eledoisina);
- C) Peptídeos relacionados ao Glucagon (VIP, PHI 27, PHM 27, Glucagon, Secretina, HPP);
- D) Peptídeos Opióides (ver Capítulo 32 Opióides);
- E) Outros que se encontram em fase de investigação como a somatostatina, colecistocinina, neurotensina, angiotensina II e a corticotrofina – fator de liberação (ver Cooper et al, 1996).

Outras substâncias moduladoras

Além das famílias de neurotransmissores, existem outras substâncias endógenas que participam no fluxo de sinais entre os neurônios. Entre elas, destacam-se as substâncias purínicas (adenosina, ADP e ATP) que funcionam como moléculas sinalizadoras extracelulares. A **adenosina** e os nucleotídeos extracelulares interagem com duas classes de receptores purinérgicos P1 e P2. Os receptores P1 interagem com adenosina; dois desses receptores A₁ e A₃ são antagonizados pelas metilxantinas (ver Capítulo 29). A classe P2 consiste de uma gama numerosa de receptores P2X que podem ser detectados no SNC, muitos dos quais são de grande interesse farmacológico.

Outras substâncias denominadas de **mediadores difusíveis** que exercem certas funções reguladoras em sistemas do organismo; recentemente têm sido estudadas os seus papéis no SNC. Dentre elas incluem a **óxido nítrico** (ver Capítulo 22), **ácido araquidônico** (ver Capítulo 37) e **citocinas** (ver Capítulo 38).

Canabinóides. O principal canabinoide da maconha (delta 9- tetraidrocanabinol) produz seus efeitos psicoativos através da interação com receptores de canabinóides (CB1). Os CB1 são expressos em várias regiões do SNC e diversas substâncias endógenas foram identificadas, incluindo anandamida e 2-araquidonilglicerol como ligantes de CB1. ♣ As substâncias canabinóides endógenas liberadas em neurônios pós-sinápticos, ativando receptores CB1 em neurônios pré-sinápticos podem inibir a liberação de neurotransmissores. Os canabinóides participam na modulação de processos da memória, cognitivos e da percepção da dor. ♣

RESUMO

- Na Farmacologia do SNC são revistas ações específicas e inespecíficas, critérios de classificação e princípios gerais dos fármacos que são fundamentais para o uso racional em Neurologia e Psiquiatria.
- Os principais alvos das ações de fármacos no SNC relacionadas a eventos sinápticos são didaticamente organizados e analisados, segundo conhecimentos básicos da neurotransmissão central.
- Os principais neurotransmissores são focalizados pela distribuição e função em certas áreas do SNC que estão bem definidas. Dentre eles, as monaminas, aminoácidos e neuropeptídeos.
- Além das famílias de neurotransmissores são abordadas as principais substâncias moduladoras como adenosina, NO e os canabinóides.

BIBLIOGRAFIA

- BLOOM, F.E. Neurotransmission and the central nervous system. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's The Pharmacology basis of therapeutics**. 11th ed., New York: McGraw-Hill, 2006, p.317-339.
- BOEHNING, D.; SNYDER, S.H. Novel neural modulators. **Annu. Rev. Neurosci.**, v.25, p.105-131, 2003.
- COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H. **The biochemical basis of neuropharmacology**. 7th ed., New York: Oxford University Press, 1996.
- ECCLES, J.C. **The physiology of synapses**. New York: Academic Press, 1964.
- HYMAN, S.E.; NESTLER, E.J. Drug-induced neural plasticity: how psychotropic drugs work. In: **The molecular foundations of psychiatry**, Washington DC: American Psychiatric Press, 1993, p.123-171.
- JOHNSTON, G.A. Medicinal chemistry and molecular pharmacology of GABA_C receptors. **Curr. Top. Med. Chem.**, v.2, p.903-913, 2002.
- LADER, M.H.; GENTIL FILHO, V. Conceitos básicos em psicofarmacologia clínica. **Folha Med.**, v.75, p.147, 1977.
- PLANETA, C.S.; DELUCIA, R. **Substâncias Psicoativas, Dependência e Estresse**. USP/UNESP: São Paulo, 2009 (acesso Dedalus, SIBINET).
- ROGAN, M.; LeDOUX, J.E. Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. **Cell**, v.85, p.469-475, 1996.

Capítulo 24

Ansiolíticos e Hipnóticos

Ricardo L. N. Sousa

Professora Adjunto da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Azair L. M. Canto

Professora Adjunta do Departamento de Psicologia da UFSCAR

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os transtornos da ansiedade e do sono são os mais comuns nos dias atuais. No tratamento sintomático desses transtornos psiquiátricos são usados os ansiolíticos que são psicofármacos que aliviam seletivamente a ansiedade e os estados de tensão.

Os hipnóticos são medicamentos empregados primariamente na indução do sono e/ou sua manutenção. Quanto aos sedativos, compreendem-se os medicamentos que são capazes de diminuir a excitabilidade do SNC aos diferentes tipos de estímulos externos e internos do organismo.

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Existem vários compostos com propriedades químicas e farmacológicas diferentes, os quais possuem a capacidade de produzir uma diminuição reversível da atividade do SNC.

Entre eles destacam-se os benzodiazepínicos, os agonistas de receptores 5-HT_{1A} (exemplo: buspirona), os barbitúricos. Outros medicamentos como meprobamato, hidrato de cloral e paraldeído são poucos usados como hipnótico-sedativos. Alguns anti-histamínicos (definidramina) são ocasionalmente usados como sedativos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos representam um ponto de viragem no tratamento da ansiedade e insônia e são provavelmente os medicamentos mais prescritos no mundo.

Vale destacar que o aumento de consumo tem levado ao abuso e mau uso dos benzodiazepínicos. Por essa razão, deve-se tomar cuidado para evitar as más aplicações, por parte de clínicos e de pacientes que se automedicam.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos? Quais são os ligantes de receptores de BZD e os endógenos?
2. Quais são os efeitos de benzodiazepínicos sobre os estágios do sono?
3. Porque alguns benzodiazepínicos (diazepam) administrados por via intramuscular

- apresentam níveis plasmático menor que via oral?
- Quais são as indicações terapêuticas de novos agonistas de receptores BZD e de 5-HT?
 - Os benzodiazepínicos têm potencial de dependência e abuso?
 - Porque ocorreu o declínio de uso dos barbitúricos hipnóticos em relação aos benzodiazepínicos?

Química. A partir da síntese do clordiazepóxido, em 1955, grande quantidade de compostos da 1,4-BZD foi introduzida no arsenal terapêutico. Atualmente, existem cerca de 23 representantes desta classe de compostos.

Relações estrutura química e atividade. As principais relações de estruturas e atividade quanto aos efeitos dos grupos substituídos foram revistas por Sternbach (1973) e Atack (2003).

Propriedades farmacológicas.

Os benzodiazepínicos são depressores seletivos do SNC. Suas propriedades farmacológicas variam desde um efeito ansiolítico e até a indução do sono, sem interferir excessivamente com outras funções cerebrais. Esses fármacos apresentam dificuldade quanto à diferenciação das suas propriedades ansiolíticas e hipnóticas, pois possuem o mesmo espectro de ação farmacológica e atuam pelos mesmos mecanismos de ação. O emprego como hipnótico deve-se mais às suas propriedades farmacocinéticas (ver adiante).

Mecanismo de ação. Os benzodiazepínicos foram usados na terapêutica nos últimos 50 anos como agente ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Mais recentemente, foi proposto que os benzodiazepínicos exercem suas ações farmacológicas por interagir com receptores específicos para esses fármacos, localizados em membranas de células nervosas no SNC.

♣ **Receptores benzodiazepínicos.** As primeiras investigações com técnica de radioligante (³H-diazepam) possibilitaram a caracterização de receptores benzodiazepínicos em várias áreas do SNC, destacando-se as seguintes áreas de maior densidade: córtex cerebral, cerebelo e estruturas do sistema límbico, como amígdala e hipocampo. Parecem existir dois tipos diferentes de receptores de BZD, chamados de BZD₁ (ou ω_1) e BZD₂ (ou ω_2), embora se admita também a existência um terceiro subtipo BZD₃ (ou ω_3) localizado na membrana externa de mitocôndrias de tecidos periféricos (fígado) e de células da glia. Os receptores de benzodiazepínicos estão associados aos receptores gabaérgicos.

Complexo receptor GABA_A e benzodiazepínico (BZD). Estudos de interação fármaco-receptor sugerem a existência de pelo menos dois subtipos de receptor gabaérgico (denominados GABA_A e GABA_B).

O complexo receptor GABA_A é um pentâmero de subunidades homólogas. Existem 16 subunidades que foram identificadas e classificadas em subfamílias, tais como, α , β , γ , δ e π . Os receptores GABA_A possuem, além do sítio de ligação para o GABA, dois sítios alostéricos, um deles o sítio de ligação dos BDZ e o outro sítio onde se ligam os barbitúricos. O sítio de ligação dos BDZ parece estar situado na interface das subunidades $\alpha\beta$, sendo que ambas as subunidades são responsáveis pela farmacologia do receptor de BZD.

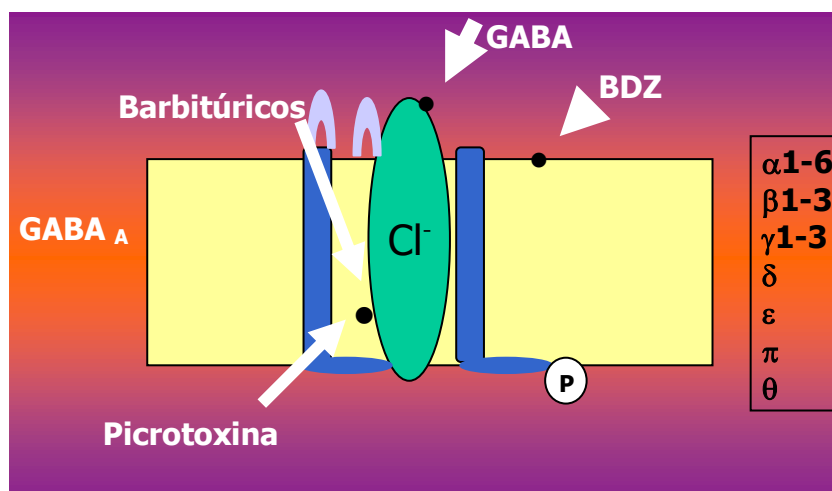


Fig. 24-1. Complexo GABA_A receptor e BZD receptor (ver texto).

Os barbitúricos interagem com outro sítio – sítio da picrotoxina –, assim denominado por ter

sido inicialmente caracterizado para este agente convulsivante, e facilitam a transmissão gabaérgica por um mecanismo diferente benzodiazepínico, uma vez que na presença da GABA eles aumentam o tempo de abertura dos canais de Cl^- .

Os receptores metabotrópicos do subtipo $GABA_B$ regulam a atividade de canais iônicos de Ca^{2+} ou K^+ via segundo mensageiro (transdução: proteína G). Os benzodiazepínicos e os barbitúricos não interferem com a ligação do GABA nesse subtipo de receptor. ♣

♣ **Ligantes de receptores de BZD.** Nos últimos anos foram identificados vários agonistas, agonistas inversos (as betacarbolinas) e antagonistas (flumazenil).

Os antagonistas são úteis na reversão dos efeitos sedativos de BZDs usados em anestesiologia. Na superdosagem por BZDs a recuperação poderia ser mais segura e mais rápida com o uso de antagonistas na clínica. Potencialmente, eles são úteis como instrumento diagnóstico de dependência física a BZDs, pois precipitam síndrome de abstinência em animais e humanos. ♣

♣ **Ligantes endógenos.** A existência de receptores para fármacos benzodiazepínicos no SNC sugere a presença de substâncias endógenas que servem como substrato natural para este receptor. Em analogia com as encefalinas para os receptores opioides, os ligantes endógenos podem representar neurotransmissores ou neuromoduladores nos sistemas ansiogênicos ou ansiolíticos. ♣

Efeito ansiolítico. Os ansiolíticos são estudados em modelos humanos e animais. Nos modelos humanos foram incorporadas características de avaliação objetivas, uma vez que ansiedade é um estado emocional.

Assim, a ansiedade é avaliada através de padrões de sintomas que são descritos em dois grupos: psicológicos, que correspondem às sensações subjetivas, e somáticas, que são as sensações corpóreas.

Os BZDs aliviam os sintomas psicológicos e somáticos, enquanto que os antagonistas de receptores β -adrenérgicos, como o propranolol, são úteis para aliviar os sintomas somáticos manifestados na ansiedade. Os modelos animais, como o teste de conflito de Geller e Seifree e o labirinto em cruz elevada são correntemente empregados no estudo de ansiolíticos (ver Graeff e Guimarães).

Efeito hipnótico e sedativo. Os efeitos hipnóticos e sedativos dos benzodiazepínicos, isto é, uma menor reação aos estímulos fisiológicos e aos estímulos externos, pode ser observada por técnicas eletrofisiológicas como EEG (eletroencefalograma).

♣ Os efeitos dos benzodiazepínicos sobre o EEG são semelhantes à maioria dos fármacos hipnóticos. Determina aumento principalmente da atividade beta, enquanto a atividade alfa está diminuída. Observa-se tolerância aos efeitos sobre EEG de modo semelhante ao que ocorre com os barbitúricos.

Em relação aos estágios do sono, existe um grande interesse nos últimos anos. Em geral, os benzodiazepínicos diminuem a latência para conciliar o sono e reduzem o número de despertar do paciente.

O estágio 2 é aumentado pela maioria dos benzodiazepínicos, ao passo que ocorre um encurtamento das fases 3-4, ou período de ondas lentas. A redução da fase 4 é acompanhada da diminuição de pesadelos e do terror noturno.

Quanto aos efeitos sobre o sono MOR, os benzodiazepínicos diminuem o período de sono MOR, porém aumentam o número de ciclos MOR durante o sono tardio.

O uso de benzodiazepínicos aumenta o número total de horas de sono e promove um sono considerado restaurador. ♣

Efeito anticonvulsivante. De acordo com a atividade anticonvulsivante detectada em vários modelos animais, as BZDs são empregadas clinicamente no tratamento de vários tipos de epilepsia e na síndrome de abstinência de alcoolistas (ver Capítulos 30).

Efeito miorrelaxante. A ação relaxante muscular é devida à depressão sobre os reflexos supraespinhais e espinhais, envolvidos no controle do tônus muscular.

Dos compostos benzodiazepínicos, destaca-se o diazepam como agente relaxante muscular, que é usado amplamente em casos de espasmos musculares de origem somática e psicogênica e no tratamento do tétano.

Efeito amnésico. Outra propriedade farmacológica dos benzodiazepínicos é a sua capacidade de provocar o esquecimento de informações apresentadas ao indivíduo durante a ação do medicamento. Embora pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos no fenômeno de amnésia anterógrada, alguns estudos apontam para a ação dos benzodiazepínicos nas amígdalas telencefálicas. Assim, cabe aqui alertar ao estudante que os problemas de memória acarretados pelo uso de benzodiazepínicos para atenuar o aumento da ansiedade diante da aproximação de uma prova.

Efeitos fisiológicos. Os efeitos cardiovasculares e respiratórios dos benzodiazepínicos são mínimos quando administrados em doses orais usuais em humanos. O diazepam por via intravenosa em doses consideradas "anestésicas" pode diminuir a pressão arterial, a força de contração cardíaca e causar aumento na amplitude e diminuição da taxa respiratória. Em casos de vasodilatação, pode ocorrer aumento da frequência cardíaca por mecanismo reflexo.

Parece pouco provável que os benzodiazepínicos sejam providos de ação direta sobre as funções gastrointestinais. Entretanto, esses compostos associados aos fármacos antiespasmódicos são, supostamente, indicados no tratamento de disfunções psicossomáticas, como a colite e a úlcera péptica.

Farmacocinética

Absorção. Os compostos da 1,4-BZD são, em geral, rapidamente absorvidos por via oral. Os níveis plasmáticos de diazepam e seu metabólito ativo, o nordiazepam, são virtualmente os mesmos após administração oral e intravenosa, refletindo assim uma completa absorção por via oral. ♣ Contrariando as expectativas, o clordiazepóxido e o diazepam, quando administrados por via intramuscular, apresentam níveis plasmáticos menores que por via oral, possivelmente pela cristalização do fármaco no local da injeção. ♣ Mais recentemente, o lorazepam foi administrado por preparação sublingual.

Os BZDs empregados como hipnóticos são administrados por via oral. O tempo de absorção varia entre meia e uma hora, sendo que a variabilidade está mais relacionada às formas farmacêuticas do que às diferenças nas propriedades farmacocinéticas dos compostos. Para o uso como hipnóticos, é necessário que os BZDs atinjam a concentração máxima rapidamente, com declínio também rápido. Por outro lado, uma preparação de liberação retardada de um fármaco muito rapidamente absorvido pode ser útil quando se deseja evitar picos de concentração precoces em pacientes que não devem ser muito sedados.

Distribuição. Os BZDs são compostos que se ligam altamente às proteínas e são também distribuídos aos demais líquidos e tecidos do organismo. Assim, o diazepam no plasma está ligado 95-97,5% em proteínas. A velocidade de distribuição depende da perfusão tecidual, da ligação às proteínas, bem como das características físico-químicas de cada fármaco.

Para alguns BZDs, a fase de distribuição é o principal fator para o rápido declínio inicial da concentração plasmática, enquanto para outros a biotransformação e excreção são os processos responsáveis por esse declínio.

Biotransformação e eliminação. A maioria dos BZDs é metabolizado no fígado por enzimas do sistema citocromo P450 (CYP3A4; CYP2C19), e seus metabólitos conjugados com ácido glicurônico (ou sulfatos) são rapidamente excretados na urina.

As BZDs, como o clordiazepóxido, diazepam, clorazepato e prazepam formam por diferentes vias metabólicas, o nordiazepam como metabólito comum. O nordiazepam é hidroxilado por enzimas hepáticas na posição (3) para oxazepam, que é conjugado e excretado na urina.

O flurazepam possui três metabólitos ativos principais: o hidroxietil, o flurazepam aldeído, que provavelmente contribuem para a indução do sono, e o desalquil, que se acumula e pode ser o responsável pelos efeitos menos imediatos. Temazepam e triazolam são compostos que, em termos práticos, são biotransformados em metabólitos inativos.

Quando se avalia a farmacocinética de um benzodiazepínico, é essencial que se considere não apenas o composto original, mas também seus metabólitos ativos. O efeito clínico é mais bem descrito como somatória dos efeitos do fármaco original e dos metabólitos ativos, os quais assumem maior importância na administração crônica, quando ocasionalmente os níveis dos metabólitos podem ser maiores que os fármacos originais.

Os compostos como oxazepam, lorazepam, temazepam e clordiazepóxido são rapidamente eliminados na urina.

Efeitos adversos e toxicidade

Os BZDs parecem ser mais seguros que os barbitúricos e sedativos relacionados, visto que doses elevadas desses compostos são incapazes de causar depressão respiratória profunda. Parece que a atividade motora é mais afetada que a cognitiva. Durante a instalação do efeito ansiolítico e hipnótico, podem ocorrer os seguintes sinais e sintomas: tonturas, incoordenação motora, ataxia, diminuição do tempo de reação a estímulos, xerostomia, sensação de boca amarga e amnésia.

Em determinadas circunstâncias, o efeito amnésico pode ser até mesmo considerado desejável. Por exemplo, nos casos em que o paciente necessita passar por procedimentos como uma cirurgia ou endoscopia, nos quais a recordação de estímulos do ambiente pode ser traumatizante, o efeito amnésico dos BZDs pode ser uma vantagem. Outros efeitos adversos foram relatados, como aumento do peso corpóreo consequente à estimulação do apetite, cefaleia, prejuízo das funções sexuais e desagregação do pensamento.

Efeitos adversos psicológicos. Os efeitos residuais como sonolência (ressaca) e prejuízo do desempenho (performance), na manhã seguinte, decorrentes da administração de dose única hipnótica, são mais intensos com flunitrazepam e flurazepam do que com triazolam. Esses efeitos prejudicam desempenho dos indivíduos em dirigir automóveis e operar máquinas perigosas. Todos esses efeitos parecem estar associados a meias-vidas de eliminação desses compostos ou a de seus metabólitos ativos (Quadro 24-1).

Efeitos paradoxais ocorrem esporadicamente com o flurazepam, os quais aumentam a incidência de pesadelos. São relatados casos de idiosincrasia com o flurazepam, caracterizados por ansiedade, irritabilidade, taquicardia e sudorese.

Toxicidade. Em geral, o grau da toxicidade é relativamente baixo quando os BZDs são administrados isoladamente. Em combinação com outros fármacos, como álcool e barbitúricos, tornam-se perigosos. Casos de intoxicação fatais foram registrados em doses superiores a 700 mg para o clordiazepóxido e o diazepam.

Os efeitos teratogênicos desses compostos são contraditórios. Contudo, esses fármacos atravessam a barreira placentária e podem deprimir funções do SNC em neonatos e recém-nascidos prematuros.

♣ **Ciclo da Dependência.** Os BZDs, quando administrados por períodos prolongados, podem levar ao desenvolvimento de dependência e aparecimento de tolerância. Parece existir uma correlação entre a duração do efeito ansiolítico e hipnótico obtido e o risco de tolerância: quanto menor a duração do efeito, tanto maior o risco. Em alguns pacientes que aumentam suas doses de BZDs, a tolerância se desenvolve para os efeitos sedativos. Entretanto, muitos pacientes relatam que se beneficiam do efeito ansiolítico, mesmo quando ocorre tolerância aos efeitos sedativos. O grau de tolerância que se desenvolve

aos efeitos ansiolíticos de BZDs ainda é um assunto controverso. Há relatos de tolerância cruzada com outros hipnóticos, como os barbitúricos e álcool etílico (ver Capítulo 30).

Os sintomas de abstinência de BZDs foram observados em vários estudos de descontinuação de uso da medicação, contudo, não foram determinadas claramente a frequência e a gravidade da abstinência. Ademais, estudos mais bem controlados sobre descontinuação de uso de BZDs mostram sintomas de abstinência relevantes clinicamente.

Os sintomas mais frequentemente relacionados à suspensão de BZDs podem ser agrupados em: a) autonômicos (taquicardia, sudorese); b) espasmos musculares; c) distúrbios do sono (insônia); d) parestesias e hipersensibilidade ao som e luz; e) ansiedade e agitação; f) convulsões; e g) sintomas psicóticos (delírio). ♣

Usos terapêuticos

Transtornos da ansiedade. *Ansiedade é um estado emocional de desconforto desencadeado por situações potencialmente ameaçadoras. Portanto, ela está ligada à percepção de contextos que sinalizam a possibilidade de ocorrência de situações negativamente reforçadas. A ansiedade está presente em indivíduos normais em resposta ao estresse, em pacientes psiquiátricos ou em doenças somáticas. Em pacientes ansiosos, o desconforto emocional e físico está associado ao aumento da atividade nervosa central e autonômica. Há uma distinção entre ansiedade normal e patológica. Nesta última, o grau de estimulação central e autonômica não é proporcional às necessidades objetivas da situação externa.*

A ansiedade constitui uma das principais características humanas na sociedade moderna. Do ponto de vista do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (Diagnostic and Statistic Manual DSM-IV), a ansiedade é classificada como a principal manifestação psicopatológica nas seguintes categorias:

- A) Transtorno de pânico;
- B) Fobias;
- C) Transtorno obsessivo-compulsivo;
- D) Transtorno de estresse pós-traumático; e) transtorno de estresse agudo;
- F) Transtorno de ansiedade generalizada etc.

Comumente, os medicamentos utilizados são o clordiazepóxido e o diazepam, sendo o oxazepam mais indicado em pacientes com distúrbios hepáticos (Quadro 24-1). Geralmente, os medicamentos são mais eficazes na fase aguda dos distúrbios da ansiedade. Por outro lado, o tratamento da ansiedade pode ser realizado em associação com psicoterapia ou outras técnicas comportamentais.

É oportuno acrescentar que os transtornos psiquiátricos de ansiedade grave, tais como transtorno de pânico com agorafobia, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada e fobia social são tratados preferencialmente com antidepressivos (ver Capítulo 25). Por exemplo, no transtorno do pânico, os antidepressivos tricíclicos e os IMAO, como também os BZDs potentes (alprazolam) são eficazes no bloqueio das expressões autonômicas do pânico.

Quadro 24-1. Principais benzodiazepínicos empregados como ansiolíticos e hipnóticos			
Nomenclatura	Vias de administração	Meia-vida ($t_{1/2}$, h)	(Doses) (mg)*
Clordiazepóxido	Oral, IV	6-14	75
Diazepam	Oral, IV Retal	30-56	5-10
Estazolam	Oral	10-24	1-2
Flurazepam	Oral	50-74	15-30
Lorazepam	Oral, IM, IV	11-19	2-4
Oxazepam	Oral	6-10	15-30
Quazepam	Oral	39	7,5-15
Temazepam	Oral	5-11	7,5-30
Triazolam	Oral	1-3	0,125-0,25

* = Dose usual para adulto.

Tratamento da insônia. *A caracterização da insônia se faz pela redução das horas de sono e do conjunto de outros sintomas aliados, como ansiedade, irritação, impaciência e mal-estar geral das pessoas no dia seguinte, redução da concentração e da memória, os quais revelam a falta de um sono reparador do ponto de vista físico e psíquico.*

As causas das insônias podem ser primárias, quando aparecem na forma de um sintoma isolado, e secundárias, quando fazem parte de um quadro sintomatológico de doenças psiquiátricas (exemplos: esquizofrenia, transtornos afetivos) ou de outras (exemplo: insuficiência cardíaca congestiva). Portanto, as causas da insônia são

várias. Vale destacar as já referidas como condições do meio ambiente e aquelas ligadas ao trabalho, onde o ritmo de atividade (vigília/sono) é alterado (nos casos de motoristas, policiais, bombeiros, aviadores, plantonistas etc.).

As insônias, quanto à modalidade, podem ser de três tipos: inicial, intermediária e terminal.

1. Inicial é aquela que consiste na dificuldade de instalação do sono, que é a mais frequente (80% dos casos);

2. Intermediárias são aquelas em que as pessoas se queixam de vários despertares durante o sono;

3. Terminal é a de despertar precoce. O indivíduo desperta muito antes da hora que normalmente costuma acordar.

Quanto à duração, a insônia pode apresentar três categorias: transitória (menos de 3 dias), curta duração (3 dias a 3 meses) e longa duração (mais de 3 meses).

Para o tratamento das insônias deve-se levar em conta primeiramente as causas da perturbação do sono (situações ambientais e estressantes) e depois utilizar os medicamentos que normalizarão a duração, a intensidade e qualidade do sono.

Os BZDs apresentam maior segurança relativa em comparação aos barbitúricos e demais hipnóticos. Neste sentido, constitui uma consideração importante quando esses fármacos são prescritos para indivíduos que os utilizam em tentativa de suicídio. Além disso, como discutido anteriormente, os BZDs exercem pouco efeito sobre a fase MOR do sono e são mais efetivos na indução do sono quando administrados cronicamente em relação a outros hipnóticos, que, na maioria, desenvolvem tolerância.

Outros usos. Além do amplo emprego no tratamento da ansiedade e da insônia, os BZDs têm outras indicações terapêuticas importantes. No tratamento da síndrome de abstinência de alcoolistas, o clordiazepóxido é a medicação de primeira escolha pelo maior grau de segurança em relação aos antipsicóticos (ver Capítulo 30).

O diazepam, quando administrado intravenosamente e em doses elevadas, é usado como mioloraxante no tratamento do tétano e alívio de espasticidade muscular, decorrentes de disfunções dos interneurônios medulares. Como antiepiléptico, é usado para abolir crises convulsivas de pequeno mal, sendo o diazepam administrado intravenosamente (ver Capítulo 27). O midazolam (ação curta) e o diazepam (ação prolongada) são empregados na pré-medicação e em anestésias (ver Capítulo 33). Em obstetria, o diazepam pode ser usado criteriosamente durante o trabalho de parto.

NOVOS AGONISTAS DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS

O zaleplon e zolpidem são hipnóticos dessa classe que não apresentam semelhança estrutural química com os BZD, contudo sua eficácia clínica decorre de sua ação como agonistas de receptores BZDs.

Zaleplon. O zaleplon é um composto derivado da pirazolopirimidina, que atua nos receptores GABA_A (subunidade $\alpha 1$). O fármaco é rapidamente absorvido e atinge o pico da concentração plasmática em 30 min. Sua meia-vida é cerca de 1 hora. É biotransformado pelas enzimas aldeído oxidase e CYP3A4, sendo que os metabólitos oxidados são conjugados com ácido glicurônico e eliminados na urina. Cerca de 1% é eliminado na forma inalterada e seus metabólitos são inativos. ♣ O zaleplon é usado clinicamente em pacientes com insônia crônica ou transitória. ♣ Parece que o zaleplon não desenvolve tolerância nem insônia rebote ou sintomas de abstinência na sua retirada.

Zolpidem. O zolpidem é um hipnótico sedativo derivado imidazopiridínico que atua com alta afinidade pelos receptores BZDs do tipo 1 (σ_1), porém baixa afinidade pelo tipo 2 (σ_2). Embora seu espectro de ação se pareça com o dos BZDs, existem evidências sugestivas de que o zolpidem apresenta efeito sedativo e hipnótico sem relaxamento muscular. É rapidamente absorvido por via oral, porém sofre eliminação pré-sistêmica hepática em 70% de sua biodisponibilidade oral. O zolpidem é biotransformado em metabólitos inativos através de oxidação. Sua meia-vida é cerca de 2 horas. A eliminação do zolpidem na urina se dá pouco ou não alterado. ♣ É usado clinicamente em pacientes com insônia de curta duração. ♣ O desenvolvimento de tolerância e os sintomas de abstinência se manifestam raramente e em circunstâncias não usuais. Os efeitos adversos mais comuns são amnésia, sedação residual durante o dia e efeitos gastrintestinais.

Zopiclona (Eszopiclona). A zopiclona (racêmico) e a eszopiclona {enantiômero S (+)} são partes dos chamados compostos Z, embora não apresentem semelhança química estrutural, inclusive aos BZDs. ♣ Como hipnóticos são utilizados no tratamento da insônia e na manutenção da qualidade do sono. ♣ A **eszopiclona** é administrada por via oral apresenta boa biodisponibilidade e ampla distribuição com meia-vida de aproximadamente 6 horas. A ocorrência de tolerância e síndrome de abstinência branda é mais relatada com a zopiclona. O efeito sobre a promoção do sono destes compostos é resultante da atuação no sítio de BZD do receptor GABA_A.

AGONISTAS DE RECEPTORES 5-HT

A **buspirona**, representante da classe das azapironas, é usada no tratamento de distúrbios de

ansiedade. O composto foi originalmente desenvolvido como antipsicótico por sua fraca atividade antidopaminérgica, contudo a buspirona apresenta propriedades farmacológicas distintas dos antipsicóticos tradicionais, sedativos e BZDs.

A buspirona é capaz de “acalmar” macacos bravios e a agressão intraespecífica e, embora possua a propriedade de desinibir o comportamento punido em pombos, produziu resultados inconsistentes em testes de conflito em macacos e ratos.

Clinicamente, a buspirona não induz efeitos extrapiramidais. Ela não interage com sítios de BZDs ou facilita a ação de GABA, não apresentando ação antiepiléptica e também não provoca amnésia anterógrada e ataxia. Não há indícios de que a buspirona provoque dependência, e também não causa tolerância cruzada com os BZDs. A buspirona e os congêneres (gepirona, ipsapirona e tiospirona) agem como agonistas parciais do receptor 5-HT_{1A}.

♣ *A buspirona mostrou ser eficaz em pacientes com ansiedade fraca ou moderada. Contudo, não se mostrou benéfica na síndrome do pânico, e seus efeitos ansiolíticos são observados somente após uma a duas semanas de uso continuado.*

Nos distúrbios obsessivo-compulsivos é útil apenas em associação com antidepressivos seletivos para o bloqueio da recaptção de serotonina. ♣

Derivados da melatonina

Admite-se que a melatonina tem papel na regulação de ritmos circadianos em especial o sono e o humor. Neste contexto, um novo fármaco, **agomelatina**, agonista de receptores da melatonina (MT₁ e MT₂) e antagonista seletivo do subtipo de receptor serotoninérgico 5-HT_{2C} tem efeito ansiolítico, antidepressivo e cronobiótico. ♣ Os pacientes depressivos relatam melhora na qualidade do sono e redução de despertar durante o sono. ♣ A agomelatina tem baixo potencial de efeitos adversos gastrintestinais, sexuais e metabólicos.

A **rameltona** é um congênera sintético da melatonina que foi aprovado para o tratamento de insônia. Admite-se que efeito hipnótico da rameltona se deve a ligação em receptores MT₁ e MT₂. O fármaco é administrado por via oral, sofrendo marcante eliminação pré-sistêmica (metabolismo de primeira passagem) e biotransformação pelas enzimas CYP 1A2, 2C e 3A4, dando origem a um metabólito ativo. ♣ A rameltona se mostrou efetiva no tratamento de insônia transitória e crônica. ♣ Nos ensaios clínicos não foi observados efeitos de insônia rebote ou de abstinência na retirada do fármaco. Entretanto, foi relatado avanço de fase do ritmo biológico circadiano.

BARBITÚRICOS

Os barbitúricos são depressores gerais do SNC. Eles deprimem inespecífica e reversivelmente as atividades de todos os tecidos excitáveis.

Particularmente o SNC é bastante sensível, enquanto que nos demais tecidos o grau de depressão é função da dose ou da concentração tecidual do fármaco. Os efeitos depressores no SNC variam desde sedação à anestesia geral, ocorrendo a morte em casos de intoxicação.

Os barbitúricos são empregados como hipnóticos, sedativos, anticonvulsivantes (Capítulo 27) e anestésicos gerais (Capítulo 33). Os barbitúricos são classicamente classificados em barbitúricos de ação prolongada, intermediária e ultracurta (Quadro 24-2).

Relações estrutura e atividade. *Os barbitúricos são derivados substituídos do ácido barbitúrico (malonil-ureia), que é originado de condensação da molécula de ureia com uma molécula do ácido malônico. O ácido barbitúrico não apresenta efeitos depressores sobre o SNC, entretanto a substituição por grupos alquilas ou arilas nos dois átomos de carbono do anel na posição C₅ pode resultar em compostos com a atividade hipnótica e ocasionalmente outras propriedades farmacológicas.*

Propriedades farmacológicas

Efeito hipnótico. *Os barbitúricos alteram os estágios do sono em função das doses administradas. Assim, ocorre diminuição do período de latência para o início do sono e aumento do complexo de ondas e dos movimentos corpóreos. As fases 3 e 4 do sono (N-MOR) são bastante reduzidas.*

O tempo total de sono MOR e o número de ciclos MOR são diminuídos. Esses efeitos ocorrem no início do sono e são compensados no período final.

♣ *Após administração repetida, ocorre tolerância a alguns efeitos sobre o sono. Com a retirada do fármaco, instala-se a síndrome de abstinência. Nesta situação, os parâmetros que haviam diminuído pela administração de barbitúricos podem sofrer um aumento reativo (efeito rebote). Às vezes, pode ocorrer aumento reativo, mesmo não havendo retirada dos barbitúricos, fato esse que contribui para a pouca eficácia desses fármacos como hipnóticos.* ♣

Mecanismos de ação. *Os barbitúricos têm efeitos do tipo GABA, o que sugere algumas semelhanças com os BZDs. Foi proposto que os barbitúricos competem com a picrotoxina, antagonista de GABA_A, em um sítio localizado no ionóforo (canal de cloreto), o qual está acoplado aos receptores gabaérgicos.*

Esses efeitos não excluem ação de barbitúricos sobre outros neurotransmissores como no caso da inibição da excitação produzida pela noradrenalina.

A diferença entre os barbitúricos e BZDs é a menor seletividade dos barbitúricos em relação aos BZDs, pois basta um aumento na dose para ocorrer depressão geral do SNC.

Nome genérico	Vias de administração	Meia-vida (h)	Usos clínicos	Doses* (mg)
Ação prolongada				
Butobarbital	Oral	35-50	Hipnótico	50-100
Fenobarbital	Oral, IM	80-120	Antiepiléptico	15-40
Mefobarbital	Oral	10-70	Antiepiléptico	30-100
Ação intermediária				
Amobarbital	Oral, IM, IV	10-40	Hipnótico	60-200
Pentobarbital	Oral, IM, IV, retal	15-50	Hipnótico	100
Secobarbital	Oral, IM, IV, retal	15-40	Hipnótico	100
Ação ultracurta				
Tiopental	IV, retal	8-10	Anestésico geral	

*Dose para adultos

Efeitos adversos

♣ **Efeito residual.** No dia seguinte, após administração de uma dose hipnótica de barbitúrico, podem ocorrer eventual “ressaca” e sonolência. A depressão residual do SNC (“ressaca”) pode se manifestar sob a forma de tonturas, náuseas e vômitos. Ocasionalmente, pode ocorrer agitação nos pacientes submetidos ao tratamento com barbitúricos. Na medida em que estes pacientes exercem suas atividades diárias, a agitação pode se manifestar através de maior irritabilidade e mau humor. ♣

Os pacientes sob ação desses fármacos devem ser alertados sobre os prejuízos no exercício de tarefas que exigem coordenação motora, como operações de máquinas perigosas e dirigir automóveis e também sobre atividade que exige desempenho intelectual.

Efeito paradoxal. Em determinados indivíduos, os barbitúricos podem causar agitação em vez de depressão. Os pacientes geriátricos e debilitados são propensos a apresentar efeitos paradoxais, como confusão e agitação.

Interações medicamentosas. Os barbitúricos são indutores de enzimas do microsoma hepático. O maior número de interações medicamentosas ocorre com os seguintes fármacos: anticoagulantes orais, corticosterona, digitoxina, sulfadimetoxina e zoxazolamina. Esse fenômeno contribui para tolerância disposicional que se desenvolve após o uso repetido do barbitúrico.

Em pacientes portadores de porfíria, é contraindicado o uso de barbitúricos em virtude do aumento da síntese de porfirinas, o que consequentemente pode precipitar crise de porfíria.

Os barbitúricos associados a outros depressores do SNC produzem grave depressão do SNC. A associação mais comum é com álcool etílico, podendo ocorrer também com anti-histamínicos, IMAO, neurolépticos e BZDs.

Ciclo da Dependência. ♣ O declínio de uso de barbitúricos como hipnótico-sedativo observado nas últimas décadas, causou queda significativa na prevalência de abuso e dependência no tratamento da insônia. ♣ Os barbitúricos, quando administrados cronicamente, desenvolvem acentuado grau de tolerância e dependência. Na retirada desses fármacos de ação curta, ocorre síndrome de abstinência caracterizada por fraqueza, tremor, inquietação, ansiedade e insônia nas primeiras horas. Depois de 2 a 3 dias pode ocorrer o ataque convulsivo.

Farmacocinética

Vias de absorção. Os barbitúricos empregados como hipnóticos são administrados principalmente por via oral. Os barbitúricos são ácidos fracos, sendo favoravelmente absorvidos em pH ácido do estômago, contudo a absorção ocorre principalmente nas partes superiores do intestino.

Distribuição. Os barbitúricos ligam-se às proteínas plasmáticas em grau variável e a lipossolubilidade é um fator determinante.

Os tiobarbitúricos, pela elevada lipossolubilidade, atravessam a barreira hematoencefálica e penetram nas áreas mais vascularizadas do SNC. Após certo tempo, ocorre o fenômeno da redistribuição para outras áreas e tecidos menos vascularizados.

A biotransformação dos oxibarbitúricos ocorre principalmente no fígado. Os tiobarbitúricos são metabolizados no fígado e, em pequena porção, nos rins, pulmões e no cérebro. A desmetilação é uma das principais

reações de biotransformação que dá origem a metabólitos ativos N-metil. Assim, o fenobarbital dá origem ao barbital. A transformação química de oxidação na posição C₅ pode resultar em álcoois, cetonas, ácidos carboxílicos, os quais são eliminados, inalterados, na urina ou conjugados ao ácido glucurônico. Outras transformações químicas são a N-hidroquilação, N-desalquilação e a dessulfuração dos tiobarbitúricos dando origem ao oxibarbital.

Os barbitúricos lipossolúveis que apresentam elevado coeficiente de participação óleo/água são muito pouco filtrados pelos glomérulos renais e conseqüentemente são reabsorvidos rapidamente a partir da luz tubular.

O barbital, que apresenta baixo coeficiente de participação óleo/água, é eliminado pela urina na forma inalterada, em cerca de 20% durante 24 horas.

Usos terapêuticos

As indicações terapêuticas de um barbitúrico específico estão relacionadas à sua duração de ação (Quadro 24-2). Os barbitúricos de ação prolongada são preferencialmente empregados como sedativos diurnos. Os barbitúricos mais frequentemente utilizados como hipnóticos são os de ação intermediária, como amobarbital, secobarbital e pentobarbital.

Entretanto, o uso clínico dos barbitúricos é bastante limitado, por sua baixa segurança, tendência de induzir tolerância e dependência e suas numerosas contraindicações e interações medicamentosas indesejáveis.

OUTROS HIPNÓTICOS-SEDATIVOS

Há um elenco grande de outros fármacos não barbitúricos que exerce também efeito hipnótico e sedativo em grau variável, por diversas razões, as quais incluem: dificuldade de controle do efeito farmacológico; elevado grau de toxicidade; grande margem de interação farmacológica com outros fármacos e efeitos adversos drásticos (Quadro 24-3).

Quadro 24-3. Hipnóticos sedativos				
Nome genérico	Vias	Meia-vida (horas)	Usos clínicos	Doses
Hidrato de cloral	Oral, retal	4-10	Hipnótico-sedativo em desuso	250 mg
Paraldeído	Oral, retal	5-10	Tratamento de <i>delirium tremens</i>	2-5 mL
Meprobamato	Oral	6-17	Sedativo	400 mg

RESUMO

■ Os transtornos de ansiedade e do sono são os mais comuns nos dias atuais. Há uma grande variedade de fármacos existentes no mercado farmacêutico para o tratamento sintomático desses transtornos.

■ Os benzodiazepínicos por ser o ponto de viragem entre os ansiolíticos e hipnóticos é dado destaque a farmacologia e os usos terapêuticos.

■ Os novos agonistas de receptores benzodiazepínicos e de serotonina (5-HT) e derivados da melatonina são analisados comparativamente aos BZD tradicionais nas indicações terapêuticas.

■ Os barbitúricos e outros sedativos de uso restrito são abordados criticamente em suas limitações terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

ATAACK, J.R. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets Neurol. Disord.*, v.2, p.213-232, 2003.

BERNIK, M.A. (Ed.) **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. São Paulo: Edusp, 1999.

DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: Clube de Autores, 2010.

DOOLEY, M.; PLOSKER, G.L. Zalepom: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*, v.60, p.413-445, 2000.

GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 1999.

MENDELSON, W.B. Neuropharmacology of sleep induction of benzodiazepines. *Crit. Rev. Neurobiol.*, v.6, p.221-232, 1992.

MORSELLI, P.L. Zolpiden side effects. *Lancet*, v.342, p.868-869, 1993.

SANDERS, P.A.; HO, I.K. Barbiturates and the GABA_A receptor complex. *Prog. Drug Res.*, v.34, p.261-286, 1990.

Capítulo 25

Antidepressivos

Clarice Gorenstein

Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas do Departamento de Farmacologia da USP

Cristoforo Scavone

Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas do Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos são os fármacos largamente prescritos para tratamento dos transtornos afetivos e da ansiedade.

Transtornos afetivos. *Os transtornos de humor, ou transtornos afetivos, são classificados em transtorno afetivo unipolar e transtorno bipolar. O transtorno afetivo unipolar é caracterizado pela ocorrência de episódios depressivos, enquanto que, no bipolar, além dos depressivos, ocorrem também episódios de mania (ver Capítulo 26). O episódio depressivo caracteriza-se pela presença de sintomas, tais como: incapacidade de sentir prazer (anedonia), sentimento de desvalia ou culpa, fadiga ou perda de energia, diminuição da concentração ou indecisão, pensamentos recorrentes de morte (ideação suicida ou teiva de suicídio), alterações de sono (insônia ou hipersonia), de apetite (aumento ou diminuição) ou psicomotoras (agitação ou retardo).*

De acordo com os critérios estabelecidos na 4ª Edição do Manual Estatístico de Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-IV) da Associação Psiquiátrica Americana, atribui-se o diagnóstico de episódio depressivo quando cinco ou mais desses sintomas estão presentes durante no mínimo duas semanas.

Os transtornos do humor são muito frequentes na população geral (prevalência de 15% ao longo da vida) e, embora suas causas ainda não tenham sido estabelecidas, suas consequências são reconhecidamente bastante prejudiciais. Tais transtornos são, na maioria das vezes, crônicos, com tendência a recorrência, especialmente quando não tratados. Acredita-se que apenas um terço dos casos receba diagnóstico e tratamento adequados.

ANTIDEPRESSIVOS

Os fármacos antidepressivos têm um efeito comprovado de elevação do humor depressivo, porém sem interferir significativamente com o humor normal, o que os distingue dos psicoestimulantes, tais como a anfetamina.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os antidepressivos indicados nos transtornos de ansiedade e outros transtornos?
2. Qual é o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos (imipramina)? Quais são alterações moleculares que ocorrem durante a latência para o início do efeito terapêutico?
3. Quais os riscos de efeitos indesejáveis na combinação de tricíclicos e os antidepressivos IMAO e os inibidores da recaptção?
4. As alterações moleculares relacionadas à neuroplasticidade dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são conclusivas para explicar a eficácia clínica?
5. Quais são os mecanismos de ação da venlafaxina, reboxetina, atomoxetina, duloxetina, mianserina, mirtazapina, bupropiona, nefazodona e agomelatina?

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os antidepressivos tricíclicos podem ser classificados de acordo com a substituição na cadeia lateral. Os tricíclicos terciários e os secundários recebem essas denominações pelo fato de serem aminas terciárias ou secundárias.

♣ **Mecanismos de ação.** Os antidepressivos tricíclicos inibem a recaptação de neurotransmissores, principalmente noradrenalina (Nad) e serotonina (5-HT) e, em menor proporção, dopamina (DA). As aminas terciárias são inibidores mais potentes da recaptação de serotonina (p. ex. clomipramina), enquanto que as secundárias atuam principalmente sobre a recaptação de noradrenalina (p. ex. desipramina, nortriptilina).

A pesar de esses efeitos bioquímicos ocorrerem após a primeira administração, os efeitos clínicos têm uma latência de duas a três semanas após o início do tratamento. A alteração na sensibilidade de receptores pode estar relacionada com essa latência. O tratamento crônico com os tricíclicos produz subsensibilidade nos receptores β -adrenérgicos e serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT_{1A}, nos α_2 -adrenérgicos e dopaminérgicos (D₂). Outras alterações de neuroplasticidade em resposta o uso crônico dos antidepressivos tricíclicos incluem alterações na sensibilidade de receptores muscarínicos, diminuição de receptores GABA_B e possivelmente N-metil-D-aspartato (NMDA).

Outras alterações ocorrem ao nível intracelular (pós-receptores) e incluem aumento na produção de AMPc, alterações nas atividades de proteínas-quinases em algumas células etc. Os fatores de transcrição que regulam a expressão gênica neuronal (p. ex. CREB – cAMP response element binding protein) são também afetados, assim como os fatores neurotróficos (p. ex. BDNF, brain-derived neurotrophic factor). Atualmente acredita-se que os diferentes antidepressivos exerçam seus efeitos terapêuticos através de ações intracelulares comuns.

Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam receptores β -adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos muscarínicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, o que, na maioria dos casos está associado aos efeitos adversos desses fármacos. O bloqueio do receptor 5-HT₁ parece contribuir para o efeito terapêutico.

Alterações adicionais incluem a normalização da liberação de glicocorticoides e a sensibilidade de receptores de glicocorticoides, como também mudanças na produção de prostaglandinas e citocinas.

Em resumo, o complexo molecular e as alterações celulares induzidas pela administração crônica de ADT não são ainda suficientemente conhecidas.

Farmacocinética. Os antidepressivos tricíclicos são bem absorvidos por via oral, exceção dos ADT propriedades anticolinérgicas devido ao retardo no esvaziamento gástrico. Uma vez absorvidos, os ADT distribuem-se amplamente em função do seu alto teor de ligação a proteínas plasmáticas e da sua elevada lipossolubilidade.

A biotransformação de muitos antidepressivos é dependente da atividade de isoenzimas do sistema citocromo P450 de microsoma hepático (CYP). Em sua maioria, os tricíclicos são metabolizados pelas isoenzimas CYP2D6 e alguns pelas CYP3A3/4.

Esses compostos são inicialmente oxidados e, em seguida, conjugados ao ácido glicurônico. A oxidação pode envolver a hidroxilação no núcleo tricíclico ou a desmetilação da cadeia alifática. A N-desmetilação da imipramina, amitriptilina e doxepina leva à formação dos produtos ativos desipramina, nortriptilina e nordoxepina, respectivamente. A amoxapina é oxidada ao metabólito ativo 8-hidroxi-amoxapina, que parecer ter ação como antagonista no receptor D₂.

Os tricíclicos passam pela circulação enteroepática e podem ser eliminados através da urina e das fezes. Sua inativação e eliminação total ocorrem aproximadamente sete dias após a suspensão do tratamento.

Efeitos adversos e toxicidade. Os fármacos antidepressivos tricíclicos diferem com relação à frequência e capacidade de causar efeitos adversos. Muitas vezes a esc olha clínica baseia-se na tentativa de minimizar esses efeitos. Assim, p. ex., dá-se preferência aos tricíclicos mais sedativos para pacientes deprimidos ansiosos, enquanto que nos portadores de glaucoma e retenção urinária devem-se evitar compostos que possuam elevada incidência de efeitos anticolinérgicos (Quadro 25-1).

A maioria dos efeitos indesejáveis dos antidepressivos tricíclicos relaciona-se com suas ações autonômicas. De suas propriedades anticolinérgicas podem resultar efeitos como boca seca, visão turva, exacerbação de glaucoma, alterações cardiovasculares, constipação, retenção urinária e disfunção sexual (redução da libido, inibição ejaculatória e inibição do orgasmo). O bloqueio dos receptores adrenérgicos está relacionado com hipotensão postural, taquicardia reflexa, tontura, vertigens, disfunção erétil e ejaculatória.

Podem ocorrer ainda alterações eletrocardiográficas e cardiovasculares, tais como aumento da frequência cardíaca, achatamento da onda T e mais raramente prolongamento do intervalo PR e aumento do complexo QRS, relacionados à ação cardíaca direta desses fármacos.

Outros sintomas que podem advir incluem fraqueza, fadiga, alterações do sono (pesadelos, alucinações hipnagógicas), confusão e agitação, tremores e algumas reações alérgicas.

A intoxicação acidental e a ingestão deliberada de altas doses são frequentes e graves. Os principais sintomas incluem anúria, midríase, agitação, confusão, alterações de concentração, alucinações, hiperpirexia, hiperreflexia, alteração da frequência cardíaca e vômitos. Num quadro mais grave podem ocorrer depressão respiratória, convulsões, grande variedade de manifestações cardíacas e coma.

Por seus efeitos adversos, os ADT estão contraindicados em pacientes com glaucoma de ângulo fechado e cardiopatas com bloqueios de ramo esquerdo, bloqueio AV total, alterações na condução intracardiaca e infarto agudo do miocárdio.

Interações medicamentosas. Antidepressivos ISRS (fluoxetina), antipsicóticos, psicoestimulantes, certos esteróides, incluindo os contraceptivos orais e anti-histamínicos reduzem o metabolismo dos tricíclicos e consequentemente potencializam seu efeito, quando administrados em conjunto.

Quadro 25-1. Antidepressivos: efeitos adversos e seletivos				
Nome genérico	Sedativo	Anticolinérgico	Efeito cardíaco	Efeito seletivo Nad, 5-HT, DA
Tricíclicos aminoterciários				
Amitríptilina	+++	+++	+++	5-HT
Clomipramina	++	+++	+++	5-HT
Imipramina	++	++	+++	5-HT
Tricíclicos aminossecundários				
Amoxapina	+	+	++	Nad, DA
Maprotilina	++	++	++	Nad
Nortríptilina	+	+	+	Nad
Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT				
Citalopram	0/+	0	0	5-HT
Fluoxetina	0/+	0	0/+	5-HT
Paroxetina	0/+	0	0	5-HT
Sertralina	0/+	0	0	5-HT
Miscelânea				
Atomoxetina	0	0	0	Nad
Duloxetina	0	0	0	Nad, 5HT
Bupropiona	0	0	0	DA, Nad
Mirtazipina	++++	0	0	Nad
Nefazodona	+++	0	0	5-HT
Trazodona	+++	0	0	5-HT
Venlafaxina	+/0	+++	0	5-HT, Nad
IMAOs				
Fenelzina	+	0	+	Nad, 5-HT, DA
Tranilcipromina	0	0	+	Nad, 5-HT, DA
Selegilina	0	0	0	DA

Os antidepressivos tricíclicos potencializam os efeitos de fármacos anticolinérgicos, depressores centrais (hipnóticos, álcool, anestésicos gerais), fármacos simpatomiméticos vasopressores e anticoagulantes orais. Além disso, eles revertem os efeitos anti-hipertensivos da guanetidina, α -metildopa e clonidina, podendo até mesmo elevar a pressão a nível perigoso.

♣ A terapia combinada de tricíclicos e inibidores da MAO, embora possa ser útil em alguns casos, pode estar associada à ocorrência de reações severas que se caracterizam por hiperpirexia, encefalopatia hipertensiva, podendo evoluir para coma e óbito. Na combinação de tricíclicos com inibidores da recaptação de 5-HT, as concentrações plasmáticas de tricíclicos podem aumentar até níveis tóxicos, pela competição pelo metabolismo dos fármacos. ♣

Ciclo da dependência. A administração contínua dos tricíclicos produz tolerância aos efeitos anticolinérgicos. Entretanto, para os efeitos antidepressivos, ela parece não ocorrer, mesmo após a utilização desses fármacos por um longo período de tempo.

Após tratamento prolongado, alguns pacientes podem apresentar sintomas nas primeiras 48 horas, após interrupção abrupta de ADT, que podem estar relacionados a um efeito rebote de hiperatividade colinérgica. Ocorrem sintomas de mal-estar geral, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, irritabilidade, insônia etc. Recomenda-se a diminuição gradativa da medicação ao longo de algumas semanas para evitar a ocorrência de tais sintomas.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que inibem seletivamente a recaptação de 5-HT, são: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Esse grupo surgiu da pesquisa racional para encontrar fármacos tão eficazes quanto os ADT, porém com menos efeitos adversos e melhor perfil de segurança.

Mecanismo de ação. Os ISRS inibem seletivamente a recaptação de serotonina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. A potência da inibição de recaptação da serotonina varia entre os compostos, bem como a seletividade por noradrenalina e dopamina. Por exemplo, a potência relativa da sertralina em inibir a recaptação de dopamina a diferença farmacologicamente dos outros ISRS.

♣ *No tratamento agudo com ISRS, os autorreceptores inibitórios 5-HT_{1A} localizados nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe, estão expostos a uma concentração mais alta de 5-HT em função do bloqueio de recaptação. Em consequência, há diminuição no disparo neuronal e na liberação de 5-HT. Já no tratamento prolongado, ocorre dessensibilização desses receptores, levando a um aumento na liberação de 5-HT, que se correlaciona temporalmente com a melhora clínica. Tem sido proposto que a neuroplasticidade seja crucial para a eficácia clínica, o que levou a pesquisas, inconclusivas, envolvendo a combinação de ISRS com antagonistas do receptor 5-HT_{1A}, como o pindolol, na tentativa de reduzir a latência de ação. Além disso, a diminuição da sensibilidade de receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} também pode contribuir para o efeito antidepressivo.* ♣

As neuroplasticidades celulares resultantes da administração prolongada de ISRS, como aumento intracelular de AMPc e fatores de transcrição (CREB), ocorrem de modo similar aos tricíclicos.

Farmacocinética. Os inibidores seletivos da recaptação de 5-HT são rapidamente absorvidos por via oral. Os fármacos, como a fluoxetina e a sertralina, são biotransformados dando origem a metabólitos N-desmetilados, que são eliminados lentamente, sendo alguns deles farmacologicamente ativos e de ação prolongada (p. ex., a norfluoxetina, que tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 dias).

Os ISRS são biotransformados por isoenzimas do sistema citocromo P450 de microsoma hepático (CYP). Os ISRS inibem também a eliminação metabólica de outros fármacos produzindo interações medicamentosas clinicamente significativas (ver adiante).

Efeitos adversos. Os ISRS apresentam perfil mais tolerável de efeitos adversos, provavelmente em razão de sua ação mais seletiva. Os efeitos adversos mais comuns dos ISRS são ganho de peso corpóreo, náuseas, vômitos, cefaleia, agitação, ansiedade, alterações do sono, tremores, reações dermatológicas, efeitos extrapiramidais e disfunções sexuais (retardo de ejaculação em homens e anorgasmia em mulheres).

A prevalência desses efeitos não é a mesma com os diferentes fármacos. Por exemplo, os efeitos anticolinérgicos da paroxetina podem levar a maior incidência de obstipação intestinal e de disfunções sexuais; a fluoxetina parece estar mais associada a agitação, insônia, ansiedade e ciclagem para a mania; a paroxetina e o citalopram foram associados a ganho de peso corpóreo, enquanto a fluoxetina e a sertralina com inibição do apetite e perda de peso (Quadro 25-1).

Ciclo da dependência. Os sintomas que aparecem na retirada abrupta do ISRS ocorrem com menor frequência do que com os tricíclicos, sendo os mais frequentes: tontura, vertigens, ataxia, sintomas gastrintestinais (náuseas e vômitos), distúrbios sensoriais (parestias), alterações de sono (insônia, sonhos vívidos) e sintomas psíquicos (irritabilidade, agitação, ansiedade). O aparecimento dos sintomas é relacionado ao perfil farmacocinético, sendo mais precoce com os de meia-vida mais curta, como a paroxetina e fluvoxamina e mais tardio com a fluoxetina.

Interações medicamentosas. O principal mecanismo das interações medicamentosas dos ISRS envolve a inibição de diferentes isoenzimas do citocromo P450: CYP2D6, CYP3A3/4, CYP1A2, CYP2C9/10 e CYP2C19. Essas interações incluem potenciação de fármacos metabolizados pelas isoenzimas CYP1A2 (p. ex. cafeína, β -bloqueadores, tricíclicos); CYP2C19 (barbitúricos, fenitoína e imipramina) e CYP3A3/4 (benzodiazepínicos, carbamazepina e muitos antidepressivos) entre outros.

A seletividade de ação dos ISRS aumenta o risco de interação com outras substâncias que afetem a transmissão serotoninérgica, levando ao aparecimento de sintomas descritos como síndrome serotoninérgica, alterações cognitivas e comportamentais (confusão, hipomania, agitação), do sistema nervoso autônomo (diarreia, febre, diaforese, efeitos na pressão arterial, náuseas e vômitos) e neuromusculares (mioclonias, hiper-reflexia, incoordenação e tremores).

Outros antidepressivos

Os problemas de latência de ação, efeitos adversos e segurança relativa apresentados pelos tricíclicos e IMAO, não foram plenamente solucionados com a introdução das demais classes de antidepressivos. Embora, no geral, sejam mais bem tolerados e mais seguros, ainda há dúvidas quanto a sua eficácia terapêutica nas depressões graves. Os novos antidepressivos pretendem aliar o amplo espectro de ação dos antidepressivos clássicos a tolerabilidade e segurança dos ISRS.

Entre eles destacam-se a venlafaxina, a reboxetina, a atomoxetina, a duloxetina, a mianserina, a

mirtazapina, a bupropiona, a nefazodona.

♣ A **agomelatina** é novo antidepressivo, antagonista de receptor 5-HT_{2c} com ação similar a venlafaxina, fluoxetina e sertralina (ver Capítulo 24). ♣

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN). ♣ A *venlafaxina*, seu metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina e a duloxetina são inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina. Apresentam fraca atividade como inibidores da recaptação de dopamina (cl clinicamente significativo apenas com doses elevadas) e potência da inibição de recaptação de serotonina um pouco superior à de recaptação de noradrenalina. ♣

♣ A *venlafaxina* não possui afinidade por receptores α -adrenérgicos, muscarínicos ou histamínicos, o que contribui para a menor incidência de efeitos adversos relacionados a esses receptores. ♣ Os efeitos adversos mais frequentes com o uso da *venlafaxina* são náuseas, tonturas, sonolência; podem aparecer sintomas como hipertensão, sudorese abundante, tremores, disfunção sexual, dependendo da dose utilizada.

Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN). ♣ A *reboxetina* apresenta atividade seletiva sobre a recaptação de noradrenalina e possui também atividade antagonista α_2 -adrenérgica. Não possui efeitos significativos sobre receptores muscarínicos, histamínicos e α_1 -adrenérgicos. ♣

Os efeitos adversos mais significativos da *reboxetina* são: taquicardia, impotência, hesitação ou retenção urinária, insônia, sudorese excessiva, obstipação intestinal, boca seca. ♣ Mais recentemente, a *atomoxetina* foi indicada no tratamento de déficit de atenção com hiperatividade. ♣

Antidepressivos com outros mecanismos de ação. Antagonistas de adrenoceptores α_2 (*mianserina* e *mirtazepina*). ♣ O mecanismo de ação da *mianserina* parece estar relacionado ao efeito bloqueador dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos, o que resulta em aumento da liberação de noradrenalina. Além disso, ela exibe propriedades antagonistas serotoninérgicas (5-HT_{2A}) e antagonistas histaminérgicas (H₁). ♣ A *mirtazepina* também é antagonista de adrenoceptores α_2 ; tem estrutura química e propriedades similares às da *mianserina*. ♣ Há sugestões de que a *mirtazepina* teria início de ação mais rápida do que os ISRS.

Inibidores seletivos de recaptação de dopamina (nomifensina e bupropiona). ♣ A *nomifensina* tem suas ações principalmente associadas ao sistema dopaminérgico. O fármaco inibe a recaptação da dopamina e noradrenalina e pode ainda liberar dopamina de seus estoques neuronais. ♣

Esse fármaco não apresenta efeitos anticolinérgicos e não interfere com a recaptação da serotonina. ♣

A *bupropiona* é uma cetona aromática e seu mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação de DA e, fracamente, também a de Nad e 5-HT. ♣ A *bupropiona* tem sido utilizada como auxiliar na retirada de nicotina.

Inibidores de recaptação de serotonina e antagonistas de adrenoceptores α_2 (nefazodona, trazodona). ♣ A *nefazodona* é um derivado fenilpiperazínico que tem efeito antagonista sobre os receptores 5-HT_{2A} e α_2 -adrenérgico. ♣

A *trazodona* é estruturalmente semelhante e tem ações similares às da *nefazodona*. Ambos podem inibir os receptores pré-sinápticos 5-HT₁ aumentando a liberação de 5-HT, como também exercer ação agonista parcial pós-sináptica em receptor 5-HT₁.

Existe ainda o interesse popular no uso de produtos naturais, tais como *St. John's Wort* (erva de São João), muito embora a eficácia e toxicidade dessas preparações não tenham sido comprovadas até o momento. A erva de São João é um indutor enzimático que pode produzir interações indesejáveis com os contraceptivos orais, certos imunossuppressores e alguns fármacos utilizados no tratamento da infecção por HIV.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Os inibidores da MAO, quanto a sua estrutura química, podem ser classificados em hidrazínicos (iproniazida, isocarboxazida, nialamida, fenelzina, feniprazina) e não hidrazínicos (pargilina e tranilcipromina).

Uma segunda forma de classificação é em função do tipo de ligação desses inibidores à enzima: irreversíveis (tranilcipromina, fenelzina) e reversíveis (moclobemida).

Mecanismo de ação. A MAO é uma enzima mitocôndrica amplamente distribuída no cérebro e em outros órgãos. Ela catalisa a desaminação oxidativa de aminas biogênicas, tais como a dopamina, noradrenalina e serotonina, a derivados farmacologicamente inativos. Há duas formas da MAO: a tipo A, sensível à clorgilina e que metaboliza serotonina, adrenalina, noradrenalina, tiramina e dopamina; e a tipo B, que é inibida por selegilina e pargilina e que oxida feniletilamina, benzilamina, triptamina e dopamina.

Em consequência da inibição da MAO, os estoques neuronais de serotonina, dopamina e noradrenalina são bastante elevados. Acredita-se que o aumento das quantidades de catecolaminas e/ou serotonina disponíveis nos sítios receptores estaria relacionado com os efeitos antidepressivos desses fármacos. Após administração crônica de IMAO ocorre subsensibilização de receptores α_2 - ou β -adrenérgicos e de serotonina, o que poderia estar implicado na sua atividade antidepressiva. A subsensibilização poderia explicar a latência para início dos efeitos terapêuticos, que é de, em média, duas semanas.

Mais recentemente foram introduzidos IMAO reversíveis e seletivos da MAO-A, como a moclobemida e a brofaromina, ou da MAO-B, como a selegilina, que não possui atividade antidepressiva e é muito utilizada no tratamento da doença de Parkinson. O antidepressivo moclobemida tem a vantagem de não apresentar interação

com tiramina e, portanto, não estar envolvida com o desencadeamento de crises hipertensivas (ver abaixo).

Farmacocinética. Todos os IMAO são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. O pico de concentração plasmática para a isocarboxazida é de 3 a 5 horas, para a fenelzina 2 a 4 horas e de 1 a 3,5 horas para tranilcipromina.

Os derivados hidrazínicos são provavelmente convertidos, por clivagem, a compostos ativos que se combinam com a enzima. Já os compostos não hidrazínicos ligam-se diretamente à enzima.

A principal via de inativação dos derivados hidrazínicos é a acetilação. As velocidades de acetilação são geneticamente determinadas e tem considerável variação interindividual. Os pacientes “acetiladores lentos”, a maior intensidade de efeitos adversos que os que têm acetilação rápida.

A atividade biológica desses fármacos é prolongada pela inibição irreversível da MAO. Em média são necessários 10 dias para que a atividade da MAO se recupere após a administração de IMAO irreversíveis. Durante esse período, o paciente continua vulnerável às crises hipertensivas decorrentes de interações com aminas de ação indireta (ver abaixo) e todos os medicamentos proibidos e restrições dietéticas devem ser mantidos. Já a moclobemida, que inibe a enzima de forma reversível, tem seu efeito biológico por apenas aproximadamente 24 horas. Em vista disso, a determinação da atividade da MAO é um índice mais apropriado que a curva de concentração plasmática para monitorização do efeito antidepressivo. Para a fenelzina é necessária a inibição de 60-80% da atividade da enzima em plaquetas para ocorrer o efeito terapêutico.

Efeitos adversos e toxicidade. O tratamento crônico com os IMAOs induz efeitos adversos autonômicos, que podem ser caracterizados por hipotensão ortostática, boca seca, turvação da visão, constipação intestinal e distúrbios geniturinários, incluindo dificuldade de micção e disfunção sexual (anorgasmia em homens e mulheres, alterações ejaculatórias, raramente impotência masculina). Esses sintomas retrocedem com a suspensão ou redução da dose do medicamento.

Em alguns casos podem ocorrer ainda tontura, fraqueza, diarreia, edema, cefaleia e hiperestimulação central, que pode se manifestar por insônia, tremores, agitação e, algumas vezes, confusão mental e crises convulsivas (Quadro 25-1).

A intoxicação com as IMAO não é frequente, mas, quando ocorre, há intensificação dos efeitos adversos, podendo ainda se observar alucinações, delirium, hiper-reflexia, convulsões e estados de hipotensão ou hipertensão arterial.

Interações medicamentosas. A crise hipertensiva, um dos efeitos adversos mais conhecidos e clinicamente importantes atribuídos aos IMAO, pode ser observada com o uso concomitante desses fármacos e de medicamentos com aminas simpatomiméticas ou alimentos contendo alto teor de tiramina (ver Capítulos 14 e 15).

Usos terapêuticos dos antidepressivos

Transtornos depressivos. Os antidepressivos (Quadro 25-2) têm eficácia comprovada no tratamento dos transtornos depressivos em aproximadamente 70% dos casos.

Quadro 25-2. Exemplos de antidepressivos utilizados em clínica*		
Grupo	Nome	Dose usual* (mg/dia)
Tricíclicos aminoterciários	Amitriptilina	150-300
	Clomipramina	150-300
	Imipramina	150-300
Tricíclicos aminossecundários	Amoxapina	200-300
	Maprotilina	75-225
	Nortriptilina	25-150
Inibidores seletivos de recaptação de 5-HT	Citalopram	20-60
	Fluoxetina	20-60
	Fluvoxamina	50-300
	Escitalopram	20-40
	Paroxetina	20-60
	Sertralina	50-200
Miscelânea	Atomoxetina	40-80
	Duloxetina	80-100
	Bupropiona	150-300
	Mianserina	30-90
	Mirtazipina	15-45
	Nefazodona	200-500
	Reboxetina	8-10
	Trazodona	150-300
	Venlafaxina	75-375
IMAO	Moclobemida	100-600
	Tranilcipromina	40-60

* Dose para adultos.

Os pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais podem beneficiar-se da associação de antidepressivos, ou mesmo da eletroconvulsoterapia. Os fármacos devem ser administrados por vários meses após a remissão clínica, para evitar recidivas imediatas.

Os inibidores seletivos da recaptação de 5-HT têm sido os fármacos de primeira escolha no tratamento do transtorno depressivo. Quando não se obtém a resposta desejada ou na impossibilidade de utilizar estes fármacos, dá-se preferência aos tricíclicos em vez dos IMAO pelo menor risco de crises hipertensivas. Os IMAO têm sido preconizados no tratamento de algumas formas de depressões. A selegilina é um inibidor seletivo da MAO_B usado no tratamento da doença de Parkinson (ver Capítulo 28).

Como todos os fármacos têm uma latência para o aparecimento dos efeitos terapêuticos, muitas vezes torna-se importante o uso de eletroconvulsoterapia para a obtenção do alívio imediato da depressão (p. ex., em pacientes com impulsos suicidas).

Transtornos de ansiedade. ♣ Os antidepressivos são também muito utilizados em outros transtornos psiquiátricos, tais como, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social e estresse pós-traumático (ver Capítulo 24). ♣

Outros transtornos. ♣ O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade pode ser tratado com imipramina, desipramina, nortriplina e atomoxetina em crianças e adultos que não respondem bem ao tratamento com metilfenidato.

Os antidepressivos tricíclicos (imipramina e nortripilina) são também indicados na incontinência urinária infantil. Vários distúrbios psicossomáticos podem responder parcialmente ao tratamento com ADT, ISRS e IMAO, tais como dor crônica, nevralgias, enxaqueca, neuropatia periférica, fadiga crônica e fibromialgia. Os antidepressivos ISRS têm ainda uso menos estabelecido na bulimia e outros transtornos alimentares. No tratamento auxiliar de comorbidades em dependentes de substâncias psicoativas (ex. tabagismo) (ver Capítulo 31). ♣

RESUMO

■ Os antidepressivos são medicamentos largamente prescritos para o tratamento de transtornos humor e afetivos que são muito frequentes nos dias atuais.

■ Os antidepressivos tricíclicos (imipramina) e os inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (fluoxetina) recebem atenção especial à Farmacologia e suas indicações terapêuticas.

■ Uma grande variedade de antidepressivos usados para suprimir as limitações terapêuticas dos tricíclicos e IMAOs são abordadas quanto aos mecanismos de ação e indicações terapêuticas.

■ Os usos terapêuticos de antidepressivos são enfatizados no tratamento de transtorno de humor, transtorno de ansiedade e outras indicações clínicas.

BIBLIOGRAFIA

BALDESSARINI, R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: HARDMAN, J.G. LIMBIRD, L.E. (Eds.). Goodman & Gilman's. **The Pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: McGraw Hill, 2001, p.447-483.

FLECK, M.P.; BERLIM, M.T.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENA, M.F.; HETEM, L.A. Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)]. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.31 p.57-17, 2009.

HANSTEN, P.D.; HORN, J.R. **Drug interactions analysis and management quarterly**. Vancouver: WA Applied Therapeutics, 2000.

HIMMELHOCH, J.M. Monoamine oxidase inhibitors. In: KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J. (Eds.). **Comprehensive textbook of psychiatry**. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, p. 2038-2056.

KESSEL, J.B., SIMPSON, G.M. Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: KAPLAN, H.I., SADOCK, B.J. (Eds.). **Comprehensive textbook of Psychiatry**. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins, 1995. p. 2096-2112.

MORENO, R.A., MORENO, D.H., SOARES, M.B M. Psicofarmacologia dos antidepressivos. **Rev. Bras. Psiq.**, v.21(s1), p. 24-40, 1999.

RACAGNI, G.; POPOLI, M. The pharmacological properties of antidepressants. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v.25, p.117-131, 2010.

Capítulo 26

Antipsicóticos

Roberto DeLucia,

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cilene R. R. Ramo

Professora Adjunta do Centro de Filosofia e Ciências Humanas, Departamento de Psicologia da UFPE

Maria Tereza A. Silva

Professora Titular do Instituto de Psicologia, Departamento de Psicologia Experimental da USP

Estabilizadores de Humor

Clarice Gorenstein

Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cristoforo Scavone

Professora Titular do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos são grupos de fármacos com propriedades farmacológicas e terapêuticas comuns, usados primariamente na terapia da esquizofrenia, na fase maníaca do transtorno afetivo bipolar (maníaco-depressivo) e outras psicoses idiopáticas agudas marcadas por grave agitação.

Equizofrenia. *O transtorno esquizofrênico caracteriza-se por apresentar distorções funcionais em vários graus e de forma simultânea. A motivação, os estados afetivos, processos cognitivos e outras funções dos pacientes com essa síndrome se encontram alterados. Também são observados distúrbios motores, tais como catatonía (alterações intensas da motricidade caracterizadas por imobilidade e comportamento indiferente ao ambiente), movimentos estereotipados (repetitivos e sem propósito), atividades motoras incontroláveis e agitação, sendo as duas últimas as mais frequentes. Em consequência dessas alterações, o indivíduo perde o senso de identidade pessoal e tem extrema dificuldade de estabelecer contato social, ficando isolado em seus pensamentos e fantasias, ou ouvindo alucinações.*

Os sintomas da esquizofrenia são classificados em sintomas positivos (caracterizados por distorção do funcionamento normal de funções psíquicas: delírios, alucinações, pensamento incoerente, agitação psicomotora e afeto incongruente) e sintomas negativos (caracterizados por perda de funções psíquicas: deficiências intelectuais e de memória, pobreza de discurso, embotamento afetivo, incapacidade de sentir prazer [anedonia], isolamento social

e falta de motivação).

Crow, na década de 80, aprofundou essa análise e propôs uma classificação da esquizofrenia levando em conta que os antipsicóticos clássicos (clorpromazina) atuam sobre os sintomas positivos, enquanto que os sintomas negativos não respondem significativamente a eles. Esses sintomas tendem a se agravar ao longo da doença, caracterizando a esquizofrenia residual.

Etiologia da esquizofrenia. As causas da esquizofrenia não foram ainda descobertas até hoje. Fatores genéticos, fatores ambientais, alterações cerebrais e bioquímicas parecem influenciar o aparecimento e a evolução da doença.

Teorias. Embora tenha gerado muitas pesquisas, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia possui limitações. Na verdade, ela é uma simplificação da participação da neurotransmissão na gênese dos sintomas dessa síndrome.

O sistema nervoso central (SNC) não funciona isoladamente, e outros sistemas de neurotransmissão podem estar envolvidos na origem dos sintomas psicóticos. Além da dopamina, as concentrações de GABA, serotonina e noradrenalina também parecem estar elevadas em esquizofrênicos.

Já os níveis de glutamato parecem estar diminuídos, como mostram estudos que utilizam antagonistas de receptor glutamatérgicos (glicina e milacemida) para produção de alguns sintomas esquizofrênicos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que são antipsicóticos tradicionais (“neurolépticos”) e atípicos?
2. Quais os mecanismos de ação antipsicótica relacionados aos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos? Como pode se explicar a latência de algumas respostas clínicas dos antipsicóticos?
3. Em que tipo de antipsicótico é mais frequente a ocorrência de parkinsonismo farmacológico? Qual é o tratamento mais indicado?
4. Quais são os sintomas da esquizofrenia onde os antipsicóticos se mostram mais eficazes?
5. Quais são outros usos clínicos dos antipsicóticos?

ANTIPSICÓTICOS

Terminologia. ❀ O termo *neuroléptico* tem sido utilizado para enfatizar os efeitos neurológicos desses agentes, o que tem levado diversos autores a optar pelo termo antipsicótico, visto que se considera atualmente desnecessário que, para a obtenção dos efeitos terapêuticos, deva ocorrer os efeitos neurológicos. ❀

❀ Os antipsicóticos são também chamados de **atípicos** por não possuírem algumas propriedades farmacológicas comuns às dos neurolépticos tradicionais (clorpromazina), principalmente efeitos extrapiramidais. ❀

Como exemplos representativos, incluem-se clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona (Quadro 26-1).

Nome	Dose oral (mg)	Sedativos	Extrapiramidal	Hipotensão
Clorpromazina	200-800	+++	++	++
Tioridazina	150-600	+++	+	+++
Flufenazina	2-20	+	+++	+
Perfenazina	8-32	++	++	+
Trifluorperazina	5-20	+	+++	+
Tiotixeno	5-30	+/++	+++	++
Haloperidol	2-20	+	++++	+
Loxapina	6-10	+	++	+
Malindona	50-225	++	++	+
Pimozida	2-6	+	+++	+
Aripirazola	10-15	+	□	+
Clozapina	150-450	+++	□	+++
Olanzapina	5-10	+	+	++
Quetiapina	300-500	+++	□	++
Risperidona	2-8	++	++	+++
Ziprasidona	2-8	+/++	+	+

Incidência = □ ausente; + baixa; ++ moderada; +++ moderada alta; ++++ alta.

Química e relação estrutura-atividade. Além da reserpina, que hoje tem seu uso restrito como fármaco anti-hipertensivo, os primeiros antipsicóticos utilizados foram os fenotiazínicos (clorpromazina), logo seguidos pelos

tioxantenos (tiotixeno) e as butirofenonas (haloperidol).

Todavia, em geral, quanto mais potente o antipsicótico, maior a possibilidade de produzir efeitos adversos neurológicos agudos. Mais recentemente foi introduzida na clínica médica uma série de novos compostos, na tentativa de se obter efeitos terapêuticos isentos de efeitos adversos.

Dentre eles destacam-se os indólicos (malindona) e os dibenzodiazepínicos (clozapina), assim como outros heterocíclicos (butaclamol e sulpirida). Atualmente, são disponíveis como **antipsicóticos atípicos**, os medicamentos de estruturas similares à clozapina, olanzapina, quetiapina; à **respiderona** e metabólitos (iloperidona e paliperidona); ziprasidona; aripiprazol e a azenaprina.

As principais relações estrutura-atividade das classes de antipsicóticos foram revistas em detalhes (ver Neumeeyer e Booth, 2001).

Mecanismo de ação

♣ A dopamina interage com subclasses de receptores dopaminérgicos, tais como D₁, D₂, D₃, D₄ e D₅. Os receptores D₁ e D₅ estão acoplados à proteína G estimulatória e os receptores D₂, D₃ e D₄ estão ligados à proteína G inibitória. Os estudos realizados em animais e seres humanos constataram que a afinidade pelo receptor D₂ é o mecanismo que melhor se correlaciona com os efeitos comportamentais dos antipsicóticos. A análise farmacológica dos antipsicóticos clássicos permitiu concluir que esses fármacos se caracterizam por antagonizar os receptores D₂ (e provavelmente D₄), embora possam atuar em vários outros tipos de receptores, como mostra o Quadro 26-2.

Com isso, estabeleceu-se uma correlação entre a afinidade pelos diferentes receptores e os efeitos terapêuticos e adversos dos antipsicóticos. Por exemplo, os antipsicóticos tradicionais como os fenotiazínicos, butirofenonas e tioxantenos agem preferencialmente em receptores D₂ do que D₁, enquanto que a sulpirida é seletiva para os receptores D₂. A clozapina não é seletiva para os receptores D₁ e D₂, porém possui afinidade por D₃ e D₄. ♣

Quadro 26-2. Antipsicóticos: afinidades em receptores de neurotransmissores							
Receptores	D ₁	D ₂	D ₄	5-HT ₂	M ₁	α ₁	H ₁
Clorpromazina	+	++	++	+++	+	+++	++
Haloperidol	+	++	++	++	+	++	+
Tiotixeno	+	++ +	++	+	+	++	+++
Sulpirida	□	++ +	++	+	+	□	□
Clozapina	++	+	+++	+++	++	++	+++
Aripiprazola	+	++ +	++	+++	+	+	+
Loxapina	□	+	++	+++	+	++	+++
Quetiapina	+	+	+	+	+	++	++
Risperidona	+	++ +	++	+++	+	+++	+
Ziprasidona	+	++ +	++	+++	+	+	+

Afinidade = + baixa; ++ = moderada, +++ = alta

Ativação da adenilil ciclase pela dopamina. Várias áreas cerebrais como o estriado, o tubérculo olfatório e o núcleo acumbete contêm adenilil ciclase especificamente ativada pela dopamina ou agonistas. Muitos antipsicóticos típicos (exceção às butirofenonas e benzamidas), ao bloquearem os receptores D₁, impedem a ativação desta enzima, que é responsável pela conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Todavia, os antipsicóticos atípicos (clozapina, quetiapina) são caracterizados por fracas ações neste teste.

Alteração dos processos de síntese e liberação de dopamina. Os antipsicóticos, ao bloquearem os receptores D₂ pós-sinápticos (p. ex. no estriado), aumentam inicialmente a produção dos metabólitos da dopamina (HVA e DOPAC), a conversão do aminoácido precursor (tirosina) em L-DOPA e seus metabólitos e a velocidade de disparo dos neurônios dopaminérgicos. Essas alterações são interpretadas como adaptações neuronais à redução da transmissão dopaminérgica.

Processos de plasticidade. ♣ Os antipsicóticos, quando administrados cronicamente, produzem aumento marcante dos receptores dopaminérgicos identificados através do aumento das ligações (B_{max}) do radioligante específico (p. ex., ³H-espiroperidol) ou pela supersensibilidade dos efeitos comportamentais a dopamina ou agonistas dopaminérgicos (p. ex. apomorfina). Esses efeitos podem estar relacionados a latência (10 dias) para o surgimento

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Efeitos comportamentais

Os antipsicóticos produzem diferentes efeitos comportamentais, tanto em animais de experimentação como no homem. Em animais de laboratório, a clorpromazina em baixas doses produz diminuição da atividade exploratória e, com o incremento das doses, pode ocorrer catalepsia. No procedimento da *inibição latente* - modelo da distorção de atenção seletiva presente na esquizofrenia - muitos antipsicóticos revertem a redução do efeito induzido pela anfetamina sobre a inibição latente. Os efeitos comportamentais induzidos pela apomorfina, tais como emese, hiperatividade e agressividade são bloqueados por vários antipsicóticos.

No homem, os efeitos dos antipsicóticos consistem em apatia, indiferença e inércia do paciente, os quais podem ser diagnosticados equivocadamente como decorrentes de efeito sedativo, uma vez que o indivíduo tende a adormecer. Quanto à intensidade do efeito sedativo, existem antipsicóticos que são mais sedativos e outros que exercem a sua ação antipsicótica sem grande sedação. Contudo, esses efeitos são distintos daqueles produzidos pelos hipnóticos ou ansiolíticos, que são caracterizados por sonolência e confusão.

Propriedades farmacológicas dependentes da dopamina

O perfil farmacológico dos antipsicóticos abrange três ações principais: antipsicótica, extrapiramidal e endócrina, relacionadas, ao que parece, aos efeitos desses fármacos sobre os sistemas mesolímbico, mesocortical, negroestriatal e túbero-infundibular. Embora as ações subjacentes ao efeito antipsicótico não estejam ainda suficientemente esclarecidas, admite-se que elas sejam decorrentes da capacidade de antagonizar as ações da dopamina nas áreas límbicas. Por outro lado, as ações antipsicóticas e extrapiramidais podem ser claramente dissociadas entre si, p. ex., através do uso de anticolinérgicos que são capazes de antagonizar os efeitos adversos extrapiramidais sem alterar os efeitos antipsicóticos desses fármacos.

Córtex cerebral. *Estudos recentes têm mostrado que as anormalidades anatômicas e funcionais no lobo frontal e temporal parecem estar implicadas, respectivamente, no aparecimento dos sintomas positivos e negativos apresentados na esquizofrenia.*

Sistema límbico. *Como a hipótese dopaminérgica foi revista, vários autores têm sugerido que os sistemas mesolímbico e mesocortical são os possíveis locais de mediação de alguns dos efeitos antipsicóticos desses agentes.*

Gânglios da base. *Como quase todos os antipsicóticos usados clinicamente exibiam efeitos extrapiramidais, o interesse para as ações desses agentes foi dirigido para os gânglios da base (núcleo caudado, putâmen e globo pálido) e núcleos aliados, os quais desempenham papel crucial no controle da postura e dos aspectos extrapiramidais do movimento. A deficiência de dopamina nessa região desempenha papel crítico na patogênese da doença de Parkinson, cujos distúrbios motores (rigidez muscular, bradicinesia e tremor) são semelhantes àqueles produzidos por antipsicóticos como antagonistas de receptores da dopamina. Os antipsicóticos atípicos com baixo risco de efeitos adversos extrapiramidais, como a clozapina e outros benzepínicos, têm baixa afinidade por receptor D₂ e pouca propensão para produzir efeitos adversos extrapiramidais.*

Hipotálamo e sistema endócrino. *As alterações hormonais produzidas pelos antipsicóticos convencionais são também decorrentes da ação antidopaminérgica no hipotálamo ou na hipófise. A principal alteração hormonal dos antipsicóticos é a capacidade de aumentar a secreção de prolactina. Esse efeito é devido provavelmente ao bloqueio do sistema túbero-infundibular da hipófise que se projeta do núcleo arqueado da hipófise para eminência média. Os receptores D₂ localizados na hipófise anterior medeiam a ação inibitória da secreção de prolactina através da liberação de dopamina da eminência média para o sistema porta-hipofisário.*

Outros efeitos endócrinos que podem ocorrer com o uso de antipsicóticos são as reduções da secreção do hormônio do crescimento e da corticotropina em resposta ao estresse.

Efeito antiemético. *Vários antipsicóticos previnem as náuseas ou os vômitos induzidos pela apomorfina pela sua interação com receptores dopaminérgicos localizados na zona quimiorreceptora do gatilho da medula. O efeito antiemético é produzido em baixas doses de antipsicóticos piperazínicos ou butirofenônicos, os quais podem ser eficazes também na náusea causada pela estimulação vestibular.*

Propriedades farmacológicas não dependentes da dopamina

SNA. Os efeitos autonômicos causados por vários antipsicóticos são complexos e geralmente imprevisíveis em virtude do fato desses agentes interagirem com vários tipos de receptores, tais como serotonina (5-HT_{2A}) e histamina (H₁). Por exemplo, a clorpromazina e a clozapina têm significante atividade antagonista α_1 -adrenérgica, enquanto que o haloperidol, flufenazina e risperidona têm pouca atividade antiadrenérgica. No homem, o bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos resulta em importante efeito adverso, a hipotensão ortostática.

Os efeitos antimuscarínicos dos antipsicóticos são geralmente fracos. A clorpromazina pode causar visão turva pelo efeito anticolinérgico e miose pelo efeito antiadrenérgico. Já os agentes antimuscarínicos potentes como a clozapina e a tioridazina produzem miose, porém menor risco de efeitos adversos extrapiramidais, em virtude do antagonismo entre a acetilcolina e a dopamina nos gânglios da base.

Outros efeitos. *Os fenotiazínicos, incluindo a tioridazina e a clozapina, têm ação anti-histamínica (H₁) que pode contribuir para os seus efeitos sedativos e antieméticos. A clorpromazina e outros fenotiazínicos podem ter ações diretas inotrópicas negativas sobre o coração, causando redução da contratilidade e efeitos antiarrítmicos similares aos da quinidina. Casos raros de arritmias ventriculares são produzidos pela tioridazina, como também são raros os casos de cardiomiopatias associados ao uso de clozapina.*

Farmacocinética: absorção, biotransformação e destino

Alguns antipsicóticos podem apresentar padrões de absorção erráticos e não previsíveis, especificamente quando administrados por via oral. Administração parenteral (intramuscular) aumenta a biodisponibilidade do fármaco ativo em 4 a 10 vezes. A escolha da via de administração será feita em função da necessidade clínica de cada caso. Em média, a absorção dos antipsicóticos típicos clorpromazina e haloperidol se dá entre 10 e 15 minutos após administração intramuscular e entre 30 e 60 minutos após administração oral. Os antipsicóticos são altamente lipofílicos e ligam as proteínas e se acumulam no cérebro, nos pulmões e em outros tecidos altamente vascularizados. As suas meias-vidas de eliminação variam de 20 a 40 horas. Os efeitos biológicos de doses únicas dos antipsicóticos persistem mais de 24 horas, sugerindo a prática de dose diária total uma vez ao dia, uma vez que o paciente tenha se acomodado aos efeitos adversos iniciais do fármaco. A eliminação do fármaco do plasma pode ocorrer mais rapidamente do que em outros sítios de elevado conteúdo lipídico e de ligações, como o SNC.

As principais vias de metabolização dos antipsicóticos são transformações químicas oxidativas catalisadas por isoenzimas do sistema citocromo P450 hepático (CYP) e de conjugação. Os metabólitos hidrofílicos desses fármacos são excretados na urina e, em menor quantidade, na bile.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos gerais dos antipsicóticos, alguns ocorrem com grande incidência (p. ex., hipotensão postural e hiperprolactinemia) enquanto outros com baixa incidência (discrasias sanguíneas). Em geral, esses efeitos são decorrentes de suas ações sobre o sistema nervoso autônomo, especialmente para a clorpromazina e a tioridazina.

As discrasias sanguíneas (leucocitose branda, leucopenia e eosinofilia) ocorrem ocasionalmente com a medicação antipsicótica, em particular com a clozapina e com menor frequência com os fenotiazínicos de baixa potência. Casos de agranulocitose (1%) têm sido associados particularmente ao uso crônico de clozapina, exigindo monitorização regular dos pacientes através de contagem sanguínea para o seu uso seguro. Casos raros de miocardites e cardiomiopatia são associados ao uso de clozapina. Algumas observações clínicas sugerem aumento do risco de infarto entre pacientes geriátricos tratados com risperidona.

Outros efeitos, como ganho de peso, em que é proeminente com a clozapina e olanzapina, parecem ser em decorrência de efeito antisserotonérgico ao nível do hipotálamo.

As reações dermatológicas, tais como urticária ou dermatites, ocorrem em 5% dos pacientes tratados com clorpromazina.

Efeitos adversos neurológicos. Entre os efeitos adversos relacionados com o SNC temos os que desaparecem com a suspensão do medicamento e os que se agravam com a suspensão do mesmo.

Dentre os primeiros, destacam-se:

Distonia aguda. *As reações ocorrem nas primeiras horas (1 a 5 dias) do tratamento com agentes de alta potência, com uma incidência de mais de 15%. Caracteriza-se pela ocorrência de movimentos musculares involuntários abruptos (torcicolos, caretas faciais, respiração alterada) ou crises oculogíricas (rotação dos olhos em direção superior lateral, fixando-se nessa posição). Pode estar acompanhada de movimentos bizarros, o que leva a serem ocasionalmente confundidos com convulsões ou reações histéricas que são abolidas pela administração parenteral de antiparkinsonianos anticolinérgicos. A administração oral de antiparkinsonianos pode prevenir a distonia em jovens pacientes do sexo masculino.*

Acatisia. *Consiste em um estado particular de inquietação mental e motora caracterizado por um intenso desejo de se movimentar na tentativa de conseguir alívio para uma irresistível sensação de sofrimento. Ocorre logo no início do tratamento em 35% dos pacientes e significa literalmente inabilidade de levantar ou sentar calmamente. Confunde-se facilmente com um estado de ansiedade, o que leva os clínicos pouco familiarizados com o problema a aumentarem a dose do próprio antipsicótico. O correto é reduzir a dosagem e administrar simultaneamente um antiparkinsoniano. Podem-se tratar os sintomas com benzodiazepínicos ou propranolol. A acatisia ocorre com os novos antipsicóticos incluindo a risperidona, olanzapina e raramente a clozapina.*

Parkinsonismo farmacológico. ♣ *Pode ocorrer após alguns dias (5 a 30 dias) do início do tratamento e caracteriza-se por uma diminuição da atividade motora (acinesia), tremores nas extremidades superiores, rigidez dos braços, rigidez facial e na área periférica, suor, oligúria, salivação intensa, seborreia e edema na face. A administração de antiparkinsonianos com atividade colinérgica ou amantadina é mais indicada. ♣ Sua incidência ocorre em aproximadamente 15% dos casos e geralmente em pacientes idosos, com frequência maior nas mulheres.*

Síndrome neuroléptica maligna. É uma reação rara que se caracteriza por catatonía, estupor, febre, instabilidade na pressão arterial e mioglobinemia. Pode ser fatal em 10% dos casos e o tratamento consiste na cessação do uso de antipsicótico. O tratamento específico é insatisfatório; administração de dantroleno ou bromocriptina pode ser vantajosa.

Discinesia tardia. Entre os efeitos adversos que se agravam com a suspensão do medicamento, a discinesia tardia é uma síndrome complexa, caracterizada por movimentos anormais de boca, face, língua, assim como movimentos coreicos e atetoides do pescoço, que se desenvolvem com maior risco após tratamento prolongado com antipsicóticos típicos, podendo se tornar permanentes. A discinesia tardia ocorre mais frequentemente em pacientes idosos. A sua prevalência é de 15 a 20% em pacientes jovens tratados com tradicionais antipsicóticos por mais de um ano. Apesar de alguns sucessos terapêuticos no tratamento da discinesia tardia, a grande maioria é frustrante, o que indica medidas preventivas, como limitação de uso, de dose, de duração, como as mais acertadas no momento.

Ciclo da dependência. Os antipsicóticos não são fármacos com potencial de dependência (ver Capítulo 29). Contudo, ocorre plasticidade neuronal após seu uso prolongado (ver mecanismo de ação), havendo também relatos da ocorrência de alterações do padrão de sono após sua retirada abrupta. Para os fenotiazínicos ocorre frequentemente tolerância aos efeitos sedativos.

Interações medicamentosas

Os antipsicóticos, em especial os fenotiazínicos e tioxantenos de baixa potência, têm interações com outros fármacos, que em algumas vezes são importantes do ponto de vista clínico. Os antipsicóticos podem aumentar os efeitos de analgésicos e sedativos quando prescritos para finalidades médicas como também para álcool, hipnóticos anti-histamínicos e outros sedativos não prescritos.

Os indutores enzimáticos (carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem aumentar a biotransformação de antipsicóticos, algumas vezes com significado clínico. Por outro lado, a fluoxetina compete com oxidasas hepáticas e pode aumentar os níveis circulantes de antipsicóticos. Outros efeitos interativos dos antipsicóticos podem ocorrer com os anti-hipertensivos (hipotensão postural), cardiotônicos (diminuição do inotropismo positivo) e antidepressivos tricíclicos e antiparkinsonianos (taquicardia, confusão e delírio).

Usos terapêuticos

Os antipsicóticos são eficazes no tratamento das psicoses de etiologia desconhecida, incluindo mania, esquizofrenias, psicoses idiopáticas agudas, e nos casos de exacerbação da esquizofrenia.

♣ Os sintomas alvos para os quais os antipsicóticos parecem ser especialmente eficazes incluem agitação, hostilidade, alucinações, delírio, insônia, anorexia, pobre autoestima e negativismo. ♣

♣ Nos sintomas motivacionais e cognitivos, incluindo julgamento, memória e orientação, podem ocorrer melhora variável ou retardada. ♣

Apesar da eficácia clínica comprovada dos antipsicóticos, o uso isolado não constitui cuidado otimizado dos pacientes psicóticos. Os cuidados agudos, tais como proteção, apoio de pacientes psicóticos agudos, são de importância crítica, como também os cuidados de longo prazo e a reabilitação.

Os antipsicóticos administrados isoladamente ou em combinação não têm efeitos seletivos sobre um particular sintoma complexo em grupos de pacientes psicóticos, embora possam existir diferenças individuais para determinados agentes antipsicóticos.

Nesse sentido, os sintomas negativos em disfunções psicóticas (abulia, isolamento social e falta de motivação) parecem ser mais eficazes quando tratados com antipsicóticos atípicos. Contudo não existem suportes para esta proposição, e os efeitos benéficos são limitados.

Em geral, os sintomas positivos (pensamento irracional, delírio e alucinações) tendem a responder ou não responder juntos. Essa tendência é comprovada tanto para os antipsicóticos típicos quanto atípicos.

Na escolha de um antipsicótico é importante levar em consideração os efeitos adversos ou uma prévia resposta favorável ao fármaco.

Por exemplo, se é importante minimizar o risco de sintomas agudos extrapiramidais, aripirazola, quetiapina, ziprasidona ou clozapina podem ser consideradas.

O mesmo raciocínio é aplicado se o paciente tem sério risco cardiovascular ou outra toxicidade autonômica; nesses casos uma dose baixa de antipsicótico potente é preferida.

A combinação de antipsicóticos não oferece vantagens clínicas consistentes. Em alguns casos, recomenda-se associação de antipsicótico e antidepressivo, especialmente em pacientes com depressão psicótica.

Outro aspecto importante é que a dosagem ótima dos antipsicóticos requer individualização para determinar as doses que são eficazes, bem toleradas e aceitas pelos pacientes.

As relações dose-efeito para os efeitos antipsicóticos e efeitos adversos e o ponto final para obtenção da resposta terapêutica desejável podem ser difíceis de determinar. No tratamento de psicoses agudas, a dose do antipsicótico é aumentada durante os primeiros dias para encontrar o controle dos

sintomas. A dose é então ajustada nas próximas semanas como condição de garantia dos pacientes.

O tratamento da demência ou do delírio é outro uso comprovado dos antipsicóticos. Não existem fármacos de escolha e dosagens estabelecidas, porém os antipsicóticos de alta potência são os preferidos.

Muitos antipsicóticos são eficazes no tratamento da mania e frequentemente são usados concomitantemente com lítio ou terapia antiepiléptica (ver adiante).

Os antipsicóticos têm um papel limitado no tratamento de depressão severa. Associação de antipsicótico a um antidepressivo na depressão psicótica produz resultados semelhantes aos da eletroconvulsoterapia. Os antipsicóticos não são usados ordinariamente nos tratamentos de transtornos de ansiedade.

Outros usos clínicos. Os antipsicóticos têm uma variedade de usos além do tratamento de pacientes psiquiátricos.

♣ Muitos antipsicóticos em doses baixas não sedativas são usados para prevenir náusea e vômito de etiologias específicas (ver Capítulo 48).

Os antipsicóticos são vantajosos no controle de certas síndromes neuropsiquiátricas caracterizadas por disfunções de movimento, como a síndrome de La Tourette (que é marcada por tiques, movimentos involuntários, explosão agressiva e vocalizações obscenas) e a síndrome de Huntington (ver Capítulo 28).

Nessas condições, o haloperidol é o fármaco de escolha, sendo que a pimozida pode também ser usada. A clonidina e certos antidepressivos também são eficazes na síndrome de La Tourette.

A clozapina e quetiapina são razoavelmente toleradas em psicose induzida por agonista de receptor dopaminérgico no tratamento da doença de Parkinson.

Os antipsicóticos são eficazes e seguros no tratamento de psicoses associadas ao alcoolismo crônico, especialmente a alucinose alcoólica.

Ocasionalmente são usados em prurido, sendo recomendada a trimeprazina, e também no alívio de soluço. ♣

ESTABILIZADORES do HUMOR

O tratamento profilático da mania inclui os fármacos estabilizadores do humor, como o carbonato de lítio e os antiepilépticos (carbamazepina, lamotrigina e ácido valproico).

Transtorno afetivo bipolar. Segundo, os critérios de Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM-IV), o transtorno afetivo bipolar apresenta, além dos episódios de depressão, episódios de mania, nos quais ocorrem os seguintes sintomas: autoestima inflada ou grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, loquacidade, fuga de ideias, dispersão, aumento da atividade física ou agitação psicomotora, envolvimento excessivo em atividades prazerosas, comportamento de risco.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os sintomas que ocorrem nos episódios de mania do transtorno afetivo ?
2. Qual é o provável mecanismo de ação do lítio relacionado ao efeito estabilizador do humor?. Quais são os valores de nível plasmático para o efeito terapêutico e tóxico ?
3. Quais são os efeitos adversos renal e tireoidiano da administração de lítio ?
4. Como são utilizados os antiepilépticos e os antipsicóticos para o tratamento alternativo do transtorno afetivo bipolar ?

LÍTIO

O lítio é um elemento químico natural que só ocorre em diminutas quantidades nos alimentos e na água, de modo que quase não é encontrado no corpo humano, onde não desempenha nenhuma função conhecida.

Mecanismo de ação. ♣ O mecanismo de ação do lítio com relação ao seu efeito estabilizador do humor ainda é desconhecido. Sabe-se que esse íon substitui o sódio no compartimento intracelular, tornando a bomba de sódio pouco eficaz para efetuar sua troca com potássio. Deste efeito ocorre uma despolarização prolongada, que produz uma diminuição da passagem de impulsos nas sinapses do sistema nervoso central.

Outra ação importante é sobre as monoaminas biogênicas que parecem estar envolvidas com distúrbios afetivos. O lítio inibe a liberação, induzida por despolarização, que é cálcio-dependente, da noradrenalina e da dopamina, e aumenta a reciclagem (*turno ver*) da serotonina e dopamina. ♣

♣ O lítio exerce ainda diversas ações: interfere com outros íons (p. ex., cálcio e magnésio), inibe a atividade de adenilil ciclase e das proteínas-quinases em muitos tecidos, incluindo a PKC, interfere com vários

hormônios como insulina, glucagon, tiroxina e altera as concentrações de GABA e glutamato. O lítio pode ainda inibir os efeitos de bloqueadores dopaminérgicos, impedindo o desenvolvimento de supersensibilidade após a administração crônica desses bloqueadores.

Uma ação seletiva do lítio é a exercida sobre segundos mensageiros intracelulares, que pode acarretar em diminuição dos níveis cerebrais de fosfoinositídeos (p. ex. bloqueia a formação de trifosfato de inositol). Com tratamento crônico, há depleção de fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato (PIP2), fonte de segundo mensageiro, trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). Esses efeitos ocorrem em aproximadamente 10 a 15 dias, tempo consistente com a latência para a melhora clínica. Contudo permanece incerta a consequência fisiológica desta ação do lítio (ver Capítulo 2). O lítio interfere com fatores reguladores nucleares da expressão gênica, tais como os fatores de transcrição AP-1 β , AMI-1 ou PEBP-2 β .♣

Na terapia com lítio, a exemplo do que acontece com os fármacos antidepressivos, a melhora dos sintomas pode ocorrer no intervalo de uma a várias semanas após o início do tratamento.

Farmacocinética. Os sais de lítio são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, apresentando absorção rápida e completa em cerca de oito horas, sendo o pico de concentração plasmática atingido entre duas e três horas. O íon não se liga às proteínas plasmáticas; distribui-se inicialmente no líquido extracelular e depois se acumula em vários tecidos.

O lítio é eliminado quase na sua totalidade pelos rins e segue uma curva bifásica que se caracteriza por uma fase inicial rápida (6 a 12 horas) e outra lenta (10 a 14 dias). A excreção do lítio está ligada ao balanço de sódio no organismo. Assim, em situações de dieta hipossódica, a excreção de lítio encontra-se reduzida, podendo levar a um quadro de intoxicação.

Embora o citrato e o cloreto de lítio sejam eficazes, o carbonato de lítio é o sal mais utilizado, por sua facilidade de manipulação e por ser um produto mais estável e menos irritante ao intestino. Administram-se esses compostos em cápsulas e comprimidos, sendo que a via parenteral nunca é utilizada.

Nível plasmático de lítio. Existe uma boa correlação entre o nível plasmático de lítio e sua eficácia terapêutica e toxicidade. Uma vez que as reações adversas podem aparecer com doses muito próximas às terapêuticas, a constante vigilância dos níveis plasmáticos é útil para garantir que a dose seja efetiva e segura.

O nível terapêutico varia individualmente, mas geralmente está entre 0,5 e 1,5 mEq/L para as fases agudas e entre 1,0 e 1,5 mEq/L na prevenção dos episódios de mania.

Os níveis acima dos terapêuticos não são mais efetivos e podem causar efeitos adversos.

Efeitos adversos. ♣ A poliúria é um dos efeitos adversos mais comuns e acredita-se que seja consequência da inibição da ação do hormônio antidiurético. Esse efeito pode levar a perdas desproporcionais de lítio e à necessidade de administrar altas doses para manter níveis séricos terapêuticos. Ocasionalmente, a poliúria intensa pode conduzir a um distúrbio eletrolítico, levando o paciente a adquirir um diabetes insípido nefrogênico. Nesses casos é indicada a utilização conjunta de diuréticos tiazídicos que aumentam a reabsorção proximal de íons, inclusive do lítio. A poliúria desaparece com a suspensão da terapêutica. ♣

♣ O lítio interfere com a ação do hormônio estimulante da tireoide (TSH), diminui a liberação de T3 e T4, podendo em alguns casos produzir hipotireoidismo e bócio. Essas ações parecem estar associadas ao bloqueio na formação de AMP cíclico. ♣

O lítio tem, também, uma ação sobre o metabolismo de carboidratos, que pode levar a aumento de peso corpóreo durante seu uso crônico.

Efeitos neurológicos são comuns no início do tratamento e incluem fadiga, letargia e tremor das extremidades. Síndromes extrapiramidais ocorrem ocasionalmente durante o tratamento prolongado.

Outros efeitos incluem alterações no EEG, no ECG, aumento dos leucócitos circulantes e eventuais reações alérgicas. O uso do lítio é contra-indicado na gravidez em virtude dos relatos de que esse íon produziria um aumento na incidência de anomalias cardiovasculares no recém-nascido.

Uma vez que o lítio é excretado no leite, as mães em litioterapia devem ser desaconselhadas quanto à amamentação natural.

Intoxicação e tratamento. A intoxicação, em geral, estabelece-se gradualmente e deve ser diagnosticada o mais rápido possível. Pode ocorrer pelo acúmulo de lítio em decorrência de alguma alteração no estado do paciente, com a dieta hipossódica, introdução inadvertida de diuréticos tiazídicos ou ainda flutuação da função renal. Considerando-se o nível plasmático, são estabelecidos três graus de intoxicação. O primeiro (1,5-2 mEq/L) caracteriza-se por sonolência, vômito, debilidade muscular, secura da boca, dor abdominal, letargia, vertigens, disartria e nistagmo. A intoxicação moderada (2-2,5 mEq/L) caracteriza-se por anorexia, náuseas persistentes e vômitos, visão turva, fasciculações musculares, movimentos clônicos, crises convulsivas, psicose, síncope, alterações do EEG, estupor e coma. Acima de 2,5 mEq/L, os sintomas progredem rapidamente, atingindo a fase mais grave caracterizada por convulsões generalizadas e morte.

O tratamento da intoxicação concentra-se na restauração do balanço hidroeletrólítico, em medidas que visem à remoção do íon do organismo e à manutenção das funções vitais.

Pode-se acelerar sua excreção com infusão de solução salina, administração de diuréticos e diálise peritoneal. A hemodiálise é um dos meios mais eficazes para remover o íon do organismo e restabelecer o equilíbrio eletrolítico. É indicada quando a intoxicação é de moderada a grave.

Interações medicamentosas. O lítio é frequentemente utilizado em associação com antipsicóticos e antidepressivos, não existindo para esses casos praticamente nenhuma contra-indicação absoluta.

Não é recomendável a administração simultânea do lítio com anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo indometacina e fenilbutazona, fármacos estimulantes e diuréticos.

Entretanto, a administração de diuréticos é algumas vezes importante, como no caso da ocorrência de diabetes insípido nefrogênico, o que determina um controle mais frequente dos níveis plasmáticos de lítio.

Quantidades exageradas de café, chá ou bebidas e fármacos com muita cafeína devem ser evitadas, uma vez que podem agravar a poliúria e o tremor persistente das mãos.

Usos terapêuticos. O lítio é eficaz para prevenir as extremas flutuações de humor encontradas no transtorno bipolar. Ele também é útil no controle da fase de mania e pode ser empregado para potencializar os efeitos de antidepressivos em pacientes com transtorno unipolar que não respondem bem a antidepressivos.

O tratamento com lítio é contraindicação absoluta na insuficiência renal aguda e relativa na hipertensão arterial, hiponatremia, distúrbios cardíacos e tireoidianos.

ANTIÉPILEPTICOS E ANTIPSICÓTICOS.

♣ A procura de alternativas para o lítio como estabilizador de humor advém das desvantagens do seu uso, isto é, efeitos adversos e toxicidade, bem como da constatação que 20 a 40% dos pacientes bipolares não respondem satisfatoriamente ao lítio.

Nos casos em que o lítio sozinho é insuficiente para manter o paciente eutímico, a associação com antiepilépticos tem-se mostrado eficaz. Mais recentemente os antiepilépticos têm sido cada vez mais empregados como tratamento único do transtorno afetivo bipolar, tanto na fase aguda (episódios de mania ou depressão) como na profilaxia.

Os mais utilizados até o momento são o ácido valproico, a carbamazepina e a lamotrigina. O ácido valproico tem-se mostrado eficaz na mania aguda, sendo aparentemente melhor na profilaxia dos episódios de mania que nos de depressão. A carbamazepina é superior ao placebo e parece comparável ao lítio no tratamento da mania aguda. Sua ação profilática foi comparável ao lítio em alguns estudos, reduzindo os episódios afetivos e prolongando os períodos de eutímia. As doses, os efeitos adversos e a toxicidade são os mesmos observados quando esses fármacos são utilizados como antiepilépticos (ver capítulo 27). Estão em estudo novos antiepilépticos, tais como a gabapentina, a oxcarbamazepina e o topiramato e a zonisamida. ♣

♣ Praticamente todos os antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona e quetiapina) se mostraram eficazes no tratamento da mania aguda. Os antipsicóticos tradicionais não são rotineiramente usados na profilaxia a longo prazo, devido o risco de discinesia tardia.

RESUMO

- Inicialmente, são apresentadas as principais psicoses em especial a esquizofrenia.
- Os grupos de antipsicóticos tradicionais e atípicos são abordados quanto a estrutura química, mecanismo de ação e suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas.
- Os usos terapêuticos de antipsicóticos são focalizados no tratamento das psicoses de etiologia desconhecida como a esquizofrenia e psicoses idiopáticas agudas e outros usos clínicos.
- No tratamento profilático dos episódios de mania do transtorno afetivo bipolar, a farmacologia do lítio é revista, visando a efetividade da prevenção das flutuações do humor.
- Em especial, os antiepilépticos e os antipsicóticos são incluídos como alternativas de tratamento.

BIBLIOGRAFIA

ALVES, C.R.R.; DELUCIA, R.; SILVA, M.T.A. Effects of fencamfamine on latent inhibition. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.**, v.26, p.1089-1093, 2002.

BALDESSARINI, R.J; TARAZI, F. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S., PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11 th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.461-500.

CROW, T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. **Br. J. Psychiatry**, v.137, p.383-386, 1980.

DELUCIA, R.; GENTIL FILHO, V. Padrões de custos e prescrições em psicofarmacoterapia. Análises das variações num período de 5 anos. **Rev. Ass. Med. Bras.**, v.29, p.191-194, 1985.

ERESHEFSKY, L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. **J. Clin. Psychiatry**, v.57, p. 12-25, 1996.

FREEMAN, M.P.; STOLL, A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. **Am. J. Psychiatry**, v.155, p.12-21, 1998.

MOGHADDAM, B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. **Psychopharmacology**, v.174, p.9-44, 2004.

WORREL, J.A.; MARKEN, P.A.; BECKMAN, S.E.; REUHTER, V.L. The atypical antipsychotic agents: a critical review. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v.57, p.238-255, 2000.

Capítulo 27

Antiepilépticos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Epilepsia. A epilepsia é um distúrbio no funcionamento cerebral caracterizado por ocorrência de convulsões periódicas e não previsíveis. Aproximadamente 1% da população mundial é acometida do distúrbio e, sendo que mais de 40 formas distintas de epilepsia já foram identificadas. As convulsões são alterações comportamentais devidas a uma disritmia em determinado grupo de neurônios cerebrais. As convulsões podem ser não epiléticas, sendo eliciadas por agentes químicos ou eletrochoque.

Como critério diagnóstico das epilepsias, o de maior aceitação internacional é aquele proposto pela Liga Internacional Contra a Epilepsia.

♣ No Quadro 27-1 está representada esta classificação em: *convulsões parciais*, aquelas cujos focos iniciam na área cortical, e *generalizadas*, aquelas que envolvem os dois hemisférios cerebrais. ♣

Os fármacos denominados antiepilépticos têm como principal característica farmacológica a inibição das convulsões, sendo que incerta ação profilática desses agentes no desenvolvimento das epilepsias.

Quadro 27-1. Classificação dos quadros epiléticos adaptada da classificação proposta pelo <i>International League Against Epilepsy</i> (1981)
Convulsões bilaterais sem local de início
1. Convulsões generalizadas
a) <i>Ausências (de convulsões)</i> : abrupta perda da consciência associada a olhar fixo e cessação da atividade durante menos de 30 s
b) <i>Convulsões mioclônicas</i> : breve contração muscular de caráter rítmico, a qual pode ser restrita a uma extremidade ou pode ser generalizada
c) <i>Convulsões tônico-clônicas</i> : vigorosa contração inicial de toda musculatura, seguida de espasmo. A perda imediata da consciência é a principal característica
Convulsões com início em local determinado
2. Convulsões parciais
a) <i>Parcial simples</i> : diversas manifestações relativamente simples, sem a perda da consciência, tais como motora, sensorial e autonômica
b) <i>Parcial complexa</i> : prejuízo da consciência durante 30 a 120 s, associado a alucinações complexas, sintomas afetivos e automatismos
c) <i>Convulsões parciais progredindo a convulsões generalizadas tipo tônico-clônicas</i> : convulsões parciais ou complexas envolvendo convulsões tônico-clônicas com perda de consciência. Duração de 1 a 2 minutos
3. Convulsões sem classificação

* Modificado de Sutherland e Eadie (1980).

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as convulsões generalizadas e parciais ? Em que quadro epilético não ocorre convulsão?
2. Quais são os mecanismos de ação de fármacos antiepiléticos?
3. Quais são os antiepiléticos de primeira, segunda escolha e novo fármaco utilizados para o tratamento de epilepsias parciais?
4. Quais são os antiepiléticos de primeira escolha, segunda escolha e novo fármaco para o tratamento de epilepsias generalizadas tônico-clônicas?
5. Quais são as proposições de uma conduta adequada para se abordar um paciente epilético?

Mecanismos gerais das convulsões. A função anormal dos neurônios ou de grupos de neurônios subjacentes na epilepsia é ainda pouco compreendida. Pelas dificuldades de estudos minuciosos dos múltiplos fatores causais (lesões) envolvidos na gênese da epilepsia em pacientes epiléticos foram desenvolvidos vários modelos animais que têm fornecido evidências de diferentes tipos de mecanismos epileptogênicos.

Mais recentemente, foram desenvolvidos modelos adicionais pela administração de pilocarpina ou ácido caínico, resultando em convulsões límbicas e status epilético tônico-clônico com duração de horas.

Mecanismo da ação de fármacos antiepiléticos

♣ Apesar do avanço científico no que se refere ao conhecimento dos mecanismos moleculares da transmissão nervosa, não se elucidou ainda satisfatoriamente como atuam os fármacos antiepiléticos. Contudo, é conhecida várias ações que poderiam de certa forma explicar os possíveis mecanismos de ação desses fármacos. ♣

Papel do GABA. ♣ Atualmente, considera-se que o neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico desempenha um papel fundamental no controle dos eventos epiléticos. Ao se alterarem experimentalmente os níveis desse neurotransmissor, observam-se, pela diminuição do mesmo, manifestações do tipo convulsivas, e, pelo aumento, ação antiepilética em geral. Agentes como os barbitúricos, benzodiazepínicos, atuam aumentando a transmissão do ácido γ -aminobutírico por ação direta nos receptores. O ácido valproico age em parte aumentando os níveis endógenos desse neurotransmissor. Nesse sentido, a vigabatrina age inibindo a enzima GABA transaminase que degrada GABA e a tiagabina reduz a recaptação neuronal de GABA. ♣

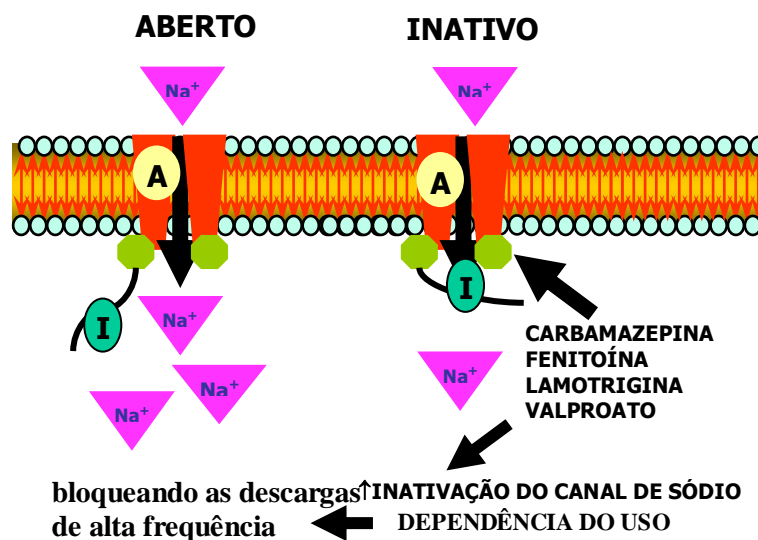


Fig. 27-1. Mecanismo de ação de antiepiléticos em canais de sódio (ver texto).

Inibição das funções dos canais de Na⁺ e Ca²⁺. ♣ A análise eletrofisiológica de neurônios individuais durante convulsões parciais exibe um padrão de disparo neuronal caracterizado por despolarização e disparo de potenciais de ação de alta frequência.

Fármacos antiepilépticos como carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico e fenitoína inibem os potenciais de ação de alta frequência (Fig. 27-1).

A inibição dos disparos de alta frequência é mediada pela redução da capacidade dos canais de Na⁺ em recuperar seu estado de inativação (período refratário). Dessa forma, reduz o número de canais disponíveis para gerar potenciais de ação.

A comparação do EEG e de registros intracelulares (neurônios talâmicos) durante crise generalizada de ausência mostra que a geração de 3 por segundo de “pontas e ondas” é uma forma específica de canais de Ca⁺⁺ controlados pela voltagem, o baixo limiar de corrente (“T”).

O principal mecanismo de ação antiepiléptica de fármacos (etossuximida, trimetadiona e ácido valproico) nas crises de ausência é a inibição da corrente T.

Portanto, o mecanismo comum de ação de antiepilépticos é a inibição dos canais de Na⁺ controlados pela voltagem nas crises parciais e a inibição dos canais de Ca⁺⁺ controlados pela voltagem nas crises de ausência. ♣

ANTIÉPILEPTICOS

HIDANTOINATOS. A fenitoína (difenilidantoína ou 5,5-difenilidantoína) não apresenta ação hipnótica e em doses elevadas induz sintomas de excitabilidade do sistema nervoso central. Ao contrário de outros fármacos como o fenobarbital, a fenitoína não eleva o limiar para convulsões induzidas pelo choque eletroconvulsivo, ou por fármacos convulsivantes como estricnina, picrotoxina ou pentilenotetrazol.

Farmacocinética. As propriedades de baixa solubilidade em água e caráter ácido afetam a velocidade e o teor de absorção da fenitoína, administrada por via oral ou intramuscular. A meia-vida de absorção pode variar de 1 a 2,8 horas. A metabolização é processada principalmente no fígado, pelo sistema enzimático citocromo P450 (isoformas CYP2C9/10 e CYP2C19). A principal forma de cessação de atividade é decorrente dessa metabolização, sendo que menos que 5% de uma dose são eliminados em forma de fármaco inalterado.

Efeitos adversos. Apesar de serem fármacos relativamente seguros e bem tolerados, os hidantoinatos podem induzir uma grande variedade de efeitos adversos. Esses efeitos podem ser locais, decorrentes da ingestão do fármaco, como, p. ex., a irritação gástrica. Podem ainda ocorrer após certo período da administração, como é o caso da reação de hipersensibilidade ao medicamento. Dentre os efeitos adversos que podem ser observados após administração de um hidantoinato, destacam-se disfunção cerebelar (ataxia, nistagmo e vertigem), deficiência no metabolismo do ácido fólico e vitamina B₁₂, distúrbios psiquiátricos (depressão, demência, sintomas esquizóides).

Usos terapêuticos ♣ É um fármaco de primeira escolha em casos de epilepsias parciais (focal) e em casos de epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas. ♣ Frequentemente é utilizado associado a outros fármacos anticonvulsivantes em epilepsia do tipo pequeno mal (ausências), pois os fármacos utilizados nesses casos podem ocasionalmente precipitar quadros do tipo grande mal epilético (tônico-clônicas). Disponíveis no mercado nacional são utilizados como antiepiléticos a mefenitoína e a etotoína.

BARBITÚRICOS E DESOXIBARBITÚRICOS. O fenobarbital (feniletilmalonil ureia) foi introduzido no arsenal terapêutico em 1912 e, juntamente com o desoxibarbitúrico primidona (feniletilmalonil desoxiureia), constituem os dois mais importantes barbitúricos utilizados para o tratamento das epilepsias.

Farmacocinética. A absorção dos barbitúricos após administração oral é completa, apesar de lenta. Parte do fármaco absorvido é eliminada por excreção renal (10 a 25%); grande parte do fármaco é metabolizada no fígado, pelo sistema de enzimas microssômicas. A principal isoforma do citocromo P450 é CYP2C9 e as secundárias são CYP2C19 e 2E1. A primidona é convertida no fígado a dois metabólitos ativos: o fenobarbital e a feniletilmalonamida. O efeito anticonvulsivante da primidona decorre de ação do fármaco e também dos dois metabólitos ativos.

Efeitos adversos. Os barbitúricos podem induzir sedação, ataxia ou distúrbios dermatológicos. Podem também induzir alterações psíquicas, agravando, algumas vezes, as crises do lobo temporal. Em

crianças, podem induzir hiperatividade e irritabilidade. Efeitos cognitivos, se observados em humanos, teriam implicações clínicas relevantes, principalmente em crianças em idade escolar

Usos terapêuticos. Os barbitúricos são fármacos empregados para tratamento de quase todos os tipos de epilepsia. ♣ Tanto as epilepsias generalizadas do tipo tônico-clônicas e mioclônicas como as epilepsias parciais podem ser controladas com o emprego dos barbitúricos. ♣ O fenobarbital é ainda empregado para o controle de convulsões febris da infância. Possui um efeito antiepiléptico marcante, em doses que não induzem excessiva sedação.

CARBAMAZEPINA. A carbamazepina foi introduzida como antiepiléptico na Europa, depois foi aprovada nos EUA.

Farmacocinética. O fármaco é praticamente insolúvel em água, e sua absorção por via oral é lenta. O pico de concentração plasmática se observa após 4 ou 8 horas da administração oral. A via predominante de metabolismo em humanos envolve a conversão ao metabólito ativo 10,11-epóxido, o qual é excretado principalmente na urina na forma de glicuronídeos. A isoforma do citocromo hepático P450, que é responsável pela biotransformação da carbamazepina, é CYP3A. Carbamazepina é também inativada por conjugação e hidroxilação.

Efeitos adversos. A carbamazepina é um fármaco muito bem tolerado. Entretanto, pode eventualmente produzir efeitos adversos, como reações dermatológicas, sonolência e distúrbios gastrintestinais. Pode provocar retenção de água, efeito este raramente tóxico. Dentre os efeitos mais comumente observados, mencionam-se borramento de visão, diplopia, ataxia, atordoamento e sonolência.

Usos terapêuticos. ♣ Pela baixa toxicidade e relativa ausência de efeitos adversos, a carbamazepina é considerada um dos mais importantes fármacos antiepilépticos de primeira escolha, para uso a partir do terceiro ano de vida. É de utilidade no tratamento de epilepsias generalizadas do tipo grande mal epiléptico e também das epilepsias parciais com sintomatologia complexa (psicomotora ou focal de lobo temporal). ♣ Além da ação antiepiléptica, apresenta ação sedativa e também vem sendo usada no tratamento de distúrbios afetivos bipolares. É utilizada na clínica para o alívio da neuralgia do trigêmeo. Pode ser administrada em combinação com a fenitoína ou o fenobarbital.

SUCCINIMIDAS. As succinimidas foram sintetizadas e testadas por volta de 1950 e três compostos mostraram-se efetivos anticonvulsivantes: a etossuximida, a metossuximida e a fensuximida. Posteriormente foram introduzidos na clínica para tratamento de epilepsias do tipo pequeno mal. São fármacos tão efetivos quanto as oxazolodinadionas para tratamento desse tipo de epilepsia, não apresentando, contudo, seus efeitos adversos.

Farmacocinética. A absorção do fármaco no trato gastrintestinal é completa. O pico de concentração plasmática após administração oral ocorre num intervalo de 1 a 7 horas da administração. No homem, cerca de 20% do fármaco ingerido é excretado na urina, em forma inalterada. O restante é metabolizado no fígado, pelo sistema enzimático microssômico, porém, se o sistema citocromo P450 é o responsável ou não, ainda é desconhecido.

Efeitos adversos. Além de poder desencadear convulsões do tipo grande mal, os efeitos adversos mais comumente observados após a administração da etossuximida são os distúrbios gastrintestinais (anorexia, náusea e vômito). Podem ser observados efeitos centrais como euforia, sonolência e dificuldade de concentração. Já foram relatados casos de ansiedade, agitação e agressividade em pacientes submetidos à etossuximida e com antecedentes psiquiátricos. Reações de hipersensibilidade como urticária e discrasias sanguíneas como eosinofilia, leucopenia e anemia aplástica foram atribuídas ao fármaco.

Usos terapêuticos. ♣ São fármacos de primeira escolha para o tratamento de crises de ausência. ♣ Podem ser efetivas em crises mioclônicas ou em epilepsias parciais.

BENZODIAZEPÍNICOS. É inegável, a utilidade dos benzodiazepínicos no tratamento das epilepsias ou no controle do “estado de mal epiléptico”.

Farmacocinética. Os benzodiazepínicos são rapidamente absorvidos após a administração por via oral. Pela via parenteral, a distribuição no organismo se efetua de forma semelhante à observada

com fármacos muito lipossolúveis. A penetração no tecido cerebral é muito rápida. A administração intramuscular não é sugerida para a maioria dos benzodiazepínicos, excetuando os hidrossolúveis, uma vez que a absorção por essa via é muito irregular. O clonazepam é metabolizado por redução do grupo nitro produzindo 7-amino derivados inativos que são eliminados na urina. A meia-vida do clonazepam é de aproximadamente 24 horas.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns do clonazepam são tontura e letargia; eventualmente pode induzir irritabilidade e agressividade especialmente em crianças. Alguns pacientes podem apresentar sedação, fadiga, hipotonia muscular e ataxia. A administração parenteral de diazepam, clonazepam, ou lorazepam, pode induzir depressão respiratória quando outros antiepilépticos foram administrados previamente.

Usos terapêuticos. ❀ O clonazepam constitui, na prática, fármaco de primeira escolha nos casos de epilepsias generalizadas do tipo ausência ou mioclônicas. ❀ Nesses casos, o nitrazepam poderia ser indicado como fármaco de segunda escolha. ❀ O clonazepam pode ainda ser utilizado em epilepsias parciais. O agente de escolha para tratamento do “estado de mal epilético” é o diazepam, administrado por via intravenosa. Para tratamento de crises febris, é também indicado o diazepam, somado a outras medidas como correção de desidratação e medidas antitérmicas.

OXAZOLIDINADIONA. Apesar de outros fármacos terem sido introduzidos para o controle das epilepsias generalizadas tipo ausência com índices terapêuticos mais elevados, a trimetadiona é ainda hoje utilizada nesses quadros de epilepsia. No Brasil se dispõe da trimetadiona como representante das oxazolidinadionas, em outros países comercializa-se também a parametadiona.

Farmacocinética. É metabolizada no fígado a um metabólito ativo, a 5,5-dimetil-2,4-oxazolidinadiona. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 16 horas no homem.

Efeitos adversos. A sedação parece ser o efeito adverso mais frequentemente descrito para as oxazolidinadionas. Mencionam-se, ainda, visão borrada em presença de forte luminosidade, bem como efeitos centrais tipo vertigem, diplopia e manifestações convulsivas do tipo grande mal. Foram descritas alterações comportamentais com a administração desse grupo de fármacos. Distúrbios na crase sanguínea podem também ocorrer.

Usos terapêuticos. ❀ Seu emprego clínico se restringe a casos de epilepsia generalizada tipo pequeno mal. ❀ Não apresentam valor algum no controle de crises tipo grande mal, podendo, em geral, exacerbar o quadro. Podem ser utilizadas em substituição às succinimidas, quando estas se mostram ineficazes. A combinação dos dois grupos de fármacos é algumas vezes indicada. Em pacientes com crises de pequeno mal, torna-se adequado associar a trimetadiona e a difenilidantoina para diminuir o risco de ocorrência de crises do tipo grande mal.

ÁCIDO VALPROICO. O ácido valproico quando administrado em animais de laboratório, eleva os níveis cerebrais de neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico. Assim, sua ação anticonvulsiva parece se correlacionar com a elevação dos níveis desse neurotransmissor. Esse efeito se deve, ao menos em parte, a uma inibição da enzima metabolizadora do GABA, a gaba-transaminase.

Farmacocinética. Estudando-se a farmacocinética do ácido valproico, observou-se, em voluntários, após a administração de 400 mg por via oral, uma completa e rápida absorção, sendo que a alimentação pode ocasionar retardamento dessa absorção. O pico de nível plasmático é atingido entre meia e duas horas após a administração oral. A meia-vida de eliminação varia de aproximadamente 8 a 15 horas. Algumas evidências apontam para o fato de que o ácido valproico pode inibir a atividade de enzimas do sistema microssômico hepático (CYP2C9, CYP2C19). Assim, a associação desse fármaco com outros que sejam metabolizados no fígado deve ser feita com critério, considerando as possíveis interações. A principal via de inativação do fármaco é a via de conjugação com o ácido glicurônico. A eliminação do fármaco inalterado por via renal é insignificante.

Efeitos adversos. Distúrbios gastrintestinais são os mais comuns efeitos adversos ocasionados pelo ácido valproico. Segundo alguns autores, esses distúrbios são passageiros. O ácido valproico inibe as enzimas do sistema microssômico hepático (CYP2C9, UGT) podendo, portanto, elevar o nível plasmático de fármacos que são metabolizados no fígado. A administração crônica desse fármaco pode produzir discreta queda de cabelos em alguns pacientes. Caso raro de hepatopatia aguda letal após a administração desse fármaco tem sido descrito.

Usos terapêuticos. Na prática clínica, o ácido valproico tem mostrado ser efetivo nas convulsões generalizadas de todos os tipos. ♣ A melhor resposta terapêutica, entretanto, parece ser nas crises mioclônicas e nas crises de ausência. ♣ Sua eficácia nas crises parciais é menos evidente e sua utilização nesses casos é feita associando-se outros antiepiléticos.

GABAPENTINA. A gabapentina é fármaco antiepilético que apresenta como estrutura química a molécula de GABA ligada por força covalente ao anel hexano como a finalidade de aumentar a lipossolubilidade e facilitar a passagem pela barreira hematoencefálica. Seu mecanismo anticonvulsivante é desconhecido. Não afeta os canais de Ca^{2++} e nem atividade de GABA. Após absorção oral, o fármaco não é metabolizado, sendo excretado inalterado na urina. Sua meia-vida é de 5 a 9 horas. Os efeitos adversos da gabapentina mais comuns são sonolência, ataxia e fadiga. ♣ É indicada no tratamento de convulsões parciais. ♣ Estudo clínico duplo-cego com gabapentina mostrou similar eficácia à carbamazepina. A gabapentina está também sendo usada no tratamento da enxaqueca, dor crônica e transtorno afetivo bipolar.

LAMOTRIGNINA. A lamotrigina é um agente antifólico, cujos estudos de estrutura-atividade indicam que suas propriedades antiepiléticas não estão relacionadas as suas propriedades antifólicas. A lamotrigina bloqueia disparos repetitivos em neurônios da medula espinhal e atrasa a recuperação da inativação de canais de Na^+ . Esse mecanismo é semelhante ao da fenitoína e carbamazepina. Entretanto, o mecanismo do amplo espectro de ações antiepiléticas da lamotrigina é ainda incompleto.

É absorvida completamente por via oral e é biotransformada por conjugação com ácido glucurônico. Sua meia-vida é de 24 a 35 horas. Os efeitos adversos mais comuns são: tontura, ataxia, náuseas e vômitos. ♣ A lamotrigina é usada na monoterapia de convulsões parciais e secundariamente em convulsões generalizadas tônico-clônicas. ♣

LEVETIRACETAM. O levetiracetam é um derivado pirrolidínico que apresenta estrutura análoga ao piracetam. O mecanismo de ação anticonvulsivante do levetiracetam é desconhecido. Não afeta os canais de Na^{++} e nem atividade de GABA, mas foi identificado sítio-alvo de ligação no SNC. Após rápida absorção oral, o fármaco não se liga proteínas plasmáticas. O levetiracetam é metabolizado por hidrólise, sendo excretado inalterado (65%) na urina. Os efeitos adversos mais comuns são: sonolência, astenia e tontura. Estudos clínicos duplo-cegos mostram que o levetiracetam é superior a placebo quando associado com outros antiepiléticos nas convulsões parciais refratárias. Não há comprovação suficiente na monoterapia de convulsões generalizadas tônico-clônicas.

TIABAGINA. A tiabagina é antiepilético derivado do ácido nipecótico que inibe o transporte de GABA (GAT-1) e reduz a sua recaptação em neurônios e glia. Após rápida absorção oral, o fármaco liga-se as proteínas plasmáticas e, metabolizada pelo sistema de P450, predominantemente pela isoenzima CYP3A. Sua meia-vida é curta de 2 a 3 horas quando coadministrada com indutores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital). A eliminação da tiabagina ocorre nas fezes e urina. Os principais efeitos adversos são relacionados à dose e incluem sonolência, tremor e tontura. É indicada no tratamento adjuvante de convulsões parciais refratárias. Na monoterapia em convulsões parciais refratárias e generalizadas tônico-clônicas, a eficácia da tiabagina não está suficientemente comprovada.

TOPIRAMATO. O topiramato é um sulfamato monossacarídeo. Foi introduzido na terapêutica em 1996 no tratamento de convulsões parciais em adultos. Seu mecanismo de ação é semelhante à fenitoína, podendo atuar em estado inativado do canal de Na^+ . Além disso, o topiramato aumenta atividade pos-sináptica do receptor GABA e também limita ativação de subtipos de receptor AMPA-cainato do glutamato. Estudos em modelos animais indicam para o topiramato amplo espectro de ações antiepiléticas na clínica.

É rapidamente absorvido após a administração por via oral e excretado em grande parte inalterado na urina. Apenas 5% da dose oral sofrem metabolização por hidroxilação, hidrólise e conjugação com ácido glucurônico.

O topiramato é bem tolerado. Seus efeitos adversos mais comuns são sonolência, fadiga e perda de peso. ♣ Estudos clínicos duplo-cegos mostraram que o topiramato é eficaz no tratamento de convulsões parciais refratárias com ou sem convulsões secundárias generalizadas tônico-clônicas. ♣ Além disso, o topiramato se mostrou eficaz contra convulsões tônica-clônica e mioclônica em adultos e crianças. O reforço positivo para o consumo de bebidas alcoólicas parece ser reduzido pelo topiramato, evidenciado assim potencial de uso no tratamento do alcoolismo.

ZONISAMIDA. A zonisamida é um derivado sulfonamídico que inibe corrente Ca^{2+} tipo T e provavelmente prolonga o estado de inativação do canal de Na^{+} de modo similar à carbamazepina e fenitoína. A zonisamida é completamente absorvida após administração oral, e une-se em cerca de 40% em proteínas plasmáticas e a meia-vida é de 63 horas. Aproximadamente 85% da dose oral são excretadas inalteradas na urina. O metabólito principal é um fenol resultante da conjugação com ácido glicurônico, sendo produto de metabolismo da CYP3A4. Vários indutores enzimáticos tais como, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina diminuem a concentração plasmática da zonisamida, enquanto a lamotrigina aumenta. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência, ataxia, anorexia, fadiga e nervosismo. Estudos clínicos duplo-cego mostram que a zonisamida é superior a placebo quando associado com outros antiepiléticos nas convulsões parciais refratárias. Entretanto, são insuficientes as evidências de eficácia na monoterapia de convulsões generalizadas tônico-clônicas.

OUTROS FÁRMACOS.

Historicamente, os **canabinoides** presentes na planta *Cannabis sativa* foram utilizados por chineses, hindus e egípcios para o tratamento das epilepsias. Atualmente, sabe-se por evidências experimentais que a cânabis tem ação antiepiléptica considerável e a preparação de **canabidiol** é empregada na redução de crises convulsivas resistentes aos fármacos tradicionais.

O **vigabatrina** (vinil GABA) foi o primeiro novo fármaco antiepilético (Reynolds, 1990). Atua através de inibição da gaba-transaminase, enzima responsável pela metabolização do GABA. Seus principais efeitos adversos são sedação, vertigens e alterações comportamentais. A vigabatrina é eficaz em pacientes resistentes à medicação convencional e se encontra em alguns países sob farmacovigilância pelo surgimento de efeitos adversos durante a fase de comercialização.

A **locosamida** é um aminoácido aprovado como coadjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais. Atua por inativação dos canais de Na^{+} regulados por voltagem. É administrada por via oral ou preparação parenteral para uso em curto prazo.

A **rufinamida** é fármaco de estrutura triazólica usado no tratamento de convulsões associadas à Síndrome de Lennox–Gastaut. Atualmente, não é discutível, o mecanismo anticonvulsivante do fármaco por meio da inativação lenta de canais de Na^{+} regulados por voltagem.

O **felbamato** análogo do meprobamato (ansiolítico em desuso) foi introduzido na terapêutica em 1993 no tratamento de convulsões parciais. A associação entre felbamato e anemia aplástica foi determinante para sua retirada do mercado farmacêutico.

A **acetazolamida**, inibidor da anidrase carbônica foi discutida no Capítulo 40. Apesar de ser eficaz contra as convulsões (ausências), seu uso é limitado pelo rápido desenvolvimento de tolerância.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE USO TERAPÊUTICO DE ANTIEPILEPTICOS

Quadro 27-2. Antiepiléticos e quadros epiléticos nos quais são utilizados*			
Tipo de epilepsia	1ª escolha	2ª escolha	Novos fármacos
Convulsões generalizadas			
1. Ausências	Etossuximida Clonazepam Valproato	Trimetadiona	Lamotrigina
2. Mioclônica	ACTH Corticoides	Valproato	Lamotrigina Topiramato
a) espasmos infantis			
b) Adolescência	Valproato Clonazepam Barbitúricos	Carbamazepina	Lamotrigina Topiramato
3. Tônico-clônicas	Barbitúricos Valproato	Carbamazepina Hidantoinatos Clonazepam	Lamotrigina Topiramato
Convulsões parciais	Hidantoinatos Carbamazepina Barbitúricos	Clonazepam Valproato	

♣ O tratamento eficiente dos quadros epiléticos não é somente uma questão de administração de qualquer medicamento antiepilético (Quadro 27-2). Depende, antes de tudo, de um perfeito diagnóstico do quadro com o qual nos defrontamos. ♣

♣ A orientação terapêutica vai, em última instância, depender do tipo do quadro que o paciente apresenta. Alguns medicamentos podem atuar eficientemente em casos de epilepsias parciais, outros em epilepsias generalizadas e outros, ainda, podem atuar na maioria dos casos. Uma conduta adequada para se abordar um paciente deveria considerar as seguintes proposições:

1. Diagnóstico correto;
2. Avaliação das possíveis implicações gerais e sociais do quadro em questão;
3. Escolha adequada do tratamento medicamentoso;
4. Avaliação das implicações dos eventuais efeitos adversos bem como da possibilidade de tratamento desses efeitos. ♣

Pela utilização de fármacos adequados para cada caso específico, pode-se atingir um controle efetivo do quadro epilético em cerca de 70 a 80% dos pacientes. Entretanto, deve-se considerar a particularidade de cada indivíduo ao se estabelecer a terapia, uma vez que praticamente todos os fármacos antiepiléticos produzem efeitos adversos, que dependem na maioria das vezes da sensibilidade individual.

RESUMO

- A epilepsia é um distúrbio no funcionamento cerebral que atinge aproximadamente 1% da população mundial.
- É dado destaque aos mecanismos de ação de fármacos antiepiléticos.
- O grande número de antiepiléticos tradicionais e os novos fármacos são focalizados em suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas e nas escolhas terapêuticas.
- Em relação ao uso terapêutico de antiepiléticos são considerados o diagnóstico, a escolha adequada do fármaco e as particularidades de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, G.D. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic targeted therapy of antiepileptic drugs. **Ther. Drug Monit.**, v.30, p.173-180, 2008.
- CHONG, D.J.; BAZIL C.W. Update on anticonvulsant drugs. **Curr. Neurol. Neurosci. Rep.**, v.10, p.308-318, 2010.
- CRAMER, J.A.; MINTZER, S.; WHELESS, J.; MATTSON, R.H. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. **Expert Rev. Neurother.**, v.10, p.885-891, 2010.
- DUCAN, J.S.; SANDER, J.W.; SISODIYA, S.M.; WALKER, M.C. Adult epilepsy. **Lancet**, v.367, p.1087-1100, 2006.
- LEITE, J.R. Antiepiléticos. In: BIELLA, L. B. S.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; DELUCIA, R.; OGA, S. **Farmacologia integrada**. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1991, p.119-126.
- LONGO, B.M.; MELLO, L.E. Blockade of pilocarpine- or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. **Neurosci. Lett.**, v.2, p.163-166, 1997.
- MACDONALD, R.L.; GREENFIELD, L.J. Jr. Mechanism of action of new antiepileptic drugs. **Curr. Opin. Neurol.**, v.10, p.121-128, 1997.
- TEBB, Z.; TOBIAS, J.D. New anticonvulsants-new adverse effects. **South. J.**, v.9, p.375-379, 2006.

Capítulo 28

Fármacos Usados no Tratamento de Doenças Neurodegenerativas

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Carolina M. Munhoz,

Professora Doutora do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Elisa M. Kawamoto

Professora Doutora do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Cristoforo Scavone

Professor Titular do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são relativamente comuns em população de idade avançada e representam um problema médico e social. Por exemplo, a doença de Parkinson é observada em cerca de 1% em indivíduos acima de 65 anos, enquanto que a doença de Alzheimer em 10% dessa população. Neste capítulo, será abordada a terapia farmacológica das doenças neurodegenerativas e suas limitações, que resultam em tratamentos sintomáticos com numerosos agentes disponíveis.

♣ *As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda neuronal de forma progressiva e irreversível. Entre as doenças neurodegenerativas mais comuns estão: a) doença de Alzheimer (DA), na qual a perda de neurônios hipocámpais e corticais leva à perda de memória e das habilidades cognitivas; b) doença de Parkinson (DP) e doença de Huntington (DH), onde a perda de neurônio de estruturas dos gânglios da base leva ao descontrole dos movimentos; e c) esclerose lateral amiotrófica (ELA), onde a fraqueza muscular resulta da degeneração espinhal, bulbar e de neurônios corticais motores.* ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as características das doenças neurodegenerativas mais comuns e suas interações com os processos de injúria neuronal ?
2. Quais as vantagens do uso associado de L-DOPA e inibidores da L-descarboxilase no tratamento da doença de Parkinson? Porque podem ocorrer variações de quadro clínico na levodopaterapia ?

3. Quais são os fármacos mais efetivos no tratamento da doença de Alzheimer ?
4. Quais os fármacos utilizados no tratamento sintomático da doença de Huntington ?
5. Quais são os mecanismos de ação de fármacos usados para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica e da espasticidade ?

Processos de injúria neuronal

Os vários padrões de degeneração neuronal têm levado à proposição de que os processos de injúria neuronal podem ser vistos como interações de influências genéticas e ambientais com as características fisiológicas intrínsecas de uma população afetada de neurônios.

Nesses fatores intrínsecos podem ser incluídos a excitotoxicidade, o estresse oxidativo e a produção tóxica de radicais livres.

Excitotoxicidade. ♣ *Vários aspectos do metabolismo neural estão relacionados aos eventos que conduzem à morte celular, incluindo a apoptose e a necrose*

Um dos aspectos mais bem estabelecidos é o aumento de cálcio intraneuronal, que pode contribuir de uma forma significativa para o processo de excitotoxicidade.

A falha da atividade da Na^+ , K^+ -ATPase conduz à despolarização celular e eventualmente pode disparar potenciais de ação. A liberação de neurotransmissores excitatórios, tais como o glutamato, despolariza os neurônios vizinhos, aumentando a injúria celular.

O dano neuronal durante os processos isquêmicos pode também estar associado a uma falha no mecanismo de transporte do glutamato. Em consequência, os níveis elevados de glutamato concentram-se na sinapse, agravando o processo de excitotoxicidade. ♣

Estresse oxidativo. *O termo estresse oxidativo geralmente se refere a um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), geradas em processos fisiológicos (respiração mitocondrial, metabolismo) ou patológicos. Vários mecanismos limitam o estresse oxidativo, tais como enzimas como a superóxido dismutase, catalase e peroxidase e compostos redutores como a glutathione, vitamina C ou E. Uma vez geradas, essas espécies reativas são capazes de interagir com lipídeos, causando o processo conhecido como peroxidação lipídica, proteínas e DNA, causando sérios danos funcionais, podendo culminar com processos de morte celular por necrose ou apoptose.*

Evidências recentes apontam para uma participação das ROS e RNS no desencadeamento de doenças neurodegenerativas. ♣ *Por exemplo, na esclerose lateral amiotrófica foi associada a deficiência da enzima superóxido dismutase (SOD) que prejudica o metabolismo dos ânions superóxidos.* ♣

Fatores ambientais. ♣ *Muitos fatores ambientais, tais como agentes infecciosos e toxinas ambientais, foram propostos como tendo um papel na etiologia das doenças neurodegenerativas.* ♣

O papel da infecção (encefalite letárgica) é bem documentado em numerosos casos de DP, enquanto que, na DA, DH e ELA, não há provas convincentes da contribuição da infecção. A partir de relatos de jovens dependentes de heroína, foi possível relacionar a substância 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) como contaminante em uma preparação que pretendia ser um análogo da meperidina. A MPTP causa lesão total da substância negra, com destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos negroestriatais, produzindo um estado semelhante à DP.

Genéticos. ♣ *Há muito tempo, admite-se que a predisposição genética desempenha papel muito importante na etiologia dos distúrbios neurodegenerativos. Neste sentido, alguns mecanismos moleculares responsáveis foram elucidados, como por exemplo, a HD é transmitida por herança autossômica dominante.*

Apesar de muitos casos serem esporádicos nas DA, DP e ELA, a elevada incidência de casos nas famílias são prováveis pistas na patogênese de cada uma dessas doenças. ♣

Na DA, as mutações nos genes que codificam a proteína precursora amiloide (APP) e as proteínas conhecidas como presenilinas podem ser responsáveis por formas herdadas da doença.

As mutações do gene que codifica a enzima superóxido-dismutase (SOD) em alguns de casos de ELA.

Finalmente, na DP foram identificados diferentes tipos de proteínas que podem acarretar geneticamente formas da doença.

DOENÇA DE PARKINSON

Aspectos clínicos. *A doença de Parkinson (DP) é uma síndrome clínica, caracterizada por: 1) rigidez muscular: com acentuação constante e uniforme à movimentação passiva, mesmo que o paciente tente relaxar a musculatura (rigidez muscular); 2) tremor de repouso característico (tremor parkinsoniano): corresponde a um tipo de movimento regular, rítmico e contínuo, que pode afetar os membros superiores; 3) bradicinesia ou hipocinesia: é a diminuição global dos movimentos. Estes se tornam lentos, e há dificuldades de se passar de um padrão motor para outro. Acinesia corresponde ao grau extremo de alteração e 4) alterações de postura.*

Aspectos fisiopatológicos. *A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa relacionada à idade com um início próximo de 60 anos. Em termos patológicos, a doença é caracterizada por uma degeneração preferencial dos neurônios mielinizados da substância negra pars compacta (SNpc) ligados com um agregado de proteínas intracelulares conhecidas como corpo de Lewy.*

As alterações na SNpc são mais pronunciadas na região ventrolateral. Alterações neurodegenerativas podem também ser encontradas no locus coeruleus, no núcleo basalis de Meynert, núcleo pedunculopontino (PPN),

córtex cerebral e medula espinhal.

Em termos bioquímicos, o marcador mais importante dessa doença é a redução da dopamina estriatal, sendo que as alterações mais pronunciadas ocorrem no putâmen pósterolateral, que é a região que recebe inervação da porção ventrolateral da SNpc.

Outros sistemas também são afetados, como, p. ex., o serotoninérgico, noradrenérgico e o colinérgico. Os fatores clínicos aparecem quando existe de 40-60% de redução dos neurônios estriatais, o que está associado a uma redução acentuada (80%) da concentração da dopamina.

Aspectos etiológicos. As principais causas de parkinsonismo: a) primárias como entidade única – DP; associada a outras patologias neurológicas – doenças de Huntington, Wilson, Alzheimer, degeneração olivopontocerebelar, síndrome de Shy-Drager, paralisia supranuclear progressiva, degeneração negroestriatal; b) secundárias a processos infecciosos; virais (parkinsonismo pós-encefálico; complexo parkinsonismo-demência); c) outros, p. ex. sífilis meningovascular; lesão aterosclerótica ou anoxia cerebral; efeito de certos fármacos (fenotiazínicos, reserpina, alfa-metil-dopa); intoxicações (mangânês, monóxido de carbono, sulfeto de carbono), traumatismos continuados do crânio (na demência dos pugilistas), ou paralisia agitante.

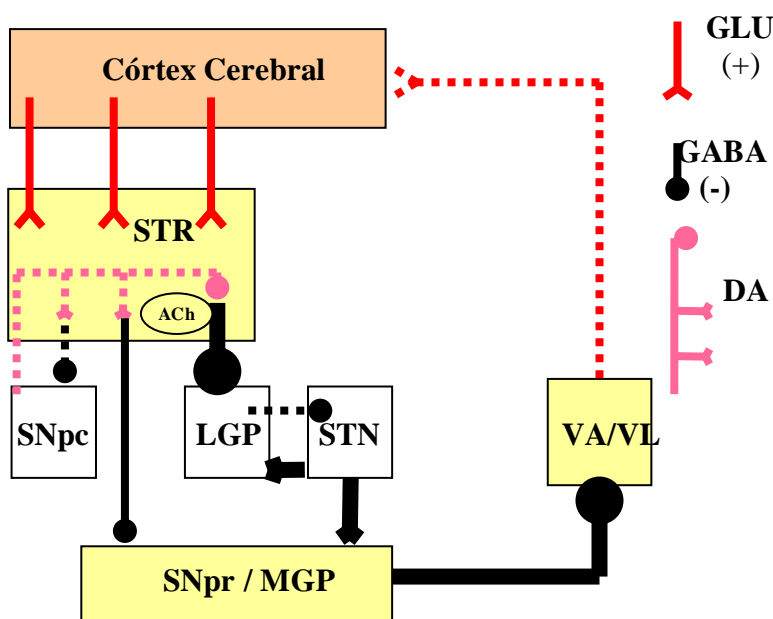


Fig. 28-1. Representação esquemática das alterações neurodegenerativas na doença de Parkinson (ver texto).

Fármacos utilizados na terapêutica do parkinsonismo

Um dos tratamentos mais importantes é a reposição de dopamina, através da administração do precursor L-DOPA. Os demais tratamentos envolvem o uso de anticolinérgicos (triexifenidila), inibidores da monoaminoxidase tipo B (selegilina) e COMT (tolcapona), agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, lisurida, pergolida) e a amantadina.

Levodopa. A levodopa (L-DOPA, 3,4 dihidroxifenilalanina) é um derivado de aminoácido, a tirosina, que se transforma por ação da L-DOPA-descarboxilase em dopamina. Esse fenômeno é evidenciado pelo aumento na concentração de dopamina e de seus metabólitos no sistema negroestriatal e no líquido.

Após administração por via oral, ocorre absorção rapidamente. As concentrações máximas do fármaco no sangue se alcançam entre 0,5 a 2 horas, após administração, e em três horas no líquido cefalorraquidiano. Distribui-se amplamente por todo organismo. Após metabolização pela COMT e MAO, cerca de 20% da quantidade de levodopa administrada é eliminada pela urina na forma de ácido homovanílico (HVA) e 10% como metoxitirosina e parte é ainda excretada em forma de dopamina e 3-O-metil-dopa.

Seus efeitos adversos podem ser agrupados em: a) sistema nervoso central – confusão mental, agitação, dificuldade de raciocínio e memória; b) aparelho cardiocirculatório – hipotensão ortostática e arritmias cardíacas; c) outros efeitos – crises de rinorreia, sialorreia, sudorese, alterações na gustação e no olfato.

Constituem contra-indicações para seu uso a existência de úlcera gastroduodenal, cardiopatias descompensadas e quadros semelhantes.

As indicações para uso de levodopa são a DP e os quadros de parkinsonismos, com exceção da síndrome parkinsoniana de origem medicamentosa (parkinsonismo farmacológico).

Inibidores da L-descarboxilase e levodopa. ♣ A administração conjunta de levodopa e de um inibidor periférico da descarboxilase tem as seguintes vantagens: a) há aumento da absorção intestinal da levodopa; b) diminuição da dose necessária de levodopa; c) diminuição dos efeitos colaterais periféricos da levodopa; d) aumento da seletividade da levodopa no SNC.

Os inibidores de descarboxilase mais utilizados são a carbidopa e a benzerazida. A proporção carbidopa/levodopa é de 1:4, sendo que as doses diárias totais variam entre 200-1.200 mg. ♣

Variações do quadro clínico em pacientes submetidos à levodopaterapia. ♣ A resposta terapêutica de pacientes parkinsonianos submetidos à levodopaterapia diminui acentuadamente após vários anos de tratamento, podendo haver agravamento do quadro clínico. Uma das formas de agravamento do quadro clínico após tempo prolongado de levodopaterapia traduz-se por variações desse quadro no correr do dia. Essas variações clínicas são de vários tipos: uma delas se manifesta pelo fenômeno de **on-off**, que consiste em uma ação intensa da levodopa, com melhora da sintomatologia parkinsoniana, seguida de rápida instalação de distonia, e, logo após o término do efeito do fármaco, há uma nova instalação do quadro parkinsoniano muito acentuada.

Existem relatos de complicações motoras e de movimentos involuntários ou discinesias. Complicações neuropsiquiátricas ocorrem também em cerca de 40% dos pacientes e podem incluir confusão noturna, sonhos vívidos, alucinações e delírio. Uma grande proporção desses pacientes desenvolve também demência. Além de todos esses problemas, a progressão da doença está associada ao desenvolvimento de novos fatores que não são controlados pela L-DOPA e que refletem degeneração de outros sistemas de neurotransmissão. ♣

Agonistas de receptores dopaminérgicos. Os agonistas de receptores dopaminérgicos são uma alternativa à levodopa que oferecem várias vantagens ao tratamento da DP. Os agonistas de receptores dopaminérgicos tradicionais são a bromocriptina e a pergolida enquanto que a ropinirola e pramipexola são consideradas agonistas seletivos.

Bromocriptina. Atua seletivamente nos receptores dopaminérgicos D_2 e também age como antagonista parcial de D_1 . A bromocriptina inibe a secreção de prolactina da hipófise, através de interação com receptores dopaminérgicos do hipotálamo.

No parkinsonismo, seu efeito deve-se à ação dopaminomimética. Como todos os derivados do ergot atuam também em outros sistemas monoaminérgicos centrais; é antagonista fraco de serotonina e é desprovida de ação α -adrenérgica.

Após administração oral, é absorvida rápida e totalmente ao nível de intestino grosso. Os efeitos adversos descritos são a aparição de discinesias, náuseas e vômitos, hipertensão, alucinações e confusão mental. As doses diárias totais de bromocriptina usadas no tratamento da DP variam entre 3,75-40 mg.

Pergolida. O mesilato de pergolida é um alcaloide semissintético derivado do ergot. É um agonista de receptores dopaminérgicos D_1 e D_2 . A pergolida tem evidenciado ação mais potente e prolongada que os outros alcaloides derivados do ergot, em modelos animais de parkinsonismo. A dose diária total máxima utilizada é de 5 mg/dia. Mostrou-se efetiva em parkinsonianos que não respondiam satisfatoriamente à levodopa.

Ropinirola e pramipexola. A ropinirola e pramipexola são agonistas seletivos que atuam em receptores dopaminérgicos D_2 e têm pouca ou nenhuma atividade em D_1 . Os fármacos são bem absorvidos oralmente e têm ações terapêuticas similares aos derivados do ergot. Os efeitos adversos gastrintestinais são menos intensos do que os de derivados do ergot, porém eles causam náuseas e fadiga. Um efeito adverso curioso é o ataque de sono durante o período de atividade dos pacientes. A ropinirola e pramipexola representam um avanço no uso de agonistas dopaminérgicos no tratamento da DP. Os agonistas seletivos são bem tolerados quando usados no início do tratamento da DP. Suas prováveis vantagens sobre a levodopa são: a) menor incidência de efeitos on-off e discinesias por sua ação prolongada; e b) menor contribuição para o estresse oxidativo acelerar as perdas de neurônios dopaminérgicos. As doses totais diárias de ropinirola e pramipexola são de 1,5-24 mg e 1,5-4,5 mg, respectivamente.

Inibidores da COMT. A **tolcapona** e a **ectopona** são inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) usados para redução dos sintomas clínicos de pacientes tratados com carbidopa/levodopa. Apesar de efeitos clínicos e mecanismos de ações similares, os fármacos têm propriedades farmacocinéticas e efeitos adversos distintos. A tolcapona tem ação mais prolongada e parece agir sobre a COMT central e periférica. A ectopona é de ação curta, sendo esta devida à inibição da COMT periférica. Os efeitos adversos desses agentes são náuseas, hipotensão ortostática, sonhos vívidos, confusão e alucinações. Um importante efeito adverso da tolcapona é a hepatotoxicidade, que exige monitorização dos pacientes. O uso de entacopona não está associado à hepatotoxicidade e não necessita de cuidados especiais. As doses totais diárias de tolcapona são de 1,5-24 mg e de entacopona são de 600-2.000 mg.

Selegilina (deprenil). A enzima monoaminoxidase participa na etapa final de degradação da dopamina e existe sob duas formas: A e B, cada uma com particularidades próprias em relação ao substrato (ver Capítulo 25). A isoenzima MAO_B é a forma predominante no estriado, e é responsável pela oxidação da dopamina. A selegilina (10 mg/dia) é um inibidor seletivo da MAO_B, acarretando inibição irreversível da enzima.

Seus efeitos adversos incluem agitação psicomotora, insônia, hipotensão ortostática e aparecimento de hipercinesias. Os metabólitos da selegilina incluem anfetamina e metanfetamina, os quais podem causar ansiedade e insônia. Seu uso é o recomendado nos estados pouco acentuados de on-off. Administrada em combinação com a levodopa, nas doses de 5-10 mg diárias, prolonga o efeito terapêutico.

Amantadina. A amantadina pode atuar na liberação ou recaptação de dopamina ou por ação anticolinérgica. Pode determinar o aparecimento de estado confusional, particularmente nos pacientes que, associadamente, são medicados com anticolinérgicos. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, letargia e distúrbios no sono e ocasionalmente ocorrem náuseas e vômitos. A amantadina tem efeitos modestos na DP. As doses

diárias totais por via oral são de 100-200 mg.

Anticolinérgicos. O uso de fármacos anticolinérgicos está relacionado à presença dos interneurônios colinérgicos negroestriatais. A acetilcolina possui ações opostas (excitatória) à da dopamina (inibitória) junto a essa área cerebral e, portanto, na DP existiria uma hiperatividade colinérgica em decorrência da diminuição da atividade dopaminérgica. O desequilíbrio entre a ação da dopamina e a da acetilcolina produz a sintomatologia do parkinsonismo. Portanto, os anticolinérgicos podem ser utilizados para equilibrar o sistema colinérgico.

Anticolinérgicos de síntese. O anticolinérgico mais usado é a **trixafenidila**, cuja ação no parkinsonismo é obtida com doses muito variáveis, dependendo do indivíduo. Geralmente estas doses diárias totais vão de 2-15 mg, devendo ser administrado em doses crescentes e em forma fracionada em 3 a 4 tomadas por dia. Outros anticolinérgicos usados no tratamento da DP são a **benztropina** e a **difenidramina**. Os efeitos adversos que compartilham com os demais anticolinérgicos são principalmente na esfera psíquica, com quadros de agitação psicomotora, confusão mental e demência; os outros são periféricos (náuseas e vômitos, secura das mucosas, sensação de obstrução nasal, retenção urinária, constipação e glaucoma).

Alcaloides derivados da beladona (atropina e escopolamina). Possuem um significado histórico, pois foram os primeiros fármacos utilizados no parkinsonismo para inibir a atividade parassimpática exacerbada, tendo-se verificado também sua ação sobre a rigidez muscular e na hipocinesia.

Novos fármacos. Os esforços atuais para descoberta de novos fármacos estão direcionados no sentido de entender a etiologia do processo neurodegenerativo que ocorre na DP e no desenvolvimento de terapias neuroprotetoras que previnam o desenvolvimento desse processo. Dentro desse aspecto, assume relevância o estudo das ações de vários estímulos (p. ex., glutamato, interleucina, neurotrofinas) na ativação do fator de transcrição NF- κ B no SNC. Uma segunda área de interesse tem sido o desenvolvimento de terapias que possam reverter disfunções em pacientes com estágios avançados da doença e que não podem ser controlados satisfatoriamente pela terapia médica vigente. Essas terapias envolvem estimulação de áreas cerebrais profundas e transplante.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Aspectos clínicos. A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais comum em idosos nos países ocidentais, responsável por mais da metade dos casos de demência em indivíduos com idade superior a 65 anos. Do ponto de vista clínico, a DA se caracteriza pela deficiência das capacidades cognitivas, sendo o primeiro sintoma o déficit progressivo de memória, principalmente a recente, enquanto as lembranças antigas são preservadas relativamente bem no decorrer da doença. À medida que a doença evolui, outras capacidades cognitivas deterioram, como, p. ex., a capacidade de fazer cálculos, linguagem, habilidades visoespaciais, capacidade de usar objetos comuns e ferramentas. A lucidez ou o grau de vigília do paciente a fraqueza muscular não são afetadas até a doença estar muito avançada, embora as contraturas musculares e os transtornos comportamentais sejam uma característica quase universal nos estágios avançados da doença. A morte costuma ocorrer de 6 a 12 anos após o início da doença, normalmente por uma complicação da imobilidade ou por embolia pulmonar e pneumonia. O diagnóstico definitivo da DA é realizado a partir de exames clínicos e neuropatológicos, após a morte do paciente, restando assim o diagnóstico clínico de “provável” DA. A precisão deste diagnóstico é normalmente maior que 80%, sendo a principal fonte de erro a demência vascular que frequentemente ocorre nos idosos, e em pacientes com DA.

Aspectos fisiopatológicos. A DA se caracteriza pela perda de neurônios corticais e subcorticais e por uma atrofia acentuada do córtex cerebral. As principais características histopatológicas da DA são a presença de placas neuríticas, constituídas principalmente de proteína β -amiloide na sua forma fibrilar que se agrega, formando verdadeiras placas extracelulares, acompanhadas de processos neuronais degenerativos; outra característica histopatológica é a formação de emaranhados neurofibrilares compostos de pares de filamentos helicoidais da proteína tau anormalmente fosforilada. Embora se possa encontrar pequeno número de placa neurítica e emaranhado neurofibrilar em indivíduos sadios, eles são muito mais abundantes na DA. As placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares se concentram mais no hipocampo e em regiões associadas do córtex; isso corresponde aos aspectos clínicos de acentuada deficiência da memória.

Neuroquímica. A análise do conteúdo neurotransmissor demonstrou deficiência colinérgica na DA. As perdas neuronais são particularmente expressivas nas vias colinérgicas, principalmente na parte basal do prosencéfalo (núcleo basal de Meynert), que confere inervação colinérgica a todo o córtex cerebral, havendo relativa preservação dos neurônios colinérgicos pós-sinápticos. A deficiência seletiva da acetilcolina na DA bem como a observação de que antagonistas colinérgicos centrais, como a atropina, ocasionam confusão mental que lembra a demência da DA deram origem à “hipótese colinérgica”, que propõe que a deficiência desse neurotransmissor é, em parte, responsável pelos sintomas clínicos da DA. Isso é muito mais complexo do que se imagina, pois envolve outros neurotransmissores como serotonina, glutamato, neuropeptídeos. Vale a pena mencionar ainda que a destruição não é apenas de neurônios colinérgicos, mas também de alvos corticais e hipocampais que recebem inervação colinérgica.

β -amiloide. O peptídeo β -amiloide, constituído de 42 a 43 aminoácidos, é derivado do processamento proteolítico de uma grande glicoproteína ancorada na membrana, conhecida como proteína precursora amiloide (APP), que é encontrada amplamente em neurônios de todo o cérebro de indivíduos normais. A APP é clivada por secretases, sendo que existem três isoformas: α , β e γ secretase. A clivagem da APP ocorre por dois mecanismos: o processamento proteolítico “normal” da APP envolve uma clivagem na região central do domínio β -amiloide pela

α -secretase, que, seguida pela clivagem por γ -secretase, gera um pequeno peptídeo de função desconhecida, ao passo que o mecanismo proteolítico pela β -secretase, seguida pela γ -secretase, produz peptídeo β -amiloide que tem a propensão de agregar-se formando fibrilas insolúveis. Entretanto, pouco se sabe sobre as alterações celulares que dão origem ao β A solúvel e/ou insolúvel e o sítio de processamento anormal de seu precursor, que pode levar à formação de agregados insolúveis de β A.

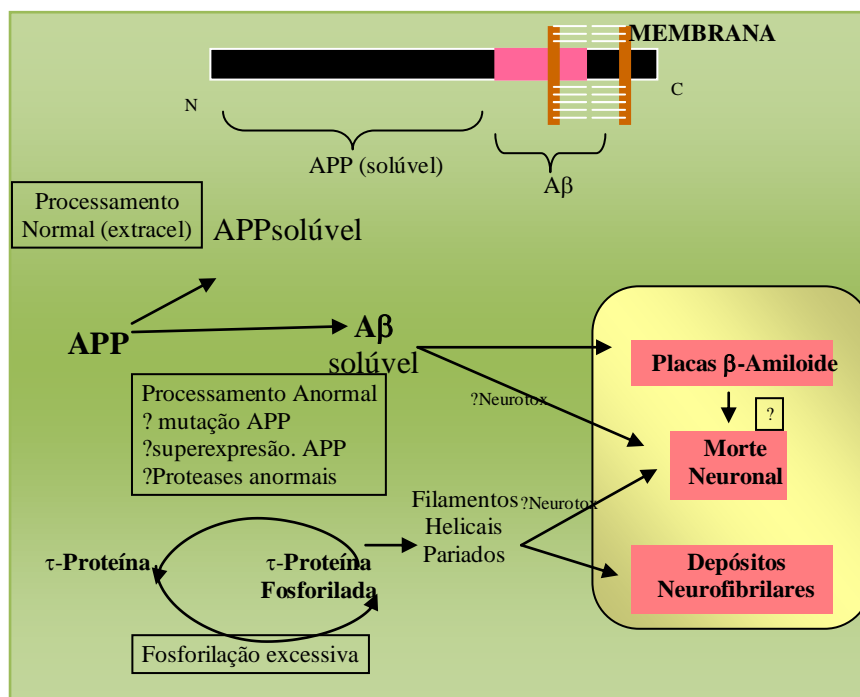


Fig. 28-2. Representação esquemática das alterações neurodegenerativas na doença de Alzheimer (ver texto).

Fármacos usados no tratamento da DA

Diante do fato de que a DA se caracteriza por deficiência colinérgica, a principal abordagem ao tratamento da DA envolveu tentativas de reforçar a transmissão colinérgica. As primeiras tentativas envolviam a utilização de precursores da síntese de acetilcolina, como o cloreto de colina e a fosfatidilcolina (lecitina), mas nenhum estudo foi capaz de demonstrar a eficácia clínica desses compostos. A injeção intracerebral ventricular direta de agonistas colinérgicos, p. ex., **betanecol**, parece ter efeitos benéficos, mas é considerada agressiva para uso na prática médica.

♣ *O uso de inibidores da acetilcolinesterase é a estratégia que se revelou bem-sucedida até agora e é a única disponível comercialmente.*

Os primeiros testes foram realizados com fisostigmina, em que estudos feitos em pacientes com DA mostraram uma melhora transitória leve na memória ao se usar a fisostigmina, mas seu uso tem sido limitado por sua meia-vida curta e por ser relativamente inespecífica, produzindo elevado percentual de efeitos sobre o trato gastrointestinal, como náuseas e vômitos. ♣

♣ O derivado acridínico, **tacrina**, foi aprovado recentemente para o tratamento da DA pelo FDA. É um potente inibidor da acetilcolinesterase central, sendo os efeitos adversos mais frequentes: náuseas, vômitos, diarreia e, em alguns casos, hepatotoxicidade. Outros inibidores de acetilcolinesterase disponíveis no mercado são **donepezil**, **rivastigmina**, **galantamina**. Todos são contraindicados na presença de úlcera hemorrágica, glaucoma e hipertrofia prostática. ♣

Atualmente, alguns pesquisadores têm dado maior atenção à probabilidade de se utilizar agonistas muscarínicos na tentativa de repor a deficiência colinérgica, uma vez que estudos laboratoriais têm demonstrado a eficácia desses agentes na progressão da doença.

DOENÇA DE HUNTINGTON

Aspectos clínicos. *A doença de Huntington (DH) é uma disfunção de caráter hereditário, onde movimentos coreicos (irregulares, não repetitivos e desordenados) associam-se a um quadro demencial. A DH é caracterizada por uma piora gradual da incoordenação motora e declínio cognitivo após a meia idade (35-45 anos). As primeiras características são incoordenação motora fina e prejuízos em movimentos oculares rápidos. Antes dos 20 anos de*

idade, quando os movimentos coreicos são menos predominantes, prevalecem bradicinesia e distonia. Com o progresso da doença, os movimentos involuntários tornam-se mais graves, desenvolvem disartria e disfagia e o equilíbrio é prejudicado. A disfunção cognitiva manifesta-se primeiramente por lento processo mental com dificuldade de se organizar tarefas complexas. A memória é afetada, porém raramente as pessoas perdem suas memórias familiares, de amigos e de situações imediatas. Tais indivíduos tornam-se irritáveis, ansiosos e deprimidos. A paranoia e o delírio manifestam-se em menor frequência. A consequência da DH é invariavelmente fatal; durante 15 a 30 anos, a DH afeta os indivíduos tornando-os inábeis e incapazes de se comunicar e alimentar, necessitando de cuidados em tempo integral; a morte pode resultar de complicações de imobilidade.

Aspectos fisiopatológicos. A DH é caracterizada principalmente por perda neuronal no caudado-putâmen e de outras regiões cerebrais, tais como córtex cerebral, hipotálamo e tálamo. As projeções neuronais estriatais são muito afetadas, acarretando diminuição das concentrações de GABA, enquanto que as concentrações de dopamina são preservadas. Admite-se que haja uma hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos, pois a L-DOPA e bromocriptina agravam a condição. Além disso, pensa-se que haveria um predomínio de sistemas neurotransmissores excitadores (glutamato) que estariam envolvidos na excitotoxicidade de neurônios corticais e estriatais.

Tratamento sintomático da DH. ♣ Na prática do tratamento sintomático da DH, uma seleção de medicamentos é utilizada, principalmente quando os pacientes estão deprimidos, irritáveis, paranoides, ansiosos ou psicóticos. A depressão pode ser tratada com antidepressivos padrões, contudo os efeitos adversos anticolinérgicos desses fármacos podem agravar os movimentos coreicos. A fluoxetina é útil em pacientes deprimidos e irritáveis. Os sintomas psicóticos, tais como delírios e paranoia, são tratados geralmente com antipsicóticos em subdoses antipsicóticas e descontínuas para evitar prejuízos cognitivos e motores. A carbamazepina é eficaz no tratamento de pacientes com quadro de rigidez e paranoia.

Os movimentos coreicos, quando exacerbados, podem ser tratados com agentes depletos de catecolaminas, tais como a tetrabenazina ou reserpina. Em situações de piora dos movimentos involuntários em razão de estresse ou ansiedade, os benzodiazepínicos são recomendados. Os casos de convulsões ou mioclonias são tratados com clonazepam e valproato de sódio (inibidor da degradação do GABA) em doses altas. ♣

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Aspectos clínicos. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma disfunção de neurônios motores espinhais e corticais. A ELA se caracteriza por progressiva fraqueza, atrofia muscular e fasciculações, espasticidade, disartria, disfagia e comprometimentos respiratórios. A ELA é normalmente progressiva e fatal, sendo que muitos pacientes afetados morrem por comprometimentos respiratórios ou pneumonia após 2 a 3 anos.

Aspectos patológicos. A patologia da ELA corresponde às suas características clínicas. Há perda de neurônios motores espinhais e bulbares que se projetam para os músculos estriados como perda também de neurônios motores piramidais na camada V do córtex motor. A etiologia da ELA familiar em 10% dos casos pode estar associada a mutações da SOD, que reduzem a capacidade da enzima de catabolizar os radicais superóxidos tóxicos. As outras causas são desconhecidas em 90% de casos esporádicos de ELA. A esse respeito existem várias teorias, a mais aceita é a existência de recaptação anormal de glutamato na ELA, que pode acarretar acúmulo de glutamato e causar excitotoxicidade neuronal.

Espasticidade e reflexo medular. A espasticidade é um componente das características clínicas da ELA e também está presente em diferentes distúrbios que acometem o SNC em diversos níveis do neuroeixo. Em termos estritamente fisiológicos, espasticidade é um distúrbio motor caracterizado por aumento nos reflexos miotáticos tônicos velocidade-dependentes, com exagero dos reflexos tendinosos.

Clinicamente a espasticidade caracteriza-se por aumento na resistência à movimentação passiva, hiper-reflexia, espasmos involuntários e contração muscular muitas vezes dolorosa.

Na criança, o distúrbio mais frequente que leva à espasticidade é a anoxia perinatal, causando paralisia cerebral. No adulto, as doenças vasculares cerebrais são, sem dúvida, causa frequente de espasticidade. Lesões muito comuns de medula espinhal causada por traumas, tumores ou desmielinizações levam a espasticidade intensa, ocasionando grande desconforto.

Tratamento da ELA. Riluzola. ♣ A riluzola é um derivado benzotiazólico que tem ações complexas no SNC. Estudo *in vitro* mostrou que a riluzola inibe a liberação de glutamato e também inibe os subtipos de receptores glutamatérgicos NMDA e cainato. O fármaco é absorvido oralmente e liga-se altamente a proteínas plasmáticas. A riluzola é biotransformada pelo sistema citocromo P450 hepático através de hidroxilação e glicuronidação. Sua meia-vida é de cerca de 12 horas. A riluzola produz náuseas e diarreia e raramente produz efeitos hepatotóxicos.

Estudos clínicos mostraram modesta eficácia da riluzola, sendo capaz de promover a sobrevivência de pacientes de ELA por um período médio de 60 dias. Esses resultados, embora pequenos, representam um avanço no tratamento da ELA em vista da refratariedade de vários tipos de tratamento. ♣

Tratamento sintomático da espasticidade

Baclofeno. O baclofeno é um agonista GABA_B usado no tratamento da espasticidade, principalmente nos casos de ELA.

O fármaco é rapidamente absorvido por via oral, tem meia-vida de 3 a 4 horas e é excretado por via urinária em grande parte in natura. Os efeitos adversos que podem limitar o uso do baclofeno são fraqueza, tonturas, insônia e confusão mental. Após a retirada súbita do fármaco em pacientes que dele faziam uso há muito tempo, foram descritos sinais de ansiedade, alucinações visuais e taquicardia. Nos pacientes epiléticos, o fármaco pode baixar o limiar convulsígeno. Em pacientes com função renal comprometida, o baclofeno deve ser administrado cautelosamente em doses menores.

♣ O tratamento pode ser iniciado com dose oral de 5 mg administrados três vezes por dia, sendo que, após 3 a 6 dias, a dose pode ser elevada para 10 mg 3 vezes ao dia. Essa elevação deverá ser feita num período de tempo mais prolongado, para que se evite sedação ou mesmo fraqueza muscular que venha interferir com as atividades do paciente. A partir de 30 mg diários, poder-se-á, lenta e gradualmente, elevar a dose diária do fármaco de acordo com o aproveitamento que dela o paciente fizer, até cerca de 75 a 80 mg diários totais. Deverá ser evitada a retirada abrupta do fármaco. ♣

Tizanidina. A tizanidina é um agonista α_2 -adrenérgico no SNC. O fármaco reduz a espasticidade muscular e admite-se que aumente a inibição pré-sináptica em neurônios motores. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, astenia e confusão. ♣ A tizanidina é usada no tratamento da esclerose múltipla ou após derrame, porém pode ser eficaz no tratamento da ELA. ♣

Os benzodiazepínicos como clonazepam são usados como relaxantes musculares (ver Capítulo 24). Entretanto, podem contribuir para depressão respiratória de pacientes em estágios avançados de ELA.

Dantroleno. É um fármaco derivado hidantoínico que, apesar de produzi certo grau de depressão no SNC, não afeta reflexos polissinápticos, como o faz a maioria dos miorelaxantes de ação central.

Fármaco de ação primariamente muscular atua bloqueando o fluxo de cálcio do retículo sarcoplasmático, o que é essencial ao mecanismo da contração muscular. Dessa forma, reduz-se a despolarização induzida pelo efluxo de cálcio para o sarcoplasma causado pelo potencial de ação muscular. Atuando sobre a contratilidade muscular, também afeta a força de contração muscular e, dessa forma, alguns pacientes beneficiar-se-ão mais ou menos conforme a redução da espasticidade e a diminuição da força, porque está favorecido o desempenho na marcha, na postura, e em outros movimentos. Seu efeito é o maior sobre as contrações reflexas voluntárias.

Usado mais comumente por via oral, apenas 1/3 da dose é absorvida pelo trato gastrointestinal. A meia-vida é de mais ou menos oito horas após uma dose de 100 miligramas. Os níveis terapêuticos variam de 100 a 600 mg/mL.

Entre os efeitos adversos, podem observar-se fraqueza muscular e alterações no SNC como tontura, fadiga e confusão mental. Toxicidade hepática tem sido observada como anormalidades transitórias da função (aumento da fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e bilirrubinas). Hepatite (algumas vezes fatal) pode raramente ocorrer. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia precedem com frequência a disfunção hepática.

♣ O dantroleno não é usado no tratamento da ELA, porém é eficaz no tratamento de espasticidade associada à injúria espinhal ou derrame, vigiando-se para que a diminuição de força que acompanha a redução da espasticidade não resulte em maior incapacidade funcional. ♣

O uso intravenoso do dantroleno em casos de hipertermia maligna é de grande importância. Nesta doença incomum e altamente fatal, o uso intravenoso (depois de desencadeada a liberação de cálcio) ou oral (com finalidade profilática) previne a grande produção de calor e a acidose metabólica resultantes.

A dose inicial é de 25 mg/dia, aumentando-se gradualmente um comprimido cada 4-5 dias. Caso apareçam alguns dos efeitos colaterais, tenta-se elevar a dose mais lentamente. Doses máximas de 100 mg quatro vezes ao dia são raramente necessárias. Se efeitos terapêuticos consideráveis não são notados após seis semanas (ou após duas semanas de dose máxima), a terapia deve ser descontinuada pelos riscos de toxicidade hepática e nenhum benefício.

OUTROS DISTÚRBIOS DA MOTRICIDADE

Tremor. Corresponde a um tipo de movimento regular, rítmico, contínuo, que pode afetar diferentes partes do corpo. Existem várias formas de tremores, sendo os mais frequentes, o tremor essencial e o tremor parkinsoniano comentado anteriormente.

O tremor essencial de tipo postural, geralmente de caráter familiar, aparece durante a manutenção de certa posição da extremidade. A disfunção de receptores β_1 -adrenérgicos foi apontada na patogênese desse tipo de tremor, embora sua causa permaneça desconhecida. No tratamento do tremor essencial é utilizado o propranolol em dose diária de 60-240 miligramas. Outro bloqueador β_1 -adrenérgico utilizado é o metoprolol. Em alguns casos, a primidona e o topiramato são usados no controle dos sintomas. Outros tipos de tremores como ortostático fisiológico e o rubríco presente na esclerose múltipla são sensíveis ao tratamento com propranolol.

Coreia de Sydenham. É uma forma de coreia branda e temporária que não exige tratamento medicamentoso para discinesias. Entretanto, os antipsicóticos (fenotiazínicos e butirofenonas) em doses habituais são eficazes para suprimir as discinesias.

Balismo. Consiste de movimento involuntário apendicular proximal, de caráter violento de tipo arremesso, geralmente unilateral (hemibalismo). O tratamento com o uso de fenotiazínicos (perfanazina) e outros antipsicóticos apresentam bons resultados.

Atetose. Corresponde a movimentos lentos irregulares repetentes, que afeta especialmente os dedos das mãos. Sua associação com a coreia é frequente. O tratamento é praticamente nulo. Em alguns casos, a levodopa mostrou-se eficaz.

Tiques. São movimentos de aparição súbita, repetitiva, coordenados rápidos e, que não cumprem nenhuma

finalidade. Existem várias modalidades de tiques, desde formas benignas até aos múltiplos crônicos (síndrome de Giles de la Tourette) que podem exigir tratamento com haloperidol e outros antipsicóticos. Além dos antipsicóticos, clonazepam, clonidina e carbamazepina melhoram a sintomatologia.

Distonia e Discinesia tardia induzidas por antipsicóticos. As características e os tratamentos são comentados no capítulo 26.

Doença de Wilson. É um distúrbio hereditário, de caráter autossômico recessivo, em que há alteração do metabolismo do cobre, decorrente de baixa ou nula concentração de ceruloplasmina plasmática. A diminuição de ceruloplasmina resulta na fixação de cobre circulante nos tecidos do cérebro, fígado, rins, baço e coração. O tratamento farmacológico visa provocar a eliminação de cobre por via renal. Isto é obtido com a utilização de fármaco quelante que se combina com o cobre iônico formando um complexo, que é eliminado por via renal. A d-penicilaminamina é utilizada em doses progressivas, a partir de 300 mg por via oral, diariamente até 800 mg/dia.

No tratamento prolongado é aconselhável verificar a função renal e o quadro hematológico. Quando este fármaco não é tolerado, pode ser utilizado a **trientina** como fármaco quelante. A diminuição de absorção de cobre no intestino é obtida com o uso de regime dietético, pobre desse metal (supressão de nozes, amêndoas e chocolate), associadamente ao sulfato ou acetato de zinco. Como coadjuvante do tratamento usa-se o **dissulfeto de potássio**.

RESUMO

■ As doenças neurodegenerativas são mais comuns nos indivíduos de idade avançada, representando um problema de saúde pública. Suas características e os processos de injúria neuronal relacionados são apresentados, como também aspectos clínicos e fisiopatológicos das doenças.

■ As classes de antiparkinsonianos são focalizadas nas suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas e a utilização na terapia da doença de Parkinson.

■ O uso de inibidores da acetilcolinesterase tradicionais e centrais é a estratégia que se revelou mais efetiva para o tratamento da doença de Alzheimer.

■ Na prática do tratamento sintomático da doença de Huntington uma seleção de medicamentos é utilizada, principalmente quando os pacientes estão deprimidos, irritáveis, paranoicos, ansiosos ou psicóticos.

■ Os fármacos usados para o tratamento da esclerose lateral e espasticidade são de efetividade modesta e sintomáticos.

■ Diversas classes de fármacos como antipsicóticos, antiepilépticos e ansiolíticos são utilizados para o tratamento de outros distúrbios de motricidade.

BIBLIOGRAFIA

ALBIN, R.L.; FREY, K.A. Initial agonist treatment of Parkinson's disease: a critique. **Neurology**, v.60, p.390-394, 2003.

CALNE, D.B. **Neurodegenerative diseases**. Philadelphia: Saunders, 1994.

HARPER, P.S. **Huntington's disease**. London: Saunders, 1991.

HALLETT, P.J.; STANDAERT, D.G. Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease. **Pharmacol. Ther.**, v.102, p.155-174, 2004.

HARDY, J.; ORR, H. The genetics of neurodegenerative diseases. **J. Neurochem.**, v.97, p.1690-1699, 2006.

LANG, A.E.; LOZANO, A.M. Parkinson's disease. First of two parts. **N. Engl. J. Med.**, v.339, p.1044-1053, 1998.

LIPTON, S.A.; ROSENBERG, P.A. Excitatory amino acids as final common pathway for neurologic disorders. **New Engl. J. Med.**, v.328, p.613-622, 1994.

MAYEUX, R.; SANO, M. Treatment of Alzheimer's disease. **New Engl. J. Med.**, v.341, p.1670-1679, 1999.

ROWLAND, L.P. Amyotrophic lateral sclerosis: theories and therapies. **Ann. Neurol.**, v.35, p.129-130, 1994.

Capítulo 29

Ciclo da Dependência de Substâncias Psicoativas

Cocaína, Anfetamina e Cafeína

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Fabio C. Cruz

Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Marcelo T. Marin

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

O uso de substâncias psicoativas é um hábito secular que existe desde as eras primordiais da humanidade. ♣ Embora seja comum a procura de substâncias psicotrópicas consideradas desejáveis em diversas sociedades para o uso recreativo ou ritual com finalidade de prazer, satisfação, diminuição da ansiedade, sentimento de liberdade e religiosidade. Em contraposição, o uso abusivo e a dependência de substâncias psicoativas são considerados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sérios problemas mundiais, tanto na esfera da saúde pública como no nível socioeconômico. ♣

Epidemiologia. Estudos epidemiológicos mostram que muitos indivíduos experimentam vários tipos de substâncias de abuso por períodos variáveis de tempo, mas somente alguns desenvolvem a dependência. No mundo, 0,6% da população entre 15 e 64 anos de idade (25 milhões de indivíduos) são considerados dependentes, sendo que cerca de 5,0% (200 milhões) já fizeram uso destas substâncias consideradas ilícitas, segundo a UNODC (2007).

No Brasil, estimativas realizadas pelo CEBRID através de levantamento domiciliar mostraram que o uso de substâncias lícitas como álcool e o tabaco foram consumidos por respectivamente, 68,7% e 41,1% da população (entre 12 e 65 anos).

Estudo anterior mostrou que 11,2% da população tornaram-se dependentes de álcool e 9% dependentes de tabaco. Entre as substâncias qualificadas como ilícitas mais consumidas a ordem foi a seguinte: canabinóides (6,9%), solventes (5,8%), cocaína (2,3%), crack (0,4%) e heroína (0,1%) (CEBRID, 2007).

Definições. ♣ Como a fronteira entre o uso recreativo e abusivo não é nítida, cabe fazer uma diferenciação sobre essas categorias.

A **dependência** é definida como fenômeno biopsicossocial caracterizado por um conjunto de sintomas indicativos de que o indivíduo perdeu o controle de uso da substância e o mantém a despeito das suas consequências emocionais adversas (p.ex., disforia, ansiedade, irritabilidade). Na sua forma extrema a dependência caracteriza-se pelo uso compulsivo da substância.

A ideia de **abuso** fica mais clara e mais vantajosa quando inserida no contexto social.

Segundo, a Associação Psiquiátrica Americana (1994), entre os problemas decorrentes direta ou indiretamente do uso prejudicial dessas substâncias incluem-se os, danos mentais, doenças infecciosas, acidentes de trânsito, violência e criminalidade. O uso abusivo difere da dependência, pelas ausências de um padrão de uso compulsivo, tolerância e síndrome abstinência (ver adiante). ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é a diferenciação entre o uso recreativo e a dependência ?
2. O que se entende por tolerância, síndrome de abstinência, sensibilização e recaída ? E quais são os mecanismos neurobiológicos relacionados a esses aspectos do ciclo da dependência ?
3. Como podem ser agrupadas as variáveis que podem induzir o desenvolvimento de dependência ? Quais são as influências da via de administração, transtorno psiquiátrico e estresse ?
4. Do ponto vista de diagnóstico, como a dependência pode ser entendida ? Quais são os critérios adotados pelos sistemas e na prática clínica ?
5. Quais são etapas do tratamento da dependência de substâncias psicoativas ? E quais são os níveis de prevenção ?

CICLO DA DEPENDÊNCIA

Os primeiros estudos para entendimento do ciclo da dependência foram realizados com opioides e etanol, os quais produzem tolerância e síndrome de abstinência marcante.

Tolerância. ♣ A tolerância é de grande interesse porque representa uma das principais alterações que acompanham a administração repetida de fármacos. Portanto, a *tolerância* é um estado de responsividade diminuída ao efeito de um fármaco e pode ser dividida em duas categorias: inata ou adquirida. ♣

A tolerância inata refere-se a fatores genéticos que determinam o grau de sensibilidade às substâncias de abuso e é observada na primeira administração. Tolerância inata ao etanol parece ser um fator importante no desenvolvimento de dependência a essa substância.

A tolerância adquirida resulta de alterações do organismo decorrentes do uso repetido das substâncias de abuso. Nesse caso, é necessária administração de doses crescentes para que o efeito produzido pela substância seja de igual intensidade ao produzido por doses anteriores.

Quando o organismo exposto a um fármaco A desenvolve tolerância também ao fármaco B, podemos dizer que existe tolerância cruzada entre os fármacos A e B.

A tolerância adquirida pode ser farmacocinética e/ou farmacodinâmica.

A tolerância farmacocinética (também chamada de disposicional) decorre de modificações nos processos farmacocinéticos, de tal forma que concentrações menores do fármaco atingirão o sítio de ação.

A tolerância farmacodinâmica refere-se às adaptações nos locais onde os fármacos atuam de tal forma que os efeitos diminuem na presença de uma concentração fixa do fármaco.

♣ *Os mecanismos da tolerância farmacodinâmica estão relacionados à capacidade de os fármacos induzirem alterações na liberação de neurotransmissores, na densidade de receptores ou nos processos de acoplamento e transdução das vias neurais afetadas pelos fármacos.* . ♣

Síndrome de abstinência. ♣ A síndrome de abstinência é um conjunto de sinais e sintomas, característicos para cada classe de agente psicoativo, que geralmente são opostos aos efeitos agudos dos agentes psicoativos observados antes das adaptações do organismo. ♣

A síndrome de abstinência representa um componente de reforço negativo no desenvolvimento da dependência, uma vez que indivíduos dependentes fisicamente manterão o uso da substância de abuso para evitar o desconforto da retirada (ver adiante).

A tolerância e síndrome de abstinência são fenômenos biológicos que podem ocorrer também com o uso terapêutico de fármacos.

Por exemplo, pacientes utilizando morfina para a supressão da dor apresentarão tolerância e *dependência física* após o uso prolongado; entretanto, isso não significa que o paciente está fazendo uso abusivo do fármaco ou que ele a utilize compulsivamente.

Sensibilização Comportamental. ♣ A sensibilização ou tolerância reversa caracteriza-se pelo aumento da resposta à substância de abuso após a administração repetida. ♣ Experimentalmente a sensibilização da atividade motora foi descrita para cocaína, anfetamina, nicotina, morfina e etanol e Δ^9 -tetraidrocanabinol.

O desenvolvimento de sintomas psicóticos por usuários crônicos de altas doses de psicoestimulantes parece ser decorrente da sensibilização comportamental.

Recentemente, o fenômeno da sensibilização tem sido apontado como o mecanismo responsável pela perda do controle do uso do agente psicoativo e, portanto, como o mecanismo neural responsável pelo surgimento da dependência.

A sensibilização não resultaria no aumento do efeito reforçador dos agentes psicoativos, mas da saliência motivacional do estímulo.

♣ *A sensibilização comportamental parece resultar principalmente da neuroplasticidade que ocorre em neurônios da via mesocorticolímbica.* ♣ *Observou-se, após injeções repetidas de cocaína, que o aumento de dopamina no núcleo accumbens induzido pela substância de abuso é significativamente maior quando comparado à primeira injeção.*

Recaída. Outro aspecto do ciclo da farmacodependência que tem recebido especial atenção nos últimos anos é o fenômeno da recaída.

♣ A recaída é frequentemente desencadeada por uma única exposição à substância ou a estímulos ambientais e objetos a ela associados. Outro fator importante que pode precipitar a recaída é a exposição a situações aversivas ou estresse. ♣

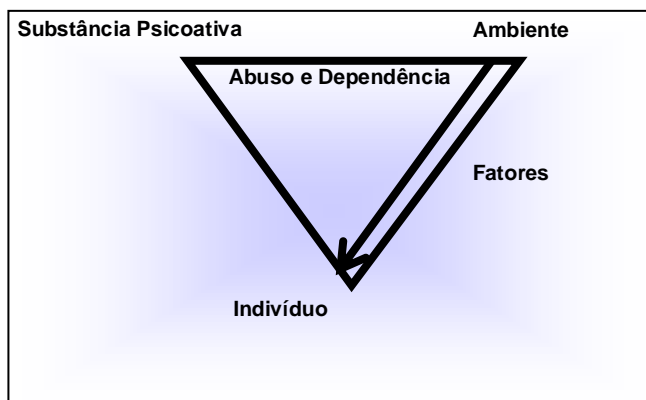
A compulsão (“fissura”), e conseqüente recaída, é um dos aspectos que mais dificultam o tratamento da dependência à cocaína e de outras substâncias psicoativas. A “fissura” pode ser duradoura e dessa forma a recaída ao uso da substância pode ocorrer após vários anos de abstinência.

VULNERABILIDADE A DEPENDÊNCIA

Muitas variáveis interagem para influenciar a probabilidade de que qualquer pessoa inicie o uso abusivo de substâncias psicoativas ou se torne dependente (Esquema 29-1). Essas variáveis podem ser agrupadas em três categorias:

- a) Substância psicoativa;
- b) Indivíduo;
- c) Ambiente

Esquema 29-1. Variáveis



relacionadas à vulnerabilidade

Substância psicoativa. Em relação à substância, o potencial de dependência de um agente psicoativo depende de variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

♣ Quanto mais rápido o início do efeito, maior probabilidade de associação entre a sensação de bem-estar e o comportamento de uso. Por exemplo, a cocaína é utilizada por via oral, nasal, inalatória e intravenosa.

Após a inalação de cocaína na forma de base livre (*crack*) observam-se concentrações plasmáticas semelhantes às fornecidas pela injeção intravenosa. O efeito é muito rápido e intenso. Dessa forma, os indivíduos que experimentam cocaína pela via inalatória (*crack*) ou intravenosa têm maior probabilidade de se tornarem dependentes da substância.

A via inalatória é também a preferida pelos usuários de maconha e nicotina. Recentemente, essa via tem sido utilizada também pelos dependentes de heroína para evitar a exposição a seringas contaminadas. ♣

Estudos epidemiológicos mostram que muitos indivíduos experimentam vários tipos de substâncias de abuso por períodos variáveis de tempo, mas somente alguns desenvolvem a dependência.

Indivíduo. A variação interindividual nos efeitos das substâncias de abuso é um fato bastante comum. Diferenças genéticas nas enzimas relacionadas aos processos de biotransformação e na resposta dos receptores podem contribuir para os graus diferentes de euforia e reforço obtidos por indivíduos diferentes utilizando a mesma substância.

♣ A presença de distúrbios psiquiátricos como, p. ex., a depressão, os transtornos de ansiedade e o obsessivo-compulsivo, frequentemente, é encontrada nos dependentes. A busca das substâncias de

abuso nesses casos pode ter como objetivo o alívio da sensação de mal-estar. ♣

Contudo, o alívio dos sintomas é temporário e o uso repetido das substâncias também pode induzir o aparecimento de sintomas psiquiátricos.

Ambiente. Fatores ambientais e sociais têm um papel muito importante no desenvolvimento da dependência às substâncias de abuso.

Por exemplo, em algumas comunidades os usuários e traficantes são considerados modelos e ocupam um papel de liderança. Para alguns indivíduos, jovens principalmente, o uso de substância de abuso pode significar uma forma de protesto contra a autoridade.

O início do uso das substâncias de abuso pode ainda estar relacionado à ausência de outras fontes de obtenção de prazer.

♣ A exposição a estresse é outro fator importante que pode influenciar o desenvolvimento da dependência a agentes psicoativos. ♣

Muitos indivíduos dependentes citam a exposição a estímulos aversivos e estados negativos de humor como justificativa para o início, a manutenção e a recaída do uso dos agentes psicoativos.

DIAGNÓSTICO

♣ Do ponto vista de diagnóstico, OMS define a síndrome de dependência como um conjunto de fenômenos cognitivos, comportamentais e fisiológicos, na qual a substância ou classe de substâncias são usadas a despeito de consequências emocionais adversas.

Quadro 29-1. DMS-IV	CID-10
Padrão mal adaptativo de uso de substância psicoativa, levando para prejuízo significativo clinicamente, pelo menos três critérios durante os últimos 12 meses.	Três ou mais critérios experimentados ou exibidos durante o período de ano.
1. Tolerância	1. Tolerância
2. Síndrome de Abstinência	2. Síndrome de Abstinência
3. Desejo persistente ou esforços mal-sucedidos para controlar o uso	3. Dificuldades no controle de uso da substância em termos de início, término ou níveis de uso
4. Uso frequente de quantidades maiores ou por períodos mais prolongados do que o pretendido	
5. Muito tempo é consumido em conseguir, usar ou recuperar-se do uso	4. Progressivo abandono de alternativo prazer ou interesse em favor do uso da substância ou muito tempo é despendido em atividades para obter, usar ou recuperar dos efeitos da substância
6. Abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso	5. Uso contínuo da substância apesar de clara evidência de consequências prejudiciais físicas ou psicológicas
7. Uso mantido apesar do reconhecimento de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes, causados ou agravados pelo uso	6. Um forte desejo ou sensação de compulsão para o uso da substância

O diagnóstico da dependência obedece a critérios estabelecidos pelos sistemas diagnósticos DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição) da Associação Psiquiátrica Americana, (1994) e CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição) e (Classificação de transtornos mentais de comportamento) da Organização Mundial de Saúde, (1992), estão sumarizados no quadro 29.1.

♣ Cabe assinalar que não há uma nítida passagem do uso abusivo para a dependência nestes sistemas de diagnósticos. Na prática clínica, os limites ficam reservados à avaliação clínica pessoal. ♣

Neuroimagem. *Os avanços nas imagens anatômicas e funcionais têm contribuído para entendimento do abuso e dependência de substâncias psicoativas. De fato, a investigação da ocupação de tecidos-alvos por substâncias psicoativas no homem só foi possível após advento das técnicas de radiotraçadores:*

a) tomografia por emissão de pósitrons (PET, sigla em inglês) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e

b) a ressonância magnética nuclear. Essas técnicas de neuroimagem, embora dispendiosas, estão cada vez mais à disposição como instrumentos de pesquisa. Neste contexto, a pesquisa de neuroimagem sobre dependência de substâncias psicoativas passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo sobre anatomia e fisiologia do SNC, bem como sobre os processos psicopatológicos. Espera-se que a incorporação dessas técnicas sofisticadas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem tragam avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes ao fenômeno da dependência. Dessa forma, uso racional dessas técnicas pode levar ao real desenvolvimento da prevenção e tratamento da dependência.

TRATAMENTOS DA DEPENDÊNCIA E PREVENÇÃO

♣ Atualmente, existem várias opções de tratamento para dependentes de agentes psicoativos. De maneira geral, o tratamento deve seguir quatro etapas: a) diagnóstico; b) desintoxicação c) farmacoterapia (tratamento da síndrome de abstinência) e d) psicoterapia.

O tratamento clínico da síndrome de abstinência tem como finalidade diminuir o desconforto e evitar danos à saúde do dependente. Esta fase muitas vezes requer intervenção farmacológica e a conduta é específica para cada substância de abuso e será comentada a seguir.

A psicoterapia envolve vários tipos modalidades que serão situadas como opções à prevenção e tratamento. Dentre elas, destaca-se a psicoterapia individual, de grupo, familiar, terapia comportamental, cognitiva e ocupacional. Por exemplo, a psicoterapia individual é empregada na abordagem psicológica de casos mais complexos ou situações de inadequação de trabalho de grupo. A formação profissional psicodinâmica é requerida para eventual reestruturação da personalidade do usuário.

De modo geral, o tratamento do dependente é centralizado na dependência à substância de abuso. Entretanto, deve-se ressaltar a importância do tratamento de outros transtornos mentais, como a depressão, p. ex., que estão frequentemente associados ao uso abusivo das substâncias de abuso.

As diferentes abordagens terapêuticas não são excluintes e muitas vezes, é necessária a associação de várias delas.

Prevenção. ♣ A prevenção ao uso indevido de substâncias psicoativas ocorre em três níveis, sendo considerados fatores determinantes a comunidade alvo e as características das intervenções. A prevenção primária tem como objetivo a diminuição do uso esporádico das substâncias psicoativas e de evitar novos casos de uso (OMS, 1992). Na prevenção secundária, a identificação dos fatores de risco é muito importante para sensibilizar os indivíduos que fazem uso ocasional de substância psicoativa na eventual mudança de comportamento, através novas escolhas, evitando assim, a ocorrência de complicações decorrentes do uso da substância. As ações preventivas terciárias procuram estabelecer estratégias mais efetivas na comunidade em geral, visando à reintegração social e melhoria da qualidade de vida dos usuários na família e trabalho (OMS, 1992). ♣

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA DEPENDÊNCIA

♣ *Todos os agentes psicoativos que causam dependência produzem sensação de bem-estar e prazer (euforia). Dessa forma, substâncias de abuso atuam como reforçadores positivos, ou seja, aumentam a probabilidade de ocorrência de comportamentos que resultem na administração da substância. Ademais, os reforçadores positivos ativam um mecanismo biológico comum que tem como substrato neural o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. A ativação desse sistema promove o aumento na liberação de dopamina do núcleo acumbens após a administração aguda. Esse efeito pode resultar da ação direta sobre os terminais dopaminérgicos da via mesolímbica, como no caso da cocaína, ou de ações indiretas sobre os neurônios dopaminérgicos. Algumas substâncias podem agir em outras regiões encefálicas como córtex ou área tegmental ventral, ativando neurônios que se projetam para via mesolímbica e promovendo a liberação de dopamina no núcleo acumbens. Como descrito para nicotina, canabinoides (delta⁹-THC), etanol e morfina.*

Além de mediar a sensação subjetiva de prazer, a dopamina regularia também o impulso motivacional e a atenção a estímulos relevantes, incluindo os estímulos reforçadores.

O impulso motivacional pode ser descrito em termos de “querer” enquanto a avaliação hedônica em termos de “gostar”, assim, parece que o “gostar” pode ser dissociado do “querer” e que a dopamina pode influenciar esses parâmetros de formas diferentes.

Assim, as substâncias psicoativas produziram sensibilização do sistema dopaminérgico e isto tornaria os estímulos (uso da substância psicoativa e comportamentos relacionados) altamente relevantes, atrativos e desejados.

CLASSIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

As substâncias psicoativas com potencial de abuso e dependência podem ser classificadas nos seguintes grupos:

- A) Psicoestimulantes: Cocaína, anfetamínicos e cafeína (ver adiante)
- B) Depressores do SNC: Álcool (Capítulo 30) e inalantes (ver Capítulo 31)
- C) Nicotina (Tabagismo, ver Capítulo 31)
- D) Canabinoides (Maconha, ver Capítulo 31)
- E) Alucinógenos (LSD, ecstasy e outros, Capítulos 31)

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. A sensibilização comportamental aos efeitos psicoestimulantes da cocaína (crack) e anfetamina pode estar relacionada ao desenvolvimento de sintomas de transtornos psiquiátricos?
2. Como é o tratamento e a prevenção aos dependentes de cocaína e crack?
3. Qual é o potencial de abuso e dependência dos derivados anfetamínicos, metanfetamina e anorexígenos (“rebites”) e metilfenidato?
4. Quais os efeitos comportamentais e fisiológicos da cafeína em doses terapêuticas ?
5. Qual é o potencial de dependência da cafeína ?

COCAÍNA

A cocaína é alcaloide obtido das folhas da coca (*Erythroxylon coca*) encontrada na Bolívia, Peru e Equador. O sal cloridrato de cocaína é um pó cristalino, branco, de sabor amargo, que pode ser utilizado pelas vias via nasal, oral, subcutânea e intravenosa. A cocaína na forma de base livre é denominada (**crack**) devido ao som de estourar durante o processo de cristalização. Nas ruas, o **crack** é comercializado ilicitamente a custo relativamente baixo em condições de refino grosseiro (basuco) ou misturado a cânabis (pitilho ou píti), o que constitui fator de ampla disseminação da substância. O **óxi** é forma mais barata e de ampla disseminação. Atualmente, consumo de crack e oxi se alastram em proporção epidêmica nas classes, C, D e E da população brasileira

Efeitos comportamentais. *Ao nível do SNC, a ação da cocaína ocorre principalmente no córtex, provocando euforia acentuada, agitação, aumento da capacidade física, sexual e mental, diminuindo a fadiga. A cocaína é um de anestésico local, além disso, é um vasoconstritor potente nos casos de hemorragia e na retração de membranas mucosas congestionadas. Outra ação proeminente é a de sensibilizar vários órgãos aos efeitos das catecolaminas de ação direta, especialmente a epinefrina.*

Mecanismo de ação. A cocaína é um agente dopaminérgico de ação indireta. Esse fármaco liga-se à proteína transportadora de dopamina bloqueando, assim, a recaptação desse neurotransmissor e aumentando sua concentração na fenda sináptica. O bloqueio desse transportador é altamente correlacionado com os efeitos subjetivos da cocaína em humanos.

Farmacocinética. A farmacocinética da cocaína é dependente das vias de administração. A cocaína é absorvida por via oral com dificuldade, porque produz vasoconstrição, metabolizada em grande parte pelo fígado e excretada pela urina. O **crack** é utilizado por via inalatória e não é fumado devido à destruição térmica (pirólise) da cocaína. Por via pulmonar atinge concentração plasmática no tempo de 5 minutos e se difunde rapidamente no SNC com uma eficácia superior à administração intravenosa de cocaína.

A eliminação de cocaína pela urina se dá lentamente, sendo que a quantidade de substâncias inalteradas é dependente do pH urinário. A cocaína não é encontrada nas fezes. Em 24 horas, ocorre eliminação, no máximo, de 12% de uma determinada dose injetada, sendo que o pico de maior eliminação ocorre de cinco a seis horas.

Efeitos adversos e tóxicos. *A cocaína é usada pelos dependentes em forma de rapé, que pode causar ulceração e destruir o septo nasal, quando em uso prolongado. O cloridrato é usado por via intravenosa na forma pura ou associado a morfina, que serve para controlar os efeitos excitatórios da cocaína. Como efeitos da cocaína,*

além da dependência, podem-se citar deterioração mental, perturbações cardíacas e digestórias (náusea, vômitos, anorexia, perda de peso), parestesia e alucinações. A terapêutica indicada no caso é a suspensão imediata do fármaco e o tratamento é sintomático.

Crianças (baby crack) que foram expostas a administração pré-natal de cocaína mostraram-se prejudicadas na reatividade e nas respostas comportamentais a condições estressantes.

Usos terapêuticos. Apesar de ter sido usada como anestésico local, seu uso é hoje muito restrito à cirurgia oftalmológica. Aplicada na superfície da mucosa, a anestesia instala de 5 a 10 minutos, persistindo por 20 minutos.

Potencial de abuso e dependência

A cocaína tem alto potencial de abuso e a sua dependência é muito bem documentada. Segundo, relatório mundial de substância de abuso apresentado em 2006 pelo Escritório das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime (UNODC) estima-se que 13,4 milhões de indivíduos (0,3% da população mundial entre 15 e 64 anos) fizeram uso de cocaína no ano pesquisado. No Brasil, 2,3% da população já fizeram uso na vida de cloridrato de cocaína e 0,4% já fizeram uso de “crack”. O consumo de cocaína tem sofrido concorrência de outras substâncias de abuso sintéticas como ecstasy em alguns países. Entretanto, esse fato não foi ainda observado no Brasil.

Os diversos padrões de uso e de vias de administrações da cocaína produzem euforia, aumento da resistência à fadiga, sensação de bem-estar, anorexia, formigamento da pele, aumento da atividade mental, sentimento de superioridade e estimulação da libido.

A sensibilização comportamental resulta do uso intermitente de cocaína e pode ser evidenciada pela ocorrência de hiperatividade comportamental. Ao contrário, a tolerância parece ocorrer para o efeito euforizante; assim, usuários de cocaína frequentemente relatam que é necessário o aumento da dose ao longo do tempo para manter a intensidade do efeito euforizante. ♣ A sensibilização aos efeitos psicoestimulantes da cocaína parece ser responsável pelo desenvolvimento de sintomas paranoides quando administrada cronicamente. Por isso, os usuários de crack são chamados de “noias”, manifestando ideias persecutórias em relação aos policiais em serviço ou pelo roubo de suas “pedras” por alguém. Esses pensamentos estão geralmente associados a violência e conflitos sociais. ♣

Síndrome de Abstinência. A interrupção abrupta do uso de cocaína geralmente causa sintomas de abstinência, tais como disforia, depressão, fadiga, sonolência, bradicardia e desejo intenso pela cocaína (“fissura”). No caso de usuários de crack a “fissura” quase sempre se confunde ao mesmo tempo com a euforia.

A duração da síndrome de abstinência é de 1 a 10 semanas. Em pacientes ambulatoriais de uso compulsivo foram identificadas várias fases com variação na duração e intensidade de sintomas. A primeira fase (ruptura) com duração de 4 a 6 ou mais dias caracteriza-se por intensa disforia e completa anedonia; a intermediária com duração de 1 a 10 semanas predominando diminuição de energia, disforia, falta de motivação e aumento do desejo pela cocaína e por último a fase de extinção, onde desejo pela substância pode continuar por meses ou anos após a remissão de outros sintomas da abstinência.

Tratamento. ♣ A síndrome de abstinência da cocaína é geralmente suave, sendo assim a desintoxicação não é problemática. O maior cuidado reside em auxiliar o usuário no controle da compulsão à cocaína. Isso pode ser feito de modo semelhante aos programas de reabilitação dos Alcoólicos Anônimos ou através de terapia comportamental de reforço, onde os testes de ausência de cocaína na urina dos usuários indicam significativo progresso no tratamento. Além disso, a medicação com antidepressivos é indicada para os sintomas depressivos e risco de suicídio. Cabe assinalar a ineficácia dos tratamentos oferecidos pelos serviços públicos de saúde aos usuários de crack em nosso meio. ♣

Fármacos que inibem os transportadores de cocaína e vacina para produção de anticorpos contra cocaína são promissores, porém estão em fase de teste.

ANFETAMINA E DERIVADOS

A **anfetamina** é uma amina simpatomimética de ação indireta, encontrada sob três formas: dextrógira (dexanfetamina), levógira (levanfetamina) e racêmica (dl-anfetamina). Possui ação central e periférica α e β -adrenérgica. A ação periférica é mais notada para levanfetamina e dl-anfetamina e fraca para a **dexanfetamina**. Quanto à ação central, ocorre uma situação inversa.

Efeitos comportamentais. Os efeitos centrais da anfetamina são devidos à estimulação cortical e possivelmente à estimulação do sistema reticular ativador. Entre os principais efeitos psíquicos inclui-se aumento do

estado de alerta, anorexia, diminuição da fadiga, elevação do humor, euforia e aumento da atividade motora. Além da ação estimulante central, a anfetamina tem ação sobre o sistema cardiovascular, propriedades anoréticas e hipertermizantes.

Mecanismo de ação. Existe um consenso de que a anfetamina produz muito dos seus efeitos comportamentais através da interação com os sistemas catecolaminérgicos, especialmente o dopaminérgico. Estudos realizados com anfetamina sugerem que esta aumenta a atividade dos sistemas catecolaminérgicos através de uma ação indireta, ou seja, aumentando a liberação do neurotransmissor para a fenda sináptica, bloqueando o processo de recaptção e aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores em virtude da inibição da monoaminoxidase (MAO), enzima principal da metabolização das catecolaminas.

Farmacocinética. A absorção da anfetamina por via oral se faz rapidamente, distribuindo-se principalmente no cérebro, nos rins e pulmões. Atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, ao contrário das catecolaminas, aparecendo, portanto em altas concentrações no cérebro e líquido, o que explica, portanto sua grande atividade sobre o SNC. A biotransformação da anfetamina ocorre predominantemente nos microssomas hepáticos. Parte substancial é eliminada, no homem, pela urina, sob forma inalterada, estimando-se que 30 a 40% de uma dose de anfetamina sejam excretadas na urina em 48 horas sob condições normais de pH (pH urinário flutuante).

Efeitos adversos e tóxicos. Os efeitos adversos e tóxicos se relacionam principalmente às ações centrais e sobre o sistema cardiovascular da anfetamina. Existem relatos de reações idiossincráticas graves como: hipertensão arterial, perda da consciência e convulsões, além da possibilidade de o fármaco desenvolver dependência com uso repetitivo.

A psicose anfetamínica é uma das reações mais importantes da anfetamina, que é descrita em indivíduos que utilizam cronicamente o fármaco. Está demonstrado que sujeitos sadios podem desenvolver um quadro psicótico semelhante ao da esquizofrenia paranoide, após o uso repetido de anfetamina.

O quadro clínico da psicose anfetamínica inclui sintomas de grandiosidade, depressão grave, altos níveis de ansiedade e ocorrência de ilusões e alucinações. Os sintomas da psicose anfetamínica normalmente desaparecem após a retirada do fármaco, contudo indivíduos dependentes de anfetamina podem permanecer hipersensíveis aos efeitos do fármaco, mesmo depois de longos períodos de abstinência

Usos terapêuticos. A anfetamina e seus derivados são usados restritamente na clínica. Suas principais indicações são decorrentes das ações centrais dos fármacos. Age melhorando o comportamento hiperativo de crianças acometidas de distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (DHDA). O derivado mais utilizado é o **metilfenidato** e seu d-enantiômero, dexmetilfenidato. A síndrome da hiperatividade é controlada pelo aumento da capacidade de concentração, pela redução dos impulsos agressivos e melhoria da percepção auditiva e visual dessas crianças.

No tratamento da narcolepsia, o metilfenidato tem capacidade de reduzir as crises de narcolepsia pelas suas ações estimulantes. Mais recentemente, o **modafinil** representa a primeira linha de novos fármacos no tratamento da narcolepsia.

A anfetamina foi o primeiro fármaco a ser utilizado na redução da ingestão de alimentos de pacientes obesos. Entretanto, essa substância possui efeitos adversos e tóxicos como estimulação central e alterações cardiovasculares que limitam o seu uso terapêutico. Assim, vários compostos (**dietilpropiona**, **femproporex**) com propriedades anoréticas foram introduzidos no tratamento auxiliar da obesidade apresentando a estrutura da anfetamina (fenetilamina), com exceção do **mazindol**, que é um derivado imidazoisoindólico. Contudo, a eficácia clínica é contestada em vários países e o uso abusivo é rotineiro em nosso meio.

Potencial de abuso e dependência

Os principais derivados da anfetamina são substâncias consideradas ilícitas: (**metanfetamina**) e lícitas (metilfenidato, dietilpropiona e femproporex). ♣ A metanfetamina, a mais potente, é de mais fácil aquisição no mercado ilícito e, por essa razão, a mais usada por via intravenosa ou inalatória. Recentemente, foi observado aumento significativo no consumo de **metilfenidato** devido à exacerbação de casos diagnosticados como síndrome da hiperatividade e pelo uso abusivo em usuários que desejam melhorar o desempenho em atividade profissional e recreativa (*rave*). ♣

♣ Os anorexígenos anfetamínicos (dietilpropiona e femproporex) são conhecidos popularmente como “*rebites*” entre os motoristas que os utilizam para permanecer em alerta durante o trabalho noturno nas estradas. Há relatos de esportistas que utilizam abusivamente o femproporex para aumentar a performance (doping). ♣

A prevalência anual de uso no mundo de anfetamínicos atingiu 0,5 % da população (25 milhões de pessoas) no período compreendido entre 2004 a 2005. No Brasil, o uso na vida dessas substâncias atinge 1,5% da população (CEBRID, 2008), sendo o terceiro país no consumo mundial de anfetamínicos (UNODC, 2008).

A tolerância instala-se lenta e progressivamente. As doses elevam-se, de acordo com o tempo de uso, de 50 para até 400 mg/dia, via intravenosa. A anorexia aumenta a produção de corpos cetônicos, induzindo acentuado teor ácido na urina e aumentando a excreção dos anfetamínicos, o que em parte

explica a tolerância.

♣ Com o uso prolongado, a sensibilização pode ser responsável pela instalação da psicose anfetamínica. Ela se caracteriza por ideias vivas de perseguição, alucinações visuais, auditivas e táteis, comportamento compulsivo, midríase, hipertensão arterial e delírios semelhantes à esquizofrenia paranoica. ♣

Síndrome de Abstinência. Os sinais e sintomas da abstinência pela interrupção abrupta incluem: letargia, depressão, insônia, inquietação e fome exagerada.

É comum o dependente reinstalar o uso dos anfetamínicos a fim de obter novamente os efeitos iniciais desejáveis ou então recorrer aos opioides e sedativos para amenizar a abstinência anfetamínica.

Tratamento. O tratamento da abstinência dos anfetamínicos não é intensivo. Inicialmente, podem-se suspender totalmente os anfetamínicos e, no período de desintoxicação, administram-se ansiolíticos ou sedativos, diminuindo assim estados de ansiedade. Nos casos de depressão intensa, utilizam-se antidepressivos tricíclicos em doses controladas e gradualmente menores. Paralelamente, trata-se da hipertensão arterial, corrige-se o equilíbrio hidroeletrólítico, mantêm-se dietas hipercalóricas e hiperproteicas e desenvolve-se a psicoterapia. A semelhança da dependência à cocaína, tudo indica que a dependência anfetamínica persiste, mesmo após o desaparecimento de sinais e sintomas da abstinência, uma vez que a recaída ao uso abusivo é frequente.

CAFEÍNA

A cafeína existe em estado natural numa série de plantas que dão origem ao café, chá, cacau, mate, cola e guaraná. O café é a semente derivada da *Coffea arabica* ou cafete que se cultiva em alguns países da América (Brasil, Colômbia), Arábia e Indonésia.

O chá é derivado da *Camellia (Thea sinensis)*, que se cultiva na China, Japão, Ceilão e na Argentina. O cacau é a semente descascada e fermentada da *Theobroma cacao*, que se cultiva na América Central e no Brasil. O mate originado do *Ilex paraguayensis* é cultivado nas zonas centrais da América do Sul. A coca é a semente descascada da *Cola nitida* que cresce na África tropical. O guaraná é uma pasta preparada com as sementes de *Paullinia cupana*, que se cultiva na Venezuela e no Brasil.

A cafeína também é amplamente utilizada em alguns medicamentos em associação com analgésicos e anti-inflamatórios. Devido a esta diversidade de produtos que contém cafeína, é seguramente, a substância psicoativa mais popular no mundo.

Dados da “Food and Agriculture Organization of the United Nations” (FAO) estimam que o consumo de cafeína na Brasil esteja em torno de 40 mg/pessoa/dia. A quantidade de cafeína em uma xícara (150 mL) de café varia de 40 a 180 mg de cafeína, enquanto a quantidade dessa substância numa lata de refrigerante do tipo “cola” está em torno de 26-58 mg.

Efeitos comportamentais. ♣ *A cafeína age primariamente sobre o córtex, a seguir sobre o bulbo e finalmente sobre a medula espinhal. No córtex, a ação se manifesta especialmente sobre as funções psíquicas, no sentido de aclarar as ideias, melhorar a fadiga e o estado de vigília. Estimulam os centros bulbares, principalmente quando estão deprimidos (centros respiratórios, vasomotores e vagal). Na medula provocam excitabilidade reflexa em doses altas, capazes de ocasionar o aparecimento de convulsões clônicas.*

A cafeína em dosagens terapêuticas de 150 a 200 mg estimula as funções psíquicas, não ocorrendo depressão após esta atuação.

O esforço intelectual se faz mais fácil, o mesmo ocorrendo com a associação de ideias e atenção. As provas psicológicas demonstram que os tempos de reação se reduzem, a escrita e as operações matemáticas se tornam mais velozes. ♣

Efeitos Fisiológicos. ♣ *A cafeína exerce estimulação direta sobre o miocárdio, provocando aumento no rendimento cardíaco, na força de contração e frequência. No entanto, por sua ação sobre o nervo vagal, tende a produzir diminuição da frequência cardíaca.*

Na circulação cerebral, desde há muito tempo, acreditava-se que as xantinas aumentavam a circulação cerebral por vasodilatação nesse território, mas estudos mais recentes demonstram que a cafeína provoca diminuição do caudal sanguíneo cerebral pelo aumento da resistência cerebrovascular (vasoconstrição), tanto em pessoas normais como em hipertensos. Nesse caso, o efeito das xantinas traz como consequência o alívio da cefaleia pela diminuição da distensão da artéria cerebral. Possuem ligeira ação diurética, principalmente por diminuírem a reabsorção tubular do cloreto e do sódio.

A contração muscular estriada é fortalecida pela ação das xantinas, traduzida pelo aumento da capacidade para o trabalho muscular. Esta ação está intimamente relacionada com o aumento do metabolismo celular provocado pelas xantinas que intensificam a glicogenólise.

As xantinas aumentam a secreção gástrica tanto do ácido clorídrico como a da pepsina. Todas as xantinas são irritantes para a mucosa gástrica, podendo produzir náusea e vômito, o que limita as doses quando administradas por via oral. ♣

Potencial de abuso e dependência

♣ É admitido o rápido desenvolvimento de tolerância à cafeína manifestada pela ausência de efeitos da excitação no indivíduo que ingere café habitualmente. Enquanto que a fraca síndrome de abstinência representada principalmente por sonolência transitória, cefaleia, ansiedade e fadiga são manifestadas pela retirada brusca do composto, como observado por mudanças de hábito nos fins de semana, quando o café é pouco consumido. Apesar da síndrome de abstinência, poucos usuários de cafeína perdem o controle de ingestão ou tem dificuldades em reduzir ou parar o uso de cafeína quando desejada.

Razão disso, a cafeína não é listada na categoria de estimulantes que desenvolvem dependência, segundo (DSM-IV).

Embora existam controvérsias quanto ao potencial de dependência da cafeína existem evidências de que a sua utilização pode aumentar o uso de outras substâncias de abuso. Por exemplo, foi demonstrada associação positiva entre a utilização de cafeína, tabaco e álcool. O uso de cafeína parece influenciar também o padrão de consumo de cocaína e anfetamina, podendo aumentar a vulnerabilidade ao abuso destes psicoestimulantes. ♣

RESUMO

■ A dependência de substâncias psicoativas é um complexo problema tanto na esfera de Saúde Pública como no nível sócio econômico.

■ No ciclo de dependência são focalizados os componentes como tolerância, síndrome de abstinência, sensibilização e recaída e os mecanismos neurobiológicos.

■ Vulnerabilidade a dependência e os critérios de diagnóstico de sistemas DMS e CID são apresentados e os avanços em neuroimagem.

■ As opções de tratamento da dependência como a farmacoterapia e a psicoterapia são abordadas e os níveis de prevenção.

■ A cocaína, anfetamina e cafeína são revistas em suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas e os eventuais usos terapêuticos, sendo dada atenção especial ao potencial de dependência e o tratamento e prevenção dessas substâncias psicoativas.

BIBLIOGRAFIA

ARNAUD, M.J. The pharmacology of caffeine. **Prog. Drug. Res.**, v.14, p.67-74, 1987.

CREESE, L. **Stimulants: neurochemical, behavioural and clinical perspective**. New York: Raven Press, 1983.

DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. (Eds.) **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: Clube de Autores, 2010.

GIROS, B.; JABER, M.; JONES, S.R.; WIGTHMAN, R.M.; CARON, M.G. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. **Nature**, v.379, p.606-612, 1996.

HIGGINS, S.T.; KATZ, J.L. **Cocaine abuse: behavior, pharmacology and clinical applications**. San Diego: Academic Press, 1998.

HYMAN, S. E. Addiction to cocaine and amphetamine. **Neuron**, v.16, p 901-904, 1996.

NESTLER, E.J.; AGHAJANIAN, G.K. Molecular and cellular basis of addiction. **Science**, v. 278, p.58-62, 1997.

O'BRIEN, C.P. Drug addiction and drug abuse. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: Pergamon, 2001, p.621-642.

WISE, R.A. Addiction becomes a brain disease. **Neuron**, v.26, p.27-33, 2000.

Capítulo 30

Etanol. Dependência e Abuso

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Marcelo T. Marin

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Fabio C. Cruz

Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

O uso de bebidas alcoólicas pelo homem se perde no tempo. A disponibilidade do álcool sempre foi muito grande, na medida em que, sendo o produto da fermentação de açúcares, pode ser facilmente obtido em qualquer região. Este fato é provavelmente parte da explicação da difusão praticamente universal das bebidas alcoólicas.

Congêneres. Além do álcool, as bebidas alcoólicas contêm uma grande variedade de outras substâncias, entre as quais ácidos, cetonas, fenóis, aldeídos, ésteres e outros alcoóis, como o isoamílico, metílico e propílico; outras substâncias, como vitaminas e sais minerais, também podem estar presentes. A presença de congêneres varia com o tipo de bebida. Por exemplo, é estimado que a vodca contenha 33 mg/L de congêneres, enquanto que, no uísque, este número se eleva para 500-2.600 mg/L. Os congêneres contribuem para o gosto, o cheiro e a cor das bebidas.

♣ Embora o alcoolismo e o uso abusivo do álcool sejam problemas de saúde pública em vários países, os seus impactos econômicos, médico e sociais ainda não foram devidamente apreciados. Assim, nos EUA, a perda econômica é da ordem de 170 bilhões de dólares anuais. Em nosso meio, estima-se que 10% da população ativa consumem bebidas alcoólicas em quantidades abusivas. O seu uso indevido está associado a acidentes de trabalho e de trânsito, como também constitui a principal causa de internação hospitalar nos tratamentos da dependência. ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os impactos do abuso de bebidas alcoólicas e o alcoolismo na população brasileira e outros países?
2. Como são os efeitos centrais de etanol em doses baixas e tóxicas ? E qual é mecanismo de

- ação central?
3. Na esfera sexual o etanol age apenas como afrodisíaco? Como se explica o fato de as mulheres serem mais suscetíveis ao etanol do que os homens?.
 4. Como se distinguir o beber “social” do alcoolista?
 5. Como evitar o *delirium tremens* na terapia de retirada do álcool? Quais são os cuidados na farmacoterapia de disulfiram, naltrexona e acamprosato?

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ação sobre o SNC. O álcool é um fármaco depressor do sistema nervoso central (SNC), porque ele produz sedação e sono. ♣ No entanto, é conhecido o efeito excitatório do álcool em doses baixas, manifesto através de aumento da loquacidade, hilaridade, expressões afetivas aumentadas e diminuição da autocrítica. Uma das hipóteses para explicar este aparente paradoxo a baseia-se na possibilidade de o álcool atuar por supressão da formação reticular ativante, sendo o grau dessa inibição dose-dependente. O córtex ficaria desta forma liberado, em parte, do controle integrativo, função da formação reticular ativante. Sem esse controle, os processos corticais relacionados ao pensamento ocorreriam de forma desorganizada, o que se traduziria através de uma desinibição comportamental. ♣ Com a ingestão de doses moderadas, predomina o efeito depressor primário e contínuo sobre SNC, de modo semelhante a outros fármacos como barbitúricos e benzodiazepínicos. ♣ Em casos de intoxicação (ver adiante), os indivíduos os podem exibir humor incontrolado e explosões emocionais com início abrupto de agressões. Com o incremento das doses, instala-se estado de anestesia geral, que pode caminhar para o coma, ocorrendo a morte por depressão respiratória. ♣

Sono. A administração aguda de etanol reduz a latência do sono MOR (movimentos oculares rápidos) e aumenta o sono não mor. Essas alterações podem ser modificadas com ingestões sucessivas de álcool na hora de deitar, resultando em aumento do período de sono e do efeito rebote na hora de despertar ou na sua retirada. A qualidade de sono é reduzida pela ingestão noturna de etanol em grande parte dos indivíduos. Em alcoolistas, o uso crônico de etanol pode causar fragmentação do sono e despertares frequentes. Em razão desses fatos, é contraindicado o uso do álcool como hipnótico-sedativo, embora seja usado popularmente com essa finalidade.

Mecanismo de ação central. ♣ O etanol promove alterações no balanço que existe entre neurotransmissores excitatório e inibitório do SNC. No passado, foi aventada a possibilidade de que o mecanismo básico de ação do álcool seria inespecífico, ou seja, através de modificação da composição lipídica das membranas celulares. Atualmente, vários sítios putativos de ação do etanol foram identificados, e provavelmente o etanol produz seus efeitos alterando o funcionamento de proteínas que afetam a excitabilidade neuronal, a função de enzimas ligadas às membranas, enzimas e proteínas envolvidas em transdução de sinal, canais iônicos e expressão gênica.

A simplicidade de sua estrutura química permite a interação com vários substratos biológicos.

O receptor GABA representa a mediação primária da neurotransmissão inibitória. O etanol potencializa a transmissão sináptica gabaérgica em várias áreas do SNC. Antagonistas de GABA_A bloqueiam tanto os efeitos estimulantes como os depressores do etanol. A fosforilação exercida particularmente pela proteína-quinase C (PKC) parece desempenhar papel principal na sensibilidade dos receptores GABA_A ao etanol.

Os efeitos excitatórios do glutamato, que são mediados por subtipos de receptores NMDA e cainato, são inibidos pelo etanol, enquanto que os receptores AMPA são bastante resistentes.

O etanol inibe o desenvolvimento da potenciação a longo prazo, uma forma de plasticidade neuronal que pode servir de substrato para a memória. ♣

Outros efeitos do etanol podem ser mediados pelos receptores nicotínicos e 5-HT como também os canais de cálcio controlados por voltagem. Dados de literatura mostram que o aumento do consumo e preferência pelo etanol, assim como a estimulação do sistema dopaminérgico mesolímbico induzida pelo álcool, envolve a ativação de receptores nicotínicos colinérgicos da área ventral do tegmento mesencefálico. Alguns subtipos de receptores serotoninérgicos, como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ e 5-HT₃, participam da regulação de consumo de etanol. Os canais de cálcio tipo-L estão envolvidos nos efeitos estimulantes de etanol sobre a liberação de dopamina.

Efeitos Fisiológicos. Sistema cardiovascular. O etanol em doses moderadas produz vasodilatação cutânea, que torna a pele avermelhada e quente, ocasionando com isso perda de calor. A pressão arterial, o débito cardíaco e a força de contração do miocárdio não se alteram muito após ingestão moderada de etanol. Contudo, o uso crônico de álcool em doses excessivas (acima de 30 g/dia) pode acarretar aumento da incidência de distúrbios cardiovasculares não coronarianos, tais como cardiomiopatias, arritmias cardíacas e derrames hemorrágicos.

Paradoxalmente aos efeitos deletérios potenciais do álcool sobre o sistema cardiovascular, vários estudos epidemiológicos têm mostrado uma correlação negativa entre a ingestão diária de etanol em quantidades pequenas e a incidência de coronariopatia. Esse efeito cardioprotetor do etanol foi sugerido pelo amplo consumo de vinho (20 a 30 g de etanol/dia) entre os franceses, paradoxalmente ao elevado consumo de dietas ricas em colesterol e gorduras insaturadas (queijos e pasta de carne). O mecanismo deste efeito protetor do etanol pode ocorrer em virtude do

aumento dos níveis plasmáticos de lipoproteínas de alta densidade (HDL), (as quais estão associadas à redução do risco de infarto do miocárdio), diminuição da agregação plaquetária, aumento da atividade fibrinolítica mediada por células endoteliais (reduzindo o risco de trombose) e redução do dano cardíaco por isquemia-reperfusão.

Trato gastrointestinal. O álcool aumenta as secreções salivar e gástrica, por uma ação reflexa produzida pela apreciação do seu paladar ou através de ação irritante sobre as mucosas. A presença de etanol em concentrações de 10% no estômago produz secreção gástrica rica em ácido, mas pobre em pepsina. Em concentrações superiores a 20% inibe tanto a secreção gástrica ácida como a atividade peptídica. As bebidas alcoólicas fortes de alto teor (> 40%) causam hiperemia congestiva e inflamação da mucosa gástrica.

Fígado. O consumo excessivo de álcool pode causar vários efeitos deletérios no fígado, sendo os mais comuns o acúmulo de gorduras (fígado gorduroso ou esteatose), hepatite (inflamação) e cirrose. Essas disfunções são resultantes dos efeitos tóxicos do álcool e de dietas deficientes.

Estado nutricional. A falta de proteína, vitaminas e de outros nutrientes nas bebidas alcoólicas predis põe os consumidores de grandes quantidades de etanol a deficiências nutricionais. A neuropatia periférica, psicose de Korsakoff e encefalopatia de Wernicke são provavelmente devidas a deficiência de vitaminas do complexo B, em especial a tiamina.

Um dado muito importante é o fato de a oxidação do etanol (ver biotransformação) gerar energia (7,1 cal/g). É comum entre os alcoolistas 40 a 60% das calorias diárias derivarem do álcool. Por outro lado, como as calorias do etanol não estão associadas a proteínas, sais minerais ou vitaminas, elas são chamadas de calorias vazias. Além disso, a própria atuação do etanol ao nível metabólico tem uma ação deletéria direta nos processos nutricionais, interferindo na absorção e no aproveitamento de vitaminas (A, B e D) e de minerais como o cálcio que pode estar implicado na osteoporese.

Outros efeitos. Na esfera sexual, acredita-se que o álcool aumenta as atividades sexuais, entretanto o efeito oposto é mais frequentemente observado. O álcool e outras substâncias de abuso têm efeito inicial desinibidor que pode aumentar a libido. Contudo, o uso crônico de álcool prejudica o desempenho das atividades sexuais. Nos homens, a impotência está presente tanto no uso agudo como crônico de etanol. Alterações da função sexual nas mulheres não são suficientemente claras. Existem relatos de diminuição da libido e de anormalidades no ciclo menstrual. O etanol produz diurese pela inibição da secreção do hormônio antidiurético (HAD).

O uso crônico de etanol está associado a vários tipos de anemias, como microcítica, macrocítica, normocromocítica e sideroblástica. Outros efeitos hematológicos do etanol incluem trombocitopenia e leucopenia. Em alguns pacientes com hepatopatias decorrentes do uso de álcool, a supressão da migração de leucócitos em áreas inflamadas pode ser responsável em parte pela baixa resistência dos alcoolistas para alguns tipos de infecção (tuberculose, listeriose e pneumonia causada por *Klebsiella*).

FARMACOCINÉTICA

Absorção. O álcool é absorvido pelos pulmões e ao nível do tubo digestório. A absorção através da pele também pode ocorrer. Quando ingerido, cerca de 20% é absorvido pelo estômago e 80% pelo intestino delgado e cólon. A concentração plasmática máxima é atingida entre 30 e 90 minutos após a ingestão. Ao nível de estômago, as bebidas concentradas tendem a ser absorvidas mais rapidamente. A absorção do álcool pelo intestino se processa rapidamente, sendo que os fatores que interferem na motilidade ou circulação intestinal podem também fazê-lo na velocidade de absorção.

Distribuição. O álcool se difunde pelo corpo proporcionalmente ao conteúdo de água dos vários tecidos ou líquidos, concentrando-se em ordem decrescente no sangue e no cérebro, rins, pulmões, coração, intestinos, músculos esqueléticos e fígado, com concentrações muito baixas em tecido adiposo e ósseo. O fato de o tecido adiposo concentrar pequena quantidade de etanol faz com que pessoas mais magras tenham, comparadas a pessoas obesas, uma concentração de álcool no sangue (alcoolemia) maior após a ingestão de uma mesma quantidade de etanol. Levando-se em conta que, com o avanço da idade, diminui a proporção de água no organismo, o mesmo raciocínio se aplica, ou seja, pessoas idosas teriam uma alcoolemia maior após a ingestão de uma mesma quantidade de álcool ingerida por jovens. O álcool se difunde através da barreira placentária, assim tem livre acesso à circulação fetal.

Biotransformação e excreção. Cerca de 90 a 98% do álcool absorvido é oxidado no fígado, sendo apenas 5-10% excretados. Um fato importante no metabolismo do etanol é que ele se processa numa velocidade constante. Esse fenômeno é explicado com base no fato de que o processo de degradação do álcool etílico requer o fator NAD. A redução temporária da disponibilidade do NAD é aparentemente o passo limitante da velocidade com que o álcool pode ser metabolizado. Um outro fator importante a ser considerado é o poliformismo genético das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH), responsáveis pela biotransformação do etanol. Este fato poderia explicar, em parte, as variações na taxa de biotransformação do etanol observadas em diferentes indivíduos. Foi verificada uma variação genética, em indivíduos asiáticos, na atividade das enzimas ADH e/ou ALDH, o que resulta em altos níveis de acetaldeído e causa uma reação de rubor, associado à eritema, da face, pescoço e tronco, além de náusea, após consumo de álcool. Isso se deve ao fato de alguns asiáticos apresentarem uma forma da ALDH₂ menos ativa e/ou uma forma mais ativa da ADH, resultando em acúmulo de acetaldeído.

A primeira etapa para a biotransformação do etanol é a conversão, pela ação da enzima álcool desidrogenase (gástrica e hepática), a acetaldeído. Nesta etapa, a álcool desidrogenase utiliza NAD como receptor de hidrogênio e tem papel predominante na oxidação do etanol no fígado. ♣

O metabolismo gástrico do etanol pelo álcool desidrogenase é menor em mulheres do que em homens, o que explica, em parte, o fato de as mulheres serem mais susceptíveis ao etanol do que os homens. ♣

O etanol pode ser metabolizado em acetaldeído por oxidases do sistema citocromo P450 microssômico que utiliza NADPH. Cerca de 10% (no máximo) de etanol é oxidado pelo sistema citocromo P450 em humanos. Entretanto, pode ocorrer uma maior contribuição em indivíduos que consomem álcool regularmente.

A catalase é responsável por 10% da biotransformação do etanol. No interior de peroxissoma, o etanol é oxidado com formação de aldeído, sendo o consumo de peróxido de hidrogênio pelo hepatócito a etapa limitante da atividade da catalase.

O acetaldeído formado nas três vias de biotransformação do etanol é uma substância, altamente tóxica, é rapidamente convertida pela enzima aldeído desidrogenase a acetato. Este, por sua vez, é convertido em acetil-coenzima A, com desdobramento de trifosfato de adenosina (ATP). A acetil-coenzima A participa do ciclo de Krebs, sendo convertida em CO₂ e H₂O ou é utilizada em reações anabólicas envolvidas na síntese de colesterol, dos ácidos graxos e de outros constituintes dos tecidos.

A eliminação do álcool se dá ou por forma alterada, através de metabolização hepática, ou por excreção de forma inalterada, através dos pulmões, rim, sudoração e salivacão.

USOS TERAPÊUTICOS

O uso tópico mais comum do álcool (50 a 70%) é como antisséptico na desinfecção da pele e também pode ser usado como rubefaciente e presente em linimentos. O álcool desidratado pode ser injetado próximo às terminações nervosas ou gânglios simpáticos para alívio da dor prolongada em nevralgia do trigêmeo, carcinoma inoperável e no pós-operatório de amputação dos membros inferiores.

A administração sistêmica do etanol é restrita ao tratamento da intoxicação por metanol e etilenoglicol. O ácido fórmico, um metabólito do metanol, pode provocar cegueira. O tratamento da intoxicação por metanol consiste na administração de etanol, que compete com o metanol na biotransformação pela álcool-desidrogenase, evitando a formação do ácido fórmico. Outros recursos adicionais podem ser utilizados no tratamento como bicarbonato para combater a acidose e a hemodiálise.

Interações medicamentosas

Pode ocorrer um processo sinérgico entre o etanol e vários depressores do SNC. Por exemplo, é sempre recomendado que pessoas que estejam usando ansiolíticos se abstenham do uso do álcool.

Por outro lado, existe também a chamada tolerância cruzada entre o etanol e os fármacos depressores do SNC. Isso significa que uma pessoa tolerante ao etanol pode apresentar uma diminuição da resposta a esses fármacos. Parece ser aceito, entre os anesthesiologistas, que o paciente tolerante ao etanol requer doses maiores de anestésicos gerais. Entretanto, isso só ocorre quando o paciente está sóbrio, pois na presença de álcool o efeito é exatamente oposto.

O efeito estimulante do etanol pode ser aumentado pela administração aguda e crônica de estimulantes do SNC (caféina e cocaína), carbamazepina (antiepilético) e benzidamina (analgésico anti-inflamatório). Essas interações podem causar sensações euforizantes nos alcoolistas, contudo, aumentam o risco de toxicidade.

INTOXICAÇÃO ALCOÓLICA AGUDA

A intoxicação alcoólica aguda ocorre quando doses altas de álcool são ingeridas e caracteriza-se por vários sinais, da excitação até em casos mais sérios, por anestesia e coma (Quadro 30-1).

Existe uma relação entre as concentrações plasmáticas de etanol e os efeitos clínicos observados. Contudo, esses efeitos podem ser bem diferentes em indivíduos com igual alcoolemia.

Quadro 30-1. Correlação entre os níveis de alcoolemia e os efeitos observados	
Alcoolemia (mg//100 mL)	Efeitos clínicos
0,05-0,10	Confusão mental Incoordenação motora Distúrbios de fala
0,20-0,30	Respostas a estimulação diminuídas Sono Estupor Incoordenação motora acentuada
Maior do que 0,40	Anestesia Coma Depressão de reflexos Paralisia respiratória

A concentração de etanol pode ser obtida diretamente pela determinação no sangue ou, mais

frequentemente, pode ser estimada pela concentração no ar expirado (equivale a 0,05 % da presente no sangue), técnica utilizada nos bafômetros. No Brasil, dirigir com alcoolemia superior a 0,6 g/L constitui infração pelo Código Brasileiro de Trânsito.

Tratamento. O tratamento da intoxicação alcoólica aguda é baseado em medidas emergenciais a serem tomadas sobre a gravidade da depressão do SNC e respiratória. Os pacientes comatosos com evidente depressão respiratória devem ser intubados e mantidos em ventilação assistida. A remoção de etanol do organismo é feita com lavagem gástrica, evitando-se aspiração pulmonar do fluxo de retorno. A hemodiálise é usada para remover o álcool do sangue em casos graves.

POTENCIAL DE ABUSO E DEPENDÊNCIA

O etanol é citado no livro do Gênesis, na Bíblia, como um líquido extraído do suco da uva fermentado. Os egípcios, gregos e romanos já abusavam do álcool tanto quanto o homem contemporâneo.

♣ O alcoolismo é um quadro complexo, sendo que é difícil definir critérios que distingam o chamado “beber social” da condição patológica.

Os limites poderiam ser colocados apenas na frequência e na quantidade de álcool ingerido. Entretanto, no conceito de dependência (DMS-IV), além do fato de se ingerir bebidas alcoólicas frequentemente e em grandes quantidades, o que demarca o limite entre o bebedor social e o dependente é a perda do controle sobre o ato de beber.

Isto é, quando se bebe, costuma-se levar em conta se a ingestão de álcool naquele momento é adequada; se não vai interferir com alguma atividade profissional ou social. Já para o dependente, esta opção, esta capacidade de decisão, fica perdida. Ele vai beber independentemente das eventuais implicações para si e para os outros. ♣

No Brasil, estima-se que 68,7% da população já fizeram uso na vida de álcool, sendo que a porcentagem de dependentes a essa substância é de 11,2%.

Tolerância. O álcool etílico induz tolerância duas formas de tolerância: farmacocinética e farmacodinâmica.

A tolerância farmacocinética está relacionada à hipertrofia do retículo endoplasmático liso hepático, com conseqüente aumento da atividade microssômica, ou seja, seu uso crônico produz indução enzimática (P4502E1) e, portanto, aumento da velocidade de biotransformação do próprio álcool e de outros fármacos (tolerância cruzada).

A tolerância farmacodinâmica requer alta alcoolemia (300 a 400 mg/dL) está relacionada a neuroplasticidade nas vias GABAérgicas, glutamatérgicas e serotoninérgicas no SNC.

Vale a pena lembrar que, a pesquisadora brasileira **Jandira Masur** e colaboradores na década de 80, mostraram pela primeira vez, que a administração repetida de doses baixas de etanol induzia sensibilização comportamental, fenômeno inverso da tolerância.

Síndrome de abstinência. Os sinais e sintomas da síndrome de abstinência do etanol aparecem algumas horas após a última dose e têm duração de aproximadamente 72 horas. Náusea, sudorese, cólica intestinal, fraqueza, tremor, hiper-reflexia, distorção da percepção, hipertensão, distúrbios do sono, ansiedade são os sinais e sintomas iniciais.

Após 12 a 48 horas, podem ocorrer crises convulsivas. Pode ocorrer ainda a síndrome do *delirium tremens*; essa situação é mais frequente quando o dependente apresenta outros problemas como, p. ex., alterações eletrolíticas, desnutrição ou infecções.

A síndrome do *delirium tremens* se caracteriza por agitação severa, confusão mental, alucinações visuais, febre, sudorese generalizada, náusea, diarreia, midríase.

A severidade da síndrome de abstinência depende da quantidade ingerida por dia e do tempo de exposição ao etanol.

O desejo intenso pelo etanol é outra característica da síndrome de abstinência. Muitos alcoolistas necessitam ingerir uma dose de etanol pela manhã ou mesmo a noite para restaurar a concentração sanguínea do etanol, que diminuiu durante a noite, e assim evitar o desconforto da abstinência.

Os receptores NMDA estão envolvidos nos processos de plasticidade associados com desenvolvimento de tolerância e sensibilização ao etanol, e na síndrome excitatória resultante da abstinência alcoólica.

Tratamento (desintoxicação). O tratamento do alcoolismo crônico difere do empregado na dependência a hipnóticos barbitúricos, embora os fármacos causem efeitos depressores centrais semelhantes.

Em razão da impossibilidade de se diagnosticar a intensidade da dependência física alcoólica,

utilizam-se, em todos os casos, fármacos de substituição que apresentam tolerância e dependência cruzada com o álcool etílico. ♣ A terapêutica consiste na retirada do álcool e substituição por doses ajustadas e controladas de benzodiazepínicos de meia-vida curta, como oxazepam, para evitar o *delirium tremens*. ♣

O álcool, quando usado crônica e abusivamente, causa deficiência hidroeletrólítica, hipovitaminose e estados de desnutrição, daí a necessidade de reposição dos nutrientes.

Dissulfiram. O dissulfiram (dissulfeto de tetra-etil-tiuram) é uma substância que interfere com a biotransformação do etanol. A sequência metabólica normal do etanol é a sua conversão hepática em aldeído acético, passando a acetato por ação da enzima aldeído desidrogenase. O dissulfiram inibe essa enzima, o que acarreta grande aumento nos níveis de aldeído acético no organismo.

As reações que ocorrem quando o etanol é ingerido na presença de dissulfiram têm sido classicamente atribuídas à elevada concentração de aldeído acético; consistem de rubor facial intenso, palpitações, queda da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, tonturas e vômitos. A intensidade da reação vai depender, além da sensibilidade individual, das doses de dissulfiram e de etanol ingeridas.

O pressuposto subjacente ao uso do dissulfiram é o de que o dependente, sabendo que ao ingerir bebidas alcoólicas apresentará uma reação extremamente desagradável, irá abster-se das mesmas.

♣ Desde a sua introdução no tratamento do alcoolismo, os autores preconizam que o uso do dissulfiram seja acompanhado necessariamente das explicações que permitam ao dependente pleno conhecimento das reações adversas. ♣

Antagonistas de receptor opioides μ . A **naltrexona** é antagonista seletivo de receptores opioides μ , utilizada como coadjuvante das intervenções psicossociais no tratamento ambulatorial do alcoolismo. Estudos clínicos mostram que a naltrexona é capaz de reduzir algumas das propriedades reforçadoras do álcool, diminuindo o desejo pelo fármaco (fissura).

♣ A naltrexona funciona melhor quando é associada a terapia comportamental cognitiva. O fármaco é contraindicado em pacientes com hepatopatias. ♣

Acamprosato. O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) tem sido prescrito em alguns países para a síndrome de dependência de álcool.

O fármaco tem sido considerado um coagonista parcial dos receptores glutamatérgicos NMDA, assim ele pode inibir a atividade excitatória glutamatérgica, especialmente quando há hiperatividade destes receptores.

♣ A monitorização dos níveis de cálcio sérico é recomendada em casos de intoxicação por esse fármaco. ♣

Outros fármacos. O **ondansetron** é um antagonista de receptor 5-HT₃ está sendo recomendado para casos de dependência precoce ao álcool. Principalmente em pacientes com significativa história familiar.

O **topiramato** é um antagonista do receptor glutamatérgico AMPA (ver Capítulo 27). Parece atuar reduzindo o reforço positivo relacionado ao consumo de etanol

Efeitos Tóxicos. Teratogênicos. A pergunta sobre se o álcool ingerido durante a gravidez é prejudicial para o feto é muito antiga. Em 1973 foi descrito, em filhos de mães alcoolistas, um quadro que foi denominado pelos autores de “Fetal Alcohol Syndrome” (Síndrome Fetal pelo Álcool).

Esse quadro caracteriza-se por uma tríade: (a) deficiência no crescimento pré e pós-natal (baixo peso e estatura); (b) anormalidades craniofaciais (entre as quais, diminuição do perímetro cefálico, pequena fissura palpebral, lábio superior fino) e (c) retardo mental.

Nestes últimos anos este problema tem merecido a atenção de inúmeros pesquisadores, sendo avaliado que cerca de 5% dos filhos de mães caracteristicamente dependentes apresentam a síndrome na sua totalidade, enquanto que cerca de 30% apresentam apenas parte da síndrome.

Cardiovasculares	Arritmias
Cardiomiopatia	Derrame hemorrágico
Gastriintestinais	Gastrite Pancreatite Hepatite Cirrose Diarreia crônica
Hematológicas	Anemias
Neurológicas e psiquiátricas	Neuropatia periférica Síndrome de Wernicke Síndrome de Korsakov Demência alcoólica Alucinose alcoólica

Doenças associadas. Há associação entre uso prolongado e excessivo de bebidas alcoólicas e disfunções orgânicas em vários níveis, entre os quais gastrointestinal, hematológico, neurológico, metabólico e cardiovascular, como já foi comentado anteriormente (Quadro 30-2).

Em geral essas disfunções se correlacionam com a ingestão média diária entre 30 e 50 g de etanol por vários anos. Uma das maiores dificuldades em se estabelecer o efeito tóxico intrínseco do álcool está em que o consumo excessivo de bebidas alcoólicas geralmente é acompanhado por problemas nutricionais que poderiam ter um efeito *per se* nas disfunções observadas.

RESUMO

■ O uso abusivo de bebidas alcoólicas e o alcoolismo são problemas de Saúde Pública que causam impacto médico, econômico e social em diversos países.

■ A farmacologia do etanol é focalizada nos efeitos centrais e fisiológicos e os mecanismos de ação. É ressaltada a farmacocinética e a interação com outros fármacos.

■ A intoxicação alcoólica aguda está correlacionada aos níveis de alcoolemia (ou ar espirado) e os efeitos observados, considerando as implicações médicas e infrações pelo Código Brasileiro de Trânsito.

■ Os limites para distinção entre alcoolismo e o chamado “beber social” são analisados pelos critérios do sistema DSV-IV.

■ O tratamento do uso crônico de etanol (alcoolismo) é abordado pelos cuidados na desintoxicação e durante a terapêutica **medicamentosa**. Ademais, são comentados os efeitos teratogênicos e doenças associadas com uso prolongado ou excessivo de bebidas alcoólicas.

BIBLIOGRAFIA

CHANDLER, L.J.; HARRIS, R.A.; CREWS, F.T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.19, p.491-495, 1998.

DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: A gBook, 2010.

FELMING, M.; MIHIC, S.J.; HARRIS, R.A. Ethanol. In: BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of Therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.429-445.

LIEBER, C.S. Hepatic and other disorders of alcoholism: from pathogenesis to treatment. **J. Stud. Alcohol**, v.59, p.9-25, 1998.

LITTLE, H.J. Mechanism that may underlie the behavioral effects of ethanol. **Prog. Neurobiol.**, v.36, p.171-194, 1991.

KLATSKY, A.L. Alcohol coronary disease and hypertension. **Annu. Rev. Med.**, v.47, p.149-160, 1996.

MIHIC, S.J. Acute effects of ethanol on GABA A and glycine receptor function. **Neurochem. Int.**, v.35, p.115-123, 1999.

RUBIN, R. Effect of ethanol on platelet function. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, v.23, p.1114-1118, 1999.

Capítulo 31

Tabagismo, Canabinoides e Inalantes

Alucinógenos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Fabio C. Cruz,

Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Marcelo T. Marin

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

TABAGISMO

INTRODUÇÃO

O tabaco é as folhas secas da planta cultivada (*Nicotiana tabacum*) da família da *Solanaceae*, nativa da América do Norte. A espécie primitiva da América do Sul, não era muito agradável de fumar, logo foi substituída pela *Nicotiana tabacum*, de aroma delicado, que chegou inclusive ao Brasil, provavelmente pela migração de tribos tupis-guaranis (Instituto Nacional do Câncer, 2005).

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável em todo o mundo. A OMS estima que um terço da população mundial adulta, isto é, um bilhão e trezentos milhões de pessoas sejam fumantes. O Brasil possui cerca de 30 milhões de fumantes, a maioria dos fumantes tem entre 20 e 49 anos de idade, sendo aproximadamente 11 milhões de mulheres e 16 milhões de homens (Instituto Nacional do Câncer, 2003). Embora, o uso predominante ocorra entre os homens, a prevalência tem aumentado consideravelmente entre as mulheres nos últimos anos.

Mais recentemente, os riscos dos fumantes passivos estão sendo levados em conta em vários países do mundo. Em nosso meio, foi promulgada a lei (13.541) que adota medidas eficazes de proteção contra a exposição à fumaça do tabaco em locais fechados.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Porque a nicotina é a substância responsável pelo tabagismo? Qual é a substância aditiva que pode facilitar o início do ato de fumar ou instalação do tabagismo?
2. Quais são os fármacos utilizados no tratamento de tabagistas e os cuidados com as comorbidades psiquiátricas? Porque as taxas de recaída são altas entre os tabagistas?

- Os teores de THC encontrados na supermaconha podem estar relacionado ao potencial de dependência? Qual é o potencial terapêutico do canabidiol?
- Há controvérsia da existência de dependência no uso de cânabis. Qual é sua opinião ?
- Quais são as principais substâncias inalantes e os modos de aspiração ? Onde é o maior perigo da intoxicação aguda e crônica?

Composição química. Na fumaça do cigarro são encontradas mais de 4000 substâncias químicas, muito das quais podem contribuir potencialmente para o desenvolvimento da dependência ao tabaco. ♣ O estudo da nicotina como a principal substância responsável pelo tabagismo se reveste de especial interesse, em vista de encontrar-se na fumaça de preparações de tabaco, como cigarro, charuto e cachimbo, utilizados por extensa faixa da população mundial com riscos consideráveis para a saúde sendo, portanto de interesse médico social. ♣ (ver abaixo efeitos). Ademais, no cigarro eletrônico supostamente seguro, foi encontrado substâncias nocivas a saúde.

A composição química da fumaça depende de vários fatores como, p. ex., qualidade do tabaco, maneira de fumar, temperatura, comprimento da coluna do tabaco. Entretanto, de modo geral, a fumaça pode ser caracterizada por duas fases: a particulada e a gasosa.

Existem evidências de que as doenças causadas pelo uso crônico do tabaco podem ser atribuídas às substâncias químicas isoladas do tabaco e do condensado do cigarro. Segundo Rosemberg (1983), essas substâncias podem ser classificadas em cinco grupos essenciais:

Agentes tóxicos. O monóxido de carbono interfere no transporte de oxigênio e dióxido de carbono aos tecidos pela formação de carboxi-hemoglobina. O limite estabelecido é de 50 ppm de monóxido de carbono que corresponde a produção 5% de carboxi-hemoglobina. Em fumantes regulares (20 cigarros/dia), os níveis de carboxi-hemoglobina são de 8% (média), podendo resultar em efeitos nocivos sobre o sistema nervoso central e circulatório, sobretudo o miocárdio. Outras substâncias podem ser incluídas como ácido cianídrico, amônia e outros alcaloides do tabaco (*lobelina*).

Agentes cancerígenos e tumorais. Inúmeras substâncias isoladas do tabaco apresentam potencial cancerígeno, destacando-se as nitrosaminas, a N'-nitrosornicotina e o polônio 210. Outras substâncias isoladas, que têm propriedades cocancerígenas em graus variáveis, são: fluoranteno, formaldeído e pireno. Atribuem-se ainda efeitos de iniciação tumoral aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (benzopireno), benzoantraceno e dibenzacridina.

Agentes irritantes ou tóxicos ciliares. Os mais importantes são a acroleína, o formaldeído, o ácido cianídrico, os fenóis e os cresóis. Essas substâncias são responsáveis pelas reações irritantes e inflamatórias do trato respiratório.

Aditivos. As substâncias empregadas no tabaco, desde o cultivo até a manufatura, podendo produzir precursores irritantes e com ação cancerígena. ♣ Como exemplo, temos os nitratos fertilizantes, os inseticidas (DDT), fungicidas (ditiocarbamatos) e o mentol. Chamam a atenção, os aditivos que podem promover iniciação ou dependência ao ato de fumar, como é o caso do ácido levulínico. ♣

Efeitos comportamentais. A nicotina atua no SNC através de uma ação dual, provocando sedação ('tranquilização') e estimulação discreta que produz analgesia, porém em doses tóxicas sobrepõem estimulação intensa, com tremores e convulsões (ver adiante, intoxicação).

♣ Em humanos, a nicotina produz efeito reforçador positivo, incluindo euforia, diminuição da ansiedade e do estresse e redução do apetite. ♣ Em fumante regular, a nicotina causa um padrão de alerta no EEG (atividade rápida de baixa voltagem) e aumento no tremor das mãos e ao mesmo tempo há diminuição do tônus em alguns músculos esqueléticos.

A nicotina causa diminuição do apetite por alimentos de sabor doce e aumenta o gasto calórico. A redução do ganho de peso corpóreo é observada em fumantes que pesam em média 2 a 5 kg menos que os não fumantes. Esse fato está associado a motivação de continuar fumando em mulheres e as maiores taxas de recaída.

Em fumantes, está bem documentado que a nicotina facilita a atenção e memória, entretanto, ocorre também melhora do desempenho cognitivo em não fumantes.

Farmacocinética. A nicotina é bem absorvida pelas vias respiratórias, pela mucosa bucal e pele e pouco absorvida pelo estômago, haja vista tratar-se de substância básica, com $pK_a = 8,5$.

A nicotina pode ser administrada na forma de goma, adesivo transdérmico e spray nasal ou mais recentemente como cigarro eletrônico. A nicotina é rapidamente absorvida pelo trato respiratório, pela mucosa oral e pele. Em média um cigarro contém de 6 a 11 mg de nicotina, o que fornece de 1 a 3 mg para o fumante.

Quando inalada a nicotina é rapidamente absorvida pela via pulmonar e atinge o SNC alguns segundos por meio da circulação arterial. Aproximadamente 80 a 90% da nicotina é biotransformada principalmente no fígado, sendo que a cotinina é o principal metabólito, sendo que a nicotina-1'-N-óxido e a 3-hidroxicotinina são produtos encontrados em menores quantidades. A nicotina e seus metabólitos são rapidamente excretados pelos rins, sendo que a velocidade da excreção da nicotina depende do pH da urina.

Potencial de abuso e dependência

O início do ato de fumar de tabaco é típico da adolescência e com elevada probabilidade de continuar na fase adulta dos fumantes. Neste sentido, o uso de cigarros por indivíduos jovens poderia

estar relacionado à facilidade de consumo posterior de outras substâncias de abuso, o denominado modelo da “porta de entrada”, cujos fundamentos e questionamentos são discutíveis.

Há evidências de que os indivíduos inicialmente fumam para experimentar os efeitos psicoativos e que cerca de 90% dos fumantes tornam-se dependentes do tabaco na adolescência entre os 5 e 19 anos, sendo estimado 2,4 milhões de fumantes nessa faixa etária (CEBRID, 1997). Ademais, evidências mostram que adolescentes humanos podem ser mais sensíveis a alguns efeitos da nicotina.

A severidade da dependência de tabaco é evidenciada por estimativas que revelam que, nos EUA, 80% dos fumantes regulares manifestam o desejo de parar de fumar, desses apenas 35% tentam de fato e menos de 5% são bem sucedidos e abandonam o tabaco sem ajuda especializada.

Devido facilidade de obtenção de tabaco, a maioria de adolescentes tem riscos de saúde associado com o ato de fumar. Uma vez estabelecido o padrão de fumante regular é rápida a trajetória para se tornar dependente, permanecendo ao longo da vida do fumante regular por 20 anos em média.

Tolerância. Os fumantes confirmam que a exposição inicial ao tabaco pode produzir mal-estar, náusea, vômito, cefaleia e disforia. A tolerância se desenvolve rapidamente para esses efeitos aversivos iniciais e facilita o desenvolvimento do padrão de uso compulsivo. Existem evidências de que os efeitos subjetivos da nicotina também desenvolvem tolerância. Os estudos farmacológicos clássicos utilizando a nicotina mostram que ocorrem tanto tolerância metabólica como farmacodinâmica.

Síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência devida à cessação ou redução do uso de tabaco apresenta variações interindividuais quanto à duração e intensidade dos sinais e sintomas. Os sinais e sintomas somáticos e motivacionais da síndrome incluem: desejo de fumar, irritabilidade, impaciência, ansiedade, frustração, disforia, dificuldade de concentração, cefaleia, sonolência, aumento do apetite, acarretando ganho de peso, distúrbios gastrintestinais e bradicardia.

O desejo de fumar e outros sintomas descritos acima começam 6-12 horas após o último cigarro, e atingem um pico entre 1 a 3 dias e, retornado ao normal dentro de 7 – 30 dias, após a cessação de fumar. Entretanto, pode ser evocado por estímulos específicos ambientais que foram previamente associados ao modo de fumar, como, p. ex., após as refeições ou ingestão de café ou bebidas alcoólicas.

♣ Os sintomas da retirada de nicotina (síndrome abstinência protraída) incluem um contínuo desejo intenso (fissura) que pode durar mais de 6 meses. Apesar de muitos fumantes serem inicialmente bem sucedidos nas tentativas de não fumar, as taxas de recaídas ao longo prazo são altas e apenas 10-20% dos fumantes permanecem abstinentes após um ano. ♣

Tratamento. No tratamento farmacológico do tabagismo é preconizada atualmente, a terapia de reposição de nicotina. Os sinais e sintomas da síndrome de abstinência do tabaco podem ser aliviados pela administração de nicotina contida em goma de mascar ou fita adesiva. Além disso, pode ser utilizado medicamento como a bupropiona (antidepressivo), nortriptilina (antidepressivo) e vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico).

Cabe assinalar que a avaliação criteriosa de comorbidades psiquiátricas, como por exemplo, a depressão, é importante para efetividade do tratamento adotado. Ademais, intervenções não farmacológicas complementam os tratamentos.

CANABINOIDES

A cânabis é a designação comum às plantas do gênero *Cannabis*, da família das canabáceas, mais conhecida como cânhamo ou maconha que crescem em zonas temperadas e tropicais do mundo. No Brasil, a maconha chegou junto com os escravos africanos, que a denominavam de *makaña* quando usada para fins euforizantes, sendo também conhecida como diamba, fumo-de-angola e liamba.

Composição química. A planta (*Cannabis sativa*) tem numerosos princípios ativos, sendo o total de aproximadamente 500 constituintes isolados. A cânabis possui 66 tipos de canabinoides. O Δ^9 -THC, (-) é o principal representante relacionado ao potencial de dependência. Os principais produtos obtidos da cânabis, que contêm Δ^9 -THC são haxixe (2 a 3,5%), cânabis líquida (11 a 21%), sinsemilla (3,5 a 4,5 %) e skunk (supermaconha, 10 a 15%).

Em comparação ao tabaco, a fumaça do cigarro de cânabis pode ser caracterizada por duas fases: a particulada e a gasosa. Recentemente, foi observado variações nos teores de Δ^9 -THC em diferentes preparações de cânabis.

Atualmente, a cânabis é a substância qualificada como ilícita mais comumente usada em vários países (UNODC, 2008). Estima-se, que cerca de 162 milhões de pessoas usaram maconha no mundo em 2004. No Brasil, estimativa realizada pelo CEBRID através de levantamento domiciliar mostrou que o uso durante a vida de canabinoides foi 6,9% da população (entre 12 e 65 anos). O uso disseminado da maconha entre estudantes de 1º e 2º graus do ensino fundamental cresceu ao longo da última década. Essa tendência de aumento da prevalência do uso de cânabis está ocorrendo em vários países do mundo nos últimos anos.

Efeitos comportamentais. Estudos naturalísticos e laboratoriais mostram que a cânabis tem efeito

reforçador em humano. Os efeitos comportamentais da cânabis dependem da dose, do indivíduo, de experiências anteriores, das pessoas que formam o grupo e seus comportamentos, da expectativa e dos objetivos da reunião. O usuário isolado permanece apático, sonolento e introspectivo. Em grupos, os primeiros sintomas constam de sensações de bem-estar, euforia, hilaridade, loquacidade e estados oníricos. Após cerca de 30 minutos da administração, há diminuição do estado de alerta, alteração da consciência, perda de memória, capacidade mental diminuída, apatia, dificuldade de concentração, perda da percepção do tempo, e conseqüente desorientação entre passado, presente e futuro e prejuízo da coordenação motora. A incoordenação motora pode persistir durante horas, podendo prejudicar atividades como dirigir automóvel e, no local de trabalho, de operar máquinas perigosas.

Os efeitos psicodislépticos estão associados com a intoxicação da cânabis. Altas doses causam alucinações visuais e auditivas e cinestesia.

Entre os efeitos fisiológicos da maconha incluem náusea, sialose, diminuição da força muscular, taicardíca, hipotermia, vermelhidão do globo ocular, aumento do apetite e da gustação.

Farmacocinética. A cânabis é bem absorvida pelas vias respiratórias com biodisponibilidade de 10 a 35% dependendo do fumante. Por via oral, a cânabis é pouco absorvida com biodisponibilidade de 6 a 7%. Após inalação, Δ^9 -THC é rapidamente absorvido pela via pulmonar e atinge circulação sanguínea em alguns segundos, com nível máximo de concentração plasmática entre 3-10 minutos, após o ato de fumar. Devido a sua alta lipoflicidade, o Δ^9 -THC se distribui rapidamente por tecidos e órgãos mais vascularizados. Em humanos, o Δ^9 -THC é metabolizado no fígado, por enzimas do sistema P450, sofrendo hidroxilação (11-OH-THC) e oxidação (THC-COOH) e por último, conjugação com ácido glicurônico. O Δ^9 -THC é excretado como metabólitos ácidos na urina e fezes, podendo ser detectados durante 27 dias (média) em usuários crônicos.

Usos terapêuticos. Entre os usos terapêuticos da cânabis (**canabidiol**) bem aceites incluem-se o efeito antiemético e a estimulação do apetite em adéticos, na quimioterapia antineoplásica (caquexia) e casos raros de convulsões epilépticas resistentes aos fármacos tradicionais. Ademais, a cânabis apresenta outros usos terapêuticos de menor grau de comprovação como os tratamentos de redução da pressão intraocular do glaucoma, dor neurogênica e neuropática, esclerose múltipla e distúrbios de movimento.

Potencial de abuso e dependência

♣ Há ainda uma controvérsia a respeito da existência de uma síndrome de dependência da cânabis, o que provoca grande polêmica na população, principalmente entre os usuários da substância que justificam a sua liberação pelo potencial terapêutico dos canabinoides (canabidiol). ♣

As evidências de uma síndrome de dependência de cânabis estão baseadas em estudos com os critérios DMS-IV. Cabe assinalar que a dependência de cânabis não desenvolve em todo usuário. Ademais, fatores de risco devem ser levados em consideração como o uso na adolescência, personalidade, ambiente familiar, renda baixa e uso prévio de outras substâncias de abuso.

Tolerância. O desenvolvimento de tolerância ocorre rapidamente para muitos efeitos da cânabis, tanto em animais como no homem. Em usuários expostos a altas doses e com padrão de uso frequente e prolongado, é comum o desenvolvimento de tolerância. A tolerância é atribuída principalmente ao tipo farmacodinâmico devido a processo de neuroplasticidade. Contudo, o metabolismo pode influenciar o desenvolvimento de tolerância da cânabis.

Síndrome de Abstinência. Em humanos, a síndrome de abstinência da cânabis é descrita em vários estudos. Apesar da aceitação em grande parcela dos profissionais de saúde, a síndrome de abstinência da cânabis é questionável como critério para o diagnóstico da dependência, segundo Associação Psiquiátrica Americana.

Os relatos da síndrome de abstinência de cânabis apresentam variações, segundo os padrões de uso e o perfil dos usuários. Os sintomas de abstinência mais comumente relatados incluem: diminuição do apetite, irritabilidade, ansiedade, nervosismo, agressão, agitação branda, insônia e sono difícil. Os sintomas acima descritos ocorrem em parcela substancial de usuários crônicos com altas doses. Os sintomas menos relatados incluem: humor deprimido, náuseas, dor de estômago, arrepios e sudorese.

O início da síndrome ocorre entre 1 e 3 dias, após o último ato de fumar. O pico dos efeitos da abstinência é atingido entre 2 e 6 dias e muitos sintomas manifestam tardiamente entre 4 e 14 dias.

A presença de efeitos residuais ou mesmo de uma síndrome de abstinência protraída são controversas. Contudo, déficits cognitivos e distúrbios do sono persistem por um período prolongado após a retirada da cânabis.

Tratamento. Os sinais e sintomas da abstinência de cânabis são relativamente leves na maioria dos usuários, sendo assim, confiados quase que exclusivamente as terapias comportamentais. Neste contexto, destacam-se algumas modalidades como a terapia comportamental cognitiva, terapia de aumento motivacional e os grupos de suporte social que têm propiciado redução do uso de cânabis.

Há pouca evidência científica ainda sobre o tratamento farmacológico para a síndrome de dependência de cânabis, devido à escassez de estudos clínicos de avaliação de novos medicamentos. O tratamento medicamentoso para usuários de cânabis continua focalizado principalmente na busca por comorbidades psiquiátricas associadas ao uso desta substância, como por exemplo, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e esquizofrenia ou nos estados de intoxicação aguda por cânabis.

Intoxicação. *As sensações euforizantes produzidas pela administração aguda da cânabis estão associadas com a intoxicação em muitos usuários. Por outro lado, indivíduos ingênuos ou com a presença de comorbidades podem experimentar ansiedade e reações de pânico e, mais raramente disforia, reações psicóticas com ideias paranoicas e despersonalização.*

INALANTES

Os inalantes são substâncias voláteis à temperatura ambiente e gases, que provocam abruptas alterações no estado mental quando inaladas. Usualmente, os vapores das substâncias são absorvidos por via pulmonar quando administrados por meio de inalação (**sniffing**). Em razão disso, o termo “inalante”, refere-se à via de administração dessas substâncias. Cabe acrescentar que os vapores de solventes são inspirados pela boca ou nariz de materiais (algodão) embebidos com a substância (**huffing**) ou quando colocados em saco plástico (**bagging**).

Atualmente, estima-se que haja mais de 1000 produtos domiciliares e industriais comercializados, contendo substâncias voláteis sujeitas ao abuso. Nessa categoria estão incluídos diferentes produtos adesivos (colas), aerossóis, agentes de limpeza, solventes, gasolina e combustíveis engarrafados, dentre outros.

♣ Entre as diversas substâncias voláteis destacam-se os anestésicos inalatórios (N₂O), nitritos (de amilo) e solventes orgânicos (tolueno). ♣

No Brasil, estimativas realizadas pelo CEBRID através levantamento domiciliar mostrou que os solventes foram consumidos por 5,8% da população (entre 12 a 65 anos). Dentre os produtos mais abusados estão colas, tiner, esmalte e benzina (CEBRID, 2003).

O interesse pelo estudo do potencial de abuso e dependência de inalantes vem aumentando a partir da última década, pois surgiram muitos problemas de saúde pública, principalmente relacionados ao uso abusivo pela população mais jovem e aos trabalhadores expostos aos solventes nas indústrias.

Os padrões de uso de inalantes e as correlações progressivas com o abuso e dependência entre adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos mostram que o uso de inalantes é o padrão mais comum e apenas um subgrupo de adolescentes (0,5%) encontra-se nos critérios de abuso e dependência do DSM-IV.

A demonstração de desenvolvimento de tolerância aos efeitos dos inalantes tem sido muito difícil de observação em modelos animais e humanos. Em humanos, o uso crônico de inalantes em altas doses durante 1 a 2 meses pode instalar a tolerância. A síndrome de abstinência de inalantes é moderada e caracteriza-se por irritabilidade, “fissura”, tremores, náuseas, distúrbios do sono e respiração acelerada. Entretanto, não há relatos de síndrome de abstinência ao óxido nitroso. Casos de abstinência de inalantes são tratados com baclofeno e lamotrigina.

Intoxicação. *A intoxicação aguda de solventes voláteis manifesta-se através de euforia, estados hilariantes, onipotência vertigens e tonturas com ocorrência de alucinações seguidas de náusea, vômito, tosse e fofobia. O maior perigo do abuso é a instalação de intoxicações graves, como depressão respiratória, arritmias cardíacas e hipotensão arterial, que podem causar morte súbita. Outras complicações incluem insuficiência renal e hepática e reações alérgicas. A exposição crônica pode causar danos a vários órgãos. Os efeitos crônicos são mais frequentes são déficits cognitivos, ataxia, paralisia e perda da sensibilidade dos membros inferiores. Medidas de suporte são adotadas para os casos de intoxicação.*

ALUCINÓGENOS

♣ Os alucinógenos são substâncias psicoativas cuja característica principal é produzir alterações de sensorialidade. Os alucinógenos distinguem-se de outras categorias de agentes psicoativos pelas propriedades de induzir alterações na percepção, cognição e humor. O uso de alucinógenos não possui características crônicas ou compulsivas. De modo geral, o uso é praticado esporadicamente entre pessoas afins e segue um verdadeiro ritual. ♣ A expectativa dos efeitos estimulantes ou depressores, na ocasião da autoadministração pode ser influenciado por os fatores como personalidade, estado psíquico e afetividade.

Conforme a estrutura química, os alucinógenos podem ser divididos em dois grupos: a) fenetilaminas (similar a mescalina) e b) triptaminas (similar a psilocibina).

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e substâncias correlatas são comumente consideradas como ergolinas, apesar de apresentar algumas características das triptaminas.

As propriedades dos alucinógenos mais representativos estão sumarizadas no Quadro 31-1.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que são substâncias alucinógenas e como se distinguem de outras substâncias psicoativas ?
2. A LSD preenche os requisitos de dependência do sistema DSM-IV ? Quais são as medidas de tratamento em casos de intoxicação?

3. Porque a MDMA (ecstasy) é conhecida pelos seus efeitos como três “Es”? Quais são os efeitos agudos graves e que tipo de tratamento é recomendado?
4. Como explica o aparecimento da “ressaca” no uso recreacional e tolerância e síndrome de abstinência no uso contínuo de ecstasy?. Quais são outras substâncias derivadas da fenetilamina ?
5. Quais são as substâncias encontradas chá de Ayahuasca que usado em rituais religiosos ?

LSD. Dentre os inúmeros princípios ativos, obtidos de fontes vegetais ou por síntese química, a LSD25 (dietilamida do ácido lisérgico) é o mais potente e, por essa razão, considerado protótipo. O número 25 representa a data de sua descoberta: 2 de maio.

A dose da LSD25 (0,5-2,0) µg/kg administrada pela via oral, pulmonar ou intravenosa.

Inicialmente há sensações de fraqueza e sonolência; em seguida, instala-se euforia, exaltação, júbilo, acesso de riso e choro e introspecção intensa.

Duas a três horas após a administração ocorrem alucinações visuais constituídas de luzes intensas, flamejantes e móveis do tipo caleidoscópica, e cinestesia; a noção de forma, tamanho e perspectiva de objetos torna-se alterada; sensações de desprendimento, admiração da beleza de coisas triviais, ideias oníricas e perda da noção do tempo levam à plena convicção de que tudo está magicamente sob controle; os sons estão ampliados e são “visíveis”, as cores são “ouvidas”.

Os efeitos alucinógenos induzem quadros de despersonalização com alterações da imagem do próprio corpo, aumento da tensão e ansiedade, confusão, reações psicóticas e paranoicas (ideias de perseguição) e pânico, alterando o comportamento e colocando em risco a própria vida.

Os efeitos fisiológicos mais comuns na vigência de estados psicóticos são midríase, hipertensão, taquicardia, hiper-reflexia, hipertermia, piloereção e crise convulsiva.

A LSD tem elevada afinidade por receptores 5-HT₂ e diferentes afinidades por outros subtipos de receptores da 5-HT. Apesar de boa correlação entre afinidade pelo receptor 5-HT₂ e potência do efeito alucinógeno em humanos, não se pode atribuir esse efeito a quaisquer subtipos de receptor 5-HTs.

Quadro 31-1. Propriedades de alucinógenos mais representativos				
Agentes	Estrutura química	Fontes	Dose típica/via	Duração de efeitos
Dietilamina do ácido lisérgico (LSD)	Ergolina	Esporão de centeio	100 µg, oral	6-12 h
Mescalina	Feniletilamina	Peyote cacto <i>L. Williamsii</i>	200-500 mg, oral	10-12 h
3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)	Feniletilamina	Sintético	80-150 mg, oral	4-6 h
Harmina	β-Carbolinas	<i>Banisteriopsis caapi</i>	30 mg, oral (200 mL chá)	4-8 h
Dimetiltriptamina (DMT)	Triptaminas	<i>Psycotria viridis</i>	25mg (200mL de chá)	4-8 h
Psilocibina	Triptaminas	Cogumelos <i>Psilocybe</i>	4-6 mg, oral	4-6 h

Potencial abuso e dependência. O uso de LSD e alucinógenos correlatos disseminou a partir do fim da década de 1960, inaugurando a era psicodélica com suas repercussões em movimentos artísticos, políticos e sociais. Após duas décadas de declínio, a retomada atual ao uso da LSD se deu como *club drug*. É alvo de estudos sobre o perfil de usuário de múltiplas substâncias de abuso como ecstasy, ácido gama hidroxibutirato (GHB), cetamina, fenciclidina, cocaína e metanfetamina

♣ *A LSD, bem como outras substâncias alucinógenas, parecem não preencher os critérios de diagnóstico da dependência, segundo DSM-IV. O padrão de uso abusivo não é contínuo nem compulsivo, embora haja risco de reações psicóticas e distúrbios psicológicos.* ♣

♣ *A LSD exibe tolerância bem documentada em animais e humanos. Em humanos, o uso esporádico de LSD normalmente não desenvolve tolerância, sendo necessário 4 a 7 dias de administração diária. Há relatos de tolerância cruzada entre a LSD, psilocibina, e mescalina, mas não a anfetamina e cânabis em humanos.* ♣

♣ *Não há relatos de que a retirada abrupta da LSD causa síndrome de abstinência. Os flashbacks parecem ser precipitados pelo uso de álcool, cânabis e outros tipos de alucinógenos. Contudo, as recorrências dos efeitos da LSD sem a sua administração oral são denominadas de flashbacks, consideradas como distúrbio de percepção*

persistente, segundo DMS-IV. Esse genuíno fenômeno persiste às vezes meses ou anos após o uso de LSD com substancial morbidade e ocorre em aproximadamente 15% dos usuários. ♣

Tratamento. ♣ A intoxicação por LSD não apresenta esquema especial de tratamento. Nos casos de reações psicóticas prolongadas e crises bipolares (maníaco-depressivas) que surgem com doses tóxicas agudas ou mesmo na sua ausência (retorno dos efeitos, talvez de origem psicológica, para quem tem experiência com a LSD em reuniões), administram-se eutímicos (carbonato de lítio) para normalizar o humor e diminuir os distúrbios afetivos. Recorre-se ao uso oral de diazepam (20 mg) com intuito de amenizar os sintomas tóxicos que podem advir, cognominados de “viagens desagradáveis”(bad trips) e temidos pelos usuários. Os antipsicóticos tradicionais podem ser dispensados, pois intensificam os sintomas. Nessas situações, a conversa de apoio (*talking down*) aos usuários é alternativa de primeira escolha. ♣

MDMA (Ecstasy). A MDMA (3,4-metilendioximetanametamina, *ecstasy* ou êxtase) foi sintetizada e patenteada, em 1912, pela empresa farmacêutica Merck (Alemanha), sob o nome de “metilsafrilamina”. Após longo período e estudos pré-clínicos, a MDMA foi desclassificada pelos efeitos comportamentais e toxicológicos em 1969.

A partir da década de 80, a MDMA deixa a clínica e ganha às ruas. Inicialmente, foi usada experimentalmente por estudantes e depois atinge a sua popularidade em associação com o nascimento da música “acid house” em locais turísticos de Ibiza, Espanha em 1986. A partir de Ibiza, onde era conhecida como “XTC island”, o uso de ecstasy se difundiu por toda Europa e no mundo. Na Inglaterra, entra em cena como “rave drug” e continua muito ativa nos dias de hoje.

O ecstasy é comercializado quase que exclusivamente na forma de comprimidos (raramente cápsulas) que frequentemente contem símbolos (logotipos) e são coloridos. O problema da pureza predominou na década passada quando muitos comprimidos eram impuros. Além disso, ocorrem fraudes na comercialização ilícita dos comprimidos, onde há presença de substâncias adulterantes como 3,4 metilendioxianfetamina (MDA), parametoxianfetamina (PMA) e DOB. Em nosso meio, a MDMA já foi misturada com cafeína, cocaína e heroína, sendo conhecida com “ecstasy turbinado”.

Segundo a UNODC (2007), estima-se que 0,2 % da população mundial com idade entre 15 a 64 anos fizeram uso de MDMA. As estimativas da tendência do uso de MDMA apontam incremento para os próximos anos nos EUA. No Brasil, há pouca informação epidemiológica.

♣ *A MDMA tornou-se uma substância psicoativa apropriada para a dança (dance drug) pelas suas propriedades de alterar o humor que são expressas em “3 Es”: energia, empatia e euforia. Nas doses de 50 a 150 mg, a MDMA induz aumento do estado humor, sensação de completo bem-estar e paz, euforia e sentimentos de proximidade com outros que podem durar de 6 a 8 horas. O usuário se sente agradável, feliz, confiante e sedutor e com o sentimento de perdoar (magnanimidade). A facilidade de comunicabilidade e sociabilidade exibidas pelos usuários torna a MDMA uma substância de padrão distinto entre outras substâncias de abuso, daí ser designada de “entactógeno”. ♣*

A MDMA produz efeitos fisiológicos autonômicos como taquicardia, palpitações, midríase e xerostomia (ver adiante toxicidade aguda).

Os efeitos adversos agudos imediatos da MDMA oscilam de sintomas menores até ao risco de morte. Os efeitos adversos relatados pelos usuários incluem náusea, vômito, contrações da mandíbula (trisma), bruxismo, hipertensão, cefaleia, ataxia, tensão muscular e dificuldades visuais.

♣ *Os efeitos agudos graves incluem psicose, arritmias e colapso cardíaco e hiper-reflexia. A hipertermia fulminante é uma reação adversa grave na intoxicação de MDMA quando atinge temperatura superior a 42°C. A intoxicação aguda provocada pela MDMA exige tratamento emergencial e medidas de suporte. ♣*

Potencial abuso e dependência. O alto potencial de abuso da MDMA está bem documentado. A MDMA tem padrões de usos incomuns às outras substâncias de abuso. No uso recreacional, o padrão mais frequente é um espaçamento de duas a três semanas entre as doses de MDMA. Uma possível explicação para esse padrão é que os efeitos adversos (“ressaca”) intensificam se a MDMA é usada mais frequentemente em altas doses.

De fato, nos anos 80, a maioria dos relatos de uso recreacional de MDMA foi de duas vezes no mês ou no máximo dez experiências durante a vida. A partir da década de 90, o uso de MDMA como *party drug* passou ser mais frequente e, há casos de uso diário por um tempo prolongado, de doses elevadas, que poderiam produzir certo grau de dependência. Contudo, é amplamente discutível o desenvolvimento de dependência de MDMA, porque ainda não há relatos consistentes de compulsão (*craving*) e síndrome de abstinência.

Tolerância. A exposição repetida a MDMA desenvolve tolerância em modelos animais e humanos. Em humanos, o uso recreacional de MDMA desenvolve tolerância associada à elevada proporção de problemas psicológicos. Há relatos experimentais de tolerância cruzada entre a MDMA, metanfetamina e álcool.

Síndrome de abstinência. É consenso, não haver uma clássica síndrome de abstinência a MDMA em animais e humanos. Entretanto, há algumas evidências de sintomas de abstinência de MDMA em humanos. Há relato de *flashbacks* aos efeitos da MDMA após a sua retirada.

Outras fenetilaminas. Além da MDMA, a categoria compreende muitos compostos que podem alterar o humor e produzir ou não alucinações.

Dentre eles, os alucinógenos incluem a **mescalina**, 2,5 dimetóxi-4-bromo-anfetamina (DOB) conhecida popularmente como “cápsula de vento” e 2,5 dimetóxi-4-metilanfetamina, (DOM) e designada STP (**Serenidade, Tranquilidade e Paz.**) no movimento hippie.

Alucinógenos de origem vegetal

O uso de alucinógenos de origem vegetal por povos nativos são tão antigo quanto à própria espécie humana. Os alucinógenos vegetais fazem parte não só da cultura desses povos, mas também desempenham o papel de aumentar as relações sociais do homem em seu meio, sendo capazes de introduzir uma qualidade mística, permitindo-lhe participar da luta entre o bem e o mal e identificar-se com deuses e demônios, existentes dentro de si e da sua sociedade. Neste contexto, há esforços para desenvolver designações mais adequadas que reflitam, entre outros, o caráter sagrado que estas substâncias costumam ter para os grupos que as utilizam e também a sensação de comunhão com o divino ou com o cosmos que costuma ser relatada como um de seus efeitos. A designação “plantas de poder” procura refletir estas dimensões. Ademais, o termo *enteógeno* foi proposto por Hofmann e Ruck (1978), que significa “deus dentro de si”.

O uso de plantas alucinógenas proporciona sensações de prazer, êxtase e poder. Além disso, induz estímulos visionários e auditivos, habilitando-o a diagnosticar, tratar e curar doenças, a livrar-se da dor, afastar ou eliminar seus inimigos e a adivinhação.

Por sua importância e significado, o uso de preparados dessas plantas é resguardado para ocasiões especiais. Um indivíduo é escolhido para exercer as funções de xamã ou pajé passa antes por um período de aprendizagem, sob orientação de chefes espirituais e curandeiros mais antigos, no qual lhe é permitido participar de cerimônias, rituais místicos e entrar em contato gradativo com o alucinógeno. O estágio termina quando sua experiência demonstrar segurança e consciência sobre os efeitos psicomiméticos. Portanto, a finalidade precípua consiste em dominar e autocontrolar os estados visionários.

O interesse pelas substâncias psicoativas tomou grande impulso com o estudo de alucinógenos vegetais como o peyote, os cogumelos sagrados mexicanos, o vinho de jurema e o ololiuqui.

O peyote (mescalina) era usado em rituais religiosos pelos índios da América Central cerca de 2000 anos antes da vinda dos colonizadores europeus que denominaram de “obra satânica” e condenaram por acreditar que evocava espíritos malignos.

Nos cogumelos sagrados mexicanos usados em fins rituais foram isoladas as triptaminas: psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) e a psilocina. A N,N-dimetiltripamina (DMT) é um alcaloide encontrado em muitas plantas como, por exemplo, a Mimosa hostilis (jurema, do Tupi-yu'rema) que tem sido utilizada no nordeste brasileiro por tribos em cerimônias.

A raiz e a casca da jurema sagrada eram usadas na forma de beberagem conhecida como vinho de Jurema (ayuca) com propriedades alucinógenas. O ololiuqui, Turbina corymbosa e a Ipomea violacea (morning glory) foram utilizadas pelos astecas em rituais mágico-religiosos e de cura.

O efeito psicomimético do oliunqui é devido à erginina e isoergina semelhantes a LSD, presentes na bebida preparada com as sementes dessas plantas. ♣ Ademais, a DMT é também conhecida pela ocorrência em outras plantas como Psycotria viridys que tem sido usada associada a Banisteriopsis caapi (Ayahuasca, Yajé, Oasca) na forma de chá em cerimônias religiosas de povos indígenas da Amazônia e dos Andes e influenciando grupos religiosos de Santo Daimé.

O chá de Ayahuasca possui alcaloides β-carbolinas, harmina; harmalina e tetra-hidro-harmalina provenientes da B. caapi que devido à ação inibidora da MAO protegem a DMT de eliminação pré-sistêmica hepática e intestinal. ♣

Outros alucinógenos. Dentre as inúmeras substâncias destacam-se a **fenciclidina** é conhecida também como PCP ou pó de anjo na forma de comprimido ou cápsula. A **cetamina** é um anestésico usado em medicina humana e veterinária. O uso abusivo é semelhante àqueles da **fenciclidina**, sendo conhecida em festas (club drug) como “K”, Kate e Special K.

O ácido gama hidroxibutírico (GHB) foi usado como anestésico, porém é também conhecido como “club ou rave drug” com a designação de “líquido X” ou “ecstasy líquido”.

Os anticolinérgicos sintéticos são representados pelo ciclopentolato usado na preparação de colírios e a triaxafenidila, fármaco utilizado no tratamento sintomático da doença de Parkinson.

RESUMO

■ A composição química do tabaco e as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas da nicotina são abordadas, sendo dado destaque ao potencial de dependência e tratamento do tabagismo.

■ A cânabis (maconha) e os canabinoides presentes em plantas do gênero Cannabis são descritos em relação a composição química de constituintes isolados, efeitos comportamentais e farmacocinética e usos terapêuticos. O potencial de dependência e o tratamento são analisados criticamente em razão da polêmica atual do controle do uso de cânabis.

■ Os inalantes são estimados em mais de 1000 produtos domiciliares e industriais, destacando-se os anestésicos inalatórios (N₂O), nitritos (de amilo) e solventes voláteis (tolueno), sendo focalizados o potencial de abuso e dependência, intoxicação aguda e crônica e os tratamentos indicados.

■ Os alucinógenos são uma categoria a parte de substâncias psicoativas estudadas por não possuir características crônicas ou compulsivas e pelo uso esporádico entre pessoas afins que segue um ritual religioso. Ademais, são descritas as propriedades dos alucinógenos mais representativos como LSD, MDMA (ecstasy), fenetilaminas (similar a mescalina) e triptaminas (similar psilocibina) e outras substâncias, dando destaque ao eventual potencial de abuso e dependência.

BIBLIOGRAFIA

DANI, J.A.; DE BIASI, M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Neuron*, v.16, p 905-908, 1996.

DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. (Eds.). **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo, Agbook, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O controle do tabagismo no Brasil**. Disponível em: www.inca.org.br/prevenção/tabagismo/controle_br.html. Acesso em 15/05/2005.

O'BRIEN, C.P. Drug addiction and drug abuse. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10th ed. New York: Pergamon, 2001, p.621-642.

ROSEMBERG, J. **Tabagismo, sério problema de Saúde Pública**. São Paulo: Almed-EDUSP, 1981.

TANDA, G.; PONTIERE, F.E.; DI CHIARA, G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by μ_1 opioid receptor mechanism. *Science*, v.276, p.2048-2049, 1997.

Capítulo 32

Opioides

Ciclo de Dependência

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Yara Cury

Pesquisadora do Instituto Butantã-SP. Mestrado e Doutorado pelo Instituto de Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Fabio C. Cruz,

Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Marcelo T. Marin

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

Cleopatra S. Planeta

Professora Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Os *opioides* constituem um grupo de fármacos semelhantes à morfina e empregados principalmente como analgésicos, entretanto possuem outros efeitos farmacológicos que serão vistos adiante, como os antitussígenos.

Neste capítulo, as ações farmacológicas dos agonistas e antagonistas opioides são apresentadas.

Dor

Inicialmente, são abordados alguns aspectos fisiológicos da transmissão e percepção da dor e seu controle.

Considerações gerais. *A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a uma lesão tecidual. A dor envolve dois componentes: nocicepção e percepção. A nocicepção é a transmissão da informação nociceptiva da periferia para o sistema nervoso central (SNC). A percepção da dor é subjetiva, varia para cada indivíduo, sendo uma função integrativa modulada por condições emocionais, motivacionais, psicológicas e pelo histórico do indivíduo.*

A dor fisiológica ocorre quando um estímulo nocivo mecânico, térmico ou químico é aplicado à pele ou tecido. Este tipo de dor está relacionado à defesa do organismo e usualmente não necessita tratamento.

A dor patológica ocorre quando há lesão tecidual, incluindo lesão nervosa e inflamação. A inflamação está frequentemente associada à dor e a dor inflamatória é um dos principais problemas clínicos, particularmente em doenças crônicas. A dor neuropática resulta da lesão de neurônios tanto na periferia quanto no SNC, e é de difícil controle.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os mecanismos endógenos da modulação da dor ? E quais são os peptídeos endógenos?
2. Quais são os modos de ação de fármacos analgésicos?
3. Em que tipos e subtipos de receptores opioides os fármacos podem interagir e produzindo os efeitos relacionados?
4. Como ocorre a intoxicação aguda por opióides? O diagnóstico e o tratamento são orientados por sinais e sintomas da intoxicação?
5. Como são tratado os sintomas graves da síndrome da abstinência de opióides? Quais são fármacos utilizados?
6. Quais os principais usos terapêuticos de opióides e os medicamentos de primeira escolha?

Vias nociceptivas e transmissão da dor. A transmissão da dor da periferia para o SNC depende da ativação dos nociceptores (receptores da dor), que são terminações nervosas livres de uma classe especial de fibras nervosas sensitivas primárias, as fibras A δ e C.

As fibras A δ são fibras finas mielinizadas, de condução rápida (12-30 m/s) e sua ativação é responsável pela dor rápida, aguda e lancinante.

As fibras C são não mielinizadas, de pequeno diâmetro, com baixa velocidade de condução (0,5-2 m/s) e sua estimulação é responsável pela dor lenta e difusa.

Os nociceptores são amplamente distribuídos pelo corpo (pele, músculos, articulações, vísceras e meninges) e são considerados receptores de alto limiar de ativação, sendo ativados apenas por estímulos de intensidade nociva.

No início da década de 1980 demonstrou-se a existência de nociceptores não responsivos em circunstâncias normais, mas que são ativados durante processos inflamatórios. Estes receptores são denominados receptores “silenciosos” ou “adormecidos”, sendo encontrados na pele, articulação e órgãos viscerais.

Os neurônios sensitivos primários desempenham três funções principais:

1-detecção do estímulo nociceptivo ou nocivo (transdução);

2-condução do impulso da periferia para a medula espinhal;

3-transferência sináptica desses impulsos para neurônios presentes em lâminas específicas do corno dorsal da medula espinhal (transmissão).

As fibras C e A penetram no SNC, através do corno dorsal da medula espinhal, terminando na substância cinzenta neste sítio medular (Fig. 32-1).

O primeiro passo na sequência de eventos que originam o fenômeno nociceptivo é a transformação de estímulos ambientais em potenciais de ação (transdução).

Os nociceptores apresentam, na membrana plasmática, receptores para a transdução de estímulos mecânicos, térmicos ou químicos, em potenciais elétricos. Alguns destes receptores de transdução são canais iônicos que podem ser canais de cátions não seletivos ou canais de sódio não dependentes de voltagem e incluem os receptores vaniloides sensíveis a capsaicina, os canais iônicos sensíveis a ATP e os canais iônicos sensíveis a ácido.

Uma vez ativados, estes canais se abrem, permitindo o influxo intracelular de íons cálcio e sódio, favorecendo a despolarização da membrana do nociceptor. Se a corrente de despolarização for suficiente para ativar canais de sódio dependentes de voltagem, estes canais se abrirão, iniciando os potenciais de ação e a condução do impulso nervoso da periferia ao SNC.

Hiperalgia e alodinia. Dor transitória (fisiológica) é normalmente observada quando fibras nervosas aferentes primárias do tipo C e A δ são ativadas por estímulos breves de alta intensidade, que produzem pouco ou nenhum dano tecidual. Após lesão tecidual ou inflamação, as fibras nervosas sensitivas têm o seu limiar de ativação alterado, podendo responder a estímulos de baixa intensidade, fenômeno denominado de sensibilização periférica. Neste caso, além da dor, podem ocorrer os fenômenos de hiperalgia (aumento da resposta a estímulos dolorosos) e alodinia (dor em resposta a estímulos que usualmente não provocam dor, como por exemplo, dor em resposta à estimulação tátil). A sensibilização das terminações nervosas nociceptivas periféricas decorre, em grande parte, da ação de mediadores químicos liberados do tecido lesado ou pelo processo inflamatório. Cabe ressaltar que, adicionalmente à sensibilização periférica, a lesão tecidual ou inflamação podem acarretar o fenômeno de sensibilização central, em que há aumento da excitabilidade dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal ou do núcleo espinhal do trigêmio, contribuindo para o aparecimento dos fenômenos de hiperalgia e alodinia.

No tálamo, ocorrem as sinapses com neurônios de 3a ordem, que enviam as informações ao córtex (área somestésica, CS), onde ocorre a percepção da dor. 1 = nociceptor; 2 = corpo do neurônio de 1o ordem no gânglio da raiz dorsal; 3 = sinapse com o neurônio de 2o ordem no corno dorsal da medula espinhal; 4 = sinapse com o neurônio de 3o ordem no tálamo. Esquema proposto por Brigatte, P.; Gutierrez, V. (2006).

Mediação química envolvida na transmissão da dor

Diferentes estímulos inflamatórios acarretam a liberação de mediadores químicos que podem ativar diretamente os nociceptores ou sensibilizá-los, contribuindo para os fenômenos de hiperalgesia e alodinia.

Várias substâncias sintetizadas e/ou liberadas durante o processo inflamatório, tais como, íons (K^+ e H^+), aminas biogênicas, cininas, citocinas, eicosanoides, aminas simpatomiméticas, endotelinas, espécies reativas do oxigênio e nitrogênio. Entre outros, além da liberação periférica de neuropeptídeos (SP, CGRP, neurocinina):

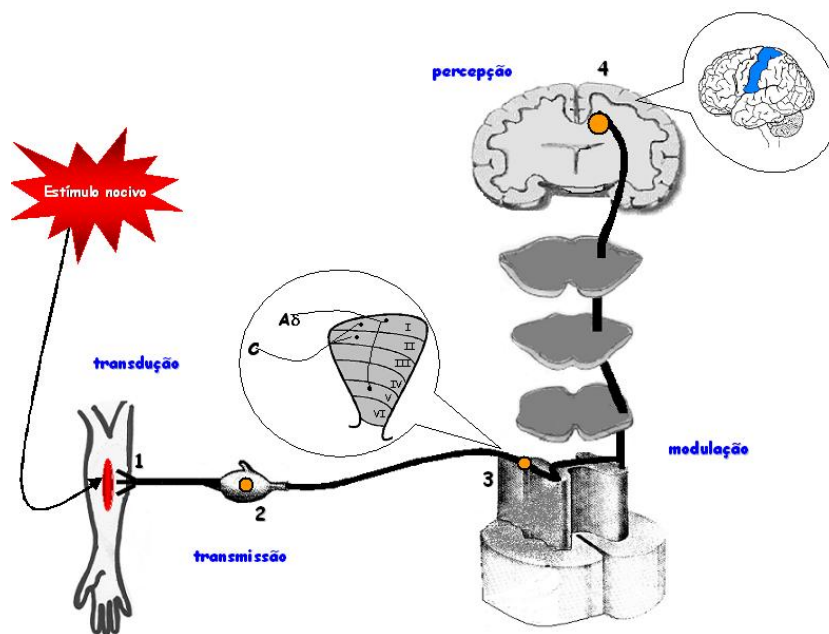


Fig. 32-1. Esquema do mecanismo da transmissão do estímulo doloroso da periferia até o Sistema Nervoso Central. O estímulo doloroso ativa o nociceptor presente na pele, músculos, tecido conjuntivo e vísceras (transdução), favorecendo a geração do potencial de ação nos neurônios de 1ª ordem (neurônios pseudounipolares). Os axônios destes neurônios penetram no corno dorsal da medula espinhal e fazem sinapse (transmissão) com os neurônios de 2ª ordem nas lâminas I, II e V neste sítio medular. O estímulo é transmitido ao cérebro, inicialmente para o tálamo, onde ocorre a sensação de dor.

A) Podem interferir com a atividade de fibras nervosas sensitivas aferentes. Estes mediadores, através da atuação em receptor específico presente na membrana do nociceptor, e geração de segundos-mensageiros, agem: (a) ativando diretamente os nociceptores, causando dor (por exemplo, histamina, bradicinina, ATP) ou;

B) Diminuindo o limiar de ativação do nociceptor, causando, por exemplo, hiperalgesia (serotonina, dopamina, prostaglandina E_2 , endotelina). Alguns dos mediadores que ativam diretamente os nociceptores podem acarretar também, hiperalgesia, pela liberação de agentes hiperalgésicos. A bradicinina via liberação de prostaglandina E_2 , é um exemplo deste tipo de mediador.

Estes mediadores podem ser liberados sequencialmente e/ou atuar de maneira sinérgica. Os mediadores químicos agem em receptores acoplados a intermediários celulares regulatórios (proteína G, segundo-mensageiro), alterando a permeabilidade da membrana e a concentração iônica celular.

A ativação destes receptores de membrana acarreta a ativação de segundos-mensageiros, como o AMPc, a ativação de proteína-quinases, como PKA e PKC, a fosforilação de canais iônicos, como os canais de sódio $NaV1.8$ e canais de cálcio. Estas alterações acarretam diminuição do limiar de ativação do nociceptor, aumentando a excitabilidade neuronal, contribuindo para os fenômenos de sensibilização periférica. Tem sido proposto ainda uma via de sinalização intracelular adicional, a via das MAP quinases (quinases ativadas por mitógenos), que pode ser ativada independentemente da PKC ou PKA.

Mecanismos endógenos de modulação da dor

♣ Na medula espinhal, a transmissão da informação nociceptiva resulta da atividade de vários sistemas neuronais distintos que modulam o processamento da informação nociceptiva. Assim, a medula espinhal está sob influência de tratos descendentes inibitórios e excitatórios, que se originam em centros supraespinhais, os quais podem inibir ou facilitar, respectivamente, a transmissão da informação nociceptiva.

As regiões supraespinhais, das quais se originam os tratos descendentes inibitórios, são ativadas

por vários neurotransmissores como, por exemplo, acetilcolina, histamina, GABA, glicina, além de opioides, os quais modulam a atividade destes tratos descendentes.

A substância cinzenta periaquedotal (periaqueductal grey/PAG), no mesencéfalo, é um sítio importante no controle endógeno da dor. A PAG recebe informações de outras regiões do cérebro, como hipotálamo, tálamo e córtex, sendo ativada. Uma vez ativada, a PAG ativa uma via neuronal que se dirige ao núcleo magno da rafe, no bulbo. Deste núcleo, partem fibras nervosas descendentes serotoninérgicas, as quais fazem sinapses com interneurônios inibitórios presentes no corno dorsal da medula espinhal. A ativação destes interneurônios inibe a atividade dos neurônios do trato ascendente espinotalâmico. Outra via inibitória descendente importante se origina no locus ceruleus. Esta é uma via noradrenérgica que também exerce papel inibitório na medula espinhal. ♣

Modo de ação de fármacos analgésicos

♣ Pelo exposto, a dor é um processo ativo gerado em parte na periferia e em parte no SNC.

A identificação dos mecanismos, mediadores e transmissores envolvidos no desencadeamento da dor tem contribuído não só para o avanço no conhecimento da fisiopatologia da dor e de seu controle, mas favorecido também a detecção de novos alvos para o desenvolvimento de novos fármacos analgésicos. Esses estudos têm ampliado ainda, o conhecimento dos mecanismos centrais e periféricos envolvidos na atividade analgésica dos fármacos atualmente em uso.

Esses mecanismos incluem a inibição da gênese da dor ou a supressão ou controle da dor em andamento. Como exemplo, de fármacos que inibem a gênese da dor, estão os anti-inflamatórios não hormonais, como a aspirina (ver Capítulo 38). Fármacos como a dipirona e os opioides atuam por suprimir a dor em andamento, sem interferir com os mecanismos fisiopatológicos da dor.

Outros tipos de analgésicos. *As principais classes de analgésicos estão representadas pelos anti-inflamatórios não hormonais e os opioides.*

Contudo, existe um grande número de fármacos que são utilizados como analgésicos, como os anestésicos locais, antidepressivos e anticonvulsivantes que usados principalmente para o tratamento da dor neuropática, agentes α -adrenérgicos, além de toxinas, como a toxina botulínica. Mais recentemente, o ziconotida, um produto sintético originado de uma toxina de molusco marinho (conotoxina MVIIA), com atividade bloqueadora de canais de cálcio dependentes do tipo N.

As pesquisas atuais de novos fármacos com atividade analgésica incluem os que atuam ativando as vias centrais descendentes inibitórias, bloqueadores seletivos dos canais de sódio dependentes de voltagem 1.8 ou abridores de canais de potássio. Ainda, o desenvolvimento de fármacos capazes de bloquear o fenômeno de sensibilização central, mas que apresentem também menor número de efeitos adversos tem sido alvo de intensos estudos. Estes fármacos incluem antagonistas de receptores NMDA para glutamato, que sejam capazes de antagonizar subunidades específicas destes receptores. ♣

PEPTÍDEOS OPIOIDES

Esta classe de compostos abarca peptídeos endógenos ou sintéticos ou sintéticos (Quadro 32-1).

♣ Atualmente, a atenção se volta para vários peptídeos endógenos, que possuem marcante atividade biológica, entre os quais a endorfina, as encefalinas e as dinorfina. Outros peptídeos são descritos com atividade farmacológica, mas suas estruturas químicas ainda não estão suficientemente esclarecidas. O precursor da **nocipetina/orfanina** (N/OFQ) tem uma distribuição anatômica única no SNC, que possibilita a este peptídeo exercer papéis importantes em área cerebrais como hipocampo, córtex e sítios sensoriais. Mais recentemente foram identificado as **endomorfina** (*endomorfina-1 e endorfina-2*). ♣

Quadro 32-1. A família de peptídeos opioides*		
βEND/ACTH	Pró-encefalina	Pró-dinorfina
β-endorfina:	Met-encefalina:	β-neoendorfina:
Tir-Gli-Gli-Fen-Met	Tir-Gli-Gli-Fen-Met	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg-Lis-Tri-Pro-Lis
Tre-Ser-Glu-Lis-Ser		
Gln-Tre-Pro-Leu		
Val-Tre-Leu-Fen-Lis		
Asn-Ala-Ile-Ile-Lis		
Asn-Ala-Ter Lis-Lis		
Lis-Gli-Glu	Leu-encefalina:	α-neo-endorfina:

Tir-Gli-Gli-Fen-Leu	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro Lis
<i>Metencefalina-8:</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Met Arg-Gli-Leu	<i>Dinorfina A (1-8):</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Leu Arg-Arg-Ile
<i>Met-encefalina-7:</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Met Arg-Fen	<i>Dinorfina A (1-17):</i> Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro Lis-Leu-Trp-Asp Asn-Gln
Peptídeo F: Tri-Gli-Gli-Fen-Met Arg-Arg-Val-Gli-Arg- Pro-Glu-Trp-Trp-Met Asp-Tir-Gln-Lis-Arg Tir-Gli-Gli-Fen-Leu	Dinorfina B (1-13):** Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-Arg-Arg-Gln-Fen-Lis Val-Val-Ter

*Segundo Akil *et al.* (1984). Note-se que todos os peptídeos possuem a sequência **Tri-(ou Tir)-Gli-Gli-Fen-Met (ou Leu)**. **Rimorfina.

RECEPTORES OPIOIDES

♣ Os estudos farmacológicos e comportamentais definiram 3 tipos básicos de receptores opioidérgicos: μ , κ , e δ . Mais recentemente foi identificado o receptor N/OFQ, que tem possibilitado uma nova dimensão aos opioides. Além destes, foi proposta três classes de subtipos de receptores dos opioides (**MOR**, **DOR** e **KOR**) que são universalmente reconhecidos (ver Quadro 32-2).

Quadro 32-2. Efeitos farmacológicos de fármacos opioides em relação ao tipo de receptor envolvido*			
Efeitos farmacológicos	Tipo de receptor opioidérgico		
	μ	κ	δ
Liberação de prolactina			
Analgesia espinhal		X	X
Analgesia supraespinhal	X	X	X
Sedação	X	X	
Hipotermia	X		
Liberação de GH	X		
Bradycardia	X		X
Depressão respiratória	X		
Respostas comportamentais			X
Renovação de dopamina no estriato			X
Catalepsia	X		
Inibição de concentrações no íleo de cobaia	X		
Promoção de diurese			

O estudo das funções biológicas dos receptores opioides in vivo foi realizado por meio de agonistas e antagonistas seletivos. Em geral, existe um paralelo entre os receptores μ e δ e grandes discrepâncias entre μ/δ e κ . Ademais, tem-se procurado relacionar o efeito farmacológico com o tipo presumido de receptor opioidérgico envolvido.

Os receptores opioides estão amplamente distribuídos no SNC, em regiões como o córtex, tálamo, amígdala, núcleo acumbens, substância negra, formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal e medula espinhal (particularmente na lâmina II). Além da presença no SNC, receptores opioides têm sido detectados na porção periférica das fibras nervosas aferentes primárias, em terminais distais das fibras C e em células do sistema imune, como linfócitos T e B e em monócitos/macrófagos. ♣

Os receptores opioides presentes em nervos periféricos podem responder aos opioides, quando administrados perifericamente, e a opioides endógenos liberados durante os processos inflamatórios da dor. Mais

recentemente, foram identificados receptores OFQ/N nos circuitos descendentes do controle da dor.

Opioides + Receptores acoplados à proteína Gi

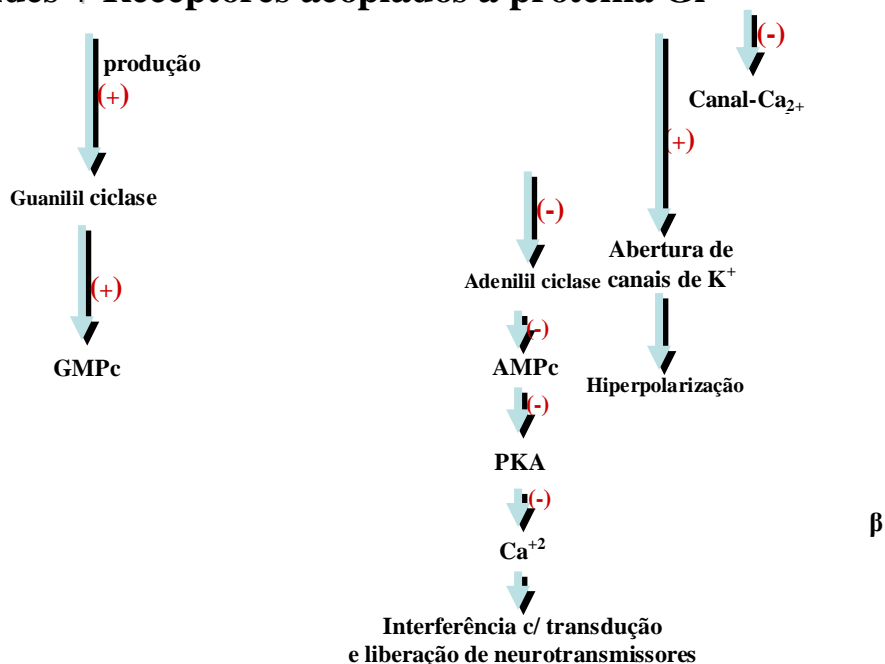


Fig. 32-2. Esquema dos possíveis mecanismos envolvidos na ação analgésica dos opioides. Os mecanismos propostos são desencadeados após a ligação do opioide com o receptor acoplado à proteína G. Os canais de cálcio inibidos pelos opioides correspondem a canais de cálcio dependentes de voltagem. NO = óxido nítrico; PKA = proteínquinase A. Esquema proposto por Piccolo, G.

Transdução de receptores opioidérgicos e ações intracelulares. Na figura 32-1 está representada a transdução dos receptores opioidérgicos.

Os receptores opioidérgicos μ , κ , e δ são pertencentes à família de receptores acoplados à proteína G (GiGo), e agem inibindo adenilil ciclase, conseqüentemente diminuindo a concentração intracelular de AMPc.

Sabe-se que esses receptores promovem a ativação de abertura de canais de K^+ retificadores de influxo e inibem a abertura de canais de Ca^{2+} operados por voltagem. A hiperpolarização do potencial de membrana pela maior condutância de K^+ e a supressão da entrada de Ca^{2+} é o mecanismo que pode explicar os efeitos agudos dos opioides relacionados à inibição da liberação de neurotransmissores e à transmissão da dor. Estudos em receptores clonados indicam a possibilidade de outro sistema de segundo mensageiro, incluindo as MAPquinases.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Inicialmente, a terminologia utilizada para esses fármacos foi *opiáceos*, para fármaco derivado do ópio (*Papaver somniferum*). A seguir, foi introduzido o termo *opioides*, para designar os compostos de origem natural, semissintética e sintética que apresentavam ações semelhantes às da morfina. Entretanto, a palavra *opiáceos* é empregada por alguns autores de modo mais abrangente, e nesses casos os termos opioides e opiáceos podem ser considerados sinônimos. O termo narcótico caiu no desuso da terminologia farmacológica, embora tenha sido utilizada por muitos anos.

Os opioides apresentam variações quanto a sua especificidade para os diferentes tipos de receptores opioides (μ , κ , δ) como também em relação a sua afinidade por mais de um receptor. Nesse sentido, alguns fármacos agem como agonistas sobre um determinado tipo de receptor e como antagonista em outro, gerando diversos perfis farmacológicos. Tomando como base de comparação a morfina e o maior interesse clínico, os opioides podem ser classificados em três categorias: agonistas, agonistas-antagonistas mistos e antagonistas.

Efeitos comportamentais e terapêuticos

A morfina e os opioides correlatos têm diversos efeitos comportamentais, tais como analgesia, sonolência, obnubilação mental e euforia.

Analgesia. A morfina e os opioides semelhantes à morfina são eficazes no alívio de vários tipos

de dor aguda e crônica, sendo os analgésicos mais potentes e efetivos no alívio da dor em humanos. Uma característica marcante da analgesia é que ela ocorre nos pacientes sem a perda da consciência. Os pacientes relatam que a dor ainda está presente, menos intensa e mais tolerável. Até mesmo a dor grave associada à cólica biliar ou renal é aliviada pela administração de doses adequadas de morfina. Entretanto, em dores de origem neuropáticas (por desafferenciação ou nevralgia do trigêmeo), os opioides são geralmente ineficazes.

É geralmente aceito que todos os tipos de experiências dolorosas incluem tanto a sensação primária da dor como as reações causadas por esta sensação. Assim, não é apenas a sensação da dor que é alterada pelos analgésicos opioides, mas as respostas afetivas usuais (ansiedade, medo, pânico e sofrimento) são também reduzidas.

Alterações de humor. Os opioides produzem sensação de bem-estar (euforia) e outras alterações de humor, como a sedação incluindo o efeito reforçador. A euforia parece ser mediada através dos receptores μ , enquanto que a disforia está relacionada à ativação dos receptores κ . A microinjeção de opioides μ na área tegmental ventral ativa os neurônios dopaminérgicos que se projetam para estruturas límbicas, como o núcleo *accumbens* e o córtex frontal. Há evidências que o sistema dopaminérgico mesolímbico e o negroestriatal são vias neurais importantes na mediação do reforçador positivo provocado por opioides e substâncias de abuso com potencial para o desenvolvimento de dependência. A naloxona e os antagonistas seletivos μ provocam efeitos aversivos

Efeitos fisiológicos

Em doses terapêuticas, a morfina produz discreta queda da temperatura corpórea por ação hipotalâmica. A morfina e opioides correlatos deprimem a respiração respiratória mesmo em doses baixas e aumenta progressivamente quando dose é aumentada, podendo ocasionar a morte por parada respiratória em casos de intoxicação aguda. No homem, a constrição da pupila (miose) é provocada por morfina e um grande número de agonistas opioides μ e κ .

As náuseas e vômitos ocorrem em 40% de pacientes que receberam doses terapêuticas de morfina. No trato gastrointestinal, a morfina e alguns opioides causam aumento do tono e redução da motilidade e diminuição das secreções digestórias.

A morfina causa vasodilatação cutânea, sendo a face, o pescoço e a porção superior do tórax tornam-se ruborizados. Este efeito é causado em parte pela liberação de histamina dos mastócitos pela morfina. A pressão arterial e a função cardíaca não são alteradas significativamente pela morfina em doses terapêuticas.

Os opioides têm efeitos imunossupresivos complexos que podem ser responsáveis pelo aumento da susceptibilidade às infecções e de invasão tumoral.

Farmacocinética

Os opioides são rapidamente absorvidos por via oral, bem como pela via pulmonar, quando o ópio é fumado, ou pela mucosa nasal no caso da heroína utilizada na forma de rapé. As vias parenterais como a intramuscular e subcutânea promovem uma pronta absorção dos opioides, sendo que o efeito de determinada dose é maior pela via oral em razão do metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Quando se administra a maioria dos opioides, inclusive a morfina por via intravenosa, a instalação do efeito é imediata. Entretanto, os fármacos mais lipossolúveis apresentam pronta instalação do efeito quando administrados subcutaneamente, pelas diferenças quanto à passagem pela barreira hematoencefálica e à velocidade de absorção.

Após administração de morfina em doses terapêuticas, o fármaco liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de um terço da concentração. A morfina acumula-se em órgãos parenquimatosos como pulmões, fígado, rins e baço. Substâncias mais lipossolúveis, como a codeína, heroína e a metadona, ultrapassam a barreira hematoencefálica mais rapidamente que a morfina. A permanência da morfina nos tecidos é relativamente pequena, sendo que, após a última dose administrada, baixas concentrações teciduais são encontradas.

A maioria dos opioides é metabolizada por reação de N-desmetilação, embora essa via não pareça ser importante para a biotransformação da morfina em humanos. A principal via de metabolização da morfina é a conjugação com ácido glicurônico formando morfina-3-glicouronídeo. A morfina é excretada por filtração glomerular, principalmente na forma de glicuronídeo, sendo que apenas uma fração reduzida é eliminada na forma inalterada. Cerca de 90% da excreção de morfina ocorre durante o primeiro dia e de 7 a 10% é eliminada nas fezes provenientes da bile.

A heroína, sendo mais lipossolúvel do que a morfina, é capaz de atingir maior concentração no SNC. A biotransformação da heroína é por desacetilação, transformando-se em 6-monoacetilmorfina e morfina que são responsáveis pelos efeitos farmacológicos da heroína.

Toxicidade aguda. ♣ A intoxicação aguda por opioides pode ocorrer em casos de superdosagem clínica, acidental ou proposital entre os dependentes. ♣ O indivíduo que ingere dose excessiva de opioides apresenta um estado de torpor inicialmente, podendo evoluir para coma profundo, quando não é capaz de ser despertado. A frequência respiratória é reduzida, e na medida em que as trocas respiratórias tornam-se mais precárias, pode ocorrer queda progressiva da pressão arterial. As pupilas se apresentam em forma de cabeça de alfinete e, em caso de choque podem se tornar dilatadas. A pele apresenta-se fria e úmida e

ocorre queda da temperatura corpórea. Em casos de intoxicação letal, a insuficiência respiratória é a *causa mortis*, podendo ocorrer outras complicações que levam à morte, tais como pneumonia ou choque.

♣ O diagnóstico da intoxicação aguda por opioides é sugerido pela tríade de sinais, com pupilas puntiformes e depressão respiratória. O achado de picadas de agulhas é sugestivo de dependência por opioides e reforça o diagnóstico de intoxicação aguda acidental ou proposital entre os dependentes.

A análise da urina e do conteúdo gástrico pode auxiliar o diagnóstico em casos de intoxicações mistas por outros fármacos, como álcool, barbitúricos e benzodiazepínicos.

Superdosagens acidentais advindas de amostras de heroína mais concentradas ou misturadas com fentanil em laboratórios clandestinos podem ocasionar morte por depressão respiratória ou edema pulmonar agudo.

Tratamento. ♣ Vários recursos são utilizados no tratamento da intoxicação aguda por opioides. Inicialmente procura-se restabelecer as condições de ventilação dos pacientes.

A naloxona é o fármaco de escolha para reversão da depressão respiratória. Outros antagonistas opioides como a nalorfina e o levalorfan devem ser utilizados com cuidado, uma vez que são capazes de deprimir a respiração pelas suas ações agonistas. ♣

Outro aspecto que merece ser levado em conta é a duração da ação dos antagonistas opioides, que é, em geral, inferior a de muitos opioides.

Na intoxicação aguda por superdosagem de metadona, o efeito depressor persiste por 24 a 72 horas e a retirada do antagonista opioide pode resultar em nova entrada em coma.

Os antagonistas opioides podem precipitar síndrome de abstinência em indivíduos dependentes. Nesses casos, o uso desses fármacos no tratamento da intoxicação aguda em dependentes deve ser realizado com máximo cuidado.

Na intoxicação aguda por via oral, pode ser utilizada como recursos auxiliares a lavagem gástrica e a precipitação dos alcalóides opiáceos, pela ação do carvão ativado ou oxidação por solução diluída de permanganato.

POTENCIAL DE ABUSO E DEPENDÊNCIA

O alto potencial de abuso e dependência de opioides é bem documentado. Segundo, o relatório mundial de substância de abuso apresentado em 2006 pelo Escritório das Nações Unidas Sobre Drogas e Crime (UNODC) cerca de 16 milhões de pessoas no mundo (0,4% da população mundial entre 15 e 64 anos) usou abusivamente os opioides. Mais da metade da população que abusa de opioides vive na Ásia, principal local de cultivo da papoula. No Brasil, o uso não médico de opioides pode ser considerado como relativamente não frequente. O uso durante a vida de xaropes contendo codeína foi relatado por 2,0% dos que foram entrevistados, o uso de opioides por 1,4% e heroína por 0,4% (CEBRID, 2007).

Na terapêutica, os opioides são utilizados primariamente para o alívio sintomático da dor. Além do efeito analgésico, os opioides produzem sensação de bem-estar e euforia, o que pode gerar o uso abusivo dos opioides com a finalidade de se obter alterações do estado do humor. Nessas situações médicas ou abusivas, predominam falsas concepções populares de que o uso de opioide acarreta intratável compulsão e dependência física. Entretanto, vários trabalhos sobre os padrões de uso opióides estabeleceram ampla variedade de usuários de opioides, que se caracterizam gradativamente de serem não problemáticos até aos abusivos.

Do ponto vista da história natural, a dependência de opioides é um transtorno significativamente estável todo o tempo. Enquanto o ciclo repetido de recaída e reinstalação de uso ocorre, esses padrões se estendem por longo período. Estudos longitudinais mostram que a heroína é uma condição de longa data para alguns usuários. No acompanhamento (*follow-up*) de usuários ao longo das décadas foram registrados que as causas mais comuns de morte ocorreram por overdose, doenças hepáticas, câncer e doenças cardiovasculares. Nas entrevistas de usuários com teste positivo para heroína relataram problemas de saúde mental e envolvimento no sistema de justiça criminal, enquanto que os abstinentes delongam duração foram associados a uma menor incidência desses problemas.

A heroína é aproximadamente duas vezes mais potente que a morfina quanto aos efeitos analgésicos, mas é discutível se produz mais euforia (*rush*) durante 10 s, que é frequentemente verbalizada em termos sexuais. Após a administração de heroína, há um estado de *satisfação* (*high*) de todos os impulsos e desejos durante várias horas sob os efeitos da substância, “tem-se a impressão de que nada mais precisa ser feito, porque tudo está feito como devia ser”, descreve o dependente. Além disso, a injeção intravenosa de um opioide produz calor e rubor na pele, aprofundamento da voz e sensações no baixo ventre semelhante ao orgasmo sexual.

Nos EUA, o número de dependentes de heroína é estimado entre 800 mil a 1 milhão. O consumo de heroína no Brasil é baixo, embora não existam dados precisos. Entretanto, as apreensões de heroína estão aumentando nos últimos anos.

Tolerância. O uso continuado de opioides produz rápida tolerância, principalmente aos efeitos euforizantes. A tolerância instala-se mais lentamente para a miose, constipação intestinal, analgesia, sedação e emese.

A dose letal da morfina por via parenteral é da ordem 30 mg para indivíduos não tolerantes. Há dependentes, no entanto, que tomam por via intravenosa 2 g ou mais por dia, evidenciando alto grau de tolerância.

A tolerância aos opioides se desenvolve numa proporção que é dose-dependente da substância, dos padrões de uso e contexto de uso. Por exemplo, o uso intermitente de dose terapêutica pode resultar num efeito analgésico por período mais duradouro. A tolerância cruzada é comum entre os opioides, ou seja, o dependente tolerante a um opioide o será a qualquer outro, principalmente quando estes atuam no mesmo subtipo de receptor opioide.

A tolerância aos opioides é de dois tipos: farmacocinética (alterações na produção de metabólitos, expressão de enzimas metabolizadoras, e função de transporte) e farmacodinâmica (tipo de receptor, localização e funcionalidade e alteração nas vias de sinalização).

Síndrome de Abstinência. Os opioides, principalmente heroína e morfina, são usados pelos dependentes a fim de evitarem a síndrome de abstinência e obterem uma sensação de “alívio” ou bem-estar. Os sinais e sintomas são variáveis de acordo com a intensidade da dependência física bem como com o tipo e a dose da substância usada. Os opioides como morfina e heroína causam sintomas de curta duração, porém bem mais graves; outros como metadona e petidina causam sintomas mais brandos com duração prolongada.

Os sinais de abstinência em sequência de aparecimento podem ser agrupados em 4 estágios:

1) Bocejos, rinorreia, sudorese e lacrimejamento aparecem entre 8 e 14 horas após a última dose de heroína e morfina, respectivamente;

2) Aumentam de intensidade após 12-16 horas, ocorrendo midríase, sensações de calafrio, pele fria e pelos arrepiados (*pele de peru depenado*), tremores e anorexia;

3) Após 18-24 horas para heroína e 24-36 para morfina, aumentam a ansiedade e a inquietação, insônia, aparecem contração muscular, cãibra, hipo e hipertermia, taquipneia, hipertensão, pulso acelerado, insônia e náusea;

4) Aumenta intensidade acima após 24-36 horas para heroína e 36-48 horas para morfina, ocorrendo cólica intestinal, diarreia, desidratação, desequilíbrio hidroeletrólítico, perda de peso corpóreo, orgasmo espontâneo. Se não houver colapso cardíaco e conseqüente morte, a duração da síndrome é de aproximadamente dez dias.

Em qualquer estágio da síndrome de abstinência, a administração do opioide em dose adequada, faz com que os sintomas desapareçam completamente, restabelecendo um estado de normalidade aparente. O desejo pela substância de abuso (“fissura”), entretanto, permanece mesmo após a remissão da síndrome de abstinência e é responsável pelo alto índice de recaídas ao uso dos opioides.

Tratamento. Os sinais e sintomas da abstinência podem ser tratados por diferentes abordagens. Na primeira, reduz-se a dose do opioide preferido do paciente substituindo-o pela metadona. É a abordagem mais aceita, pois, além de substituir qualquer opioide, a metadona evita os sintomas graves da síndrome de abstinência. As doses de substituição variam de acordo com o grau de dependência física e o estado clínico do paciente. Determinada a dose ótima de metadona, ou seja, a que mantém um nível de estabilização física e psíquica, sua redução paulatina também é indicada. Não há dúvidas de que, na vigência do tratamento, se consegue diminuir os sintomas, bem como recuperar aos níveis normais o estado físico e mental.

A buprenorfina é um derivado semissintético da tebaína. O seu principal uso terapêutico é como analgésico e foi aprovada provisoriamente no tratamento da dependência à heroína.

A terceira abordagem de desintoxicação envolve o uso de clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico que diminui a neurotransmissão adrenérgica no *locus coeruleus*. Muitos sintomas autonômicos da síndrome de abstinência, tais como náusea, vômito, sudorese, taquicardia e hipertensão, são aliviados. Entretanto, a clonidina não alivia dores generalizadas e o desejo intenso (fissura) pelo fármaco, que são características da síndrome de abstinência e permanecem por longos períodos. A hipotensão causada pela clonidina limita seu uso clínico.

A quarta opção é o tratamento com antagonistas opioides. A naltrexona é um antagonista de receptor opioide μ , que bloqueia os efeitos da heroína e de outros agonistas opioides μ . Entretanto, a naltrexona não alivia os sintomas de abstinência prolongada e também não reduz a compulsão pelos opioides. Por essas razões, a naltrexona deve ser utilizada após a desintoxicação em pacientes de elevada motivação para ficarem livres dos opioides.

Uma indicação de tratamento seria para os profissionais da saúde com problemas de dependência, que têm acesso frequente com opioides.

Recaída. Observa-se um grande número de recaídas ao uso de opioides, quando o dependente

retorna ao seu ambiente social, após a remissão dos sinais e sintomas da abstinência. A dependência é um distúrbio crônico que requer longo tratamento. Existem sinais e sintomas (abstinência prolongada) que podem persistir por anos após a interrupção do uso do opioide, como por exemplo, desejo intenso pelo agente psicoativo (“fissura”), ansiedade e insônia, que podem levar o paciente à recaída. Dessa forma, o tratamento que produz melhores resultados é a estabilização com metadona.

USOS TERAPÊUTICOS DOS OPIOIDES

Os opioides são utilizados clinicamente no alívio da dor, tosse ou diarreia de modo sintomático. O clínico necessita avaliar sempre os riscos e benefícios desse alívio de sintomas, os quais se manifestam diferentemente em moléstias agudas ou crônicas. Em doenças agudas, a administração de opioides pode mascarar a localização e a intensidade da dor. Por outro lado, o alívio da dor pode facilitar a anamnese do paciente e com isso contribuir para o diagnóstico.

No tratamento de doenças crônicas surgem problemas mais complexos. A administração prolongada de opioides pode desenvolver tolerância para certos efeitos farmacológicos e determinado grau de dependência (física e psíquica). Dessa maneira, é importante a avaliação de sintoma crônico, em especial a dor, antes da administração de opioides, para não prejudicar o paciente. O clínico pode dispor de terapias alternativas eficazes no alívio da dor crônica como acupuntura, hipnose, estimulação elétrica etc.

Outros aspectos que devem ser levados em conta pelo médico são seu apoio emocional ao paciente como também as variações individuais na capacidade de tolerar a dor e as respostas à administração dos opioides.

Analgésicos. A morfina e os agonistas μ apresentam a mesma eficácia clínica, variando na duração de ação, administração por via oral e no risco de produzir dependência (Quadro 32-3).

Quadro 32-3. Características farmacológicas de alguns agonistas e antagonistas opioides

<i>Nome</i>	<i>Dose (mg)</i>	<i>Vias de administração</i>	<i>Duração de ação (horas)</i>	<i>Uso clínico</i>
Morfina	10	IM, SC	4	Analgésico
Heroína	3-5	–	3-4	Sem uso
Hidromorfona	1-2	IM	4-5	Analgésico
Codeína	30-60	VO	4-6	Antitussígeno
Meperidina	75-100	IM	2-4	Analgésico
Metadona	1,0-15	VO	4-6	Tratamento das síndromes de abstinência
Levorfanol	2-3	IM	4-5	Analgésico
Tramandol	100	VO	6	Analgésico
Propoxifeno	30-60	VO	2-4	Analgésico
Buprenorfina	0,3-0,4	IM	6-8	Analgésico
Pentazocina	30	IM, VO	3-4	Analgésico
Naloxona	0,4	IV, IM, SC		Antagonista opioide
Nalorfina	5	IV		Antagonista opioide

Os opioides são utilizados no alívio de muitos tipos de dor que surgem em situações como doença em estado terminal, no pós-operatório, no trabalho de parto e em cefaleias.

Em pacientes com doenças terminais dolorosas, o uso de opioides proporciona menor angústia tanto para os pacientes como para os familiares, por suas ações analgésica, sedativa e euforizante. Nesses casos, o desenvolvimento de tolerância e dependência produzido pela administração diária e prolongada dos opioides não deve impedir de maneira nenhuma o clínico em seu dever de aliviar o sofrimento do paciente.

♣ A morfina é o medicamento de escolha nessas situações, sendo que a via e a dose devem ser ajustadas a cada paciente. ♣ A constipação intestinal é a complicação mais frequente, quando utilizados os opioides, e o uso de laxativos administrados precocemente é indicado.

O uso de opioides no alívio da dor e a angústia no período pós-operatório devem ser considerados com muita cautela. Os efeitos colaterais desses fármacos, como a depressão da respiração, constipação, retenção urinária, podem impedir o reconhecimento precoce de complicações pós-operatórias. Em casos de dores intensas, podem-se utilizar codeína por via oral ou associações com analgésico semelhantes à aspirina, evitando-se os efeitos colaterais de doses terapêuticas da morfina.

Na analgesia obstétrica, o emprego de morfina e derivados exige o máximo de eficácia para assegurar mínima interferência no trabalho de parto e proteção ao feto, no sentido de evitar a depressão respiratória fetal. A meperidina, por apresentar menores efeitos depressores sobre o feto, tem preferência à morfina no uso obstétrico.

Os analgésicos opioides não devem ser utilizados rotineiramente no tratamento da cefaleia, à exceção da codeína. Em casos excepcionais, o insucesso de outros tratamentos, o uso de opioides deve ser muito cuidadoso pela possibilidade de produção de dependência.

Antitussígenos. Os opioides são usados no alívio do reflexo da tosse, sendo a **codeína** considerada fármaco padrão, embora haja abuso na forma de xarope em nosso meio (ver Capítulo 39).

Constipantes. Os alcaloides do ópio (tintura de ópio, elixir paregórico) e opioides semelhantes à morfina permanecem como medicamentos eficazes no tratamento da diarreia e para promover a constipação. Nesse caso, a dose terapêutica é também inferior àquela para produzir analgesia. ♣ Os opioides sintéticos como o difenoxilato e a loperamida são fármacos que reduzem a motilidade intestinal e exercem ação antissecretória em determinados tipos de diarreia ♣ ver Capítulo 48).

Outros usos. A morfina é utilizada no alívio de certas formas de dispneia, como da insuficiência aguda do ventrículo esquerdo e do edema pulmonar. O mecanismo para esse alívio é ainda desconhecido. Os opioides são utilizados em doses elevadas como medicação pré-anestésica em determinados tipos de cirurgia. Administração epidural é utilizada no alívio de dor crônica ou do pós-operatório (ver Capítulo 33).

Perspectivas. O uso de opioides na clínica é uma importante ferramenta no controle de dores agudas e crônicas. Contudo, os diversos efeitos adversos observados para estes fármacos têm limitado a sua aplicação terapêutica. Os analgésicos opioides usualmente utilizados na clínica agem preferencialmente em receptores μ . A ativação destes receptores tem sido associada à expressão de vários dos efeitos adversos atribuídos aos opioides. Assim, as pesquisas atuais visam a obtenção de novos fármacos que apresentem maior segurança farmacológica. Neste sentido, vários esforços têm sido realizados com o intuito da obtenção de fármacos opioides que apresentem maior seletividade para subtipos de receptores opioides, particularmente do tipo δ e κ , os quais apresentam menor tendência ao desenvolvimento de efeitos aditivos (receptores δ) ou de tolerância, dependência, euforia, constipação e retenção urinária (receptores κ). Além disso, as pesquisas atuais envolvem a obtenção de agonistas opioides com ação periférica, uma vez que a maioria dos efeitos adversos dos opioides é decorrente da ação no SNC.

RESUMO

- Os opioides constituem um grupo numeroso de fármacos com ações semelhantes à morfina e empregados principalmente como analgésicos e de alto potencial de dependência.
- Inicialmente, são abordados aspectos fisiológicos, a percepção da dor e seu controle, visando modo de ação dos fármacos em receptores opioides e os efeitos relacionados.
- Os efeitos comportamentais e fisiológicos e as propriedades farmacocinéticas de analgésicos opioides são apresentados.
- Casos de intoxicação aguda de opioides são relatados quanto a ocorrência, diagnóstico e tratamento. O potencial de abuso e dependência é bem documentado como também o tratamento indicado.
- Os principais usos terapêuticos são comentados como de analgésicos, antitussígenos e constipantes.

BIBLIOGRAFIA

- AKIL, H.; OWENS, C.; GUTSTEIN, H.; TAYLOR, L.; CURRAN, E.; WATSON, S. Endogenous opioids and current issues. **Drug. Alcohol. Depend.**, v.51, p.127-140, 1998.
- COSTIGAN, M.; WOOLF, C.J. Pain: molecular mechanisms. **J. Pain**, v.1, p.35-44, 2000.
- DELUCIA, R.; SIGLER, W.; PLANETA, C.S. (Eds.). **Do paraíso ao inferno das substâncias psicoativas**. São Paulo: Agbook, 2010.
- MARTIN, W.R. Pharmacology of opioids. **Pharmacol. Rev.**, v.35, p.283-323, 1983.
- PASTERNAK, G.W. Multiple morphine and enkephalin receptors: biochemical and pharmacological aspects. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.467, p.130-139, 1988.
- RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain and antinociception: current concepts. **Z. Rheumatol.**, v.60, p.404-415, 2001.
- WOOLF, C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Ann. Intern. Med.**, v.140, p.441-451, 2004.

Capítulo 33

Anestésicos Gerais

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Rosa Beatriz Amorim

Professora Doutora da Faculdade Medicina de Botucatu, Departamento de Anestesiologia da UNESP

INTRODUÇÃO

As anestésias, conforme as abrangências do comprometimento da sensibilidade são classificadas em parciais e gerais (Quadro 33-1).

♣ As anestésias parciais se referem ao bloqueio da dor, em regiões anatômicas específicas. As gerais, a par da extensão generalizada desse efeito, se acompanham de comprometimento da consciência. E, para realizá-las, utilizam-se, os anestésicos locais (AL) e gerais, respectivamente ♣ (Quadro 33-2).

<p>Quadro 33-1. Classificação das anestésias</p> <p>Parciais</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Tópica</i> ou de superfície: quando o AL é colocado diretamente sobre a mucosa• <i>Infiltrativa</i>: quando o AL é injetado no tecido a distância• <i>Troncular</i>: quando o AL é injetado junto a um tronco nervoso• <i>Plexular</i>: quando o AL é injetado junto a um plexo nervoso na raque <ul style="list-style-type: none">– <i>Subaracnoidea</i>: quando o AL é injetado no espaço subaracnoideo– <i>Peridural</i>: quando o AL é injetado no espaço peridural– <i>Por via intravenosa</i>: quando o AL é injetado na veia, produz bloqueio regional amplo (técnica de Bier) <p>Gerais</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Intravenosa</i>: quando os fármacos são injetados na corrente sanguínea, através de punção venosa• <i>Por via pulmonar, ou inalatória</i>: quando os agentes são administrados por meio de inalação• <i>Por via digestória</i> (oral ou retal)

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que se entende por teoria unitária comum para todos anestésicos gerais? Quais são as interações dos anestésicos com sítios específicos de natureza proteica?
2. Quais são os fatores que influenciam o período de indução da anestesia geral? Como se estabelecem os períodos de manutenção e regressão da anestesia?. Como é definida a potência de anestésicos inalatórios?
3. Como se manifesta a hepatotoxicidade entre os agentes inalatórios fluorados?
4. Quais são as indicações do óxido nitroso e xenônio?

5. Quais são as indicações e contraindicações dos principais anestésicos intravenosos?
6. Quais são as indicações dos principais fármacos adjuvantes?

MECANISMO DE AÇÃO

As primeiras tentativas para explicar os mecanismos celulares e moleculares dos anestésicos gerais na produção de seus efeitos surgiram no século passado. ♣ A ideia de um mecanismo comum para todos anestésicos resultou em uma **teoria unitária comum** de que anestesia se produzia por alteração nas propriedades físico-químicas das membranas celulares.

Esta proposição se baseava em parte no coeficiente de partição óleo/gás que indica a solubilidade dos anestésicos em lipídeos (óleo) e de grande importância para cinética e potência anestésica (ver a seguir). Segundo, a regra de Meyer & Overton, a dupla camada lipídica das membranas poderia ser assumida como um provável alvo de ação dos anestésicos. ♣

♣ Contudo, esta teoria lipídica de anestesia se mostrou inconsistente ao longo do tempo e acabou sendo abandonada. Por isso, passou ser pesquisada a interação de anestésicos com sítios específicos de natureza proteica.

Em relação aos mecanismos celulares da anestesia geral destacam-se duas ações fisiológicas. Inicialmente, os anestésicos inalatórios podem causar hiperpolarização neuronal, em especial, nos neurônios de função de marco-passo ou de circuito de geração padrão. Assim, a diminuição da excitabilidade em neurônios pós-sinápticos pode prejudicar a iniciação do potencial de ação em resposta à liberação de neurotransmissor. Outra ação está relacionada, aos anestésicos inalatórios e intravenosos de produzir efeitos marcantes sobre as sinapses excitatórias ou inibitórias.

Os mecanismos moleculares dos anestésicos gerais estão relacionados à modulação de receptores, canais iônicos controlados por ligantes e proteínas transdutoras de sinais. Entre eles, se destacam os receptores GABA_A e NMDA e os canais de potássio (K⁺). Ademais, os receptores de glicina e os colinérgicos nicotínicos e outros canais controlados por ligantes são incluídos pela relação estrutural ao receptor GABA_A.

Neste contexto, os anestésicos inalatórios apresentam ampla variedade de ações, intensificam a transmissão inibitória GABAérgica, inibem receptores colinérgicos nicotínicos e ativam, canais de K⁺. Os anestésicos intravenosos têm ações predominantes sobre os receptores GABA e algumas ações sobre canais controlados por ligantes com NMDA e canis de K⁺.

Como exceções, a cetamina, o óxido nitroso e o xenônio são os únicos anestésicos gerais sem efeitos marcantes sobre os receptores GABA_A ou glicina, atuando por inibição em canal iônico de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). ♣

ANESTESIA INALATÓRIA

Introdução. A anestesia inalatória é obtida com líquidos voláteis e/ou agentes gasosos, sendo influenciada pelos seguintes aspectos de ordem física e fisiológica: concentração na mistura inalada, ponto de ebulição, ventilação pulmonar, transferência alvéolo/sangue, solubilidade no sangue, fluxo sanguíneo e absorção tecidual e potência.

Quadro 33-2. Fármacos e agentes utilizáveis, conforme o tipo de anestesia	
Anestesias	Fármacos e agentes
Parciais	Anestésicos locais
Gerais	
Inalatórias	Agentes gasosos e/ou líquidos voláteis
Intravenosas	Benzodiazepínicos, opioides, neurolépticos e hipnóticos (barbitúricos e não barbitúricos)

Concentração na mistura inalada. ♣ No momento em que ocorre a primeira inspiração de um agente anestésico, sua pressão parcial ao nível alveolar depende de sua concentração na mistura inalada. Durante os ciclos respiratórios seguintes, há tendência ao equilíbrio das pressões parciais, na mistura inalada, nos alvéolos, no sangue e nos tecidos; até que esse equilíbrio ocorra, decorre certo tempo, definido como “período de indução da anestesia”. ♣ Quando esse equilíbrio se estabelece, configura-se o “período de manutenção da anestesia”. ♣ Quando se atinge esse momento, caracterizado por sinais clínicos, como estabilidade circulatória, regularidade da respiração, imobilidade do doente, ausência de reação a estímulos dolorosos, deve ser diminuída a concentração do agente anestésico na mistura inalada, a fim de não se ultrapassar aquela que é adequada ao efeito desejado.

Ponto de ebulição. Os agentes anestésicos inalatórios devem apresentar seus pontos de ebulição próximos à temperatura ambiente, para que, no alvéolo, se encontrem sob a forma gasosa. ❀ Se o ponto de ebulição dos líquidos voláteis for superior à temperatura do meio ambiente, sua vaporização torna-se difícil, retardando o período de indução. ❀

Ventilação pulmonar. O agente anestésico é transferido do sistema acoplado ao aparelho de anestesia para o alvéolo, na dependência também da ventilação pulmonar. ❀ Portanto, só é possível a indução da anestesia inalatória se a ventilação for adequada. Fatores que a intensificam, aceleram a indução; e, inversamente, quando está diminuída, contribui para o retardo desse período. ❀

Transferência alvéolo-sangue. A passagem do agente anestésico, do alvéolo para o sangue, depende das condições da membrana alveolar e da circulação pulmonar. A integridade anatômica e funcional da parede alveolar é fator, então, de fundamental importância e pode, quando alterada, comprometer a difusão do agente anestésico. Zonas de atelectasia, p. ex., representam áreas de comprometimento da ventilação, do mesmo modo que a presença de secreção alveolar prejudica o contato da mistura inalada com a membrana; por esse motivo, a administração de atropina tem significativa importância, como fármaco utilizável na medicação pré-anestésica, a fim de diminuir a secreção da árvore respiratória.

Solubilidade no sangue. Como o conteúdo de lipídeos nas hemácias é maior que no plasma, a solubilidade lipídica dos anestésicos gerais é fator de importância para seu transporte. Entretanto, o transporte se faz também pelo plasma, sob forma livre, em solução ou ligação lipídica. ❀ Assim, o coeficiente sangue/ar que define a solubilidade do agente anestésico nos lipídeos e no ar é indicativo de tempo de indução e de regressão da anestesia. ❀ Quando seu valor é alto, maior é a solubilidade do anestésico no sangue e mais rápida é sua passagem para os tecidos, o que retarda a saturação sanguínea; neste caso, a indução da anestesia é lenta. ❀

Fluxo sanguíneo tecidual. É um fator de importância maior que o teor lipídico tecidual. Como exemplo, o tecido gorduroso que apresenta baixo fluxo sanguíneo é lentamente saturado. Já o SNC, que apresenta elevado teor lipídico e alto fluxo sanguíneo, é rapidamente saturado pelos agentes lipossolúveis.

❀ A potência dos anestésicos inalatórios é definida pela concentração alveolar mínima (CAM) que expressa a concentração mínima capaz de produzir a imobilidade em 50% de indivíduos submetidos a estímulos cirúrgicos ❀ (Quadro 33-3).

Quadro 33.3. CAM dos anestésicos inalatórios	
	CAM
Metoxifluorano	0,16
Halotano	0,75
Isoflurano	1,11
Enflurano	1,68
Éter etílico	1,92
Ciclopropano	9,2
Óxido nitroso	105

Agentes inalatórios fluorados

Os três agentes anestésicos halogenados voláteis, isoflurano, enflurano e halotano de uso mais frequente na prática clínica, são comentados abaixo.

Quadro 33-4. Propriedades físico-químicas dos anestésicos halogenados segundo Jones			
	Isoflurano	Enflurano	Halotano
Peso molecular	184,5	184,5	197,4
Ponto de ebulição (°C)	48,5	56,5	50,2
Pressão de vapor a 20°C (mmHg)	238	172	243
Coefficientes de partição			
Sangue/gás	1,4	1,9	2,3
Água/gás	0,6	0,8	0,7
Óleo/gás	97,8	98,5	224,0
Gordura/gás	9,45	105,5	185,0
CAM com O ₂	1,28	1,58	0,75
CAM com 70% de N ₂ O	0,56	0,57	0,29
Percentual de metabólitos	0,17	2,4	20,0

HALOTANO. A atividade elétrica do córtex cerebral monitorizada pelo EEG, durante o aprofundamento da anestesia produzida pelo halotano, mostra a sucessiva substituição do traçado com ritmo rápido e baixa voltagem pelo ritmo lento com grande amplitude. A pressão intracraniana aumenta, observando-se perda do mecanismo de autorregulação da vasculatura cerebral e consequente aumento de fluxo sanguíneo para essa região. Observa-se queda do consumo do oxigênio pelo cérebro.

O seu principal efeito tóxico é observado no fígado. Logo após o início do uso clínico do halotano, foram descritos no período pós-operatório quadros febris acompanhados por icterícia. Hipoxia e hipotensão em território esplâncnico podem ser fator de risco para a complicação. ♣ Mais recentemente, admitiu-se uma reação de autoanticorpos contra antígenos produzidos nos hepatócitos, após a exposição ao halotano, e que o surgimento desses anticorpos estaria relacionado às exposições repetidas ao halotano. No entanto, a etiopatogenia da hepatite pós-halotano está longe de ser entendida. ♣

ENFLURANO. A característica mais marcante do enflurano em relação aos outros dois agentes halogenados, no que diz respeito à sua ação no sistema nervoso central, é a produção de contrações musculares tônico-clônicas, além de um padrão típico no EEG. Esse padrão normalmente é observado quando o paciente apresenta hipocarbia ou plano profundo de anestesia e caracteriza-se por ondas de voltagem e frequências altas, que progredem para um padrão de espículas, alternadas com períodos de silêncio elétrico. Durante essas manifestações eletroencefalográficas, ocorrem períodos de atividade muscular aumentada, caracterizando a ativação de um foco epilético. Esse fenômeno é autolimitado e não deixa sequelas; no entanto, o fármaco deve ser evitado em pacientes previamente epiléticos.

Da mesma forma que o halotano, o enflurano produz aumento do fluxo sanguíneo cerebral, porém com menor intensidade que o halotano. Ocorrem também vasodilatação e aumento da pressão intracerebral, acompanhados de queda no consumo de oxigênio pelo tecido cerebral. ♣ A hepatotoxicidade do enflurano é pouco evidente, manifestando-se mais raramente do que a do halotano, em virtude de sua biotransformação oxidativa. Não há aparente formação de radicais livres. As exposições repetidas não aumentam o risco de hepatite. ♣

ISOFLURANO. O isoflurano provoca alterações no EEG que, de modo geral, são semelhantes às produzidas por outros agentes anestésicos halogenados. Diferentemente do enflurano, apresenta propriedade anticonvulsivante, além de manter a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, tal propriedade é dose-dependente, pois, acima de 1,6 CAM, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta 100%. Ocorre queda do consumo de oxigênio pelo cérebro. O mesmo ocorre com a pressão intracraniana, importante parâmetro para os procedimentos neurocirúrgicos, a qual apresenta menor aumento quando se compara o efeito do isoflurano em relação ao produzido pelo enflurano e halotano. ♣ O fígado tem pouca importância na metabolização da molécula, sendo pequena sua hepatotoxicidade. ♣ Não foram encontradas no período pós-operatório alterações da função hepática, e, embora a hepatotoxicidade não tenha sido ainda excluída, é provável que o isoflurano seja o halogenado com menor propriedade hepatotóxica.

DESFLURANO. O desflurano foi recentemente introduzido como anestésico inalatório, sendo quimicamente semelhante ao isoflurano.

O desflurano tem baixo coeficiente de partição sangue:gás (0,42) e pouca solubilidade em gorduras; consequentemente promove rápida indução e recuperação da anestesia. ♣ O desflurano não causa nefrototoxicidade ou hepatotoxicidade. ♣

SEVOFLURANO. O sevoflurano tem propriedades semelhantes aos outros anestésicos inalatórios halogenados. É o mais usado na indução de anestesia, particularmente de crianças, por ser bem tolerado pelo paciente, pelo fato de não causar irritação das vias aéreas e pelo seu perfil de rápida indução e despertar, embora a alta anestésica não seja influenciada. ♣ O sevoflurano tem potencial nefrotóxico e não há relatos de hepatotoxicidade. ♣ Usado isoladamente, em concentrações de até 3,0 %, não promove aumento da frequência cardíaca. Apesar de seu efeito vasodilatador coronariano, não predispõe o roubo de fluxo. Também não é sensibilizante do miocárdio à exposição de catecolaminas.

ÓXIDO NITROSO

O óxido nitroso é um agente anestésico pouco potente, capaz de produzir uma anestesia apenas superficial, correspondente, no máximo, ao primeiro plano do esquema de Guedel, citado para o éter. A indução da anestesia é relativamente rápida, porém a concentração necessária para tal é elevada, 75% ou mais, o que sem dúvida acarreta o risco de hipoxia. ♣ Como agente único, sua utilização é limitada às cirurgias de curta duração, como, p. ex., uma redução incruenta de fratura. Como a recuperação da consciência é, também, muito rápida, trata-se de um agente de escolha para tal tipo de procedimento. Com essas vantagens, tem indicação precisa em analgesia para o trabalho de parto. O seu uso, entretanto,

é maior quando associado a outros tipos de fármacos, como os opioides e os antipsicóticos ou halogenados. Em tais casos, nas concentrações de 33 a 50%, contribui, sobremaneira, para uma anestesia equilibrada e facilmente controlável. ♣

Xenônio. ♣ *O xenônio é um gás inerte de custo elevado que pode ser utilizado em situações especiais de anestesia.* ♣

ANESTESIA VENOSA

BARBITÚRICOS. ♣ Dentre os barbitúricos, os de média e longa duração são utilizados como medicação pré-anestésica, com a finalidade de produzir sedação e sono. Os de ação ultracurta, administrados apenas por via intravenosa, produzem um sono tão intenso, na dependência da dose, concentração e velocidade de administração que um estímulo doloroso não é percebido, nem conscientizado; daí serem considerados “anestésicos gerais”, como o tiopental e o tiamilal. ♣

Tiobarbitúricos. Os tiobarbitúricos apresentam-se em preparações aquosas com pH de 11, sendo portanto, soluções fortemente alcalinas.

Os tiobarbitúricos deprimem todo o SNC, do córtex cerebral à medula. Em torno de 15 a 20 segundos após a administração venosa, na concentração usual de 2,5%, ocorre sonolência e, a seguir, perda de consciência, quando se instala, também, a depressão respiratória. Esses fatos devem ser valorizados para testar a sensibilidade do doente, o que certamente contribuirá para evitar que doses excessivas sejam administradas. A depressão dos centros respiratórios é responsável pela diminuição da frequência e da amplitude respiratórias, sendo comum a ocorrência de apneia; na vigência da depressão, não ocorre aumento da sensibilidade ao CO₂, porém a respiração pode apresentar retorno aos níveis de normalidade. A hipoxemia é a responsável pelo retorno à normalidade; os quimiorreceptores estimulados pela menor concentração de oxigênio no sangue arterial estimulam, por sua vez, os centros respiratórios. Entretanto, em hipótese alguma, deve-se esperar que isso ocorra, pois o risco de complicações diversas pela hipoxia não deve ser desprezado; a atitude a ser tomada é manter uma respiração auxiliada, ou mesmo artificial, durante todo o tempo em que se constatar a depressão.

Contraindicações ao uso de barbitúricos. ♣ *É absoluta quando o paciente é portador de porfiria, pois a doença pode se exacerbar, ocorrendo ainda paralisia e morte por insuficiência respiratória. As contraindicações relativas são hipotensão arterial grave, cardiopatia grave, asma, miastenia gravis e insuficiência hepática grave.* ♣

PROPOFOL. *O propofol é o 2,6-diisopropifenol, um composto de propriedades anestésicas. Inicialmente foi apresentado dissolvido no cremofór-E1, explicando-se assim sua pouca solubilidade aquosa. Recentemente foi desenvolvida outra apresentação em que o solvente contém óleo de soja e fosfatídeos, na forma de emulsão.*

O propofol apresenta propriedade hipnótica cerca de 1,6 vez mais potente que o tiopental. A indução da anestesia é realizada dentro um tempo de circulação braço-cérebro.

Estudo de Fragen e Auran mostrou que 92% dos pacientes consideram boa a anestesia pelo propofol, não colocando obstáculos caso houvesse necessidade de reutilização. Raramente são observados fenômenos excitatórios durante a indução, a manutenção e a recuperação da anestesia.

Com relação às propriedades analgésicas, apresenta maior grau de depressão da resposta ao estímulo doloroso quando comparado com o tiopental. Quando administrado com relaxantes musculares, não apresenta interação medicamentosa capaz de alterar o início de ação ou o grau e a duração do relaxamento muscular.

ETOMIDATO. O etomidato é um agente hipnótico potente e de curta duração e que não apresenta propriedade analgésica.

Atualmente, o etomidato é utilizado para indução da anestesia em solução aquosa de propilenoglicol a 35%. Nessa formulação apresenta pH alcalino, diminuindo a incidência de dor à injeção.

As alterações eletroencefalográficas produzidas pela administração do etomidato são semelhantes àquelas vistas com o uso dos barbitúricos. Durante a indução da anestesia, utilizando-se doses de 0,3 mg/kg, há depressão descendente das estruturas do sistema nervoso central. O etomidato, no entanto, como já dito, não apresenta propriedades analgésicas.

Durante a indução da anestesia, frequentemente, são observadas mioclonias, caracterizadas por movimentação espontânea e descontrolada de um ou vários grupos de músculos, afetando, de modo particular, a região proximal dos membros superiores e inferiores. Tais movimentos seriam consequência de episódios de inibição ou liberação de estruturas diencefalo-mesencefálicas, nas quais o GABA estaria

envolvido com o neurotransmissor.

♣ Após o uso de etomidato não foram detectados potenciais paroxísticos no ECG, e a administração a vários pacientes epiléticos mostrou-se segura, pois, com o uso desse tipo de monitorização. Por outro lado, o etomidato apresenta efetiva atividade anticonvulsivante em doentes nos quais as formas convencionais de tratamento, como o emprego de diazepam, mostrou-se ineficazes. ♣

♣ O etomidato diminui o consumo de oxigênio cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana. ♣

Segundo alguns autores, o fármaco apresenta efeito protetor cerebral, semelhante ao descrito para os barbitúricos, principalmente durante episódios de hipoxemia.

CETAMINA. A cetamina é um derivado do ácido lisérgico, cuja principal característica é produzir sono superficial que contrasta com analgesia intensa, propiciando um quadro definido como anestesia dissociativa.

A analgesia da cetamina pode ser comparada à da morfina, sendo indicada no pós-operatório para os pacientes com resistência à morfina. A analgesia pode ser obtida com subdoses de 0,1 a 0,5 mg./kg intravenosa, ou com doses de 4,0 mg.kg⁻¹.min⁻¹, em infusão contínua.

♣ A cetamina é mais utilizada em crianças, pois não apresenta fenômenos desagradáveis como no adulto. Também está bem indicada nos casos de hipotensão e asma, podendo ser administrada a pacientes com história familiar de hipertermia maligna ou miopatias. ♣

♣ Porém está contraindicada nos portadores de hipertensão arterial ou craniana, aneurismas, hipertireoidismo, doença miocárdica isquêmica ou valvulopatia mitral, alterações psiquiátricas e síndromes epiléticas, assim como pacientes em mau estado geral e com depleção de catecolaminas, pelo risco aumentado de hipotensão arterial. ♣

Nas doses de 2,0 a 4,0 mg/kg de peso administradas por via venosa, a cetamina provoca perda da consciência, em poucos segundos. Os olhos permanecem abertos e refletem um quadro paradoxal de sono que, embora superficial, é acompanhado de intensa analgesia, a qual é consequência da ação da cetamina nas células da 5ª camada do corno posterior da medula, tronco cerebral e sistema talamocortical.

A ação hipnótica e analgésica é acompanhada por fenômenos psicodislépticos, caracterizados por pesadelos com visões coloridas, distorção dos objetos e ruídos, o que é extremamente desagradável e muito bem referido pelo adulto. Se administrada repetidamente, em ocasiões diversas, a cetamina pode ser responsável pela mudança comportamental do indivíduo, com alteração de sua personalidade. Por esses motivos é aconselhável que sua administração seja acompanhada do emprego de antipsicóticos ou benzodiazepínicos, já na medicação pré-anestésica, para diminuir muito ou mesmo abolir tais intercorrências.

O ECG mostra irritabilidade cortical, justificando o desencadeamento até de crises convulsivas em indivíduos epiléticos.

FÁRMACOS ADJUVANTES

BENZODIAZEPÍNICOS. Dentre os disponíveis, dois são mais empregados em anestesia clínica, o *diazepam* (ação prolongada) e, mais recentemente, o *midazolam* (ação curta). O diazepam é insolúvel em água, sendo diluído em propilenoglicol e ácido benzoico, para uso intravenoso.

O anel imidazol presente no midazolam confere maior hidrossolubilidade em pH de 3,5, em formulações de uso intramuscular e intravenoso. No pH plasmático, a molécula do midazolam sofre mudanças estruturais, conferindo ao agente grande lipossolubilidade.

Os parâmetros farmacocinéticos mais relevantes do diazepam e midazolam estão mostrados no Quadro 33-5.

Quadro 33-5. Parâmetros farmacocinéticos do diazepam e midazolam				
	<i>T</i> _{1/2} de distribuição (min)	<i>T</i> _{1/2} de eliminação (horas)	Volume de distribuição (L.kg ⁻¹)	Depuração plasmática mL.min ⁻¹
Diazepam	9-130	31-46	0,31-0,41	26-35
Midazolam	3-38	2,1-2,4	0,17-0,44	202-324

Os efeitos ansiolíticos, hipnóticos e amnésicos que caracterizam os benzodiazepínicos são úteis quando empregados como medicação pré-anestésica. A perda da consciência é mais lenta que a observada após o uso do tiopental e etomidato, não ocorrendo, diferentemente do observado com esses agentes, produção de nível adequado de hipnose, em tempo igual ao da circulação braço-cérebro. Além disso, os

benzodiazepínicos apresentam grande variabilidade de resposta individual no que diz respeito à produção do sono. Existem dúvidas quanto à produção de estado de anestesia por eles apresentado, através de seus efeitos no SNC, mesmo quando são empregadas doses elevadas por via intravenosa.

Provocam redução do fluxo sanguíneo cerebral e do consumo de O₂ pelo cérebro. O EEG mostra o desaparecimento do ritmo alfa, estabelecendo-se, a seguir, atividade beta. Diminuem a pressão intracraniana, sendo considerados agentes alternativos aos barbitúricos para indução de anestesia em pacientes com doenças cerebrais.

♣ Os benzodiazepínicos, pelos efeitos que produzem no SNC, são mais bem empregados na medicação pré-anestésica, na sedação de pacientes submetidos à anestesia regional e em associação com outros anestésicos na indução e na manutenção da anestesia. ♣

ANALGÉSICOS OPIOIDES. Os opioides são os principais analgésicos usados durante o período pré-cirúrgico. Entre eles destacam-se fentanil, sufentanil, alfentanil, meperidina e morfina (Quadro 33-6).

A **morfina** e a **petidina** são, dentre os opioides, aqueles mais utilizados em medicação pré-anestésica, com a finalidade de produzir analgesia e sedação; e os demais, como fentanil e sufentanil, apresentam o risco de, concomitantemente com esses efeitos, desencadarem acentuada depressão respiratória. ♣ A analgesia obtida com a morfina e a petidina potencializa os anestésicos gerais e contribui para um pós-operatório mais tranquilo. ♣

♣ O **fentanil**, em doses de 0,5 a 1,0 mg, produz analgesia em indivíduo adulto, de modo capaz a permitir a realização de atos cirúrgicos, principalmente quando associado ao óxido nítrico. ♣ Em doses maiores, de 3,0 a 5,0 mg, pode ser utilizável como agente anestésico único após a administração de benzodiazepínico ou hipnótico, como fármacos de escolha para a indução da anestesia; então, após a perda de consciência e obtido o relaxamento muscular com relaxante muscular de ação periférica, devem ser realizadas a ventilação artificial e a entubação traqueal. Somente após esses procedimentos é que o fentanil pode ser injetado, pois, a par da analgesia, ocorre intensa depressão respiratória. Sua aplicação exige observação criteriosa da ventilação pulmonar, mesmo no período pós-operatório imediato, por ser duradoura a ação do fármaco.

Quadro 33-6. Meia-vida, volume de distribuição, depuração, pKa e potencial de distribuição dos principais opioides usados em anestesia					
	<i>T_{1/2β}</i> (h)	<i>V_d</i> (l/kg)	<i>Depuração</i> mL/kg/min	<i>pKa</i>	<i>Potencial de penetração no SNC*</i>
Morfina	2-3	2-6	10-23	7,9	1
Petidina	3-5	3-6	8-12	8,5	12
Fentanil	2-4	3-5	10-22	8,4	155
Alfentanil	1,4-1,6	0,4-1,0	3-8	6,5	10

*Coeficiente de partição em pH de 7,4 x fração livre no plasma/valor da morfina.

O **sufentanil** é cerca de dez vezes mais potente que o fentanil e, do mesmo modo que ele, produz redução das frequências das ondas alfa e teta, no EEG, e diminui o fluxo sanguíneo cerebral em cerca de 47% e o metabolismo cerebral em 36%, conforme observação experimental (rato).

O **alfentanil**, menos potente que o fentanil, do mesmo modo que os demais opioides utilizados em anestesia, não altera significativamente a memória, mas apresenta um início de ação mais rápido.

O **remifentanil**, um agonista sintético do receptor opioide μ. Apresenta rapidez no início e término de seus efeitos e, diferentemente de outros opioides agonistas do receptor μ, não apresenta efeito acumulativo, tendo sido aceito prontamente para a utilização em infusão contínua como adjuvante de outros anestésicos. Sua potência analgésica é oito vezes superior a do alfentanil. É rapidamente hidrolisado por esterases não específicas no sangue, sendo seus metabólitos eliminados por via renal, em cerca de 3,8 a 8,3 minutos, inativos; apenas 1,5 % do remifentanil administrado é eliminado *in natura*.

ANTIPSICÓTICOS. Os principais antipsicóticos tradicionais utilizados em anestesia são a clorpromazina (Ampectil), a levomepromazina (Neozine), do grupo dos fenotiazínicos, e o desidrobenezoperidol (Droperidol), do grupo das butirofenonas. ♣ O haloperidol, que foi o primeiro neuroléptico utilizado na técnica conhecida como neuroleptanalgesia tipo 1, em associação com a fenoperidina e o óxido nítrico, foi substituído pelo desidrobenezoperidol que, associado ao fentanil e ao óxido nítrico, integra a neuroleptanalgesia tipo 2. ♣ Um dos principais motivos dessa substituição foi a alta incidência de manifestações extrapiramidais produzidas pelo haloperidol (ver Capítulo 20).

BLOQUEADORES DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR. ♣ O uso de bloqueadores competitivos (pancurônio) e o dos despolarizantes (succinilcolina) foram discutidos no capítulo 20. ♣

RESUMO

■ Na prática clínica é habitual a associação de técnicas anestésicas diversas com fármacos adjuvantes para manutenção da homeostasia, como hipnose e bloqueio neurovegetativo.

■ Inicialmente, são abordadas as tentativas para explicar os mecanismos de ação celular e molecular de anestésicos gerais.

■ Na obtenção da anestesia inalatória são comentadas as influências de parâmetros físico e fisiológico de agentes anestésicos como suas características farmacológicas, indicações e contraindicações.

■ As propriedades farmacológicas e os parâmetros farmacocinéticos e suas indicações e contraindicações de agentes anestésicos são apresentadas na anestesia venosa.

■ Os fármacos adjuvantes como os benzodiazepínicos, analgésicos opioides, antipsicóticos e bloqueadores da junção neuromuscular são discutidos os seus usos na pré-medicação anestésica e associação com os anestésicos gerais.

BIBLIOGRAFIA

AMARAL, J.L.G. Anestesia inalatória. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F.; AULER JR, J.O.C.; IWATA, N.M. (Eds.). **Anesthesiologia Saesp**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001, p.551-577.

CAVALCANTI, I.L.; CANTINHO, F.A.F.; VINAGRE, R.C.O. **Anestesia Venosa**. Rio de Janeiro: Editora SAERJ, 2004, 354p.

EGER, E.I. II Uptake and distribution. In: MILLER, R.D. (Ed.). **Anaesthesia**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p. 74-95.

FRANKS, N.P.; LIEB, W.R. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. **Nature**, v. 607, p 607-614, 1994.

GARCIA, P.S.; KOLESKY, S.E.; JENKINS, A. General anesthetic actions on GABA (A) receptors. **Curr. Neuropharmacol.**, v.8, p.2-9, 2010.

PATEL, M.P; PATEL, H.H.; ROTH, M. D. General anesthetics and therapeutic gases. In: BRUTON, L.L. et al. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2011, p.527-564.

SNEYD, J.R.; RIGBY-JONES, A.E. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). **Br. J. Anaesth.**, v.105, p.246-254, 2010.

Capítulo 34

Anestésicos Locais

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Rosa Beatriz Amorim

Esquema 29-1. Variáveis relacionadas à vulnerabilidade Professora Doutora da Faculdade Medicina de Botucatu, Departamento de Anestesiologia da UNESP

INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais (AL) são fármacos que possuem a propriedade específica de bloquear de forma reversível a condução do influxo nervoso, abolindo a sensibilidade e, até, a atividade motora. Os AL são classificados, conforme a ligação do resíduo aromático, em tipo éster ou amida:

1) Tipo éster

Derivados do PABA: benzocaína, procaína, clorprocaína e tetracaína.

Derivados do ácido benzoico: piperocaína e hexilcaína.

2) Tipo amida

Derivados da anilina: lidocaína, articaína, prilocaína, bupivacaína, mepivacaína e ropivacaína.

Derivados da quinolina: dibucaína.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Porque os anestésicos locais apresentam baixa difusibilidade em locais de pH baixo? Qual é a função de vasoconstritor associado a anestésicos locais?
2. O que se entende por sequência do bloqueio neuronal ? Quais são os mecanismos de ação anestésicos locais?
3. Quais são os efeitos de anestésicos locais em doses terapêuticas ou altas no SNC e aparelho cardiovascular?
4. Quais são os anestésicos locais utilizados em anestésias de superfície ou tópica e raquianestesia?
5. Quais são os anestésicos locais usados como analgésicos, anticonvulsivantes e antiarrítmicos ?

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Os anestésicos locais atualmente mais utilizados são constituídos de três partes estruturais: a) um grupo lipofílico, normalmente um anel aromático; b) uma cadeia intermediária, incluindo, geralmente, um éster ou uma amida; c) um grupamento hidrofílico, em geral uma amina terciária.

Os anestésicos locais são bases fracas muito pouco solúveis na água, porém muito solúveis nos lipídeos.

O anestésico local destinado a ser empregado clinicamente é preparado na forma de sal (cloridrato), pela adição de ácido clorídrico, o que melhora sua hidrossolubilidade, aumenta a estabilidade em meio aquoso e impede

que a solução sofra precipitação, antes de ser administrada. Uma vez injetada, a solução ácida do AL é rapidamente neutralizada por tampões do líquido intersticial, e uma fração da forma catiônica é convertida à base livre, que, embora pequena, é importante para a difusão através de tecidos conjuntivos e outras membranas celulares. Nessas condições, quando injetado, se não houvesse um mecanismo capaz de regenerar a base difusível, o agente anestésico empregado seria ineficaz.

De modo geral, o AL é administrado nas proximidades da área das fibras nervosas a serem bloqueadas. A base livre difunde-se pelo meio extracelular e pelas barreiras lipídicas que envolvem o nervo e com isso atinge a membrana do axônio, onde irá exercer sua atividade. Portanto, somente em um meio onde a capacidade de tamponamento de prótons for adequada, a regeneração da base pode se processar.

A capacidade de difusão do AL é uma propriedade intimamente associada ao seu pKa e ao pH tecidual. Assim, de acordo com Henderson Hasselbach, quanto maior a fração livre difusível, maior será a lipossolubilidade e penetração e menor será o tempo de latência. No entanto, anestésicos locais que possuem pKa elevados (p. ex. procaína) apresentam maior período de latência do que aqueles que apresentam constantes de dissociação mais favoráveis.

Em meio ácido, ou mesmo pobre em tampão, a dissociação do cloridrato é prejudicada e pouca base livre é formada, tornando ineficiente o bloqueio de condução. ♣ Regiões inflamadas, onde o pH é baixo, não propiciam a liberação da base e o bloqueio de condução é insuficiente para a manutenção de anestesia adequada. Acresce também o fato de que essas regiões apresentam vasodilatação, o que acelera a remoção do AL. ♣

Um modo prático de verificar rapidamente quanto de base livre e cátion são formados consiste em utilizar uma fórmula simplificada da equação de Henderson-Hasselbach:

$$[I] = [M] \cdot 10^{pKa - pH}$$

onde: [I] = concentração catiônica;

] = concentração molecular de base livre;

10 = base (logaritmo) decimal.

Assim, se injetarmos um AL com pH 7,4 em um meio hipotético, cujo pH for igual a 4,4, e substituirmos esses valores na equação anterior, obteremos:

$$[I] = [M] \times 10^{7,4-4,4} \quad [I] = [M] \cdot 10^3$$

Se fizermos [M] = 1, [I] = 1.000

Portanto, para cada molécula formada, haveria a formação de 1.000 íons, uma quantidade muito grande em relação à formação de base livre, e com isso não se obteria um bloqueio eficaz.

SEQUÊNCIA DO BLOQUEIO NEURONAL

♣ As fibras nervosas de menor diâmetro, geralmente desmielinizadas, são mais sensíveis aos anestésicos locais do que as fibras de maior calibre. Assim, funções autonômicas providas pelas fibras pré-ganglionares B e pós-ganglionares C são prontamente interrompidas pelos anestésicos locais, ao contrário da atividade motora, dependente das fibras A. No entanto, as fibras mielinizadas A delta, que são sensitivas, são bloqueadas mais precocemente, exigindo concentrações menores de anestésicos do que a maioria das fibras C. Portanto, verifica-se que a sensibilidade aos agentes anestésicos locais não é determinada exclusivamente pelo diâmetro da fibra, mas também pelo tipo de função que a mesma exerce. As sensibilidades diferenciais das fibras de calibre desigual resultam das variações no “comprimento crítico” exposto a um anestésico local para que a condução não possa ser realizada. Nas fibras mielinizadas, p. ex., os potenciais de ação são propagados de um nódulo de Ranvier para o seguinte de maneira saltatória, com fator de segurança tal que três nódulos consecutivos devem ser bloqueados, a fim de que seja interrompida a transmissão do impulso. ♣

♣ Normalmente, na raqui-anestesia, observa-se a seguinte ordem no bloqueio de fibras: pré-ganglionares, autonômicas relacionadas à condução térmica, à sensibilidade dolorosa, ao tato, somático-motoras e propagadoras de impulsos proprioceptivos. ♣

MECANISMO DE AÇÃO

A membrana excitável dos corpos celulares neuronais e axônios nervosos mantém um potencial de membrana em torno de -90 mV, sendo relativamente impermeável aos íons sódio, quando esta se encontra na fase inativa ou de repouso.

Canais iônicos de sódio – complexos heterotriméricos de proteínas glicosiladas (300.000 dáltons) com subunidades individuais α (260.000), β_1 (36.000 dáltons) e β_2 (33.000). A subunidade α do canal de Na^+ contém quatro domínios (I a IV), sendo que cada domínio parece ser formado de seis segmentos transmembranas (S1 a S6) em conformação α -helicoidal e um adicional poro em curva. O poro transmembrana do canal de Na^+ parece ser localizado nos segmentos transmembranas helicoidais S5 e S6 a segmentos curtos da membrana designados por SS1 e SS2, que são responsáveis pela condutância e seletividade do canal. Os canais iônicos são as principais vias pelas quais os íons difundem-se através

de poros das membranas. Esses canais apresentam elevada especificidade iônica, e o fluxo através deles, ao que tudo indica, são controlados por “portões” (sensor de voltagem), considerados como cadeias peptídicas flexíveis contendo resíduos de arginina e lisina e localizadas no segmento helicoidal (S4). Postula-se que esses resíduos sob influência do potencial transmembrana iniciam uma série de alterações conformacionais nos domínios que pode acarretar o estado de abertura do canal. Cada tipo de canal apresenta características próprias: assim os canais de sódio apresentam dois “portões” e os de potássio apenas um, sendo que cada tipo de “portão” é aberto, ou fechado, por condições específicas de potencial transmembrana, isto é, no estado de repouso, os “portões” M dos canais de sódio permanecem fechados e impedem o fluxo desse íon para dentro da célula.

Quando em repouso, o cálcio fixa-se em grupamentos polares de fosfolípídeos, existentes nos canais iônicos. Nessa fase, com a membrana completamente polarizada, o “portão” M, mais próximo à superfície externa, está fechado, enquanto o “portão” H, mais interno, está aberto, determinando diminuta migração de sódio. Durante a fase de excitação, mediante estímulo apropriado, ocorre a disjunção do complexo cálcio-fosfolípídeo, abre-se o “portão” M dos canais de sódio, com aumento brusco e temporário da sua condutância. Um influxo rápido através de seus canais seletivos despolariza rapidamente a membrana, desenvolvendo-se o potencial de ação. Após poucos milissegundos, os “portões” mais lentos, H, localizados nos domínios III e IV, são fechados, e os canais de sódio tornam-se inativos. Um estímulo adicional aplicado a este canal inativado não poderá abri-lo. Pelo potencial de ação ser muito transitório em qualquer segmento da membrana da fibra nervosa, a repolarização é rápida.

A modulação da ativação ou inativação do canal iônico ocorre por fosforilação proteica com participação das proteínas-quinases C ou AMP dependente.

♣ A aplicação do AL a uma fibra nervosa propicia a formação de um complexo anestésico-fosfolípídeo mais duradouro do que um complexo cálcio-fosfolípídeo. Os anestésicos locais em sua forma de base livre se incorporariam à membrana celular, rompendo a integridade normal da mesma e promoveriam pressão lateral na membrana, que está aumentada pela presença do anestésico. Em razão dessa “pressão lateral” aumentada, os canais se retraem, impossibilitando a passagem de íons sódio, responsáveis pela despolarização da membrana. Uma vez no lado interno, o AL, em sua forma catiônica, iria fixar-se na superfície interna da membrana, nos poros internos dos próprios canais de sódio (segmento S6 no domínio IV), estabilizando-os para outra configuração inativa, impedindo sua oscilação para outra configuração mais aberta, mais permeável ao sódio, quando submetidos à corrente despolarizante. Isso resulta em redução progressiva na frequência da fase de despolarização do potencial de ação, redução na velocidade de propagação de impulsos, redução na amplitude de potencial de ação, elevação gradual do limiar de excitabilidade elétrica com diminuição do fator de segurança para a condução. Com isso, a capacidade da fibra nervosa de produzir um potencial de ação é abolida. Como os anestésicos locais não alteram significativamente o potencial de repouso normal da membrana da fibra nervosa, verifica-se apenas estabilização das condições elétricas da membrana. ♣

♣ O bloqueio dos canais de sódio pelos anestésicos locais é dependente do estado em que esses canais se apresentam. Assim, fibras nervosas em estado de repouso (canais fechados, porém viáveis para a ativação), onde predominam os potenciais de membrana mais negativos, possuem afinidade bem menor pelos anestésicos locais do que fibras nervosas que tiveram sido recente e repetidamente estimuladas: ativados (canais abertos) e inativados (fechados, mas não viáveis para a ativação), onde predominam potenciais de membrana mais positivos. Quanto maior a frequência de estimulação precedente, maior é o grau de bloqueio, sendo esses efeitos dependentes de frequência e uso dos anestésicos locais decorrentes do fato de que os mesmos se ligam mais firmemente e estabilizam o estado inativo do canal de sódio. Para a molécula do AL, em sua forma quaternária (presença do cátion), ter acesso ao receptor na face interna dos canais de sódio, os “portões” H precisam estar abertos, sendo que os anestésicos locais exibem essas propriedades em magnitudes diversas e dependentes, p. ex., de suas lipossolubilidades, pKa e tamanho molecular.

Os anestésicos locais também são capazes de reduzir o aumento da condutância ao potássio, que normalmente ocorre em resposta a uma alteração de voltagem. No entanto, esse efeito é muito menor do que aquele observado sobre a condutância de sódio, não contribuindo para maior bloqueio da condução nervosa. Esse efeito sobre a condutância ao potássio vai se manifestar principalmente por lentidão na fase de repolarização, dando em consequência prolongamento na duração do potencial de ação. ♣

Estudos mais recentes sugerem que o receptor aos anestésicos locais se situa na superfície interna (axoplasmática) da membrana celular, visto que seus análogos quaternários somente são efetivos quando aplicados internamente, permanecendo inativos quando aplicados à superfície externa da membrana, e as moléculas permanentemente carregadas (presença do cátion) não conseguem atingir o sítio dos receptores. Atualmente, no entanto, está bem estabelecido de que ambas as formas estruturais apresentam atividade anestésica. A base é necessária para a penetração, causando com isso a expansão lateral da membrana celular e o cátion, ao se ligar ao receptor na face interna da membrana celular, é importante para um bloqueio eficaz.

O aumento da concentração de cálcio no meio que banha a fibra nervosa pode abolir ou intensificar o bloqueio de condução, por alteração do potencial elétrico transmembrana. Na suspensão do bloqueio, ocorre redução do grau de inativação dos canais de sódio e de sua afinidade pelas moléculas do AL. A intensificação ocorre pela alteração da cinética de abertura do canal de sódio.

EFEITOS ADVERSOS

O principal efeito dos anestésicos locais é o bloqueio da condução do influxo nervoso. No entanto, essa propriedade não é específica para a fibra nervosa periférica e estende-se a todos os tecidos

excitáveis. Isso pode ser consequência de superdosagem, injeção vascular acidental ou outro fator que leve ao aumento de concentração sanguínea.

Sistema nervoso central. ♣ A administração de altas doses de anestésicos locais pode produzir estimulação do SNC, que se caracteriza por tremores, agitação, desorientação e, muitas vezes, convulsões. A essa estimulação, pode-se seguir depressão e, mesmo, óbito por insuficiência respiratória. A reversão desses fenômenos requer assistência ventilatória e emprego dos fármacos para o controle das convulsões, e os benzodiazepínicos são os fármacos de escolha. Os anestésicos locais, em doses terapêuticas, possuem propriedades anticonvulsivantes e, com isso, pode ser empregados no controle da epilepsia ♣ ver Capítulo 27).

Aparelho cardiovascular. ♣ São desprezíveis os efeitos cardiovasculares dos anestésicos locais quando utilizados em baixas concentrações, não se observando alterações significativas nem nas propriedades hemodinâmicas nem na resistência periférica. Observa-se apenas discreta alteração elétrica com leve diminuição no cronotropismo. Essas propriedades são responsáveis pelo efeito antiarrítmico de alguns anestésicos locais, notadamente a lidocaína, usada em arritmias ventriculares, e a procaína (mudança do grupamento éster por um grupamento amida), esta tanto utilizada em arritmias ventriculares quanto em arritmias supraventriculares. Depressão acentuada no inotropismo, com alterações sensíveis no dromotropismo e consequente colapso cardiovascular caracterizado por ressuscitação difícil, foi observada com etidocaína e bupivacaína, quando ocorria absorção muito intensa. ♣ Recentemente, verificou-se em cães que a administração prévia de solução hipertônica de cloreto de sódio (7,5%) impede a queda acentuada da pressão arterial induzida pela bupivacaína ou mesmo reverte a hipotensão.

Sangue. Quando se administram doses elevadas de prilocaína (> 10 mg/kg), pode ocorrer o acúmulo do metabólito o-toluidino, um agente oxidante capaz de converter a hemoglobina em metemoglobina, do que resulta o aparecimento de cianose. Para reversão da metemoglobina em hemoglobina, deve-se administrar azul de metileno por via intravenosa.

Músculo liso. Contrações intestinais e espasmos brônquicos podem ser deprimidos com os anestésicos locais. No entanto, a anestesia raquidiana e a peridural podem causar bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático e com isso promover aumento do tônus da musculatura gastrointestinal.

Hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade aos AL são pouco frequentes, podendo manifestar-se na forma de dermatite alérgica ou até mesmo como reação anafilática. A hipersensibilidade ocorre mais intensamente nos AL do tipo éster do que nos do tipo amida, embora nesses últimos os preservativos das soluções que contêm tais fármacos possam induzir a hipersensibilidade.

FARMACOCINÉTICA

Absorção. Ainda que o principal objetivo do AL seja a produção de um bloqueio localizado do influxo nervoso, alguns agentes como a procaína e a lidocaína podem acelerar significativamente sua própria absorção, principalmente quando injetados no interior de espaço altamente vascularizado. Com exceção da cocaína, que, por dificultar a recaptção de norepinefrina, apresenta vasoconstrição, os demais anestésicos locais produzem paralisia vasomotora, o que leva a aumento do fluxo sanguíneo na região injetada. Embora a pele intacta seja relativamente impermeável aos anestésicos locais, a maioria das superfícies mucosas é permeável, o que permite a rápida absorção. A lidocaína, a bupivacaína e a etidocaína, embora apresentem estruturas químicas semelhantes, são sensivelmente diferentes quanto a seus comportamentos farmacocinéticos. A etidocaína exibe latência inferior à da lidocaína e da bupivacaína, além de efeito prolongado. Como a etidocaína pode se fixar facilmente a proteínas inespecíficas, diminuindo sua concentração no sangue, sua toxicidade é inferior à da lidocaína e da bupivacaína.

♣ A associação com vasoconstritor retarda a absorção, aumentando a duração do bloqueio. Clinicamente, o vasoconstritor mais utilizado é a epinefrina na concentração de 1:200.000. Os anestésicos locais que não são potentes vasodilatadores, como prilocaína e mepivacaína, não aumentam acentuadamente sua própria absorção e por isso exigem soluções menos concentradas de epinefrina, para limitar a absorção. ♣

Distribuição. Após a absorção, todos os tecidos são expostos aos anestésicos locais, porém a concentração atingida pode variar entre os diferentes órgãos. Ainda que a concentração mais alta possa ocorrer em órgãos mais perfundidos, como rins, pulmões e cérebro, alguns fatores como lipossolubilidade e grau de ligação proteica também afetam a distribuição. A lipossolubilidade é um fator muito importante, pois pode propiciar captação do agente anestésico pelos tecidos adiposo e nervoso. Os anestésicos locais que apresentam elevada lipossolubilidade podem se difundir através da placenta, tão rapidamente, que a velocidade de equilíbrio entre a circulação fetal e materna limita-se apenas pelo fluxo sanguíneo placentário. Ainda que os anestésicos locais tenham afinidade pela fração albumina das proteínas plasmáticas, essa fixação é geralmente pouco significativa, exceção à bupivacaína, que se encontra ligada à proteína circulante na ordem de 90 a 95%, o que leva ao aumento da duração da anestesia.

A benzocaína, AL usado topicamente em mucosas, apresenta ionização insignificante em pH fisiológico, pois não contém o grupamento aminoterciário e, no entanto, bloqueia o influxo nervoso, independentemente do pH do meio. Pouco solúvel em líquido aquoso, a benzocaína tende a permanecer no local da aplicação, não sendo prontamente absorvida para o interior da circulação sistêmica.

Biotransformação e excreção. A biotransformação dos anestésicos locais depende da existência de uma ligação amida ou éster no composto. Os do tipo éster são rapidamente hidrolisados no plasma, possivelmente pela pseudocolinesterase plasmática; possuem tempo de meia-vida muito curto, como, p. ex., menos de 1 min para a procaína e a clorprocaína. A tetracaína, embora seja um éster, é mais resistente às esterases plasmáticas, sendo metabolizada principalmente no fígado, o que explica seu tempo de ação mais prolongado. O metabolismo dos

anestésicos locais que contêm grupamento amida ocorre principalmente no retículo endoplasmático liso hepático, com reações iniciais envolvendo N-desalquilação e hidrólise subsequente. Assim, deve ser evitado o uso extensivo de anestésicos locais amídicos em pacientes com grave lesão hepática. Por exemplo, o tempo de meia-vida da lidocaína pode aumentar de 1,5 hora, em indivíduos normais, para mais de 6 horas em pacientes com hepatopatias. Os metabólitos menos tóxicos ou inativos são prontamente eliminados pelos rins. Como os anestésicos locais possuem caráter básico, a acidificação da urina irá facilitar sua eliminação.

A excreção pulmonar e biliar é pouco significativa, sendo que uma pequena fração do total administrado é eliminada sem alterações metabólicas.

USOS TERAPÊUTICOS

• **Anestésias locais e regionais:** a escolha de um anestésico local e a técnica para seu uso será feita conforme as determinantes da sua toxicidade. O uso dos AL é avaliado em termos de vantagens e desvantagens potenciais em determinadas condições clínicas. As técnicas para a administração são apresentadas em maiores informações em (Leitão, 1987).

• **Anestesia de superfície ou tópica:** ♣ quando o AL é aplicado diretamente sobre as membranas mucosas do nariz, da boca, do esôfago e da garganta e do trato geniturinário e na pele. Benzocaína (6%), tetracaína (2%), lidocaína (2 a 5%) e cocaína (4%) são os fármacos usados com maior frequência. A articaína (4%) e usada amplamente em anestesia local odontológica. ♣ A pele intacta não é penetrada pelos sais aminados dos AL e as feridas e superfície ulceradas devem ser tratadas com preparações pouco hidrossolúveis nos líquidos teciduais, pois permanecem por longos períodos de tempo produzindo ação anestésica contínua e são lentamente absorvidos para serem tóxicos. Os AL são rapidamente absorvidos pelas mucosas após aplicação tópica. A concentração sanguínea após aplicação de AL nas vias aéreas é aproximadamente igual àquela obtida após administração intravenosa, podendo trazer risco de reações sistêmicas tóxicas.

• **Anestesia de campo:** é realizada por injeção subcutânea de AL em volta do local a ser anestesiado. Os AL usados e as concentrações recomendadas são os mesmos da anestesia por infiltração.

• A vantagem da anestesia de campo é o uso AL mais diluído, o que possibilita a utilização de volumes maiores de solução. A associação com adrenalina (1:200.000) aumenta o tempo de ação do AL e, no entanto, não deve ser administrada em tecidos irrigados por artérias terminais, como p.ex. dedos, nariz, orelha e pênis.

• **Anestesia de bloqueio nervoso:** consiste na injeção extraneural e paraneural de AL nas proximidades de nervos responsáveis pela sensibilidade da área que se deseja bloquear. Os bloqueios nervosos podem ser divididos em:

- bloqueio de nervos, de troncos (truncular) ou de plexos: a injeção de AL é feita ou diretamente ou em torno de nervo periférico (ciático, intercostal etc.) ou de um plexo nervoso (cervical, braquial). Como os troncos nervosos são protegidos por membranas, há necessidade de usar soluções mais concentradas de AL.

- bloqueio peridural (em torno da dura) ou epidural (sobre a dura): é obtido pela injeção do AL no espaço peridural dentro do canal vertebral em qualquer altura, seja cervical, torácica lombar ou pelo hiato sacro (caudal).

O espaço peridural se encontra entre a dura-máter e os ligamentos e periósteo que limitam o canal vertebral. Este se estende do buraco vertebral, onde a dura se funde com periósteo do crânio, até a membrana sacrococcígea, e contém as raízes nervosas, tecido areolar frouxo, vasos sanguíneos e linfáticos. As soluções de AL podem se dispersar por esse espaço, para cima e para baixo, e dele sair pelos buracos de conjugação para o espaço paravertebral. Os AL aí injetados bloqueiam a condução nervosa por vários mecanismos (paravertebral, difusão subpial etc). O número de segmentos bloqueados depende da idade do paciente (fator determinante do maior ou menor escape da solução do canal vertebral), do volume e da concentração da solução injetada. A necessidade de doses relativamente elevadas e a grande vascularização do espaço peridural aumentam a possibilidade de absorção sistêmica com níveis sanguíneos mais elevados e tóxicos. A injeção de doses fracionadas pode ser obtida pela colocação de um cateter para permitir anestesia prolongada (peridural contínua).

Os fármacos mais usados são a ripovacaína, a bupivacaína e a lidocaína. A ripovacaína é disponível para uso clínico a partir de 1996, possui toxicidade cardíaca menor que a da bupivacaína; apresenta grande volume de distribuição e depuração 30% maior do que a da bupivacaína, com conseqüente menor acúmulo e toxicidade durante a administração contínua, principalmente na analgesia de parto.

• **Raquianestesia ou bloqueio subaracnoideo:** introdução do AL dentro do espaço subaracnoideo. O local de escolha da injeção é o interespaço entre as vértebras lombares 3-4, levando-se em conta que a medula, no adulto, termina ao nível do corpo da primeira vértebra lombar. O anestésico atua principalmente ao nível das raízes nervosas que emergem da medula, principalmente após o gânglio da raiz dorsal. O nível da anestesia e o número de segmentos bloqueados dependem do volume e da concentração da solução

empregada, da sua densidade e da posição do paciente, além de outros fatores variáveis. As soluções empregadas em raquianestesia são divididas, em relação com a densidade do líquido cefalorraquiano, em hiperbáricas (diluídas em glicose) ou hipobáricas (diluídas em água destilada). ♣ O AL preferido para raquianestesia é a **tetracaína**, mas também são usadas soluções de lidocaína, prilocaína, procaína e nupercaína. A adrenalina é o vasoconstritor de escolha, para prolongar mais de 50% o tempo de duração da anestesia, e por essa via não apresenta efeitos sistêmicos devidos à absorção limitada no espaço subaracnoideo. ♣

• **Anestesia intravenosa regional:** é obtida pela injeção por via venosa de AL após isquemia prévia e garroteamento da parte superior de um membro. O AL, após preencher o sistema venoso, dele se difunde para os tecidos, indo bloquear as terminações nervosas periféricas. Anestesia útil, principalmente em ambulatório, é limitada ao tempo de tolerância ao garrote. Uma variedade menos comum, feita com os mesmos cuidados, é a injeção por via arterial.

• **Analgesia:** ♣ Os AL, após absorção sistêmica em pequenas doses, produzem efeito sedativo e analgésico por ação central. Essa analgesia não é muito intensa, mas pode ser comparada à dos analgésicos antitérmicos. A procaína por via venosa gota a gota (4 mg/kg) foi preconizada para auxílio no tratamento de dores por artrite reumatoide, dor pós-operatória, prurido por icterícia etc. Também como coadjuvante da anestesia geral a procaína (1%) e lidocaína (0,25%) têm sido usadas como analgésico para facilitar a aceitação de tubo traqueal em anestesia geral superficial. ♣

• **Antiepilépticos:** ♣ pequenas doses de AL atuam como anticonvulsivante ao nível do SNC, apesar de que, em doses maiores, uma das manifestações de toxicidade seja a ação convulsivante. A lidocaína (2 mg/kg) tem sido proposta para diminuir as convulsões subintrantes do estado de mal epilético ♣ (ver Capítulo 27).

• **Antiarrítmicos:** a propriedade dos AL de diminuírem a condução miocárdica tem sido aproveitada para sua indicação como antiarrítmicos, principalmente para diminuir as arritmias de origem ventricular. Parece que a porção não ionizada do AL é a que atua mais diretamente na fibra miocárdica.

♣ A lidocaína (1,5 mg/kg) por via venosa tem merecido a preferência geral. A colocação de um grupo amida na procaína (procainamida) torna-a menos ionizada, prolonga o tempo de sua metabolização e torna-a também útil como antiarrítmico. ♣

RESUMO

■ O primeiro anestésico local de valor clínico foi cocaína que deu origem a derivado com estrutura química semelhante como procaína e novos agentes mais eficazes.

■ A sequência do bloqueio neuronal são abordados como também os mecanismos de ação de anestésicos locais.

■ Os efeitos adversos de anestésicos locais são comentados e as propriedades farmacocinéticas, em especial, a absorção para produção de bloqueio neuronal.

■ As vantagens e desvantagens potenciais de agentes anestésicos locais são apresentadas em diversos tipos de anestesia.

■ Entre outros usos terapêuticos de anestésicos locais destacam-se como analgésicos, antiepilépticos e antiarrítmicos.

BIBLIOGRAFIA

BORGEAT, A.; AGUIRRE, J. Update on local anesthetics. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v.23, p.466-471, 2010.

BUTTERWORTH, I.V.; STRICHARTZ, G.R. Molecular mechanisms of local anaesthesia. **Anesthesiology**, v.72, p.711-734, 1990.

CATTERALL, W.A. From ionic current to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. **Neuron**, v.26, p.13-25, 2000.

COVINO, B.G.; VASSALLO, H.G. **Local Anesthetics: mechanisms of action and clinical use**. New York: Grune & Stratton, 1976.

DE JONG, R.H. **Local anesthetics**. St.Louis: Mosby, 1994.

GASSER, H.S.; ERLANGER, J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. **Am. J. Physiol.**, v.88, p.581-591, 1929.

NARAHASHI, T.; FRAZIER, D.T. Site of action and active form of local anesthetics. **Neurosci. Res.**, v.4, p.65-99, 1971.

PAXTON, K.; THOME, D.E. Efficacy of articaine formulations: quantitative reviews. **Dent. Clin. North Am.**, v.54, p.643-653, 2010.

VIANNA, P.T.G.; MÓDOLO, N.S.P. Anestésicos locais. In: BRAZ, J.R.C.; CASTIGLIA, Y.M.M. (Eds.). **Temas de Anestesiologia para o Curso de Graduação em Medicina**. São Paulo: Editora UNESP: Artes Médicas, 2000, p.95-118.

SEÇÃO 6

AUTACOIDES E TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO

Capítulo 35

Histamina e Anti-Histamínicos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP.

HISTAMINA

A histamina (2-[4-(ou 5)-imidazolil] etilamina) é um dos principais mediadores das reações de hipersensibilidade, a exemplo da febre do feno, urticárias, dermatites de contato, dermatites atópicas, choque anafilático, assim como dos processos inflamatórios de qualquer etiologia.

Na primeira parte do capítulo são comentados a biossíntese, distribuição, metabolismo e excreção da histamina endógena. A seguir, a participação em processos fisiológicos e patológicos e os mecanismos de ação da histamina.

Histamina endógena

Distribuição. A histamina encontra-se amplamente distribuída no reino animal, sendo constituinte normal da maioria dos tecidos de praticamente todos os mamíferos. ♣ No homem, os tecidos que apresentam mais alto teor de histamina são: pele, mucosa gastrintestinal, pulmão e medula óssea. ♣

♣ Os mastócitos constituem o sítio primário de armazenamento de histamina nos tecidos. Mastócitos são células do tecido conjuntivo que se caracterizam por seu grande conteúdo de grânulos basofílicos.

A histamina é também armazenada em basófilos polimorfonucleados, no sangue circulante, constituindo os mastócitos, os basófilos e as plaquetas células-alvo para as reações de hipersensibilidade imediata.

♣ Há outros tipos de células que contêm grandes concentrações de histamina e constituem os chamados sítios de depósito não mastocitários. Esses depósitos apresentam algumas características diversas daquelas dos mastócitos e basófilos, principalmente no que se refere à velocidade de síntese da histamina, e estariam provavelmente relacionados a processos de importância fisiológica. Outros sítios de depósito não mastocitário são: células da epiderme humana, células tipo cromafim, células da mucosa gástrica, células de tecido em regeneração e neurônios do SNC. ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Em que tipo de tecidos e células são encontrados altos teores de histamina endógena? Qual é a procedência da histamina exógena?
2. O que se entende por mecanismos de citotóxicos e não citotóxicos da liberação de histamina? Quais são os agentes liberadores?
3. Quais os tipos de receptores histaminérgicos e seus agonistas? Como agem os fármacos anti-histamínicos H₁ na reação tríplice de Lewis?
4. Porque os antagonistas de receptor H₁ são poucos efetivos no choque anafilático? O que se entende por terapêutica heroica?
5. Em que tipo de afecções os antagonistas de receptor H₁ são mais úteis?

Biossíntese, Metabolismo e Excreção Todos os tecidos de mamíferos que contêm histamina são aptos a sintetizá-la a partir da L-histidina, um aminoácido essencial.

A conversão de histidina em histamina é catalisada pela L-histidina descarboxilase, a qual requer o fosfato de piridoxal como cofator. Há indícios de que esta seja a principal via de síntese em espécie humana.

Além da histamina sintetizada ao nível intracelular, pode haver absorção intestinal de histamina contida em alimentos ou de histamina originada no trato gastrintestinal proveniente de metabolismo bacteriano.

A histamina é convertida, por meio de desaminação oxidativa, ao ácido imidazolacético e, através de metilação, a metil-histamina. A oxidação posterior determina produção de ácido metil-imidazolacético, que é excretado pelos rins. Pequena quantidade de histamina é convertida a acetil-histamina (Fig. 35-1).

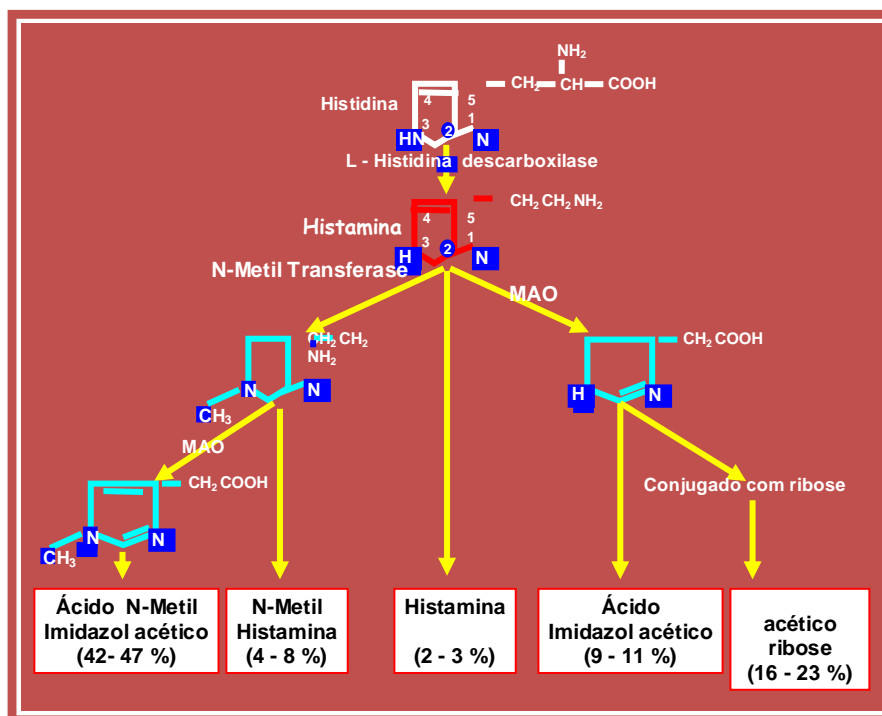


Fig.35-1. Biossíntese e degradação da histamina.

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS

Liberação. A liberação de histamina está envolvida na modulação de funções, como a secreção ácida gástrica e nas reações da hipersensibilidade imediata e nas respostas alérgicas.

A histamina armazenada nos grânulos de mastócitos e basófilos, podendo ser liberada por meio de estímulos de naturezas mecânica, física, química ou imunológica. A liberação de histamina pode ocorrer mediante a extrusão de grânulos para o líquido extracelular, sem que ocorra lise do mastócito, ou, dependendo da natureza do estímulo, pode haver ruptura da estrutura celular com exposição dos grânulos ao meio circunjacente. O primeiro mecanismo é designado liberação não citotóxica e o segundo, liberação citotóxica.

Mecanismo não citotóxico. ♣ A maioria dos agentes que atuam liberando histamina por esse processo interage com receptores situados na membrana dos mastócitos ou basófilos (Quadro 35-1). ♣

A ligação do agente liberador com esses receptores inicia uma série de eventos que envolvem a ativação de sistemas enzimáticos intracelulares e resultam na extrusão dos grânulos através de mecanismos imunológicos ou por meio de mecanismos de natureza não imune.

Quadro 35-1. Agentes liberadores de histamina por processo não citotóxico e não imunológico

- Alcalóide
- Amidas
- Aminas arilalquílicas
- Antibióticos
- Anti-histamínicos
- Cininas
- Composto 48/80

Mecanismos citotóxicos. ♣ Os agentes químicos e físicos por processos citotóxicos são capazes de romper a membrana dos mastócitos, permitindo a exposição dos grânulos armazenadores de histamina

ao líquido extracelular. Existe uma variada gama de agentes capazes de ocasionar a lise dos mastócitos e basófilos.

No **Quadro 35-2** tem-se a classificação geral desses agentes. Por outro lado, há substâncias que inibem a liberação de histamina, como cromoglicato dissódico, que será comentada no capítulo 39. ♣

Quadro 35-2. Agentes liberadores de histamina por processos citotóxicos		
<i>Agentes químicos</i>	<i>Agentes físicos</i>	<i>Agentes mecânicos</i>
Detergentes	Calor	Traumatismos
Soluções hipertônicas	Frio	
Soluções hipotônicas	Raios X	
Ácidos	Raios gama	
Alcalis	Raios ultravioleta	
Proteases		
Venenos animais		

Mecanismo de ação. Receptores histamínicos

♣ Os receptores H_1 , H_2 , H_3 e H_4 pertencem à família dos receptores ligados à proteína G (ver Capítulo 2).

♣ Os receptores H_1 são acoplados à $G_{Q/11}$ e ativam a via fosfolipase C, cuja ativação leva a formação de inositol-1,4,5 trifosfato de (IP3) e diacilglicerol de fosfolipídeos da membrana.

O IPS causa liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático. Diacilglicerol ativa a proteína-quinase C, enquanto Ca^{2+} /calmodulina dependente de proteínas quinases e fosfolipases A2 nas células-alvos, geram as respostas características. São agonistas do receptor H_1 a 2-metil-histamina, 2-piridiletilamina e 2-tiazoliletilamina. ♣

♣ Os receptores H_2 acoplam-se à G_s e ativam a via adenilil ciclase e assim a proteína-quinase dependente de AMPc na célula-alvo. Os receptores H_2 têm localização pós-sináptica no SNC, células parietais gástricas, músculo cardíaco e mastócitos. A dimaprita, antamina e impromidina são agonistas do receptor H_2 . ♣

♣ Os receptores H_3 ligam-se à $G_{i/o}$ e inibem a adenilciclase e também ativam a MAP quinase. Esses receptores foram identificados em sítios pré-sinápticos no SNC. Mais recentemente foi sugerida a existência de um novo receptor para histamina em células da medula óssea e em eosinófilos.

De fato, através de clonagem e caracterização de receptores da histamina em medula óssea, demonstraram a existência do receptor H_4 da histamina. ♣

Estudos recentes indicam a presença dos receptores H_4 em várias células como mastócitos, basófilos, células dendríticas e células T. A presença do receptor H_4 nessas células sugere seu envolvimento na modulação de reações imunológicas e inflamatórias.

Além disso, foi demonstrada a expressão do receptor H_4 em baço e medula óssea. Os receptores H_4 acoplam-se a proteína $G_{i/o}$ e inibem a adenilciclase e estimulam a mobilização de Ca^{2+} .

♣ Os agonistas para os receptores H_3 e H_4 são α -metil-histamina, 4-metil-histamina e imetita. ♣

Ações farmacológicas da histamina

A histamina apresenta efeitos característicos como: contração da musculatura lisa não vascular, dilatação do músculo liso vascular nos vasos sanguíneos de pequeno calibre e contração dos vasos sanguíneos de maior calibre, além de estimular as secreções das glândulas exócrinas, em especial do estômago.

Aparelho cardiovascular. *Vasos.* Em seres humanos e na cobaia, a histamina produz diminuição acentuada da resistência periférica em razão da dilatação de vasos de pequeno calibre.

As arteríolas e as vênulas são especialmente sensíveis à ação da histamina. Na ação vasodilatadora, estão envolvidos predominantemente receptores H_1 , embora o relaxamento da musculatura lisa dos vasos da microcirculação produzido pela histamina somente seja impedido após tratamento com associação de bloqueadores H_1 e H_2 . Os vasos de maior calibre são contraídos pela histamina, ação que é mediada por receptores H_1 e H_2 .

Tríplice reação de Lewis. Lewis (1927) observou que a pele humana, quando recebia aplicação de injeção subcutânea de histamina, apresentava resposta tríplice, caracterizada por:

A) Ponto vermelho no local de aplicação designado eritema primário, que decorre essencialmente da ação dilatadora da histamina sobre os vasos de pequeno calibre;

B) Rubor ao redor do ponto de aplicação, apresentando contornos irregulares, designado eritema secundário que é devido à vasodilatação reflexa dos pequenos vasos da pele;

C) Edema, que ocorre em consequência do aumento da permeabilidade venular e da transudação de água e de eletrólitos dos capilares.

♣ O eritema primário, o eritema secundário e o edema caracterizam a tríplice reação de Lewis. ♣

Coração. Os efeitos da histamina no coração *in situ* são complexos, pois decorrem da somatória das ações devidas ao estímulo dos receptores H_1 e H_2 e de outros fatores intercorrentes, quais sejam:

a) Respostas reflexas à hipotensão produzida pela amina, b) liberação de catecolaminas das glândulas adrenais e c) alterações respiratórias.

Essas ações variam de acordo com a espécie, o sexo e a idade considerados.

Pressão arterial. A somatória das ações cardíacas e vasculares da histamina produz alteração bifásica na pressão arterial.

Após administração de histamina, pode-se observar aparecimento de hipotensão seguida de aumento, não muito acentuado, da pressão arterial sistêmica.

Aparelho respiratório. A histamina produz intensa constrição de brônquios e bronquíolos, ação que é potencializada pelas prostaglandinas.

A broncoconstrição induzida pela histamina é especialmente intensa na cobaia e em indivíduos asmáticos, ocasionando dispneia expiratória que pode conduzir à asfixia. Esse efeito pode ser bloqueado de forma eficaz mediante o uso de antagonistas de receptores H_1 .

Aparelho digestório. *Secreção ácida gástrica.* A histamina é também um potente estimulante da secreção ácida gástrica.

O estímulo de receptores H_2 produz acentuado aumento na quantidade de HCl secretado pelas células parietais. O fato de, no homem, os antagonistas de receptores H_2 , além de inibirem o aumento da produção de ácido induzido pela histamina, inibirem também a secreção ácida evocada pela pentagastrina (análogo sintético da gastrina), sugere que, pelo menos em humanos, a gastrina atua parcialmente, via histamina.

SNC. O papel da histamina como um neurotransmissor e sua participação no controle do apetite, da temperatura e na percepção da dor, sendo já comentados no capítulo 23.

Toxicidade

Choque histamínico. Em cobaias, segundos após a administração de dose letal de histamina, o animal torna-se cianótico, apresentando intensa dificuldade respiratória. A parede abdominal torna-se tensa, ocorrem contração da musculatura lisa intestinal, espasmo do diafragma, abalos convulsivos e, a seguir, morte por asfixia.

No homem, a administração intravenosa de histamina (0,5 mg) produz cefaleia intensa de caráter pulsátil que dura aproximadamente 10 minutos.

Choque anafilático. A intoxicação acidental por histamina no homem é rara, uma vez que ela é degradada rapidamente no trato gastrointestinal, sendo pouco absorvida por via oral.

No choque anafilático, observam-se intensa vasodilatação, diminuição acentuada da pressão arterial, cefaleia intensa, aumento da temperatura cutânea, distúrbios visuais, broncoespasmo, dispneia expiratória e morte.

♣ Os anti-histamínicos H_1 são de pequena eficácia para antagonizar o bronco-espasmo observado na vigência de choque anafilático, embora sejam capazes de antagonizar, de forma específica, a broncoconstrição induzida pela administração de histamina exógena.

Assim sendo, a administração rápida de agonistas de receptores β_1 -adrenérgicos (epinefrina, isoproterenol) ou agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos, os quais são antagonistas fisiológicos da ação broncoconstritora da histamina, constitui terapêutica heroica para o tratamento do choque anafilático. ♣

No caso do uso de epinefrina, a constrição dos vasos da mucosa brônquica, em decorrência de estímulo de receptores α -adrenérgicos, propicia fator adicional para acelerar a desobstrução brônquica.

Usos terapêuticos

A histamina tem uso clínico limitado em diagnóstico e na dessensibilização de reações alérgicas.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os anti-histamínicos são fármacos que possuem afinidade pelos receptores histamínicos, mas não são dotados de atividade intrínseca, sendo, portanto, antagonistas farmacológicos da histamina. A ligação da substância anti-histamínica com o receptor impede a histamina de exercer seus efeitos característicos. Entretanto, essas substâncias não previnem a liberação de histamina dos mastócitos e não interferem com a reação antígeno-anticorpo.

Segundo a afinidade pelos receptores histamínicos H_1 , H_2 , H_3 , e os H_4 , os anti-histamínicos podem ser classificados em antagonistas de receptores H_1 , H_2 e H_3 , embora os antagonistas de receptores H_3 não estejam liberados para uso clínico.

Antagonistas de receptores H_1

Embora potentes anti-histamínicos, essas substâncias apresentavam vários efeitos adversos que limitavam seu uso; em razão disso, pesquisas intensivas foram desenvolvidas, no sentido de se conseguir substâncias com potente ação anti-histamínica. Esses estudos conduziram à síntese de grande número de substâncias bloqueadoras de receptores H_1 , disponíveis até hoje, todas elas, entretanto, capazes de induzir efeitos colaterais apreciáveis. Essas substâncias são capazes de impedir as ações da histamina decorrentes do estímulo de receptores H_1 , sendo utilizadas, principalmente, no tratamento sintomático de algumas moléstias alérgicas, de cinetoses e de enjoos da gravidez.

Classificação. De acordo com a estrutura química, os bloqueadores de receptores H_1 podem ser classificados em:

- **Etilenodiaminas** pirlamina, tripelenamina etc.

Pertencem a este grupo os primeiros anti-histamínicos sintetizados. Estão entre os mais específicos e potentes bloqueadores de receptores H_1 conhecidos. Apresentam efeitos centrais e gastrintestinais moderados; causam sonolência.

- **Etanolaminas:** *carbinoxamina*, *clemastina*, difenidramina, doxilamina etc.

Os anti-histamínicos deste grupo são potentes bloqueadores de receptores H_1 , mas apresentam pronunciada capacidade para induzir sonolência. Possuem também efeito anticolinérgico apreciável.

- **Alquilaminas:** clorfeniramina e bronfeniramina. Anti-histamínicos deste grupo são considerados os mais potentes.

Ao contrário dos compostos pertencentes aos demais grupos, estes tendem a causar estimulação central.

- **Derivados dibenzoxepinas** tricíclicos: doxepina

• **Derivados piperazínicos de 1ª geração:** ciclizina, clorciclizina, meclizina etc. Os fármacos deste grupo apresentam pequena atividade central; induzem sedação de pequena intensidade. São anti-histamínicos de ação prolongada. O fármaco-padrão do grupo é a *ciclizina*.

• **Derivados piperazínicos de 2ª geração:** o fármaco padrão é a cetirizina, que é desprovida praticamente dos efeitos central e anticolinérgico de anti-histamínicos tradicionais ou de “primeira geração”.

• **Derivados fenotiazínicos:** tanto a prometazina (fármaco-padrão deste grupo) como os demais derivados fenotiazínicos (trimeprazina, isotipendil, etc.) apresentam pronunciado efeito sedativo central. O efeito sedativo é útil no tratamento de cinetoses. Possuem considerável ação anticolinérgica.

• **Derivados piperidínicos de 1ª geração:** ciproptadina (fármaco representativo deste grupo) possui atividades serotoninérgica, anti-histamínica e anticolinérgicas (ver Capítulo 21).

• **Derivados piperidínicos de 2ª geração:** *a terfenadina e o astemizol foram os primeiros compostos da segunda geração de anti-histamínicos H_1 . Tais fármacos são altamente seletivos para o receptor H_1 , desprovido de ação anticolinérgica, e atravessam muito pouco a barreira hematoencefálica; tais propriedades são responsáveis pela baixa incidência de efeitos adversos no SNC. Contudo, o aparecimento de arritmias ventriculares determinou a retirada do astemizol do mercado farmacêutico. Os fármacos deste grupo, como loratadina, fexofenadina e ebastina, são desprovidos de efeitos adversos cardíacos.*

- **Outros derivados de 2ª geração:** são exemplos acrivastina (alquilamina) e azelastina (ftalazinonas).

Ações farmacológicas

Ação anti-histamínica. Os anti-histamínicos H_1 antagonizam, em diferentes graus, as ações farmacológicas da histamina, mediadas por receptores H_1 . Assim, essas substâncias bloqueiam a contração da musculatura lisa do trato gastrintestinal e do trato respiratório induzida pela histamina. Os bloqueadores H_1 impedem também o aumento de secreções brônquicas e salivares resultantes do estímulo de receptores H_1 . Essas substâncias bloqueiam ainda a liberação de catecolaminas da adrenal induzida pela histamina.

Permeabilidade capilar. ♣ *Os anti-histamínicos bloqueadores de receptores H_1 antagonizam de forma eficiente o aumento de permeabilidade vascular induzido pela histamina, mas bloqueia apenas parcialmente a vasodilatação, devida a essa amina, uma vez que ambos os receptores histamínicos H_1 e H_2 estão implicados em sua ação vasodilatadora.* ♣

Musculatura lisa. Embora os antagonistas dos receptores H_1 possam antagonizar a contração da musculatura lisa respiratória humana, são ineficazes no broncoespasmo associado a asma, anafilaxia e outras reações alérgicas. Tal fato se deve pela atuação de outros autacoides, além da histamina, como os leucotrienos, e o fator de agregação plaquetária (ver Capítulo 39).

SNC. *A sedação constitui uma característica de todos os anti-histamínicos de 1ª geração e está ausente nos*

agentes de 2ª geração. Em geral, a sedação manifesta-se por sonolência, cansaço, fadiga, tontura e incoordenação motora. Parece ser mediada pela inibição dos receptores H_1 ao nível de SNC. O grau de sedação varia entre os vários anti-histamínicos de receptores H_1 de 1ª geração. Outro efeito dos anti-histamínicos de receptores H_1 de 1ª geração sobre o SNC consiste na inibição da náusea e do vômito, principalmente aqueles associados à cinetose, e é devida ao bloqueio dos receptores colinérgicos centrais (dimenidrinato).

Ação anticolinérgica. Os anti-histamínicos H_1 de 1ª geração também possuem atividade antimuscarínica. A intensidade desse bloqueio varia de acordo com a substância. Assim, a difenidramina e seus análogos são dotados de apreciável atividade anticolinérgica, ao passo que a mepiramina e a pirilamina são praticamente destituídas dessa atividade.

Outras ações. Além da atividade anticolinérgica, vários anti-histamínicos deprimem a contração da musculatura esquelética, por meio de antagonismo não competitivo com a acetilcolina, ao nível da placa motora da fibra muscular. Os anti-histamínicos de receptores H_1 de 1ª geração também são capazes de bloquear os receptores α -adrenérgicos e os receptores da serotonina.

Farmacocinética. Os anti-histamínicos de receptores H_1 de 1ª geração são bem absorvidos após administração oral ou parenteral e distribuem-se amplamente pelos líquidos orgânicos. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas entre 2 e 3 horas e seus efeitos persistem por 4 a 6 horas. Alguns compostos, no entanto, possuem tempo de ação mais prolongado. Estudos sobre as vias metabólicas desses compostos são limitados, e a atividade parece ser interrompida pela sua conversão em metabólitos inativos, através de hidroxilação, no fígado.

Os anti-histamínicos de 2ª geração, em sua maioria, possuem duração de ação mais prolongada que os anti-histamínicos de 1ª geração. Após administração oral de terfenadina, os efeitos aparecem em 1 a 2 horas, atingindo um máximo em 3 a 4 horas e persistem por 12 a 24 horas ou até mais tempo. Os anti-histamínicos de 2ª geração atravessam muito pouco a barreira hematoencefálica e são detectados em pequenas quantidades no tecido cerebral. Esse fato explicaria a ausência quase completa de sedação com esses agentes.

Os agentes de segunda geração, como cetirizina, fexofenadina e loratadina, são metabolizados no fígado pela isoenzima CYP3A do sistema microsossômico hepático, dando origem a metabólitos carboxilados, que são responsáveis pela atividade terapêutica desses agentes. Assim, o metabólito ativo da cetirizina é a hidroxizina, e o da fexofenadina, a terfenadina. Cetirizina, loratadina e fexofenadina são excretadas em parte na forma não metabolizada na urina. Cetirizina e loratadina são excretadas pela urina, enquanto fexofenadina é excretada pelas fezes.

Efeitos adversos. A sedação é o efeito adverso de incidência mais frequente entre os indivíduos que fazem uso de substâncias anti-histamínicas de 1ª geração. Esse efeito torna-se particularmente indesejável quando o paciente necessita exercer atividades que exigem atenção e rapidez de reflexos. A capacidade para induzir depressão central é mais acentuada entre as substâncias do grupo das etanolaminas.

Substâncias do grupo das alquilaminas podem causar estimulação central, mesmo quando administradas em doses terapêuticas. Em razão desse efeito estimulante, observa-se a ocorrência de nervosismo, agitação, insônia e tremores. Em crianças, o aparecimento desses efeitos adversos é mais frequente.

Perda de apetite, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico, sialosquese, diarreia, fraqueza muscular, são outros efeitos adversos de ocorrência comum, induzidos pelos anti-histamínicos. Esses fármacos podem ainda causar reações de hipersensibilidade quando administrados por via oral, sendo, entretanto, maior a incidência dessas reações quando aplicados topicamente.

Conquanto os anti-histamínicos como as etilenodiaminas acíclicas não interfiram com a nidação nem induzam malformações, os do tipo piperazina (meclizina clorciclizina) exibem forte potencial teratogênico, sendo capazes de induzir mal-formações em ratos. Existem evidências de que a norclorciclizina, um metabólito dos derivados piperazínicos, seja responsável pelos efeitos teratogênicos desses anti-histamínicos. Em seres humanos, a clorciclizina também é metabolizada por N-desmetilação a norclorciclizina, sendo, contraindicado o uso de anti-histamínicos deste grupo durante a gravidez, embora não haja evidências clínicas indicando defeitos congênitos em seres humanos.

Embora de pequena incidência, leucopenia e agranulocitose podem ocorrer durante terapia com anti-histamínicos bloqueadores de receptores H_1 .

A intensidade dos efeitos adversos varia muito de um indivíduo para outro e muitas vezes esses efeitos podem ser contornados mediante a substituição por anti-histamínico de outro grupo.

Outros efeitos adversos. São causados pelas ações anticolinérgicas desses compostos: vista turva, boca seca, nervosismo, irritabilidade, insônia, tremores, palpitação, taquicardia, retenção urinária e constipação. Esses efeitos não são observados com os antagonistas de 2ª geração. Se os agentes de 1ª geração forem administrados durante tratamento com outros agentes colinérgicos, poderão produzir um bloqueio colinérgico excessivo. No entanto, essas manifestações são mais incômodas que graves.

A associação de álcool ou outros depressores do SNC aos anti-histamínicos H_1 de 1ª geração promove efeito aditivo.

Usos terapêuticos. ♣ As indicações clínicas das substâncias anti-histamínicas bloqueadoras de receptores H_1 restringem-se às afecções alérgicas de mecanismo extrínseco, nas quais a histamina é o mediador principal. Não possuem nenhum efeito sobre a interação antígeno-anticorpo nem sobre a

liberação de histamina que acontece nessa situação. São úteis no tratamento sintomático de urticária, estomatites, rinites ou conjuntivites de origem alérgica e eritema solar. ♣

Nas dermatites de contato, no eczema alérgico e na asma brônquica, além da histamina, outros autacoides são liberados, não havendo indicação para uso de anti-histamínicos nessas afecções. Para o tratamento sintomático de asma brônquica, deve-se optar pelo uso de antagonistas fisiológicos da histamina, os agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos (ver Capítulo 39).

♣ Na vigência de choque anafilático, os anti-histamínicos têm pequena efetividade, podendo eventualmente ser utilizados como coadjuvantes do tratamento. Neste caso constitui terapia heroica a administração de adrenalina que, além de prover broncodilatação por meio do estímulo de receptores β_2 , ainda produz constrição da vasculatura brônquica, fator que auxilia na desobstrução brônquica. ♣

Os anti-histamínicos, em especial a difenidramina, a prometazina, o dimenidrinato e a ciclizina, são úteis no tratamento de cinetoses, náuseas da gravidez e vômitos decorrentes de distúrbios de labirinto.

Antagonistas de receptores H_2

Os antagonistas de receptores H_2 atualmente existentes para uso clínico no Brasil são cimetidina, ranitidina e famotidina. Esses compostos inibem a produção da secreção ácida gástrica por competirem de maneira reversível com a histamina pelos receptores H_2 localizados no estômago (ver capítulo 48).

RESUMO

■ A histamina é um dos principais mediadores das reações hipersensibilidade e de processos inflamatórios.

■ Inicialmente, são comentadas a biossíntese, distribuição, metabolismo e excreção da histamina endógena.

■ O envolvimento da liberação de histamina em processos fisiológicos e fisiopatológicos é apresentado e os mecanismos citotóxicos e não citotóxicos.

■ Os receptores histamínicos e as ações farmacológicas da histamina são descritas. Ademais, a toxicidade e o uso terapêutico.

■ As propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos antagonistas de receptor H_1 tradicionais ou de 1ª geração e os derivados de 1ª e 2ª geração são apresentadas com efeitos adversos.

■ Os usos terapêuticos dos bloqueadores de receptores H_1 restringem-se às afecções alérgicas, onde a histamina é o mediador principal e no choque anafilático como coadjuvante do tratamento. Os anti-histamínicos são úteis nos tratamentos de náuseas e vômitos.

BIBLIOGRAFIA

BARNETT, A.; KREUTNER, W. Pharmacology of new-sedating H_1 antihistamines. **Agents Actions**, v.33, p.181-196, 1991.

DUBUSKE, L.M. Second-generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. **Clin. Therap.**, v.21, p.281-295, 1999.

GANTNER, F.; SAKAI, K.; TUSCHE, M.W.; CRUIKSHANK, W.W.; BACON, K.B. Histamine H_4 and H_2 receptors control histamine- induced interleukin-16-release from human CD8 + T cells. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.303, p.300-307, 2002.

HILL, S.J. Distribution properties and functional characteristics of three classes of histamine receptors. **Pharmacol. Rev.**, v.42, p.45-83, 1990.

HOFSTRA, C.L.; DESAI, P.J.; THURMOND, R.L.; FUNG- LEUNG, W.P. Histamine H_4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.305, p.1212 -1221, 2003.

HOWARTH, P.H. Assessment of antihistamine efficacy and potency. **Clin. Exp. Allergy**, v.3, p.87-97, 1999.

LING, P.; NGO, K.; NGUYEN, S.; THURMOND, R.L. ; EDWARDS, J.P. ; KARLSSON, L.; FUNG-LEUNG, W.P. Histamine H_4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule. **Brit. J. Pharmacol.**, v.142, p.161-171, 2004.

MOMMERT, S.; GSCHWANDTNER, M.; GUTZMER, R.; WERFEL, T. The Role of the Histamine H_4 Receptor in Atopic Dermatitis. **Curr. Allergy Asthma Rep.**, 2010 (in press).

ROCHA e SILVA, M. Histamine: Its Chemistry, Metabolism and Physiological and Pharmacological Actions. In: ROCHA e SILVA, M. (Ed.). **Handbuch der Experimentellen Pharmakologie**. vol.18, Berlin: Springer-Verlag, 1978.

RUSSEL, T.; STOLZ, M.; WEIR, S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics epramies and tolerance of single and multiple dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.64, p.612-621, 1998.

Capítulo 36

Cininas

José F. Fracasso

Professor Titular da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Princípios Ativos e Toxicologia da UNESP

INTRODUÇÃO

As cininas são autacoides de natureza peptídica que agem topicamente, provocando dor, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, hipotensão e ativação do sistema fibrinolítico através do aumento da expressão de óxido nítrico sintase [NOS], contribuindo para o efeito protetor vascular. Assim, elas podem participar das respostas dos processos inflamatórios, em estados hipertensivos, hiperalgésicos, doenças cardiovasculares e choque séptico.

SISTEMA CALICREÍNA-CININA

Biossíntese. ♣ As **cininas** são formadas nos líquidos biológicos por ativação de substâncias que aí ocorrem normalmente, os **cininogênios**. ♣ A ativação destes se faz por enzimas, como as **calicreínas**, produzidas pelo fígado (**calicreínas plasmáticas**) e por glândulas exócrinas (**calicreínas glandulares**). As **calicreínas** estão sob a forma de **precursores inativos (pré-calicreínas)** no fígado, no pâncreas e no intestino. Foram encontradas **calicreínas** na forma ativa em homogenizado de rim e de glândulas salivares, mas é ainda prematuro afirmar que não há **precursores** nesses órgãos, pois a ativação pode ter ocorrido durante a extração. Mesmo que algum órgão produza **calicreína** ativa, sua atividade é modulada por proteínas de baixo peso molecular, presentes no sangue e nos tecidos e que são capazes de inibir diversas proteases, inclusive tripsina, plasmina e **calicreínas**.

As **pré-calicreínas** plasmáticas formadas no fígado são proteínas de peso molecular médio de 130.000 dáltons; são precursoras de **calicreínas plasmáticas** de baixo peso molecular (95.000 a 100.000). As **calicreínas glandulares** são glicoproteínas ácidas (peso molecular entre 27.000 a 43.000), cujas propriedades variam de espécie para espécie e das **calicreínas plasmáticas** da mesma espécie. A **pré-calicreína** no plasma é ativada pelo fator XII da coagulação (fator de Hageman), quando o sangue entra em contato com superfícies carregadas negativamente, substâncias sob a forma de pós-inertes, como caulim, ou outras partículas carregadas negativamente. A ativação do fator de Hageman provoca estímulo de diversas enzimas proteolíticas que circulam como **precursores inativos** e uma série de alterações bioquímicas que interferem com mecanismos complexos, dos quais os mais importantes são: coagulação sanguínea, fibrinólise, formação de **cininas plasmáticas** e reação envolvendo o complemento. O sistema **calicreína-cinina** pode ser assim considerado um mecanismo entre os vários que estão envolvidos nas respostas celulares e vasculares necessárias para a defesa e o reparo celulares (Fig. 36-1).

♣ As **calicreínas** ativadas no sangue e nos tecidos ou aquelas liberadas na forma ativa no líquido extracelular dos órgãos produtores reagem com os **cininogênios**, **precursores das cininas**. ♣

Cininogênios. Os **cininogênios** existem em, pelo menos, duas formas: 1) **cininogênios** de baixo peso molecular (48.000 ou 70.000, dependendo da espécie) que, presumivelmente, atravessam os capilares e podem ser utilizados pelas **calicreínas** teciduais e urinárias; 2) **cininogênios** de alto peso molecular que são proteínas grandes (100.000/200.000), presumivelmente confinadas na corrente sanguínea, fornecendo substratos para **calicreínas plasmáticas**.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como ocorre a formação da bradicinina e calidina ?
2. Quais são as participações das cininas na produção da dor e hipertensão arterial ?
3. Quais são os receptores das cininas e os efeitos mediados ?
4. Quais são os efeitos farmacológicos da bradicinina na musculatura extravascular ?

5. Quais são agonistas e antagonistas de receptores das cininas e os potenciais usos terapêuticos ?

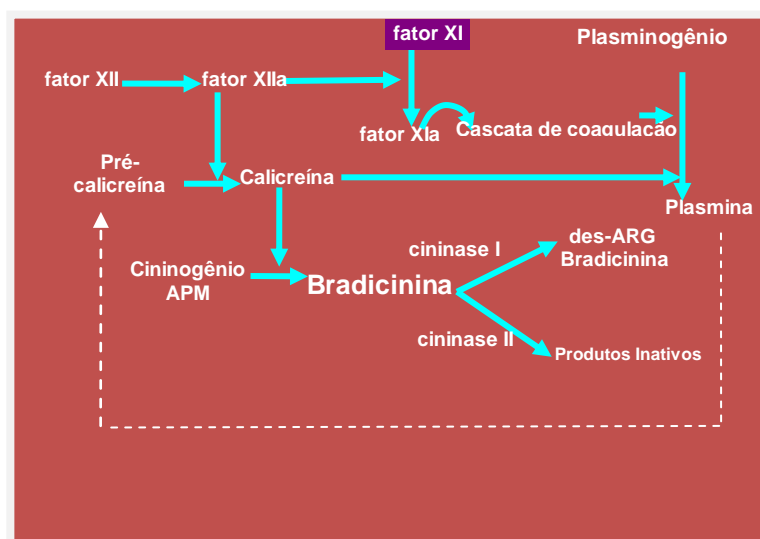


Fig. 36-1. Biossíntese e metabolismo das cininas e o sistema de coagulação.

♣ *Dados obtidos recentemente sugerem que as caliceínas plasmáticas devem se acoplar ao cininogênio para formar um complexo grande (peso molecular 300.000 ou mais), que está apto a liberar cininas no local onde ocorreu a ativação da pré-caliceína. As cininas formadas no plasma ou aquelas que se difundem dos tecidos através da parede capilar ou através da linfa são rapidamente inativadas por diversas enzimas (cininase I, cininase II etc) existentes no plasma e nos tecidos. A fração de cininas que escapa dessa inativação e os seus metabólitos alcançam os tecidos periféricos, onde se combinam com receptores e com proteases localizadas presumivelmente na superfície das células.* ♣

Metabolismo. *Várias enzimas proteolíticas estão implicadas na biotransformação das cininas.*

Entre as enzimas ativas na terminação amínica, como a aminopeptidase e a tripsina, somente a aminopeptidase está presente no sangue foi isolada e purificada do soro humano como uma proteína de peso molecular 95.000. Essa enzima retira a lisina da lisil-bradicinina, metionina e lisina da Met-lisbradicinina, mas é inativa na ligação Arg¹-Pro² da bradicinina; resíduos ácidos também são cindidos. Portanto, essa enzima é quase inativa contra as angiotensinas e é diferente da leucina aminopeptidase. A tripsina está presente no sangue sob forma inativa, exceto em algumas condições patológicas (p. ex., na pancreatite aguda). Pressupõe-se que essas enzimas que atuam sobre o N-terminal não devem ter papel substancial na inativação das cininas, pois não são capazes de inativar a bradicinina.

As enzimas mais importantes na degradação das cininas são aquelas que agem no carbono terminal. Girey e colaboradores (1972) forneceram evidências indiretas sobre a contribuição das cininases I e II, duas metaloproteínas, na biotransformação das cininas. As cininases I e II têm diferentes localizações no organismo (Fig. 36-1).



Bradicinina (BK)



Calidina (Lisil-BK)

Fig.- 36.2. Representação esquemática da sequência molecular de aminoácidos das cininas.

A cininase I (também chamada carboxipeptidase N) é uma exopeptidase que retira arginina C-terminal da bradicinina e da lisil-bradicinina com a mesma velocidade, enquanto que a cininase II é carboxidipeptidase que

quebra a ligação dipeptídica $\text{Fe}^8\text{-Arg}^9$ e assim inativa a bradicinina, pois a des-Arg^9 e des-Fe^8 -bradicinina são praticamente inativas tanto in vivo quanto in vitro. O melhor substrato para a cininase II é a bradicinina; a cininase I está presente no sangue enquanto que a II se localiza na superfície de células endoteliais pulmonares e em vários leitos vasculares e alguns órgãos.

A cininase I é responsável por 90% da destruição da bradicinina no plasma, enquanto que os outros 10% são inativados por cininase II, que, como se sabe, é idêntica à enzima que converte angiotensina I em II. A cininase II é, sem dúvida, a principal responsável pela degradação das cininas no pulmão. A eficiência dessas duas enzimas e sua relativa contribuição na degradação das cininas podem ser avaliadas comparando a meia-vida da bradicinina no sangue circulante e a fração de bradicinina, que é inativada em uma única passagem pelo pulmão. Ambos os processos parecem ser muito rápidos.

A enzima conversora que transforma angiotensina I em II é a mesma que inativa as cininas (cininase II). Essa enzima encontra-se ligada às membranas celulares e está amplamente distribuída numa série de leitos vasculares na hipófise, no cérebro, plexo coroide, rim e nos testículos

As cininas também são inativadas por quimiotripsina, que retira o resíduo C-terminal mais rapidamente do que a ligação $\text{Fe}^5 - \text{Ser}^6$, dessa forma liberando des-Arg^9 -bradicinina de des-Arg^{10} -calidina, dois metabólitos potencialmente ativos. Entretanto a contribuição relativa da quimiotripsina para a biotransformação das cininas ainda não está determinada.

Receptores para as cininas

♣ As cininas têm seus efeitos mediados, principalmente, por dois tipos de receptores, B_1 e B_2 . Fisiologicamente, muitos tecidos contêm o receptor B_2 para as cininas, que é constitutivo, o qual é estimulado primariamente pela **bradicinina** endógena. O receptor B_1 é encontrado na musculatura lisa vascular e pode ser induzido após estímulo traumático ou inflamatório, ou ainda após injeção intravascular de lipopolissacarídeo [LPS]. ♣

♣ O receptor B_2 é um tipo de receptor acoplado à proteína G que ativa fosfolipase A_2 e fosfolipase C através de vias distintas de proteínas G. A ativação da fosfolipase C induzida pela cinina produz aumento em IP_3 e diacilglicerol e aumento da síntese e liberação de NO. A bradicinina ativa o fator de transcrição pró-inflamatório NF- κ B e a MAP quinase. A ativação de fosfolipase A_2 libera o ácido araquidônico, que pode ser metabolizado em mediadores da inflamação (prostaciclina) ♣ (ver Capítulo 37). Os mecanismos de sinalização dos receptores B_1 são bem menos caracterizados que aqueles dos receptores B_2 . Há sugestões para existência de outros tipos de receptores como B_3 , B_4 e B_5 ainda não comprovados.

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS

A participação das cininas é aventada em diversos processos fisiopatológicos. As cininas parecem ainda estar envolvidas em broncoconstrição (asma), doenças inflamatórias (artrite reumatoide e outras formas de artrite), alterações vasculares que ocorrem na enxaqueca, infarto do miocárdio, falência cardiovascular que acompanha a síncope vago-vagal, síndrome carcinoide e *dumping* pós-gastrectomia, síndrome do hiperbradicinínismo, choque hemorrágico e endotóxico e em outras condições patológicas.

Alguns dos quadros clínicos são os seguintes.

Produção de dor. ♣ As cininas são potentes agentes algógenos, pois causam dor quando administradas na base de bolhas em voluntários humanos. Em animais, a administração intraperitoneal de bradicinina provoca nocicepção em ratos e camundongos. A bradicinina excita neurônios sensoriais e provoca a liberação de substância P e neurocinina. A dor aguda, os receptores B_2 medeiam algesia da bradicinina, enquanto que a dor nos processos inflamatórios parece envolver aumento do número de receptores B_1 . ♣

Artrite reumatoide. Nesta situação, onde se supõe haver formação de anticorpos, que reagem com antígenos formados pelo organismo do paciente, tem-se um quadro que favorece a liberação de cininas.

Artrite gotosa aguda. A gota se caracteriza por uma predisposição genética que leva a formação excessiva e destruição e excreção diminuídas de ácido úrico. A deposição de uratos no líquido sinovial supostamente induz ataques de gota. Os cristais de urato ativam o fator de Hageman e este é provavelmente o mecanismo que leva à formação de bradicinina nos líquidos sinoviais.

Asma brônquica. As cininas e vários outros mediadores de anafilaxia são produzidos no pulmão. As prostaglandinas são liberadas pela bradicinina a partir dos pulmões. A interação entre as cininas e outras substâncias endógenas é uma ocorrência provável na asma.

Pancreatite. A pancreatite aguda se caracteriza por reações inflamatórias locais com repercussões sistêmicas diversas, que, pelo menos parcialmente, dependem da ação de enzimas proteolíticas, havendo assim formação de cininas.

O benefício terapêutico devido aos inibidores de calicreína (**aprotinina**) nesta situação é ainda objeto de controvérsia. Alguns autores obtiveram resultados satisfatórios. Situação similar ocorreu no uso da aprotinina para redução da perda sanguínea em pacientes submetidos a cirurgia de derivação da artéria coronária.

Hipertensão arterial. ♣ Em pacientes com hipertensão essencial ou devida à estenose renovascular têm

excreção subnormal de calcireína. Por outro lado, parece que a aldosterona regula a secreção de calcireína, pois pacientes com hiperaldosteronismo primário apresentam aumento de excreção de calcireína. Nenhuma relação entre níveis plasmáticos de aldosterona e renina foi encontrada após restrição de sal na dieta. Entretanto, conclusões mais definitivas sobre a participação do sistema calcireína e sua relação com o sistema angiotensina-aldosterona na hipertensão permanecem ainda em investigação. ❖ Nesse sentido, foi relatado recentemente um papel fundamental do sistema renina-angiotensina-aldosterona na fisiopatologia do sistema cardiovascular. A inibição da enzima conversora da angiotensina [ECA] e o antagonismo dos receptores da angiotensina têm sido eficazes em produzir benefícios nas doenças cardiovasculares. Existe uma forte relação do aumento das cininas plasmáticas com a enzima óxido nítrico sintase [NOS]. Há pelo menos 3 isoformas de NOS em células de mamíferos: NOS endotelial [NOSe] encontrada em células endoteliais, epiteliais e miócitos cardíacos, NOS neuronal [NOSn] encontrada em células neuronais e da musculatura esquelética e NOS induzida [NOSi] encontrada em células endoteliais, macrófagos, células da musculatura lisa e várias outras células do organismo. A NOSe e NOSn são expressas constitutivamente e são ativadas por aumento de cálcio, e estão envolvidas na regulação do tônus vascular e neurotransmissão, respectivamente. Quando ativadas produzem pequenas quantidades de óxido nítrico [NO], ao passo que o aumento da expressão da NOSi, produz grandes quantidades de óxido nítrico, por um período prolongado, o qual é postulado mediar as alterações no sistema vascular, como a hiporreatividade aos vasoconstrictores e dano tecidual, no choque séptico. A inibição da ECA produz aumento da bradicinina que, por sua vez, aumenta a expressão da óxido nítrico sintase induzida [NOSi], a qual, através do óxido nítrico liberado, induz a liberação do ativador de plasminogênio tecidual [AP-t], desviando a hemostasia para o lado da fibrinólise; o aumento excessivo de NO, vasodilatador, aliado ao aumento da expressão de receptores B₁, que produz hipotensão, são importantes no mecanismo de ação dos **inibidores da ECA**, na reversão dos quadros hipertensivos (ver Capítulo 42).

❖ Portanto, as cininas podem atuar como mediadores dos mecanismos cardioprotetores endógenos, incluindo proteção contra o infarto. Durante isquemia do miocárdio, as cininas são liberadas com subsequente formação de NO e prostaciclina, derivados provavelmente do endotélio celular. A cardioproteção pelas cininas lembra a proteção dos inibidores da ECA, e essas ações são abolidas por inibidores seletivos B₂ das cininas, confirmando os efeitos positivos da bradicinina sobre o coração. ❖

Septicemia e coagulação intravascular. Numa infecção por bactérias gram-negativas, p. ex., um furúnculo, a morte ou lise das bactérias libera a endotoxina da parede celular. A endotoxina é um lipopolissacarídeo [LPS] carregado negativamente que, no plasma, ativa por contato o fator XII da coagulação [Fator de Hageman]. O fator XII ativado ativa o sistema calcireína, liberando cininas e, em cascata, ativa o fator II [protrombina em trombina] que vai atuar no fibrinogênio, transformando-o em fibrina. A injeção de moléculas carregadas negativamente produz o choque anafilático, e na infecção generalizada, este quadro termina com coagulação intravascular disseminada [CID]. A liberação de cininas, atuando em receptores B₂, aumenta a expressão da NOSi, produzindo maior oferta de NO que libera o AP-t das células endoteliais. O AP-t cliva o plasminogênio em plasmina, que é a enzima responsável pela lise do coágulo. Dessa maneira, as cininas atuando em receptores B₂ e uma maior liberação de NO contribuem para evitar desequilíbrio do sistema coagulação-fibrinólise. Por outro lado, durante um processo traumático ou inflamatório, ou na presença de LPS, há aumento da expressão de receptores B₁ das cininas, que podem atuar sinergicamente com o NO liberado e contribuir para a hipotensão no choque séptico.

A importância da produção aumentada de NO, no choque séptico, tem sido demonstrada pelo uso de inibidores da NOS e agentes que bloqueiam a expressão da NOS induzida.

Hipoxia tecidual e infarto. Em situações de hipoxia tecidual, as células endoteliais liberam a tromboplastina que atua no fator X. Em cascata, o fator II é ativado e produz o coágulo de fibrina, aumentando o risco de trombo e infarto do miocárdio. Nessas condições, é sabido que a fibrina se liga ao AP-t e plasminogênio, facilitando sua ativação em plasmina, que degrada a fibrina. Admite-se a existência de liberação contínua do AP-t do endotélio, secreção esta que aumenta sob a influência de hipoxia e outras agressões exógenas. Nesses casos, parece que o fator XII é ativado não por contato com substâncias carregadas negativamente, mas pela calcireína ativada na superfície das células endoteliais. Assim, o sistema cinina é ativado produzindo por esta outra via, para ajudar a manter o equilíbrio no sistema coagulação-fibrinólise. Durante a isquemia do miocárdio, as cininas são liberadas e, como já foi dito, levam à produção aumentada de NO e prostaciclina, que produzem diminuição da importância do infarto. Nestas situações de isquemia, radicais livres são formados, como o peróxido de hidrogênio [H₂O₂], que podem ser parcialmente mediados pelo NO, indicando ativação das células endoteliais.

Dessa maneira, os inibidores da ECA, por este mecanismo, têm mostrado aumentar a longevidade dos pacientes cardiopatas, o que é improvável ocorrer com o uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina. Do ponto de vista de efeitos adversos, os inibidores da ECA estão associados a aumento de tosse, que parece estar relacionado com os aumentos dos níveis de cininas.

ações farmacológicas das cininas

Sistema cardiovascular. Desde sua descoberta, as cininas têm sido consideradas como agentes envolvidos na regulação de funções do sistema cardiovascular.

Os efeitos hemodinâmicos e vasculares das cininas e, particularmente, da bradicinina variam de espécie para espécie, dependem do órgão que está em observação, da dose e de interferência de outros

agentes vasoativos endógenos.

Pressão arterial. Quando injetada intravenosamente em mamíferos, a bradicinina provoca queda rápida e reversível da pressão arterial, em consequência de vasodilatação arteriolar e diminuição da resistência periférica.

A bradicinina causa vasodilatação através de efeitos dependentes do receptor B_2 sobre NO endotelial e prostaciclina.

Vasos e permeabilidade vascular. A queda de pressão sanguínea sistêmica induzida por bradicinina é certamente o resultado da resistência vascular diminuída em vários órgãos, entre eles coração, rim, intestino, músculo esquelético e fígado.

Os efeitos contráteis e relaxantes das cininas foram estudados em segmentos de artérias e veias isoladas de humanos ou animais. Em seres humanos, a bradicinina foi inibitória em todos os vasos testados, exceto artérias e veias umbilicais. Em animais os efeitos em veias e artérias são variáveis conforme as espécies.

As ações mais proeminentes das cininas ocorrem nos vasos periféricos, onde esses peptídeos aumentam a permeabilidade vascular. Esse efeito é exercido sobre vênulas e envolve a separação das junções entre as células endoteliais.

Em alguns estados patológicos (p. ex., síndromes pós-gastrectomia e carcinoide, síndrome hiperbradicinismo, pancreatite) há aumento da produção ou diminuição da degradação de cininas. A dilatação dos vasos arteriolarres pode ser consequência de efeito inibitório direto das cininas no músculo liso vascular ou da liberação de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina); a constrição das veias é produzida por estimulação dos músculos lisos venosos ou por liberação de prostaglandinas venoconstritoras ($PGF_2\alpha$) ou da conversão de PGF_2 a $PGF_2\alpha$ pela PGE 9-cetorreductase.

As cininas provocam aumento da pressão e fluxo no leito capilar; dessa forma, favorecem a saída de líquido do sangue para os tecidos. O efluxo pode ser facilitado por:

a) aumento de permeabilidade vascular em consequência da formação de poros ou fendas no endotélio vascular, contraído pelas cininas e

b) aumento de pressão venosa, devido à constrição das veias.

Nessas condições, há passagem de água e solutos (inclusive proteínas) do sangue para o líquido extracelular, aumento do fluxo de linfa, e ocorre edema.

Musculatura lisa extravascular. ♣ A bradicinina provoca potente contração da musculatura lisa do íleo e do útero de cobaia. Levando em consideração esses efeitos, propõe-se um papel modulador das cininas no tono dos ductos de glândulas salivares e pancreáticos, bem como na motilidade brônquica e gastrointestinal.

A inalação de cininas produz broncoconstrição, que provoca desconforto em asmáticos. ♣

Outras ações. As cininas renais formadas no néfron distal regulam a excreção de água e eletrólitos. As cininas como agentes vasodilatadores aumentam o fluxo sanguíneo renal.

As caliceínas renais estão diminuídas em muitos tipos de hipertensão, com exceção daquela provocada por mineralocorticoides.

Em diversas áreas do organismo, as cininas parecem estar relacionadas a vários processos, como p. ex., no controle da motilidade do espermatozoide e no SNC, onde altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica permitindo aumento da penetração de agentes.

AGENTES DE USO TERAPÊUTICO POTENCIAL

Antagonistas. ♣ *Numerosos compostos têm sido testados em animais intactos e em órgãos isolados na procura de antagonistas específicos das cininas. A lista de compostos capazes de reduzir os efeitos biológicos desses peptídeos é grande em várias preparações farmacológicas e inclui substâncias de naturezas bem diversas.*

Muitos desses compostos foram testados na sua especificidade para os receptores B_1 e B_2 . Destacam-se o $des-Arg^9$ -[Leu] bradicinina para o receptor B_1 e HOE-140 para o receptor B_2 .

Mais recentemente, antagonistas não peptídeos do receptor B_2 foram desenvolvidos como FR 173657 que mostraram ser ativos oralmente na redução do edema e hipotensão induzida por bradicinina, sendo assim, promissores no tratamento de doenças inflamatórias. ♣

Agonistas. ♣ *Os compostos $[des-Arg^9]$ -bradicina e $[des-Arg^{10}]$ -calidina são agonistas para o receptor B_1 , enquanto a bradicinina e calidina para o receptor B_2 .*

O FR 19099 é um agonista sintético do receptor B_2 que pode ser cardioprotetor, como já foi comentado anteriormente com a bradicinina e os inibidores de ECA. Outro uso terapêutico é pode ser observado com o RMP-7, análogo da bradicinina que contém na sua molécula, uma ligação peptídica no grupo carboxil terminal que impede a degradação enzimática. O aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica induzido pelo RMP-7 está sendo testado clinicamente para facilitar a penetração de agentes quimioterápicos no SNC em pacientes com tumores

RESUMO

■ As cininas são autacoides que agem topicamente nas repostas de processos inflamatórios, em estados hiperalgésicos e hipertensivos.

■ Primeiramente, é comentado a biossíntese e o metabolismo de cininas no sistema caliceína-cininina que resultam na formação de bradicinina e calidina.

■ A participação das cininas é aventada em diversos processos fisiopatológicos como produção da dor, artrite reumatoide, asma brônquica, pancreatite, hipertensão arterial e septicemia.

■ Os receptores para as cininas e as ações farmacológicas da bradicinina são descritas.

■ Os usos terapêuticos potenciais de agonistas e antagonistas de receptores B₁ e B₂ são comentados em testes clínicos.

BIBLIOGRAFIA

DUCHENE, J.; AHLUWALIA, A. The kinin B (1) receptor and inflammation: new therapeutic target for cardiovascular disease. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v.9, p.125-131, 2009.

ERDÖS, E.G. **Bradykinin, kallidin and kallikrein. Handbook of experimental pharmacology.** Berlin: Springer Verlag. 1979.

FERREIRA, S.H.; BARTELT, D.C.; GREENE, E.C. Isolation of bradykinin potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. **Biochemistry**, v.9, p.2583-2593, 1970.

HEITSCH, H. The therapeutical potential of bradykinin B2 receptor agonists in treatment of cardiovascular disease. **Expert Opin. Invest.drugs.**, v.12, p.759-770, 2003.

MANOLIS, A.J.; MARKETOU, M.E.; GAVRAS, I.; GAVRAS, H. Cardioprotective properties of bradykinin: role of the B(2) receptor. **Hypertens. Res.**, v.33, p.772-777, 2010.

REGOLI, D.; BARARÉ, J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. **Pharmacol. Rev.**, v.32, p.1-47, 1980.

ROCHA e SILVA, M.; BERALDO, W.T.; ROSENFELD, G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. **Am. J. Physiol.**, v.156, p.261-273, 1949.

SCHMID, A.; EICH-RATHFELDER, S.; WHALLEY, E. T.; CHERONIS, J. C.; SCHEUBER, H. P.; FRITZ, H.; SIEBECK, M. Endogenous B₁ receptor mediated hypotension produced by contact system activation in the presence of endotoxemia. **Immunopharmacol.**, v.40, p.131-137, 1998.

Capítulo 37

Prostaglandinas (Eicosanoides)

Lia S. Sudo-Hashai

Professora Doutora do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os prostanoides, leucotrienos e autacoides correlatos são denominados eicosanoides, do grego eicosi (“vinte”, referindo-se aos 20 átomos de carbono). Neste contexto, o ácido araquidônico, além de ser metabolizado pela cicloxigenase (COX), dando origem a prostanoides (prostaglandinas, TXA₂ e PGI₂), sofre também a ação da enzima lipoxigenase, dando origem aos leucotrienos (“leuco” por serem encontrados nos leucócitos e “trienos” pelo fato de conterem um sistema trieno conjugado de duplas ligações) e HETEs (Hidroxiácido Eicosanotetraenoico). A catálise pelas monooxigenases citocromo P-450 produz epóxidos.

Química e nomenclatura das prostaglandinas. As prostaglandinas das séries E e F α são as mais estudadas (especialmente PGE₂ e PGF₂ α).

O índice numérico dentro dos grupos (exemplos PGE₁, PGE₂, PGE₃, PGF₁ α , PGF₂ α , PGF₃ α) indica o número de duplas ligações das cadeias laterais. Todas as prostaglandinas primárias possuem uma dupla ligação entre os carbonos 13:14. Os compostos E₁ e F₁ α contêm somente essa dupla ligação, enquanto que os compostos E₂ e F₂ α possuem uma segunda dupla ligação entre os carbonos 5:6 e as prostaglandinas E₃ e F₃ α apresentam uma terceira dupla ligação na posição 17:18.

Assim, as prostaglandinas derivadas do ácido 8, 11, 14-eicosatrienoico (C20:3) possuem o índice 1; aquelas derivadas do ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico [ácido araquidônico (C20:4)] possuem o índice 2; e as derivadas do ácido 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoico [(C20:5) derivado de peixes de água fria] possuem o índice 3. A principal fonte de eicosanoides em seres humanos é o ácido araquidônico (um ácido graxo insaturado de 20 carbonos contendo quatro duplas ligações).

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como ocorre a biossíntese do ácido araquidônico e os produtos finais de sua metabolização nas vias da cicloxigenase e lipoxigenase? Quais são os inibidores da biossíntese de prostaglandinas (eicosanoides) ?
2. Quais são os receptores de prostanoides e leucotrienos e os antagonistas ?
3. Qual é a participação dos eicosanoides em processo fisiológico e patológico do aparelho respiratório e sangue ?
4. Quais são os efeitos farmacológicos dos eicosanoides no trato gastrointestinal e secreções e na musculatura uterina ?
5. Como são os usos terapêuticos dos eicosanoides para o tratamento da impotência e na prevenção da cólica menstrual ?

Biossíntese e metabolização. Os eicosanoides não são encontrados pré-formados nos tecidos. São produzidos a partir dos fosfolipídeos da membrana celular, em resposta a diversos estímulos.

❖ O ácido araquidônico é encontrado esterificado nos fosfolipídeos da membrana celular e pode ser liberado pela ação das fosfolipases, principalmente a fosfolipase A₂ (FLA₂). Estímulos químicos e físicos ativam a translocação dependente de Ca²⁺ da fosfolipase A₂ citosólica (cFLA₂) para a membrana celular, onde hidroliza a ligação éster sn-2 dos fosfolipídeos da membrana (particularmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina) liberando o ácido araquidônico. A ação da fosfolipase A₂ pode dar origem não apenas ao ácido araquidônico, mas também à lisogliceril-fosforilcolina (liso-PAF), que é o precursor de outro mediador da inflamação o fator de ativação das

plaquetas (PAF). ♣

O ácido araquidônico, uma vez liberado dos fosfolípidos, é metabolizado por enzimas: as cicloxigenases, as lipoxigenases e as monooxigenases citocromo P-450.

Via da cicloxigenase A cicloxigenase (COX) é encontrada em duas isoformas, COX₁ e COX₂. A primeira ocorre constitutivamente na maioria das células. A COX₂ é induzida por estímulos inflamatórios e promotores de tumor (citocinas e fatores de crescimento).

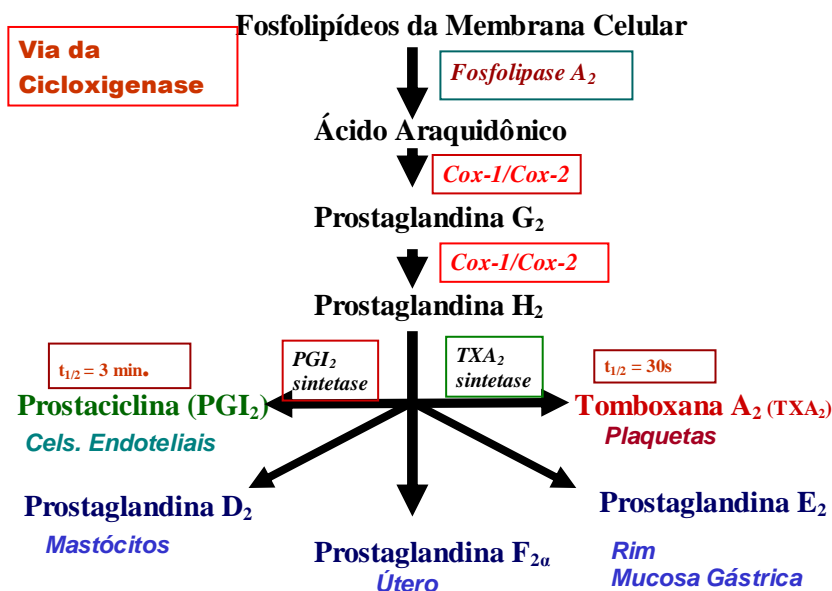


Fig. 37- 1. Vias das cicloxigenase

As cicloxigenases são enzimas ligadas ao retículo endoplasmático e possuem duas atividades distintas: 1) uma atividade endoperóxido sintase, que catalisa a reação de oxigenação e ciclização do ácido graxo, formando o endoperóxido cíclico PGG₂; e 2) uma atividade hidropoxidase, que converte PGG₂ em outro endoperóxido cíclico PGH₂. ♣ A PGH₂ é então convertida nos produtos estáveis como PGE₂, PGF₂α e PGD₂. A PGH₂ é também transformada enzimaticamente em outros produtos instáveis: prostaciclina (PGI₂) e tromboxano A₂ (TXA₂). O tromboxano A₂ (TXA₂) é sintetizado em grande quantidade pelas plaquetas ativadas e a prostaciclina (PGI₂) pela parede vascular, especialmente o endotélio. ♣

Assim, dependendo do tecido no qual os endoperóxidos são formados, eles são enzimaticamente transformados em PGs, TXA₂ ou PGI₂. O TXA₂ e a PGI₂ são instáveis em líquidos biológicos e degradam rapidamente em seus metabólitos inativos TXB₂ e 6-ceto-PGF₁α, respectivamente.

As PGs e o TXA₂, agem primariamente como hormônios locais (autacoides), ficando suas atividades biológicas geralmente restritas à célula, tecido ou estrutura onde foram sintetizados. Prostanoides são liberados das células predominantemente por transporte facilitado, através de transportador de prostaglandinas e possivelmente outros transportadores. Após a sua liberação das células, os prostanoides interagem com receptores de membrana.

Via da lipoxigenase. A segunda importante via biossintética do ácido araquidônico é iniciada com uma oxigenação catalisada pela lipoxigenase (via de formação de eicosanoides lineares) (Fig. 37-2).

São conhecidas 3 lipoxigenases (LOXs) importantes (5-, 12- e 15-lipoxigenases), que catalisam a incorporação de uma molécula de oxigênio na posição 5, 12 ou 15 do ácido araquidônico, com formação dos ácidos correspondentes 5-, 12 ou 15- hidroxiperoxi-eicosatetraenoicos [HPETE (Hidroperoxido Eicosatetraenoico)]. Considerando a estereo configuração S existem cinco LOXs ativas, exceção da 12(S) LOX que apenas um. ♣ A via da 5-lipoxigenase (uma das mais importantes das lipoxigenases) leva à síntese de leucotrienos (LTs).

A 5-lipoxigenase é ativada por uma proteína chamada proteína ativadora de 5-lipoxigenase. ♣ A 5-lipoxigenase, quando atua sobre o ácido araquidônico, leva à formação do 5-HPETE. Esta molécula pode ser convertida em 5-HETE (Hidroxiácido Eicosanotetraenoico) ou em leucotrieno A₄ (LTA₄). ♣ O leucotrieno A₄ pode ser convertido pela remoção de H₂O em leucotrieno B₄ (LTB₄). Ou, alternativamente, o LTA₄ pode reagir com glutatona (γ-glutamilcisteinilglicina), sob a influência da glutatona S-transferase para formar leucotrieno C₄ (LTC₄). A remoção do glutamato do LTC₄ pela γ-glutamil transepsidase forma leucotrieno D₄ (LTD₄), que é posteriormente metabolizado para leucotrieno E₄ (LTE₄) com a perda da molécula de glicina. Os LTC₄, LTD₄ e LTE₄ são conhecidos como cisteinil-leucotrienos (CysLTs). Esses metabólitos são formados particularmente nos pulmões, durante a anafilaxia, e constituem os principais componentes do que foi chamada durante muitos anos de "substância de ação lenta da anafilaxia" (SRS-A, slow reacting substance of anaphylaxis). ♣ Os leucotrienos C₄ e D₄ são vaso e broncoconstritores e por esta última ação podem estar envolvidos na asma. Esses leucotrienos são muito mais potentes do que a histamina em causar contração do brônquio isolado humano. ♣

♣ O LTB₄ tem potente atividade quimiotática e aumenta a permeabilidade vascular, quando associado a um vasodilatador; portanto, pode ser mediador tanto do aspecto celular como vascular da resposta inflamatória. ♣

A 12-lipoxigenase e a 15-lipoxigenase levam à formação de 12 e 15-HPETE e de 12 e 15-HETE, respectivamente. Trabalhos recentes indicam que o 15-HETE pode ser metabolizado por 5-lipoxigenase para formar as lipoxinas (LXA₄ e LXB₄). O 15-HETE, derivado da COX-2 acetilada por aspirina, pode ser posteriormente transformado por 5-lipoxigenase para epilipoxinas (15-epi-LXA₄ ou 15-epi-LXB₄), as chamadas lipoxinas originárias de aspirina. Os leucotrienos C₄ e D₄ são vaso e broncoconstritores e por esta última ação podem estar envolvidos na asma. Esses leucotrienos são muito mais potentes do que a histamina em causar contração do brônquio isolado humano. LTB₄ tem potente atividade quimiotática e aumenta a permeabilidade vascular, quando associado a um vasodilatador; portanto, pode ser mediador tanto do aspecto celular como vascular da resposta inflamatória. A 12-lipoxigenase e a 15-lipoxigenase levam à formação de 12 e 15-HPETE e de 12 e 15-HETE, respectivamente. Trabalhos recentes indicam que o 15-HETE pode ser metabolizado por 5-lipoxigenase para formar as lipoxinas (LXA₄ e LXB₄). O 15-HETE, derivado da COX-2 acetilada por aspirina, pode ser posteriormente transformado por 5-lipoxigenase para epilipoxinas (15-epi-LXA₄ ou 15-epi-LXB₄), as chamadas lipoxinas originárias de aspirina.

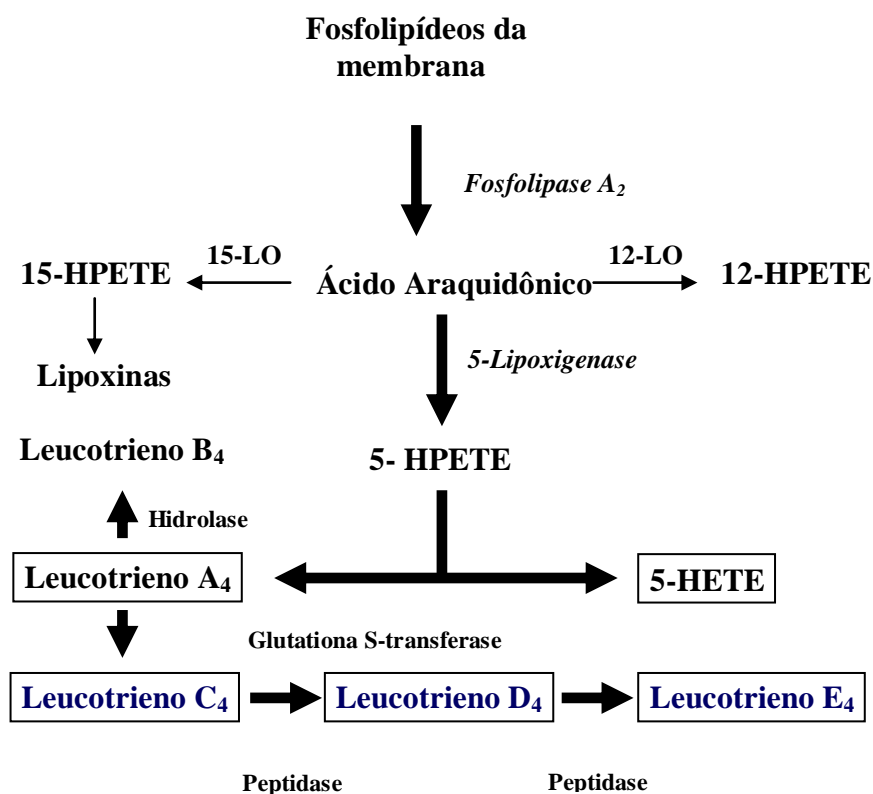


Fig. 37-2. Via das lipoxigenase.

As lipoxigenases (enzimas solúveis citoplasmáticas) são encontradas nos pulmões, nas plaquetas, nos mastócitos e nos leucócitos, enquanto que a ciclooxigenase (enzima ligada ao retículo endoplasmático) está presente na maioria das células.

Produtos do citocromo P-450. Ácidos epoxieicosatrienoico (EETs) podem ser formados por citocromo P-450 epoxigenases. EETs são importantes moduladores das funções cardiovasculares e renais.

Catabolismo dos eicosanoides. A maioria dos eicosanoides é ativo e rapidamente inativada. As concentrações de PGE₂ e PGF₂α no sangue arterial são muito baixas por causa da degradação pulmonar, que normalmente remove aproximadamente 95% destas PGs no sangue venoso em sua passagem pelos pulmões. A remoção pulmonar de PGs está ligada a um mecanismo de transporte dependente de energia mediado por carregador. Portanto, as prostaglandinas requerem processo de captação celular antes da inativação enzimática. A conversão de TXA₂ em TXB₂ (biologicamente inativo) é uma reação hidrolítica que ocorre muito rapidamente (t_{1/2} = 30segundos). A PGI₂ também sofre hidrólise para 6-ceto PGF₁α, para em seguida ser metabolizada enzimaticamente (t_{1/2} = 3 min). A atividade biológica da PGI₂ não é reduzida significativamente, durante a passagem através dos pulmões. A degradação do LTC₄ ocorre nos pulmões, rins e fígado. A etapa inicial envolve a sua conversão para LTE₄. Nos leucócitos, o LTB₄ é inativado principalmente pela oxidação pelos membros da subfamília de citocromo P-450.

Inibidores da biossíntese de eicosanoides. Várias das etapas de biossíntese podem ser inibidas por fármacos. Inibição da fosfolipase A₂ diminui a liberação do ácido araquidônico e assim a síntese de todos os seus metabólitos.

♣ Os glicocorticoides inibem fosfolipase A₂ indiretamente, induzindo a síntese de um grupo de proteínas chamadas de **anexinas** (anteriormente conhecida como lipocortina), que modulam a atividade da fosfolipase A₂. O glicocorticoide reduz também a expressão de COX-2 induzida e não a de COX-1.

♣ A aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inibem a COX e conseqüentemente a formação de prostanoídes. Estes fármacos não inibem as lipoxigenases e pode resultar em aumento na formação de leucotrienos (LTs) desviando o substrato para a via da lipoxigenase. ♣

COX-1 e COX-2 são diferentes na sua sensibilidade à inibição por fármacos anti-inflamatórios (ver Capítulo 38). Desde que os leucotrienos são mediadores importantes da inflamação, muitos esforços tem sido feitos para o desenvolvimento de inibidores seletivos de lipoxigenases. ♣ A formação de leucotrieno pode ser inibida pelo inibidor da 5-lipoxigenase, a *zileutona* (ver Capítulo 39). ♣

MECANISMO DE AÇÃO DOS EICOSANOÍDES.

Os eicosanóides atuam como moléculas de ação autócrina ou parácrina. Na maioria dos casos exercem seus efeitos extracelularmente.

Todos os receptores de eicosanóides são receptores de membrana acopladas a proteína G que interagem com Gs, Gi e Gq, modulando as atividades de adenilil ciclase e fosfolipase C.

Receptores de prostanoídes

♣ A diversidade de efeitos de prostanoídes é explicada pela existência de vários tipos de receptores. Coleman *et al.* (1994) propuseram uma classificação dos receptores de prostanoídes.

Foram definidos cinco receptores principais de prostanoídes, um para cada prostanoíde natural, PGD₂, PGF₂α, PGI₂, TXA₂ e PGE₂, denominados, respectivamente, receptores DP, FP, IP, TP e EP. Os receptores EP foram subdivididos em EP₁, EP₂, EP₃ e EP₄. ♣

O TXA₂ estimula os receptores TP e promove agregação plaquetária, uma resposta associada a ativação de fosfolipase C e subsequente liberação de Ca²⁺ intracelular promovendo agregação. A PGI₂ liga a receptores IP e ativa adenilil ciclase nas plaquetas, resultando em inibição da agregação.

Receptores de leucotrienos.

♣ Foram também identificados os receptores para LTB₄ e cisteinil-leucotrienos (LTC₄ e LTD₄) em várias células e tecidos. Os receptores para LTB₄ são denominados BLT₁ e BLT₂ e para cisteinil-leucotrienos são denominados cysLT₁ e cysLT₂. ♣

Todos estão acoplados a proteína G da membrana que interagem com Gq e outras proteínas G.

Os receptores BLT₁ estão expressos predominantemente em leucócitos.

Os receptores CysLT₁ foram estudados em grande detalhe com LTD₄ como agonista. Ativação do Gq e aumento da concentração de Ca²⁺ intracelular é a via de sinalização primária relatada.

Antagonistas de receptores

♣ Não há ainda nenhum antagonista seletivo para receptores prostanoídes de uso clínico. Entretanto, há interesse no desenvolvimento de antagonistas de receptor TP para tratamento de doenças associadas à produção excessiva de TXA₂ (mediador da agregação plaquetária e vasoconstrição).

Os antagonistas do receptor de cisteinil leucotrienos (leucotrienos C₄ e D₄) incluindo *zafirlucaste* e *montelukaste*, mostram eficácia no tratamento de asma (Capítulo 39). ♣

PARTICIPAÇÃO EM PROCESSOS FISIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS

As prostaglandinas são importantes no mecanismo de defesa e na manutenção da integridade do organismo, frente a estímulos que alteram a homeostasia. Nessas circunstâncias, mecanismos dependentes de prostaglandinas podem, então, ser acionados numa tentativa de restabelecer a função normal. Da mesma maneira, a liberação de prostaglandinas e demais produtos do ácido araquidônico está também associada a várias condições patológicas.

Plaquetas. ♣ Os produtos do ácido araquidônico estão envolvidos com a hemostasia, atuando na interação plaqueta/vaso. O tromboxano A₂ (TXA₂, principal produto de COX-1 nas plaquetas) induz agregação plaquetária e a prostaciclina (PGI₂, sintetizada pelo endotélio vascular) causa inibição desse evento. Em situações fisiológicas, a PGI₂ poderia proteger a parede dos vasos, impedindo a deposição de agregados plaquetários. ♣

Aparelho reprodutor feminino. Concentrações elevadas de prostaglandinas (PGs) são encontradas no sangue circulante em mulheres durante o trabalho de parto ou abortamento espontâneo, sugerindo que o início e a manutenção das contrações uterinas possam ser causadas por aumento na sua síntese. Diferentemente da ocitocina, as PGs provocam contrações uterinas em todos os estágios da gravidez. Desta forma, a PGE₁ (misoprostol), a PGE₂ (dinoprostona) e a PGF₂α (alfaprostol) são usadas como abortivos

Na menstruação, há rompimento da membrana uterina, liberação do ácido araquidônico e estimulação da

síntese de prostaglandinas. As concentrações de prostaglandinas estão elevadas no fluido menstrual. Essas prostaglandinas podem causar contração da musculatura lisa uterina e gastrointestinal e sensibilização das terminações nervosas aferentes, contribuindo para os sintomas da dismenorrea primária. Inibidores da cicloxigenase são efetivos em aliviar os sintomas dessa condição.

Resumo. As prostaglandinas modulam o fluxo sanguíneo renal. Agem como vasodilatadoras e são liberadas em quantidades crescentes, quando há redução no fluxo sanguíneo renal (p. ex. estimulação dos nervos simpáticos). Há também interação entre prostaglandinas e o sistema renina-angiotensina. A infusão de angiotensina II (potente vasoconstritor) aumenta a concentração de PGE₂.

Vasos sanguíneos. PGE₂ e PGI₂ produzidos localmente modulam o tônus vascular. A PGI₂ é o principal metabólito do ácido araquidônico liberado do endotélio vascular e é derivado primariamente pela ação da COX-2 em humanos. A PGE₂ mantém a patência do ducto arterioso até o nascimento, quando os níveis de PGE₂ são reduzidos (uma consequência do aumento do metabolismo de PGE₂) permitindo o fechamento do ducto arterioso. A PGI₂ limita a proliferação da musculatura lisa induzida por TXA₂ na lesão vascular, sugerindo um papel para estes prostanoídeos na remodelação vascular.

Aparelho respiratório. ♣ Uma mistura de autocóides é liberada quando o tecido pulmonar sensibilizado é estimulado por antígeno apropriado. Tanto substâncias broncodilatadoras (PGE₂) como broncoconstritoras (PGF₂α, TXA₂, PGD₂, LTC₄) são liberadas. Entretanto, os efeitos dos cisteinil-leucotrienos parecem dominar durante a constrição alérgica das vias aéreas. O que reforça essa conclusão é a inefetividade de inibidores da cicloxigenase e dos antagonistas histamínicos no tratamento de asma.

De uma maneira geral, 10% das pessoas que recebem aspirina ou outros AINEs desenvolvem broncoespasmo. Isto pode ser atribuído à mudança no metabolismo do ácido araquidônico, formando mais leucotrienos, o que pode ser evidenciado por um aumento na quantidade de LTE₄ na urina destes pacientes. ♣

Inflamação e anafilaxia. Sabe-se que traumas de várias naturezas (físicas, químicas ou biológicas) podem induzir a liberação dos produtos do ácido araquidônico (derivados da cicloxigenase e da lipoxigenase) nos tecidos, que contribuem na gênese dos sinais e sintomas inflamatórios e anafiláticos. Enquanto que leucotrienos geralmente são proinflatórios e as lipoxinas anti-inflatórias, prostanoídeos podem exercer ambos os tipos de atividade.

Os cisteinil-leucotrienos (LTC₄ e LTD₄) têm efeitos sobre permeabilidade vascular, enquanto que o LTB₄ é um potente agente quimiotático para leucócitos polimorfonucleares e pode promover exsudação plasmática pela mobilização desta fonte de mediadores inflamatórios. Parece que as prostaglandinas não têm um efeito direto sobre permeabilidade vascular, entretanto PGE₂ e PGI₂ aumentam a formação de edema e infiltração de leucócitos, promovendo aumento de fluxo sanguíneo na região inflamada. Além disso, elas potencializam a dor causada por bradicinina e outros autocóides. Contudo, as PGEs inibem a participação de linfócitos em reações de hipersensibilidade tardia.

As lipoxinas têm diversos efeitos sobre leucócitos, incluindo ativação de monócitos e macrófagos e inibição da ativação de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos.

Neoplasias. Há grande interesse no estudo do papel de prostaglandinas e da cicloxigenase induzida (COX-2) no desenvolvimento de tumores. Prostaglandinas participam da angiogênese induzida por câncer de cólon. Estudos epidemiológicos mostraram que o uso regular de aspirina está associado à diminuição na incidência de câncer de cólon.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS EICOSANOÍDES

Os prostanoídeos afetam a maioria dos tecidos, exibindo grande variedade de efeitos.

Sistema Cardiovascular. Na maioria dos leitos vasculares, PGE₂ induz vasodilatação e queda na pressão sanguínea, embora efeitos vasoconstritores sejam relatados, dependendo do receptor de PGE₂ que é ativado. Efeitos de PGF₂α variam com a espécie e o leito vascular; é um potente vasoconstritor de artérias e veias pulmonares em humanos. A PGF₂α aumenta pressão sanguínea em alguns animais de experimentação, devido à vasoconstrição, entretanto em humanos, PGF₂α não altera pressão sanguínea.

PGI₂ relaxa a musculatura lisa vascular causando proeminente hipotensão e taquicardia reflexa após administração intravenosa. TXA₂ é um potente vasoconstritor.

Os CysLTs têm efeitos importantes sobre a microvasculatura LTC₄ e LTD₄ causam hipotensão em humanos. Embora LTC₄ e LTD₄ tenham poucos efeitos sobre a maioria das grandes artérias e veias, as artérias coronarianas e segmentos distais da artéria pulmonar são contraídas por concentrações nanomolares destes agentes. LTC₄ e LTD₄ atuam sobre o endotélio de vênulas pos-capilares promovendo exsudação de plasma, são muito mais potentes do que a histamina. Em concentrações elevadas, LTC₄ e LTD₄ contraem arteríolas e reduzem a exsudação de plasma.

Sangue. Os eicosanóides modificam a função dos elementos figurados do sangue; em alguns casos, estes efeitos refletem suas funções fisiológicas. A PGI₂ e o TXA₂ modulam a função plaquetária. A PGI₂ inibe a agregação de plaquetas humana *in vitro*, em concentrações entre 1 e 10 nM. Agregação plaquetária dependente de TXA₂ é sensível à ação inibitória de aspirina. PGD₂ inibe a agregação plaquetária. PGE₂, em baixas concentrações aumenta a agregação plaquetária e em concentrações maiores inibe a agregação.

LTB₄ é um potente agente quimiotático para leucócitos polimorfonucleares, eosinófilos e

monócitos. Sua potência é comparável a de vários peptídeos quimiotáticos e PAF (fator de ativação plaquetária). LTB_4 promove adesão de neutrófilos às células do endotélio vascular e sua migração transendotelial. Em altas concentrações, LTB_4 estimula a agregação de leucócitos polimorfonucleares, promove desgranulação e geração de superóxido.

As prostaglandinas inibem a função e a proliferação linfocitária, diminuindo a resposta imunológica. PGE_2 inibe a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de anticorpos, diminuindo a resposta imune humoral. Inibe também a proliferação de linfócitos T estimulada por mitógenos e a liberação de linfocinas por linfócitos T sensibilizados.

Musculatura lisa. *Os efeitos dos prostanoídes podem ser inibitórios ou excitatórios, dependendo da espécie animal e do tipo de prostaglandina. Os LTs contraem a maioria dos músculos lisos.*

Útero. ♣ *Preparações de útero humano não grávido contraem com PGFs e TXA_2 e relaxam com as PGEs.*

A resposta contrátil é mais proeminente antes da menstruação, enquanto que o relaxamento é maior no meio do ciclo.

Por outro lado, preparações isoladas de útero humano grávido são uniformemente contraídas pelas PGFs e baixas concentrações de PGE_2 . A infusão intravenosa de PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ em mulheres grávidas induz aumento, dose-dependente, no tônus uterino, na frequência e intensidade da contração uterina. ♣

Traqueia e brônquios. Em geral, o músculo liso do trato respiratório de várias espécies animais, inclusive da espécie humana, responde às PGEs com relaxamento, ao passo que as PGFs e PGD_2 causam contração.

O TXA_2 causa contração do músculo liso traqueal em humanos. Por outro lado, a PGI_2 causa broncodilatação na maioria das espécies.

LTC_4 e LTD_4 são broncoconstritores em muitas espécies, inclusive a humana, e são muito mais potentes do que a histamina tanto *in vitro* como *in vivo*. Também estimulam a secreção de muco dos brônquios.

Trato gastrointestinal. ♣ Em geral, os músculos longitudinais do estômago ao cólon contraem sob a ação das PGEs e PGFs, enquanto que os músculos circulares geralmente relaxam com as PGEs e contraem com as PGFs.

Diarreia e cólica são efeitos colaterais comuns (associados à náusea e vômitos) em pacientes tratados com prostaglandinas para induzir aborto terapêutico.

O TXA_2 e a PGI_2 , contraem o músculo liso gastrointestinal, mas são menos potentes do que PGEs e PGFs. Os leucotrienos também têm potente efeito contrátil. ♣

Secreções gástricas e intestinais. ♣ PGE_2 e PGI_2 inibem a secreção ácida e aumentam a secreção de muco no estômago. Esses efeitos ajudam a manter a integridade da mucosa gástrica (citoproteção). Assim, PGEs e seus análogos inibem a lesão gástrica causada por uma variedade de agentes ulcerogênicos e promovem reparo de úlceras gástrica e duodenal.

As secreções de água e de eletrólitos são também induzidas pelas prostaglandinas da série E e F no intestino delgado. Esses efeitos podem ser responsáveis pela diarreia aquosa observada em animais de laboratório e em seres humanos, após administração oral ou parenteral de prostaglandinas. Por outro lado, PGI_2 não causa diarreia; pelo contrário, previne aquela provocada por outras prostaglandinas. ♣

Rim e formação de urina. *Prostaglandinas interferem na excreção renal de sais e água por alteração no fluxo sanguíneo renal e por efeitos diretos sobre túbulos renais. PGE_2 e PGI_2 infundidas diretamente na artéria renal de cães aumentam o fluxo sanguíneo renal e provocam diurese, natriurese e caliuressa. Entretanto, há poucas alterações na razão de filtração glomerular. PGEs inibem a reabsorção de água induzida por hormônio antidiurético. PGE_2 também inibe reabsorção de cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle em coelhos. Em adição PGI_2 , PGE_2 e PGD_2 causam a secreção de renina do córtex renal. TXA_2 diminui o fluxo sanguíneo renal, diminui a razão de filtração glomerular e participa do feedback tubuloglomerular.*

Olho. *As PGs das séries E e F reduzem a pressão intraocular. Aplicação tópica de agonistas de receptor de prostaglandina F tem se mostrado efetiva no tratamento de glaucoma.*

Sistema nervoso central. *A administração de prostaglandina por via intraventricular ou injeção local no hipotálamo produz rápida elevação da temperatura corpórea. PGE_1 e PGE_2 são geralmente as mais ativas. A liberação de PGE_2 no cérebro provavelmente explica a gênese da febre induzida por pirogênicos.*

Terminações nervosas aferentes e dor. *As PGEs causam dor, quando injetadas intradermicamente. PGEs e PGI_2 sensibilizam as terminações nervosas aferentes a estímulos químicos ou mecânicos, diminuindo limiar dos nociceptores. Hiperalgesia é também produzida por LTB_4 . Assim, a liberação dessas prostaglandinas e do LTB_4 durante o processo inflamatório serve como um sistema de amplificação da dor.*

Efeitos metabólicos. *As PGEs inibem a lipólise basal do tecido adiposo *in vitro* e também a lipólise estimulada pela exposição a catecolaminas e outros hormônios lipolíticos. Esses efeitos são também observados *in vivo* em várias espécies, inclusive no homem. Mas esses efeitos são variáveis, uma vez que baixas doses de PGE_1 podem apresentar efeito oposto, isto é, estimulação da lipólise.*

As PGEs têm alguns efeitos semelhantes à da insulina sobre o metabolismo de carboidratos e apresentam também efeitos do tipo do hormônio paratireoídiano, que resultam na mobilização de Ca^{2+} do osso em cultura de

tecido.

Efeitos adversos. As tentativas para usar os análogos estáveis de PGI_2 para reverter ou melhorar o infarto do miocárdio, isquemia cerebral e outras manifestações de insuficiência arterial são restringidas pela hipotensão, cefaleia e o eritema facial que acompanha a infusão intravenosa destes agentes.

Um efeito colateral indesejado dos análogos de PGE (e $PGF_2\alpha$) é a hipermotilidade gastrointestinal (GI) e a diarreia associada (consequência dos efeitos contráteis das PGs da série E no músculo liso GI). Entretanto, em dosagem apropriada, o misoprostol usualmente não apresenta efeitos adversos importantes.

USOS TERAPÊUTICOS

O uso de eicosanoides ou de seus análogos como agentes terapêuticos é limitado, uma vez que a administração sistêmica dos prostanoides é frequentemente associada a significativos efeitos adversos. Este fato não é surpreendente visto que os eicosanoides têm um aparato de atividades biológicas em diversos tipos celulares e tecidos. Outro fator limitante do uso desses compostos, como agentes terapêuticos, é a sua meia-vida curta na circulação. Apesar das limitações, entretanto, alguns prostanoides são de utilidade clínica.

Aborto terapêutico. Como descrito anteriormente, há grande interesse nos efeitos das prostaglandinas sobre o sistema reprodutor feminino. As prostaglandinas têm se mostrado úteis em induzir abortos terapêuticos no 1º e 2º trimestres, uma vez que o útero nessa fase da gravidez é refratário à ocitocina.

♣ Por outro lado, os inibidores da cicloxigenase (indometacina, aspirina e outros) demonstram ser úteis na prevenção da cólica menstrual e, da mesma maneira, podem ser usados para prevenir parto prematuro. ♣

Manutenção da abertura do ducto arterioso. Pode ser necessária em alguns neonatos com doença cardíaca congênita. PGE_1 (alprostadil) é administrada por infusão intravenosa contínua ou por cateterismo através da veia umbilical para dilatar o ducto até a realização da cirurgia.

Citoproteção gástrica. A capacidade de vários análogos de prostaglandinas para diminuir a úlcera gástrica é uma propriedade de importância terapêutica. Misoprostol (Cytotec), um análogo de PGE_1 , está disponível para esse uso (ver Capítulo 48).

Impotência. ♣ As prostaglandinas são úteis no tratamento da impotência, embora para este fim tenham sido amplamente substituídas pelos inibidores específicos da fosfodiesterase, como o sildenafil, para este fim. As PGs relaxantes do músculo liso, como PGE_1 (alprostadil), reforçam as ereções penianas. A autoinjeção produz ereção por relaxamento do músculo liso e dilatação da artéria principal no pênis, intensificando o fluxo sanguíneo. ♣

Regressão do corpo lúteo. As prostaglandinas, particularmente $PGF_2\alpha$, causam regressão do corpo lúteo em muitas espécies, com possível exceção dos primatas. O efeito luteolítico da $PGF_2\alpha$ tem utilidade prática na veterinária, uma vez que tem sido correntemente utilizado para sincronização do estro em gado, importante na inseminação artificial.

RESUMO

- Os prostanoides, leucotrienos e autacoides correlatos são denominados de eicosanoides de importância no mecanismo de defesa e integridade do organismo.
- A biossíntese e metabolismo dos eicosanoides são comentados, especialmente a via da cicloxigenase e lipoxigenase e seus produtos finais, prostaglandinas e leucotrienos.
- A participação dos eicosanoides é comentada em diversos processos fisiológicos e patológicos.
- Os receptores de prostanoides e leucotrienos e os efeitos farmacológicos dos eicosanoides são descritos.
- Os usos terapêuticos dos eicosanoides e de seus análogos são comentados, considerando as limitações nas indicações clínicas.

BIBLIOGRAFIA

CHENG, Y.; AUSTIN, S.C.; ROCCA, B.; KOLLER, B.H.; COFFMAM, T.M.; GROSSER T.; LAWSON, J. A.; FITZGERALD, G.A. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. **Science**, v.296, p.539-541, 2002.

JONES, R.L.; GIEMBYCZ, M.A.; WOODWARD, D.F. Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications. **Br. J. Pharmacol.**, v.158, p.104-145, 2009.

MONCADA, S.; VANE, J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. **Pharmacol. Rev.**, v.30, p.293-331, 1978.

McMAHON, B.; GODSON, C. Lipoxins. Endogenous regulators of inflammation. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v.286, p.F189-201, 2004.

PIPER, P.J. Formation and actions of leukotrienes. **Physiol. Rev.**, v.64, p.744-761, 1984.

SMYTH, E.M.; GROSSER, T.; WANG, M.; YU, Y.; FITZGERALD, G.A. Prostanoids in health and disease. **J. Lipid. Res.**, v.50, p. S423-428, 2009.

Capítulo 38

Analgésicos-Antipiréticos e Anti-Inflamatórios

Soraia K. Costa

Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Alexandre Dendai-Souza

Doutor em Farmacologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Ines A. Buscariolo

Professora Doutora da Faculdade de Odontologia, Departamento de Estomatologia da USP

INTRODUÇÃO

Os analgésicos-antipiréticos e os anti-inflamatórios são grupos de fármacos com estruturas químicas frequentemente não relacionadas que, entretanto, compartilham certos efeitos terapêuticos e adversos. Nesta classe, também conhecida como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), o ácido acetilsalicílico (**aspirina**) é o protótipo.

Os avanços na elucidação do mecanismo de ação dos AINEs já possibilitaram o desenvolvimento de novos fármacos, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX₂) e que serão comentados adiante.

RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Para compreensão dos efeitos destes fármacos, faz-se necessário uma discussão da fisiopatologia inflamatória. Originária do latim "inflammatio", que significa incêndio e em grego "phlogosis", que é igual a "phlox" (fogo) e "osis" (estado).

Diz-se, atualmente que a inflamação é uma reação estereotipada complexa do tecido conjuntivo vascularizado, cujo maior objetivo é remover o agente causador (ex. corpo estranho, micro-organismo) e reparar o tecido lesado.

Importância. Finalmente, é notável reparar que todas essas teorias coincidem com os conceitos atuais da resposta inflamatória.

Muito embora, sabe-se hoje que a inflamação é um fenômeno muito mais complexo que simples alterações vasculares (extravasamento plasmático) e celulares (infiltração de leucócitos), pois pode levar à morte, como no caso de choque anafilático, ou pode produzir doenças debilitantes como a artrite e a fibrose pulmonar (ver adiante).

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como se explicam os sinais cardinais da inflamação ? E quais são as reações sistêmicas da inflamação ?
2. Quais os mecanismos de indução da febre ? E quais são os mediadores envolvidos na

resposta inflamatória aguda ?

3. Quais são os mecanismos de ação anti-inflamatória, antiálgica e antipirética dos fármacos anti-inflamatórios tradicionais (aspirina) e os inibidores seletivos da COX ?
4. Mencionar as vantagens e desvantagens de usos terapêuticos entre o ácido acetilsalicílico, dipirona e paracetamol ?
5. Os inibidores seletivos da COX₂ apresentam usos terapêuticos mais vantajosos que os AINEs como aspirina e o diclofenaco ?
6. Quais são agentes e seus mecanismos de ação no tratamento da gota ?

Aspectos clínicos da inflamação. O estímulo lesivo, independentemente de sua natureza, química, física ou biológica, desencadeia no organismo uma série de alterações funcionais e morfológicas em células, tecidos, vasos sanguíneos e linfáticos na área afetada, circunscrevendo a lesão provocada pelo estímulo irritativo.

♣ As alterações fisiológicas que caracterizam os sinais cardinais da inflamação: calor, rubor, edema e dor, se expressam de forma padronizada, o calor é resultado do aumento do fluxo sanguíneo e metabolismo celular.

O eritema (rubor) é oriundo da dilatação e ingurgitamento de capilares e arteríolas (aumento do fluxo sanguíneo), que leva ao aumento de permeabilidade vascular em vênulas pós-capilares e extravasamento de proteínas plasmáticas e outros elementos figurados do sangue para o interstício (edema) através de junções interendoteliais.

Por fim, a dor é uma consequência da liberação de mediadores solúveis (ex. bradicinina) ou não (prostaglandinas, neuropeptídeos), que sensibilizam (hiperalgesia) ou afetam diretamente os receptores periféricos da dor (nociceptores). Adicionalmente, o acúmulo de líquidos e células comprime o tecido conjuntivo, que distendido pode estimular/pressionar as terminações nervosas sensoriais sensibilizadas, contribuindo para o agravamento da dor.

Esta resposta é similar ao anterior, exceto na duração, que é maior. A segunda fase (tardia) necessita de mediadores como a histamina e neuropeptídeos, que atuam em arteríolas e vênulas. Essa resposta é seguida por uma fase mais prolongada, cujo efeito é similar ao anterior, exceto na duração, que é maior. ♣

A segunda fase (tardia) necessita de algumas horas para ocorrer e, neste caso, pode ocorrer lesão em capilares e vênulas.

Participam da interação leucócito-endotélio diferentes moléculas de adesão, as quais são subdivididas em quatro superfamílias: **Selectinas** (E-selectina, P-selectina e L-selectina), **Integrinas** α e β (CD11a/CD18; **Imunoglobulinas** (N-CAM, Ng-CAM, L-CAM e I-CAM ou CD54, PECAM-1 ou CD31) e **Caderinas** (E-caderina, N-caderina e P-caderina), baseando-se nas características moleculares de cada uma (Fig. 38-1).

A concentração de leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e mononucleares (monócitos e linfócitos) no local da lesão é um dado morfológico de grande utilidade para caracterizar a reação inflamatória.

Sendo que mediante a persistência do processo inflamatório, outros mediadores (p. ex., citocinas) serão liberados de várias células inflamatórias, estimulando o aumento de expressão de receptores para moléculas de adesão em células endoteliais.

Reações sistêmicas da resposta inflamatória. ♣ Além das reações celulares e vasculares desencadeadas no local da lesão, alguns efeitos sistêmicos podem ser deflagrados como, por exemplo:

- Aumento do número de leucócitos circulantes (leucocitose) e de proteínas reativas circulantes
- Reação de hipersensibilidade
- Elevação de temperatura corpórea (febre). ♣

Mecanismos de indução da febre. ♣ Em indivíduos sadios, a temperatura corpórea é praticamente mantida constante independentemente das alterações de temperatura que ocorram ao seu redor ou de exercícios físicos. Como o homem é um animal homeotérmico, esta manutenção se faz necessária para que se mantenham íntegras as suas atividades enzimáticas. O "termostato" que controla a temperatura corpórea localiza-se na área do núcleo pré-óptico mediano no hipotálamo, a qual está conectada a neurônios sensoriais (termoceptores) que modulam as variações de temperatura quente e frio. A produção da febre é modulada por dois mecanismos básicos:

- A) Não regulatório (ex.: hipertireoidismo, queimaduras etc) e
- B) Regulatório (ex.: pirógenos, citocinas etc). ♣

Mediadores químicos (solúveis e celulares) da resposta inflamatória aguda

♣ A literatura nos permite definir que a inflamação possui dois componentes químicos, os derivados de células (celular) e aqueles derivados do plasma (solúvel).

Os mediadores solúveis compreendem a movimentação de líquidos e são geralmente formados por componentes do plasma (proteínas), os quais incluem as quatro cascatas enzimáticas: sistemas complemento (ex. C3a, C5a), fatores de coagulação, sistema fibrinolítico e sistema cinina-caliceína.

Dentre os principais componentes celulares pré-formados, encontram-se a histamina liberada dos mastócitos, a serotonina (5-hidroxitriptamina) liberada de plaquetas e mastócitos, as enzimas lisossômicas liberadas dos neutrófilos e macrófagos e os neuropeptídeos liberados das fibras sensoriais e outras células.

Existem ainda os mediadores químicos sintetizados (de novo) mediante estímulos, incluindo os mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos e PAF), as citocinas liberadas de neutrófilos e células imunes e o óxido nítrico formado sob ação de diferentes isoformas de enzimas. ♣

Fator de Ativação Plaquetária (PAF). O PAF é um fosfolípido originário de vários tipos celulares, capaz

de causar profunda hipotensão e respostas inflamatórias.

O PAF não é encontrado estocado em células, mas quando necessário, converte seu precursor (1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfolina) no composto inativo (Liso-PAF) com concomitante liberação de AA sob ação de enzimas (acetilases) específicas (Fig. 38-2).

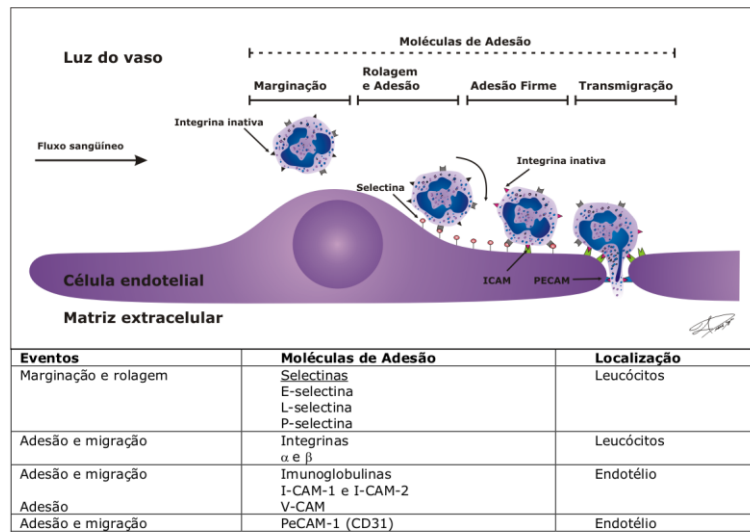


Fig. 38-1. Esquema simplificado mostrando as diferentes fases do processo de transmigração dos leucócitos do leito intravascular para o foco inflamatório, considerado um aspecto muito importante da reação inflamatória.

O uso de antagonistas de PAF, como o composto WEB2086, restringe-se à pesquisa básica e, no momento, não existe nenhum composto empregado na clínica.

Assim, o desenvolvimento de antagonistas de receptores de PAF continua ainda um desafio a ser atingido na pesquisa.

Citocinas. As citocinas representam outros componentes celulares importantes da inflamação, pois possuem a capacidade de regular a ativação e diferenciação de células imunes, além de coordenar, em parte, a resposta inflamatória via ação em receptores específicos localizados em células alvo. São peptídeos produzidos, principalmente, por células inflamatórias imunológicas como

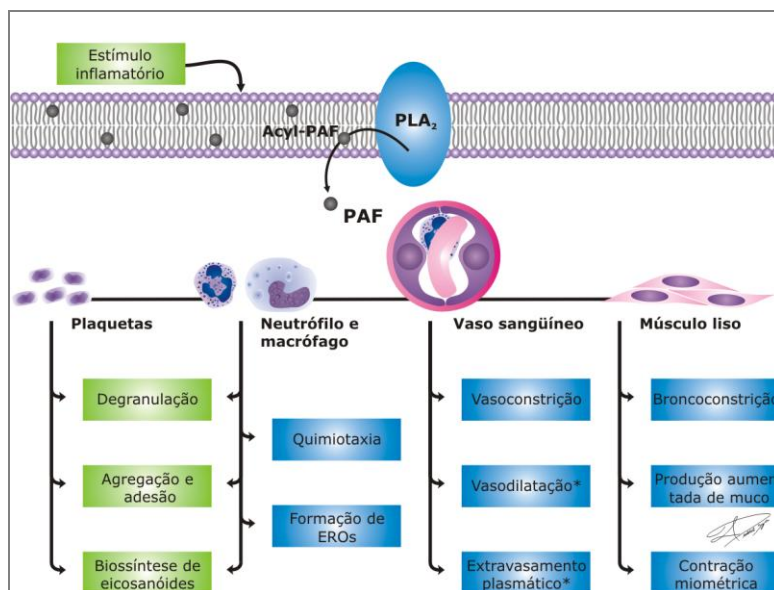


Fig. 38-2. Esquema simplificado da síntese do fator de ativação plaquetária (PAF) e suas principais ações fisiopatológicas em plaquetas, PMN, macrófagos, vasos e outros músculos. PLA2= fosfolipase A2, EROs = espécies reativas de oxigênio

Fator de Ativação Plaquetária (PAF). O PAF é um fosfolípido originário de vários tipos celulares, capaz de causar profunda hipotensão e respostas inflamatórias. O PAF não é encontrado estocado em células, mas quando necessário, converte seu precursor (1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfolina) no composto inativo (Liso-PAF) com concomitante liberação de AA sob ação de enzimas (acetilases) específicas (Fig. 38-2).

O uso de antagonistas de PAF, como o composto WEB2086, restringe-se à pesquisa básica e, no momento, não existe nenhum composto empregado na clínica. Assim, o desenvolvimento de antagonistas de receptores de PAF continua ainda um desafio a ser atingido na pesquisa.

Compostos lisossômicos. *Os compostos lisossômicos podem ser liberados de neutrófilos tais como as proteínas catiônicas e as proteases neutras.*

As proteínas catiônicas aumentam a permeabilidade vascular. E as proteases neutras podem ativar o sistema complemento.

Neuropeptídeos (inflamação neurogênica). *A inflamação pode ser dividida em neurogênica e não neurogênica. A inflamação neurogênica compreende basicamente a liberação de neuropeptídeos de terminais nervosos das fibras C de neurônios aferentes primários mediante estímulos variados, sejam eles químicos, físicos e mecânico (ver Capítulo 31).*

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Há muito tempo, os analgésicos antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) vêm sendo utilizados no tratamento dos sintomas da inflamação aguda e crônica, cujos mecanismos de ação diferem dos anti-inflamatórios esteroidais e analgésicos opioides. Estão entre os medicamentos mais utilizados com e sem prescrição médica, sendo também atualmente empregados (ex. salicilatos) na profilaxia de doenças cardiovasculares.

Os AINEs e os anti-inflamatórios esteroidais possuem como estratégia terapêutica básica retardar ou inibir o processo responsável pela lesão, no sentido de aliviar a dor e reduzir o edema presente em algumas patologias inflamatórias como as doenças reumáticas, osteoarticulares e outras. Entretanto, somente os AINEs possuem a propriedade de reduzir a febre oriunda da destruição tecidual ou infecções induzidas por micro-organismos.

Em virtude da alta toxicidade dos compostos esteroidais, o uso terapêutico desses fármacos, embora mais potentes que os AINEs, é limitado para tratamentos de longa duração (ex. artrite). Nesses casos, a escolha recaiu sobre os AINEs.

A aspirina, considerada o protótipo dos AINES, foi até pouco tempo um dos fármacos mais utilizados, sem prescrição no tratamento da inflamação. Atualmente, outros AINEs com ação terapêutica e segurança superior vêm substituindo o papel da aspirina.

À semelhança de outros grupos farmacológicos, os AINES são divididos em várias classes químicas, denominados ainda de seletivo e não seletivo para COX. Em geral, os AINEs são representados por ácidos fracos (exceto a nabumetona) e, com exceção da aspirina, são inibidores reversíveis da COX, sendo que a duração de ação inibitória depende de suas propriedades farmacocinéticas. Nesse sentido, os AINEs podem ser divididos em fármacos de curta (< 6 h) e longa duração (> 10 h).

Mecanismos de ação dos AINES. A partir da década de 70, estabeleceu-se que os principais efeitos terapêuticos da aspirina e compostos similares são decorrentes do bloqueio da biossíntese de um grupo de mediadores lipídicos (prostaglandinas e tromboxanos), derivados de um ácido graxo (ácido araquidônico), via inibição da enzima ciclooxigenase (ver capítulo 37).

Assim, a primeira etapa da síntese das PGs é catalisada pela COX que converte o ácido araquidônico (AA) em prostaglandina G₂ (PGG₂). Outras pesquisas sucederam-se e hoje é atualmente aceito que a síntese dos prostanoides é resultante da ação enzimática de duas isoformas homólogas da ciclooxigenase, então denominadas de COX₁ e COX₂ as quais apresentam padrões diferentes de expressão.

A nova classe de fármacos AINEs seletivo para COX₂ foi desenvolvida e introduzida em vários países no final da década de 90, com a expectativa de que os mesmos apresentariam a mesma eficácia anti-inflamatória, mas seriam destituídos dos efeitos adversos decorrentes da inibição da COX₁, principalmente as irritações gástricas. Em 1999, os primeiros fármacos denominados celecoxiba e o rofecoxiba foram liberados pela FDA. Infelizmente, pouco depois de lançados, revelou-se que o celecoxiba causava gastropatias. Ainda, um estudo comparativo de longa duração, entre o celecoxiba e o diclofenaco não revelou diferenças significativas entre esses fármacos na indução de úlceras gastroduodenais. Estudos com o rofecoxiba (Vioxx®) mostravam efeitos adversos mais graves, incluindo o aumento no índice de acidentes cardiovasculares (ex. acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) quando comparado ao naproxefeno. Isto determinou, ao final de 2004, a retirada temporária do rofecoxiba do mercado em mais de 80 países, inclusive o do Brasil.

Considerando que a resposta inflamatória é multimediada, é de se esperar que os fármacos anti-inflamatórios apresentem certo grau de inespecificidade, bloqueando mais de um receptor ou processo a fim de assegurarem sua ação anti-inflamatória. Assim, a interferência farmacológica em qualquer uma das etapas

constituintes do processo pode refletir-se sobre a sua expressão final, com redução das alterações morfofuncionais que caracterizam a reação inflamatória.

Estudos bioquímicos sobre os efeitos de fármacos anti-inflamatórios mostram que eles interferem com reações orgânicas de diversas maneiras, envolvendo principalmente sistemas enzimáticos, tais como proteases e hidrolases produzidas no foco inflamatório, reações oxidativas e outros processos metabólicos. Whitehouse (1968), examinando as propriedades bioquímicas dos fármacos anti-inflamatórios mais utilizados, verificou que a primeira dificuldade surgia da comparação entre anti-inflamatórios hormonais (hidrocortisona) e anti-inflamatórios derivados de ácidos aromáticos e bases heterocíclicas. Por exemplo, enquanto os anti-inflamatórios hormonais frequentemente estimulam sistemas enzimáticos, os anti-inflamatórios não esteroidais os inibem.

Como é de conhecimento, uma diversidade de AINEs foram desenvolvidas previamente aos inibidores seletivos de COX₂. Assim, alguns inibem ambas isoformas (COX₁ e COX₂), outros possuem pouca seletividade para COX₁ (ex.: diclofenaco, naproxeno e flurbiprofeno) ou mesmo a nimesulida, que apresenta baixa toxicidade gástrica.

Atividade anti-inflamatória. Com relação à atividade anti-inflamatória, sabe-se que alguns fármacos AINEs (aspirina, indometacina e outros) inibem a COX através de uma reação de acetilação. Qualquer hipótese que proponha explicar a ação de um fármaco em termos de inibição de uma enzima deve satisfazer pelo menos dois critérios básicos: 1) concentrações livres do fármaco alcançadas no plasma devem ser suficientes para inibir a enzima em questão; 2) deve haver uma correlação razoável entre a atividade anti-enzima e a potência terapêutica. Praticamente todos os AINEs inibem a biossíntese e a liberação de prostaglandinas. Além do que há boa correlação entre a atividade bloqueadora da COX e a atividade anti-inflamatória desses fármacos. Embora a inibição da biossíntese de prostaglandinas, pelo bloqueio da COX, constitua o mecanismo básico da ação dos AINEs, algumas observações permanecem, de certa forma, contraditórias: 1) o salicilato de sódio é consideravelmente menos potente que a aspirina como inibidor da ciclooxigenase, mas é equipotente como anti-inflamatório; 2) certos inibidores da ciclooxigenase, como o paracetamol, amidopirina e fenazona, são destituídos de atividade anti-inflamatória, embora tenham efeitos antitérmico e antiálgico; 3) AINEs como indometacina, ibuprofeno e piroxicam e prostaglandinas (PGE₁, PGE₂) exercem efeitos inibitórios idênticos sobre a ativação de neutrófilos (geração de superóxidos, agregação, desgranulação, mobilização de cálcio); 4) prostaglandinas da série E suprimem a liberação de mediadores inflamatórios de origem mastocitária em reações anafiláticas e inibem algumas funções linfocitárias (resposta a mitógenos, citotoxicidade do linfócito T, resposta imune humoral e produção e liberação de linfocinas por linfócitos T sensibilizados).

A capacidade que fármacos do tipo da aspirina têm de inibir algumas funções leucocitárias (produção de superóxidos por fagócitos, resposta de células linfóides a mitógenos *in vitro*, atividade pró-inflamatória de origem linfocitária em reações não imunes) sugere que mecanismos adicionais são necessários para explicar a atividade anti-inflamatória desses fármacos. Nesse sentido, alguns AINEs inibem a adesão leucocitária através de mecanismo que parece ser independente da inibição da biossíntese das prostaglandinas. Outro provável mecanismo é a interferência nas ações de citocinas, tais como IL-1 e TNF, embora essa ação seja exercida apenas pelos adrenocorticosteroides.

Atividade antiálgica. Com relação ao efeito antiálgico, os AINEs são geralmente classificados como analgésicos fracos, embora se saiba que em determinadas formas de dor, no pós-operatório, podem ser mais eficazes que os analgésicos opioides. Sua ação é principalmente periférica, prevenindo a biossíntese e liberação de prostaglandinas que estariam sensibilizando os receptores da dor ao estímulo mecânico ou a mediadores algogênicos como a bradicinina e citocinas (TNF α , IL-1) e quimiocinas (IL-8), que parecem ser importantes na eliminação da dor inflamatória. Entretanto, ações antinociceptivas diretas desses fármacos em neurônios, provavelmente na área hipotalâmica ou mesmo periférica, parecem contribuir para sua ação analgésica.

Atividade antipirética. A hipertermia (febre) é bloqueada por alguns AINEs. Há evidências de que a ação antifebril dos AINEs decorra de bloqueio da biossíntese de prostaglandinas no sistema nervoso central (ver febre).

Classificação dos AINES

- 1) Inibidores não seletivos da COX
- 2) Inibidores seletivos da COX₂
- 3) Anti-inflamatórios hormonais (esteroidais) essa classe é de grande importância terapêutica, mas o emprego requer cuidados especiais. São utilizados em casos de processos inflamatórios que respondem mal aos agentes do grupo anterior, ou em processos que podem levar a comprometimento sistêmico amplo (febre reumática). Os tratamentos prolongados com anti-inflamatórios esteroidais devem ser evitados.

- 4) Outros: anti-inflamatórios: constituem classe heterogênea de fármacos utilizados como terapêutica anti-inflamatória alternativa e classe específica de fármacos utilizados no tratamento da gota.

AINEs Não Seletivos da COX

Salicilatos

O acetilsalicílico liga-se covalentemente a COX₁ (acetilação na posição da serina 530) e COX₂

(acetilação na posição da serina 516), resultando na inibição irreversível da atividade de ambas isoformas. Assim, a aspirina (e alguns similares) inibe ambas as formas de COX. Esses efeitos da aspirina são relacionados à taxa de ciclooxigenase em diferentes tecidos alvos como, por exemplo, as plaquetas.

Na classe dos salicilatos, a aspirina® (ácido acetilsalicílico) e, em menor proporção, o salicilato de sódio, são os mais indicados nessa classe de AINEs. Novos salicilatos são disponíveis para uso sistêmico como salicilato de colina, salicilato de magnésio e o diflunisal, derivado difluorfenil do ácido salicílico. Apesar da molécula de aspirina ser ativa farmacologicamente, a maior atividade anti-inflamatória dessa substância é resultante da ação do seu produto de metabolização (ânion salicilato).

Ações farmacológicas. (analgesia). Os salicilatos são fármacos eficazes contra a dor surda, latejante da inflamação (cefaleia, mialgia, artralgia), mas são pobres no tratamento de dor profunda (neoplasias), intermitente de vísceras consequente à estimulação direta de nervos sensitivos. A inibição da produção de PGE₂ por essa classe e outros AINEs pode reduzir a sensibilidade das fibras sensoriais frente aos mediadores endógenos da inflamação (ex.: cininas e neuropeptídeos). Recentemente, a aspirina e outros AINEs vêm sendo utilizados em associações com analgésicos opioides para o alívio da dor profunda decorrente de neoplasias ou pós-operatório.

Os salicilatos não acetilados (ex. salicilato de sódio, salicilato de colina de magnésio) possuem atividade anti-inflamatória potente, porém menor atividade analgésica do que o ácido acetilsalicílico (aspirina).

Antipirese. A ação hipotermizante dessa classe, em doses moderadas, é rápida e eficaz, sendo mais eficiente em estados febris decorrentes de infecções por micro-organismos e outras causas. Tal efeito é decorrente, em parte, da supressão da síntese de PGE₂ na região hipotalâmica.

Anti-inflamatória. (Antiedematogênica). O bloqueio de ambas isoformas da ciclooxigenase (COX₁ e COX₂) culmina na inibição da síntese de PGE₂ e PGI₂, potentes agentes vasodilatadores responsáveis pelo aumento do fluxo sanguíneo no local (rubor, calor) e potencialização do aumento de permeabilidade vascular. A aspirina possui também ação direta sobre células inflamatórias, reduzindo assim a adesão e quimiotaxia dos leucócitos e macrófagos. Adicionalmente, a aspirina causa estabilização dos lisossomos e interfere na síntese de cininas. Em vista da sua ação irreversível sobre a COX, a aspirina também reduz a agregação plaquetária. Já os salicilatos são destituídos deste efeito, mas removem radicais de oxigênio.

Ação antiagregante plaquetário. As plaquetas são especialmente sensíveis ao efeito prolongado da aspirina sobre a inativação irreversível da COX, em razão de sua incapacidade de sintetizar proteínas e assim não pode regenerar a COX. Doses baixa e única de aspirina (< 100 mg ao dia) causam aumento discreto no tempo de sangramento, devido à inibição da agregação plaquetária, provavelmente decorrente da inibição irreversível da COX plaquetária. Tal efeito perdura por volta de uma semana ou 10 dias, tempo máximo de sobrevivência da plaqueta. Assim, a incidência de ataques isquêmicos transitórios, trombozes, angina e incidência de câncer de cólon é bastante reduzida.

Farmacocinética. Os salicilatos são bem absorvidos por via oral, em parte pelo estômago e, a maior parte, pela porção alta do intestino. O ácido salicílico é bastante irritante quando aplicado sobre pele e mucosas, destruindo as células epiteliais (ação queratolítica). Após absorvidos, os salicilatos distribuem-se pela maioria dos tecidos e líquidos orgânicos, principalmente por processos de difusão passiva. Sua biotransformação ocorre em muitos tecidos, principalmente nos microsossomos e mitocôndrias do fígado. Os principais metabólitos são os conjugados com ácido glicurônico e glicina. São excretados pelo rim, nas formas de ácido salicílico livre e demais metabólitos.

Efeitos Adversos e tóxicos. (Gastrintestinais). ♣ Os efeitos adversos mais comuns dos AINEs e, em particular, dos salicilatos compreendem os distúrbios gastrintestinais (pirose), embora outros efeitos adversos fosse também observados mesmo que em doses terapêuticas. ♣ A ingestão, mesmo de doses moderadas, de salicilatos pode produzir dor epigástrica, pirose, indigestão, náuseas e vômitos. Sintomas mais sérios incluem a ulceração gástrica, exacerbação de úlcera péptica e hemorragias gastrintestinais em indivíduos submetidos a altas doses do fármaco. Em tratamentos duradouros, existe a possibilidade de se instituir um quadro de gastrite erosiva e anemia pela diminuição das reservas orgânicas de ferro devido, provavelmente, a perda de sangue (hemorragia) deflagrada pelo aumento da secreção ácida no estômago. A PGE₂ e PGI₂, sintetizadas pela mucosa gástrica, inibem a secreção ácida no estômago e promovem a secreção de muco citoprotetor no intestino. Portanto, o estômago torna-se susceptível à lesão ácida.

Respiração e equilíbrio ácido-básico. Na presença de níveis tóxicos de salicilatos, podem ocorrer distúrbios no equilíbrio ácido-básico. Durante a fase inicial de intoxicação salicílica, a frequência respiratória pode duplicar e a PCO₂ plasmática e alveolar cai, ocorrendo alcalose respiratória. O aumento na excreção renal de bicarbonato, acompanhado de sódio e potássio, normaliza o pH sanguíneo (alcalose respiratória compensada). A severidade da alcalose respiratória é proporcional à dose de salicilato e à duração da medicação. Por outro lado, doses muito altas de salicilatos ou exposição prolongada a esses fármacos, produzem um efeito depressor central, resultando em paralisia respiratória central e colapso circulatório secundário à depressão vasomotora.

Respostas alérgicas. Os salicilatos podem causar reações de hipersensibilidade, de natureza alérgica, que se manifestam de formas variadas, desde simples urticárias até reações anafiláticas e mesmo choque anafilático. Erupção cutânea e crises asmáticas foram relatadas mediante uso de salicilatos e fármacos semelhantes.

Usos terapêuticos. Os salicilatos são largamente utilizados como antitérmicos e antiálgicos no alívio de certos tipos de dor como mialgia, cefalalgia e nevralgia. ♣ Embora esses fármacos possuam a capacidade de aliviar os sinais clínicos de vários processos inflamatórios, vale lembrar que eles não inibem a progressão de doença. ♣

♣ Os derivados de salicilatos podem ser também indicados como coadjuvantes no tratamento de

doenças mais graves (ex. hipertensão) ou distúrbios osteomusculares mais comuns como (ex.: tendinite, bursite e mialgia). ♣

Nas afecções da pele, podem ser utilizados externamente devido à sua ação queratolítica (ácido salicílico) e antiflogística (salicilato de metila).

Na quimioprevenção do câncer o uso frequentemente de ácido acetilsalicílico mostrou 50% na redução do risco de câncer de cólon.

Contraindicações. *Os salicilatos são contraindicados em indivíduos portadores de úlcera péptica, pela ação irritante sobre a mucosa gástrica; em pacientes com comprometimento hepático grave, hipoprotrombinemia, deficiência de vitamina K ou hemofilia, devendo-se suspender a medicação previamente a intervenções cirúrgicas, pela inibição que produz em sobre a agregação plaquetária, que resulta em hemorragia; e em casos de doença renal grave, por ser a excreção renal sua única via de eliminação.*

Derivados da pirazolona

Os pirazolônicos são fármacos antitérmicos, antiálgicos, anti-inflamatórios e uricosúricos. Da mesma maneira que os salicilatos, os derivados de pirazolona inibem a biossíntese de prostaglandinas via inibição não seletiva da COX. Também interferem com o metabolismo energético celular.

A antipirina foi a primeira representante deste grupo, mas depois vários outros compostos foram introduzidos como **dipirona**, aminopirina e fenibultazona. Apesar de potentes antitérmicos e antiálgicos, essa classe de AINEs é altamente tóxica e não devem ser empregados exclusivamente para a obtenção desses efeitos. ♣ Sua utilização como agente anti-inflamatório deve se restringir a algumas situações especiais, como doença de Hodgkin e outros casos de febre prolongada e de difícil tratamento com outros fármacos, e na crise aguda da gota em substituição à colchicina. ♣

Os derivados pirazolônicos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, transformados no fígado e lentamente excretados pelo rim, o que aumenta sua toxicidade.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso dessa classe de fármacos incluem náuseas, vômitos e ardor epigástrico. A fenilbutazona, em especial, pode determinar aparecimento de úlcera gastroduodenal, retenção de sódio, cloreto e água, promovendo o aparecimento de edema. ♣ Na vigência de discrasias sanguíneas (anemia aplásica, agranulocitose), o tratamento com esses fármacos deve ser imediatamente suspenso. ♣

Cuidados com o uso de qualquer fármaco desse grupo devem ser tomados em pacientes com úlcera péptica ou dispepsia crônica e, em virtude de sua retenção de sódio e água, em pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensos.

Derivados do ácido para-aminofenol

Os fármacos dessa classe exibem ações antitérmica e analgésicas, com baixa ou nenhuma ação anti-inflamatória e uricosúrica por ação inibitória não seletiva sobre COX.

Compõem esta classe de fármacos a acetanilida, acetofenetidina (fenacetina) e seu metabólito acetaminofeno (paracetamol).

♣ A escolha dessa classe reside, principalmente, no seu efeito analgésico contra dores de intensidade moderada, como dismenorreias, cefaleias e artralgias. Porém, seu efeito analgésico não sobrepuja os observados pelos salicilatos. ♣

Da mesma forma, o efeito antitérmico dessa classe assemelha-se ao dos salicilatos, porém com menor duração. São destituídos de qualquer efeito terapêutico em dores mais intensas ou oriundas de espasmos da musculatura lisa de vísceras ocas. Trata-se de um inibidor fraco da COX na presença de altas concentrações de peróxidos que são encontradas em áreas de lesões inflamatórias. ♣ Por conta disso, é destituído de qualquer ação anti-inflamatória. ♣ Adicionalmente, o paracetamol, ao contrário dos demais AINEs, não interfere na migração de neutrófilos.

Os fármacos são bem absorvidos pelo trato gastroduodenal e são metabolizados no fígado. A acetofenetidina é rapidamente convertida em acetaminofeno.

Esses agentes, em doses terapêuticas, não afetam o equilíbrio ácido-básico ou o tempo de coagulação, não produzem irritação ou erosão gástrica ou fenômenos hemorrágicos.

♣ Porém, a superdosagem causa hepatotoxicidade grave e a ingestão crônica aumenta o risco de lesão renal. ♣ A hepatotoxicidade deve-se à saturação de enzimas de conjugação normal, levando à conversão do fármaco por oxidação função mista em N-acetil-p-benzoquinona, que reage com macromoléculas celulares nucleofílicas levando à morte celular.

A indicação terapêutica desse grupo de fármacos reside nos efeitos antitérmicos e antiálgico contra dores de moderada intensidade, como cefalálgias, artralgias e na dismenorreia.

Derivados do ácido indolacético

Considerado um inibidor não seletivo da COX (inibição irreversível), a indometacina também

parece inibir as fosfolipases A e C, além de reduzir a proliferação de células imune (T e B) e a migração de células polimorfonucleares. Nos anos 49, a indometacina foi considerada o anti-inflamatório de nova geração, sendo o sucessor da fenilbutazona nos tratamentos de doenças articulares.

Produz efeitos anti-inflamatórios, antitérmico e analgésico potentes. Acredita-se que a ação antirreumática da indometacina é decorrente do bloqueio da produção de fatores reumatóides (IgM). Porém, assim como os salicilatos, não interfere com a progressão da doença reumatoide. Sua indicação terapêutica aplica-se aos casos de patologias reumáticas como a gota, espondilite anquilosante, artrite reumatoide. Ainda, o uso da indometacina tem sido sugerido em vários estudos clínicos para doenças como a pleurite, síndrome nefrótica, vasculite urticariforme, artroplastia, síndrome de Sweet e outras. Na odontologia, a administração de indometacina, na forma de colutório, tem trazido bons resultados na redução da inflamação gengival. Em associações (ou não) com antibiótico, a indometacina é também eficaz no tratamento de inflamações da conjuntiva ou dor por lesão na córnea.

A percentagem de pacientes tratados com indometacina que apresentam efeitos adversos sérios é alta, o que determina a suspensão do tratamento e uso restrito. Entre os vários efeitos tóxicos, destacam-se as complicações gastrintestinais, que incluem ulceração e hemorragia, neutropenia, trombocitopenia, raramente anemia aplásica e reações de hipersensibilidade. Recomenda-se restrição no uso da indometacina em pacientes com angiodema ou pólipos nasais, pois assim como outros AINEs, podem desencadear asma. Por outro lado, a indometacina possui menor risco de promover hemorragia do que a aspirina. Já no SNC, a incidência de efeitos adversos é maior do que dos demais AINEs.

Nessa classe, outros fármacos mais recentes como o sulindaco e etodolaco. O sulindaco é um pró-fármaco, liberando o metabólito ativo in vivo. Efeitos gastrintestinais, geralmente moderados, são registrados em 20% dos pacientes. Efeitos centrais, como sonolência, vertigem, cefaleia e irritabilidade são manifestados por 10% dos pacientes.

Diferente dos demais, o etodolaco apresenta seletividade maior para COX₂. Postula-se que esse possui propriedades anti-inflamatórias e a incidência de efeitos adversos gástricos menor do que com os inibidores não seletivos da COX. Entretanto, o uso prolongado com etodolaco produz efeitos centrais e urticária em 5% dos pacientes.

Derivados do ácido heteroarilacético

♣ O **diclofenaco** é o anti-inflamatório mais utilizado dessa classe. ♣ É considerado um inibidor não específico da ciclooxigenase, pois inibe indistintamente a COX₁ e a COX₂. Evidências mostram que sua potência é superior à da indometacina e naproxeno. Consequentemente é mais indicado para o tratamento sintomático prolongado da artrite reumatoide, espondilite anquilosante e osteoartrite como também para analgesia pós-cirúrgica e em dismenorrias. ♣ Não se sabe a causa, mas este fármaco não possui eficácia no tratamento da gota.

Assim como os demais fármacos, o diclofenaco é rapidamente absorvido após administração oral. Porém, cuidados são necessários com a presença de alimentos no estômago que podem retardar a absorção desse fármaco em torno de 1 a 10 h. ♣ Os efeitos adversos mais comuns incluem os distúrbios gastrintestinais e cefaleias. Outros efeitos adversos mais raros incluem a elevação de transaminases séricas, agranulocitose e aumento do tempo de agregação plaquetária. Recentes estudos, mostram risco de acidentes cardiovasculares associados ao uso de diclofenaco. ♣

*A **tolmetina** é outro representante dessa classe com ação anti-inflamatória semelhante a outros AINEs. Diferente da maioria possui um tempo de meia-vida muito curto. Os efeitos adversos são semelhantes aos demais AINEs, podendo apresentar reações graves como púrpura alérgica. A ação curta desse fármaco somada aos efeitos tóxicos restringiu bastante a sua indicação terapêutica.*

Derivados do ácido fenilantranílico

*O **ácido mefenâmico** é dotado, principalmente, de ações analgésicas (antiálgicas), embora apresente também propriedades anti-inflamatória e antitérmica. Já o **ácido flufenâmico** é, preferencialmente, anti-inflamatório.*

O efeito adverso mais comum envolve o sistema gastrointestinal, acometendo cerca de 25% dos pacientes. Particularmente a diarreia pode ser muito severa. Em razão de variados efeitos adversos e tóxicos, não devem ser utilizados por tempo prolongado.

Derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e outros).

O **ibuprofeno** foi o primeiro fármaco do grupo a ser utilizado, sendo cada vez maior a experiência clínica com esse agente. Apresentam efeitos anti-inflamatório, antitérmico e antiálgico. Apresentam efeitos adversos representados por irritação da mucosa do trato gastrointestinal e lesões pré-ulcerosas. Outros fármacos dessa classe são cetoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno e oxaprozina.

Derivados de ácidos enólicos (piroxicam, isoxicam, sudoxicam, meloxicam)

*Constituem um grupo de fármacos recentemente utilizados. Apresentam atividades anti-inflamatória, antitérmica e antiálgica. O **piroxicam** é o fármaco do grupo mais extensamente estudado e de maior potência anti-*

inflamatória. Sua principal vantagem é uma meia-vida longa, o que permite a administração de uma única dose diária do fármaco. Entre os efeitos adversos, citam-se distúrbios gastrintestinais e reações de hipersensibilidade cutânea.

O **meloxicam** é o mais recente fármaco dessa classe, sendo considerado um inibidor seletivo da COX₂ in vitro. Entretanto, quando testado in vivo, a sua seletividade para inibir a COX₂ comparada a COX₁ é de apenas 10 vezes. Além disso, a incidência de efeitos adversos gastrintestinais é similar à dos inibidores não seletivos. Esses fatos sugerem a necessidade de outros ensaios clínicos para melhor avaliar a sua eficácia clínica.

A **nabumetona** é a representante da classe das alcanonas, sendo introduzida no início da década de 90 nos Estados Unidos. Trata-se de um pró-fármaco que mediante metabolização hepática libera seu metabólito ativo ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA).

Inibidores seletivos da COX₂

A primeira geração de compostos seletivos da COX₂ disponibilizada no mercado farmacêutico nacional compreendeu os seguintes fármacos: *celecoxiba*, *rofecoxiba* e *nimesulida*. Posteriormente, foram introduzidos outros fármacos como *valdecoxiba*, *etoricoxiba* e *lumiracoxiba*.

♣ A principal característica dos inibidores seletivos da COX₂ é a redução da incidência de efeitos adversos gastrintestinais. Em função da baixa seletividade pela COX₁, acreditava-se que esses fármacos em doses terapêuticas adequadas não interfeririam nos processos fisiológicos normais de tecidos, como na integridade das mucosas do estômago e intestino e na agregação plaquetária. ♣ Em casos onde os AINEs (aspirina) são utilizados na profilaxia cardiovascular, os inibidores seletivos da COX₂ não são indicados como substitutos. ♣ Os inibidores seletivos da COX₂ são indicados para o tratamento de osteoartrite, alívio da dor aguda e dismenorreia.

♣ Atualmente, após vários anos da inclusão dessa nova classe de fármacos, a população e a classe médica assistiram desoladas, em meados de 2004, uma série de controvérsias relacionadas ao risco do aumento da incidência de ataques cardíacos em uma parcela significativa de pacientes usuários dos inibidores seletivos de COX₂. Isto resultou na retirada de alguns fármacos (ex. rofecoxiba). ♣

A partir dessas ocorrências, várias tentativas de remoção de outros fármacos estão em processo e outros, como o celecoxiba foram retirados, mas já retornaram ao mercado.

Ainda não estão claros, os efeitos pelo qual isto ocorre. Alguns achados recentes também mostram que o efeito inibitório desses fármacos sobre a COX₂, além de efetivo no tratamento da inflamação e dor causada pelas PGs, também atua sobre os mecanismos responsáveis pelo controle e manutenção da coagulação sanguínea.

Celecoxiba. É um fármaco disponível da classe dos diaril-pirazol (Furanonas). Outros mais recentes já foram introduzidos, como a *etoricoxiba*, *lumiracoxiba*, *parecoxiba* e *valdecoxiba*.

A *celecoxiba* é moderadamente absorvida pelo trato gastrintestinal, com pico de concentração variando entre 2 e 4 horas. O fármaco apresenta alta afinidade pelas proteínas plasmáticas.

A biotransformação ocorre no fígado e a menor parte do fármaco na forma inalterada é excretada na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação é cerca de 11 horas.

A *celecoxiba* é um potente anti-inflamatório e antirreumático, mas também é utilizado em analgesia pós-cirúrgica em ortopedia e cirurgia oral menor.

Nimesulida. A *nimesulida* é uma sulfonalilida que tem atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica. Além da inibição seletiva da COX₂, a *nimesulida* inibe a ativação de neutrófilos e exibe propriedades antioxidantes. Apresentam baixa incidência de efeitos adversos, especialmente efeitos gastrintestinais.

Ademais, vários estudos clínicos em crianças fazem com que a *nimesulida* seja indicada em Pediatria.

Outros anti-inflamatórios. A *Cordia verbenacea* DC é fitoterápico de uso tópico, desenvolvido a partir de estudo clínicos de Sertié et al (2005) com indicações em tendinites e mialgias.

Vale lembrar os sais de ouro, *penicilamina* e *cloroquina* de uso restrito em afecções reumáticas.

ANTI-INFLAMATÓRIOS HORMONAIS (CORTICOSTEROIDES)

A importância da glândula pituitária (hipófise) sobre a função da glândula córtico suprarrenal (adrenal) e conseqüente mente na produção de vários hormônios foi descrita em modelos animal há mais de oitenta anos (Paul Smith, 1926).

Os corticosteroides pertencem a uma família de hormônios esteroides liberados pelo córtex adrenal, os quais podem ser divididos em três grupos: glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides sexuais (ver capítulo 62).

AGENTES UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

Colchicina. Sua utilização está restrita aos casos de gota; não tem ação antiálgica e anti-inflamatória em outras condições e não é propriamente antitérmica.

A *gota* é resultado da reação inflamatória a cristais de urato que se depositam nas articulações. O urato de

sódio é o produto final do metabolismo das purinas. Por sua habilidade de se ligar à proteína miofibrilar, a colchicina causa despolimerização e desaparecimento de microtúbulos fibrilares dos granulócitos, inibindo dessa maneira a migração dessas células para a área inflamada. Por outro lado, observações recentes parecem indicar que a colchicina não previne a fagocitose de cristais de urato pelos neutrófilos, mas impediria a produção ou liberação de uma glicoproteína por essas células. Essa substância seria o agente causador da artrite gotosa aguda. A colchicina é fármaco indicado para o tratamento da crise aguda da gota e na prevenção da gota recorrente. Distúrbios gastrintestinais aparecem com frequência.

Alopurinol. ♣ É agente utilizado na profilaxia da gota. Bloqueia a síntese de ácido úrico.

Na instituição do tratamento com alopurinol, podem ocorrer crises agudas de gota. Nesses casos é conveniente sua associação com a colchicina ou outro anti-inflamatório não hormonal. Têm sido relatadas reações de hipersensibilidade. ♣

Sulfimpirazona. ♣ Seu efeito resulta de reabsorção tubular de ácido úrico. A sulfimpirazona é desprovida de ações anti-inflamatória e analgésica de seu congênera, a fenilbutazona. ♣ Contudo, não causa perigos de graves discrasias sanguíneas e retenção de água da terapia com fenilbutazona.

Rasburicase. ♣ Uma nova geração de agente urolítico desenvolvido por tecnologia recombinante e obtido em cepa de *Saccharomyces cerevisiae*. É um urato oxidase recombinante que catalisa a oxidação do ácido úrico em alantoína, metabólito mais solúvel e inativo. A rasburicase reduz a hiperuricemia aguda mais eficazmente que o alupironol em pacientes pediátricos com neoplasia hematológica (leucemia) e na quimioterapia inicial de redução tumoral com risco de lise. ♣

Outros agentes uricosúricos. A **probenicida** aumenta exclusivamente a excreção do ácido úrico. Esse efeito resulta da inibição da reabsorção tubular do ácido úrico. O mais recente agente uricosúrico é a **benzbromorona**, que reduz a concentração plasmática de ácido úrico. Este efeito é resultado da inibição da troca do ânion urato no túbulo proximal. A **azapona** é um AINE de uso restrito que apresenta potente ação uricosúrica no tratamento da gota.

RESUMO

■ Os analgésicos-antipiréticos e os anti-inflamatórios é uma classe numerosa de fármacos com estruturas químicas diversas que compartilham certos efeitos farmacológicos e usos terapêuticos.

■ Para o melhor entendimento dos efeitos de fármacos, as repostas inflamatórias são comentadas em sua importância clínica, mecanismos relacionados aos sinais cardinais e os mediadores químicos celulares e solúveis envolvidos.

■ Segundo o mecanismo de ação, os fármacos são agrupados em AINEs não seletivos e seletivos que são apresentados as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, usos terapêuticos e efeitos adversos e tóxicos.

■ Os diversos agentes utilizados no tratamento da gota são abordados em seus efeitos uricosúricos e os mecanismos de ação.

BIBLIOGRAFIA

AMAN, R.; PESKAR, B.A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 447, p.1-9, 2002.

BRUNE, K.; HINZ, B. Selective cyclooxygenase-2-inhibitors: similarities and differences. **Scand. J. Rheumatol.**, v.33, p.1-6, 2004.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw Hill, 2011.

COSTA, S.K.; YSHII, L.M.; POSTON, R.N.; MUSCARA, M.N.; BRAIN, S.D. Pivotal role of endogenous tachykinins and the NK1 receptor in mediating leukocyte accumulation, in the absence of oedema formation, in response to TNF α in the cutaneous microvasculature. **J. Neuroimmunol.**, v.171, p.99-109, 2006.

CUZICK, J.; OTTO, F.; BARON, J.A.; BROWN, P.H.; BURN, J.; GREENWALD, P.; JANKOWSKI, J.; LA VECCHIA, C.; MEYSKENS, F.; SENN, H.J.; THUN, M. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. **Lancet Oncol.**, v.10, p.501-507, 2009.

GARCIA LEME, J. (Eds). **Hormones and Inflammation**. Boca Raton: USA, CRC Press, 1988.

GLYNN, L.E.; HOUCK, J.C.; WEISSMANN, G. (Eds). **Handbook of Inflammation**. 5 vols, Amsterdam: Elsevier, 1980/1985.

HINZ, B.; BRUNE, K. Cyclooxygenases-2-10 years later. **J. Pharmacol. Ther.**, v. 300, p.367-375, 2002.

MOVAT, H.Z. **The Inflammatory reaction**. Amsterdam: Elsevier, 1985.

SAMPAIO, S.C.; HYSLOP, S.; FONTES, M.R.; PRADO-FRANCESCHI, J.; ZAMBELLI, V.O.; MAGRO, A.J.; BRIGATTE, P.; GUTIERREZ V.P.; CURY Y. Crotoxin: novel activities for a classic beta-neurotoxin. **Toxicol.**, v.55, p.1045-1049, 2010.

SAPER, C.B.; BREDER, C.D. The neurologic basis of fever. **N. Engl. J. Med.**, v.330, p.1880-1886, 1994.

Capítulo 39

Medicamentos Usados para o Tratamento da Asma e Doenças Obstrutivas

Antitussígenos

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A asma é a mais comum das doenças pulmonares obstrutivas, considerando que 10 % da população têm asma no Brasil. No ano de 2000, a mortalidade pela asma foi de cerca de 4.000 óbitos, sendo maior que na Austrália, Escócia, Estados Unidos, Inglaterra e Suécia.

Os medicamentos antiasmáticos pertencem a duas classes – os *broncodilatadores* e os *anti-inflamatórios*. Os broncodilatadores são indicados no alívio da broncoconstrição na fase aguda da asma, enquanto que os anti-inflamatórios são usados na prevenção da inflamação de ambas as fases da doença. Atualmente, existe consenso de que o tratamento com anti-inflamatórios deve ser precocemente implementado, em vez de apenas usar broncodilatadores no alívio da broncoconstrição.

Asma como doença obstrutiva inflamatória. *As doenças respiratórias são ditas obstrutivas, porque interferem com a resistência à passagem do ar pelas vias aéreas. Incluem a asma, a bronquite crônica, o enfisema e as bronquiectasias; as três últimas são frequentemente englobadas no termo genérico de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC). Estas, juntamente com a asma, constituem formidável problema de saúde pública, pela sua prevalência e pela incapacidade que provocam.*

Na asma, a obstrução das vias aéreas é devida à inflamação que envolve o aumento de numerosas células inflamatórias tais como eosinófilos, basófilos, macrófagos e linfócitos, que podem ser encontradas em biopsia de pacientes asmáticos ou lavado broncoalveolar.

Estudos epidemiológicos mostraram uma correlação entre a prevalência de asma e o aumento de imunoglobulinas do grupo E (IgE). Entretanto, nem todos os casos de asma são devidos à alergia. Os indivíduos não alérgicos frequentemente manifestam a asma em fase tardia da vida.

Assim, quando o alérgeno específico interage com anticorpos IgE, basófilos e mastócitos são ativados e liberam numerosos mediadores inflamatórios. As citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas (IL-4 e IL-13), são sintetizadas por estimulação imunológica de linfócitos T_{H2} tipo auxiliar) e basófilos. Nos mastócitos são liberados a histamina e outros mediadores inflamatórios, como os leucotrienos (LTC₄ e LTB₄), prostaglandina (PGD₂) e PAF (fator ativador plaquetário). Cada mediador liberado causa potente efeito sobre a inflamação das vias aéreas, tais como broncoconstrição, vasodilatação, secreção de muco, tosse, sibilos etc. O resultado da vasodilatação e do aumento da permeabilidade vascular é o influxo de células inflamatórias do sangue para os tecidos, predominando linfócitos, eosinófilos e basófilos. Quando essas células inflamatórias atingem os pulmões, elas liberam seus próprios mediadores, que têm efeitos inflamatórios.

♣ *Na fase aguda ou imediata da asma, a histamina e os leucotrienos dos mastócitos estão envolvidos no desencadeamento dessa fase. Já na fase tardia, esses mediadores juntamente com as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 dos basófilos parecem estar envolvidos na asma crônica, que se manifesta por dispnéia, edema das vias aéreas, hipertrofia da musculatura lisa, hiper-reatividade brônquica a estímulos, tais como poluentes, inalação de ar frio, odores fortes, histamina, os quais, por sua vez, podem provocar broncoconstrição.* ♣

Em resumo, a asma é doença associada à inflamação e hiper-reatividade nas vias aéreas e broncoconstrição aguda.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os mediadores inflamatórios envolvidos na fase aguda e tardia da asma.
2. Como se explica o mecanismo de ação de glicocorticoides? E quais são as indicações terapêuticas e a prevenção na asma crônica ?
3. Qual é o mecanismo de ação de antagonistas de receptor de leucotrieno e suas indicações terapêuticas. Dê um exemplo de inibidor de síntese de leucotrieno ?
4. Qual é o mecanismo de ação de omalizumabe e as indicações terapêuticas?
5. Em que indicações terapêuticas o cromoglicato de sódio e o cetotifeno se mostram mais eficazes?
6. Justifica-se, associação antitussígeno + expectorante para o tratamento da tosse?

AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Glicocorticoides

Há muito se sabe que os glicocorticoides raramente deixam de aliviar os sintomas da asma, mesmo quando outras medidas não estão sendo eficazes. No entanto, dos fármacos antiasmáticos, somente os corticosteroides sistêmicos podem provocar efeitos adversos sérios em doses terapêuticas, isso não representa uma contraindicação a seu uso, apenas enfatiza a necessidade de uma prescrição criteriosa desses fármacos (ver Capítulo 62). Ademais, as formulações de aerossóis melhoram a segurança do tratamento com os glicocorticoides inalados, permitindo o uso na asma moderada.

Propriedades farmacológicas. Os glicocorticoides mais usados na asma são a hidrocortisona, a prednisona (que se converte em prednisolona antes de se tornar ativa), a metilprednisolona, a dexametasona e o dipropionato de beclometasona (DPB).

Os glicocorticoides diferem na sua potência e na duração de seus efeitos (Quadro 39-1). O conhecimento desses dados é fundamental para a correta manipulação dos produtos, visando ao máximo de resposta com o mínimo de efeitos adversos.

Mecanismo de ação. ♣ Acredita-se que os glicocorticoides agem estimulando RNA mensageiro, que por sua vez permite a síntese de proteínas que medeiam às ações hormonais. Esta via indireta provavelmente explica o período de latência que se observa entre a administração e o início dos efeitos terapêuticos. Esses efeitos incluem: a) ação anti-inflamatória, conseguida pela redução da permeabilidade capilar; b) diminuição do acúmulo de basófilos, eosinófilos e leucócitos nos tecidos pulmonares; c) modulação da produção de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas); d) inibição da síntese de eicosanoides (prostaglandinas). ♣

Farmacocinética. A prednisona é rapidamente absorvida por via oral; a metilprednisolona e a dexametasona podem ser administradas por via intravenosa. Os sais na forma de acetato são absorvidos lentamente e são empregados nos preparados de depósito; tais produtos, no entanto, são pouco indicados na asma, pois demoram a começar a agir, mas sua ação pode durar além do necessário.

O DPB é um corticosteroide único, no sentido de que é rapidamente inativado na superfície mucosa (sua meia-vida aí é de 30 minutos), e os metabólitos que atingem a circulação (monopropionato e a forma alcoólica) são quase desprovidos de atividade. A dexametasona e a betametasona, também empregadas ocasionalmente por inalação, não possuem tais propriedades e seu efeito sistêmico é significativo. Outros exemplos de glicocorticoides inalados são acetato da triancinolona, flunisolida, budesonida e propionato de fluticasona.

O principal modo de eliminação dos glicocorticoides é através da conjugação hepática; a porcentagem de fármaco eliminada sem alterações pela urina varia conforme o composto (chega a 20-40% para a prednisolona).

Quadro 39-1. Estudo comparativo da potência e duração de ação dos principais glicocorticoides sistêmicos usados no tratamento da asma			
Fármaco	Dosagem equivalente (mg)	Meia-vida plasmática (min)	Meia-vida* biológica (horas)
Hidrocortisona	20	90	8-12
Prednisona	5	49	12-36
Prednisolona	5	200	12-36
Metil-prednisolona	4	200	12-36
Dexametasona	0,75	300	36-54

*Tempo de supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos dos glicocorticoides são bem conhecidos (ver Capítulo 62). Nas

indicações dos glicocorticoides inalados e sistêmicos, são comentados os efeitos adversos mais comuns.

Indicações terapêuticas. Tratamento da asma aguda. ♣ Os glicocorticoides reativam a sensibilidade das vias aéreas frente aos agonistas β -adrenérgicos, melhoram a PO_2 em pacientes hipóxicos, diminuem a produção de escarro e diminuem o edema de mucosas. ♣ Como o aparecimento de efeitos adversos dos glicocorticoides depende do tempo em que estes são usados, e não da dose total administrada, não há motivo algum para deixar de usá-los ou usá-los em doses insuficientes nas crises de asma. Além disso, assim como não se deve retardar a introdução de corticoides na terapêutica do paciente em estado de mal asmático, eles nunca devem ser empregados como único fármaco nessas situações.

A dose ideal ainda não está definida. Preconiza-se 50 a 250 mg de metilprednisolona, cada 6 horas, até se obter uma broncodilatação significativa, evidenciada pela melhora subjetiva e pela regressão clínica e laboratorial do quadro asmático. Ocorrendo a estabilização, iniciar prednisona via oral, 40 a 49 mg/dia. Para o paciente que sai da crise e não necessita de corticoides a longo prazo, não faz sentido reduzir gradualmente as doses; essa prática somente prolonga o tempo de exposição ao glicocorticoide.

Prevenção da asma crônica. ♣ Alguns pacientes sofrem recidivas dos sintomas sempre que os corticosteroides são suprimidos. Para esses pacientes, a fim de evitar efeitos adversos comuns ao uso prolongado desses fármacos (osteoporose, diabetes, cataratas, fácies cushingoide etc), há duas alternativas: o emprego de DPB ou a administração de prednisona (a dexametasona não se presta a essa finalidade) em dias alternados. Iniciar com 300 a 800 mg diários de DPB em 2 a 4 tomadas (2 a 4 inalações de cada vez) ou prednisona 40 mg pela manhã cada dois dias. Com qualquer dos esquemas, deve-se tentar encontrar a menor quantidade eficaz do fármaco, reduzindo gradualmente a dose diária: 5 a 10 mg no caso da prednisona e 50 a 100 μ g por aplicação de beclometasona; manter cada nova dosagem pelo menos por duas semanas, antes de efetuar nova redução. ♣ Nada impede que, por mais bem controlado que esteja, o paciente sofra exacerbações periódicas; essas deverão ser tratadas como uma nova crise de asma, e os corticosteroides empregados em doses suficientes.

Antagonistas de receptor de leucotrieno e inibidores da síntese de leucotrieno

Montelucaste e Zafirlucaste. Os principais antagonistas de receptor de leucotrieno são o montelucaste e o zafirlucaste.

♣ Como já visto anteriormente, os cisteinil-leucotrienos (cis-LTs) são potentes constritores da musculatura lisa brônquica por ação em receptor LT_1 (ver Capítulo 37). ♣

Os dois antagonistas são seletivos e apresentam elevada afinidade pelo receptor LT_1 . São rapidamente absorvidos por via oral e ligam-se altamente em proteínas plasmáticas (99%).

Os compostos são metabolizados por isoenzimas do sistema P450, sendo o montelucaste pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2C9 e o zafirlucaste pela CYP2C9. As meia-vidas do zafirlucaste e montelucaste são, respectivamente, 10 horas e entre 3 e 6 horas. Os efeitos adversos são raros, podendo ocorrer eosinofilia sistêmica e vasculite.

O **pranlucate** é outro antagonista de receptor de leucotrieno usado clinicamente no alívio dos sintomas da asma.

Zileutona. ♣ A zileutona é um inibidor seletivo da enzima 5-lipoxigenase, que é responsável pela formação dos cis-leucotrienos a partir da lipoxigenação do ácido araquidônico (ver Capítulo 37). ♣

Assim, a zileutona inibe a formação do leucotrieno B_4 (LTB_4) e de outros eicosanóides que dependem da síntese de LTA_4 .

Os efeitos adversos do zileutona são similares aos do placebo, sendo que 5% dos pacientes apresentam elevação de enzimas hepáticas.

Indicações terapêuticas. ♣ O montelucaste e o zafirlucaste são os fármacos antileucotrienos mais prescritos no tratamento profilático da asma moderada, embora sua posição na terapia da asma não esteja ainda bem estabelecida. De modo geral, apresentam modestos efeitos na melhora das funções pulmonares e na diminuição de sintomas na asma exacerbada. ♣

Estudos clínicos têm revelado que os pacientes podem ser “responsivos ou não responsivos” à terapia antileucotrieno em baixa dose, mesmo assim são indicados como medicamentos alternativos dos glicocorticoides inalados no controle da asma moderada. O montelucaste e o zafirlucaste são eficazes com uma ou duas administrações diárias, enquanto para a zileutona são necessárias quatro tomadas diárias e avaliação do potencial hepatotóxico.

Agentes Anti-IgE

Omalizumbe. O omalizumbe é o primeiro agente anti-Ig E aprovado para o tratamento da asma. O fármaco é um DNA-anticorpo monoclonal humanizado da subclasse IgE 1k direcionado contra IgE. O mecanismo de ação é resultante da formação do complexo IgE ligado com omalizumbe que impede a interação nos receptores Ig E ($Fc \epsilon RI$) expressos em mastócitos e basófilos. Consequentemente, são prevenidas as reações alérgicas iniciais devido à inibição da liberação de histamina e a produção de leucotrienos (LT_4) e prostaglandinas provenientes de mastócitos e basófilos.

O fármaco é administrado por via subcutânea durante 2 a 4 semanas. A biodisponibilidade é de 49% e o pico da concentração máxima sérica é atingido após 7 dias. A eliminação do omalizumbe ocorre no sistema reticuloendotelial hepático e, em parte na bile in natura. A meia-vida de eliminação é de 26 dias e com taxa de depuração de 2,5 mL/kg/dia. Os ensaios clínicos multicêntricos e controlados mostram que o omalizumbe é geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos consistem de reações nos locais de injeção e anafiláticas em 0,1 % dos pacientes tratados.

O omalizumbe é indicado para adultos e adolescentes (idade superior a 12 anos) para o tratamento da asma moderada para grave persistente e nas alergias nasais e alimentares.

Cromoglicato de sódio

O cromoglicato de sódio (CS) e o análogo nedocromilato de sódio são fármacos desprovidos de ação broncodilatadora, indicados na prescrição de crises em pacientes portadores de asma leve ou moderada.

Acredita-se que o CS tenha ação estabilizadora sobre a membrana do mastócito, impedindo a liberação de mediadores, e capacidade de reverter aumento da ativação funcional em leucócitos. Além disso, CS exerce inibição parassimpática e dos reflexos da tosse.

O CS quase não é absorvido por via oral. Inalado, 10% da dose atinge as vias aéreas periféricas, de onde é absorvido e, em seguida, eliminado intacto pela bile e urina; sua meia-vida é de 45 a 100 minutos.

O CS praticamente não apresenta efeitos adversos; ocasionalmente o paciente pode referir tosse, broncoespasmo leve ou garganta seca.

♣ Seu papel no tratamento da asma brônquica leve a moderada é na prevenção do controle das crises asmáticas. ♣ Os glicocorticoides inalados são mais potentes que o CS no controle da asma. O nedocromil é mais eficaz que o CS, entretanto o seu uso foi aprovado para pacientes de 12 anos ou mais; CS foi aprovado para todas as idades.

Cetotifeno

O cetotifeno (benzociclo-heptatofeno) é um fármaco com indicações semelhantes às do cromoglicato de sódio, isto é, exclusivamente na prevenção de crises asmáticas em pacientes leve ou moderadamente afetados.

O cetotifeno é um antagonista da 5-hidroxitriptamina, que possui ação anti-histamínica H₁. Em estudos clínicos, constatou-se que o cetotifeno diminuiu o número e a intensidade de crises de asma em até 70% dos pacientes tratados. Além da melhora clínica, observou-se também melhora dos valores espirométricos em muitos desses pacientes. No entanto, a ação protetora pode levar até 12 semanas para se fazer sentir, ao contrário do cromoglicato de sódio, cujo efeito máximo pode ser observado em duas a quatro semanas.

Os efeitos adversos são escassos e praticamente se limitam a uma leve sonolência em cerca de 20% dos pacientes, a qual rapidamente desaparece com o uso continuado do fármaco.

♣ O cetotifeno encontra sua maior indicação na profilaxia das crises asmáticas, possibilitando muitas vezes a redução de outros fármacos antiasmáticos, particularmente os corticoides ♣

BRONCODILADORES

Os broncodilatadores constituem uma classe de fármacos já estudados anteriormente na Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo (Capítulos 16- 19).

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação de agonistas β -adrenérgicos ?
2. Quais são as características farmacocinéticas de agonistas β -adrenérgicos de ação curta e prolongada e suas indicações terapêuticas ?
3. Quais são os mecanismos de ação da teofilina ? Porque se exige monitoramento no uso terapêutico da teofilina?
4. Qual é o mecanismo de ação do ipratrópio ? Quais são as indicações terapêuticas do ipratrópio e tiotrópio ?
5. Mencione os fármacos usados para tratamento de enfisema ? Qual é o mecanismo de fármacos usados como descongestionantes nasais ?

Agonistas β -adrenérgicos. Os agonistas β -adrenérgicos representam um grupo completo de fármacos, extensivamente estudado, possuindo propriedades que afetam direta ou indiretamente todos os órgãos e sistemas (ver Capítulo 17). Neste capítulo, discutiremos apenas suas ações antiasmáticas.

Mecanismo de ação. ♣ A estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos pelos respectivos agonistas

resulta em ativação do complexo adenilil ciclase-Gs, que por sua vez aumenta a produção de AMPc. Este reduz os níveis de cálcio no citoplasma, o que baixa a atividade da miosinoquinase; em consequência, os complexos actina-miosina se desfazem, e o músculo relaxa. Ademais, os agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos também aumentam a condutância dos canais de potássio em células musculares das vias aéreas, acarretando hiperpolarização e relaxamento.

Além disso, os receptores β_2 -adrenérgicos são também encontrados em numerosas células inflamatórias das vias aéreas, incluindo os mastócitos, basófilos, linfócitos, eosinófilos e neutrófilos. Geralmente, a estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos destas células inibem a liberação de mediadores inflamatórios e citocinas. ❀

Vale notar que a exposição prolongada por agonistas β_2 -adrenérgicos pode ocasionar dessensibilização de alguns desses receptores, resultando na redução da efetividade do uso crônico desses fármacos.

Agonistas β -adrenérgicos de ação curta. ❀ O metaproterenol foi um dos primeiros agonistas β_2 -adrenérgicos desenvolvidos para uso oral com ação rápida (4 a 6 horas). A *terbutalina*, o *salbutamol* e o *fenoterol* são agonistas seletivos dos receptores β_2 -adrenérgicos. São bem absorvidos tanto por via oral como por inalação e possuem uma duração de ação suficiente para o alívio rápido da dispneia associada à broncoconstrição asmática. A terbutalina por via oral começa a agir dentro de uma hora e seus efeitos duram até 7 horas (parece ser, dos três, o fármaco cuja ação dura mais tempo). Por via subcutânea, a broncodilatação é perceptível em 5 minutos e dura até 4 horas. Quando inalada, a terbutalina também começa a agir imediatamente, e, em algumas circunstâncias, o efeito broncodilatador é maior por essa via do que por via oral ou subcutânea ❀.

As propriedades farmacológicas do salbutamol e fenoterol se assemelham às da terbutalina. Nenhum desses fármacos age de forma significativa sobre o músculo cardíaco, nas doses habituais. No entanto, sua ação β_2 sobre a parede dos vasos sanguíneos reduz a resistência periférica, o que tende a aumentar reflexamente a frequência e o débito cardíaco. A presença da hipoxia potencializa o risco de complicações cardiovasculares. O efeito adverso mais comum observado com esses fármacos é o aparecimento de tremores, às vezes bastante incômodos; esses tremores são mediados pelos receptores β_2 -adrenérgicos presentes na musculatura esquelética; há, no entanto, uma rápida adaptação desses receptores, e o efeito muscular tende a desaparecer após algumas administrações do medicamento. Neste grupo de fármacos podem ser incluídos isoproterenol, albuterol, levalbuterol e pirbuterol.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de ação prolongada. ❀ O salmeterol e o formoterol são agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos de ação prolongada. O salmeterol, quando administrado por inalação, produz uma persistente broncodilatação de mais 12 horas. Em razão disso, o medicamento foi aprovado na profilaxia do broncoespasmo. O mecanismo do efeito terapêutico do salmeterol não está suficientemente esclarecido. Admite-se que suas propriedades lipofílicas, resultantes da extensa cadeia lateral, conferem ao fármaco maior difusibilidade através dos componentes lipídicos da membrana celular e dissociação lenta dos receptores β_2 . ❀ Outro aspecto importante do efeito terapêutico é a estimulação dos receptores β_2 de células inflamatórias, tais como mastócitos, basófilos e linfócitos, que acarreta a inibição de mediador anti-inflamatório e liberação de citocinas.

Os efeitos adversos são relativamente de baixa incidência quando salmeterol é administrado em doses recomendadas por inalação. Doses altas podem causar aumento da frequência cardíaca, arritmias cardíacas e efeitos centrais.

O tratamento crônico com salmeterol tem melhorado as funções pulmonares, diminuindo os sintomas da asma, especialmente na asma noturna. O uso de agonistas- β_2 deve ser acompanhado com medicação anti-inflamatória (glicorticoides). Não é recomendado o uso de salmeterol no alívio de sintomas agudos da asma.

Considerações sobre o uso de aerossóis. *Os fatores que condicionam o sítio de deposição dessas partículas são, em ordem decrescente de importância: 1) velocidade de inspiração; 2) frequência respiratória e tempo de apneia no final da inspiração; e 3) volume corrente. A fim de atingir diversos pontos na árvore traqueobrônquica, o aerossol deve conter partículas de diversos diâmetros (heterodispersão).*

Quando os agonistas β -adrenérgicos são administrados por inalação, seus efeitos se fazem sentir quase imediatamente, porque eles atingem altas concentrações junto aos receptores específicos localizados na mucosa respiratória. Dessa forma, é possível obter um grau de broncodilatação às vezes impossível por outras vias.

O aerossol pode ser administrado através de atomizadores que liberam doses fixas do fármaco, nebulizadores a gás comprimido, nebulizadores ultrassônicos e aparelhos a pressão positiva intermitente. Os atomizadores constituem provavelmente a forma mais prática e econômica de administrar um agonista β_2 -adrenérgico, mas a maioria dos pacientes e muitos médicos e farmacêuticos desconhecem todos os detalhes que são importantes no uso correto do nebulizador.

Uma recente alternativa no sistema de liberação de aerossóis é o uso de pó seco (lactose ou glicose) para transportar os fármacos. Uma desvantagem é a dificuldade de paciente pediátrico e /ou geriátrico em produzir alto fluxo de ar na inalação do pó seco. O pó seco pode ser irritante quando inalado causando exacerbação da asma.

TEOFILINA. A teofilina ou 1,3-dimetilxantina é um alcaloide natural com ação estimulante sobre a respiração, o coração e o SNC, além de possuir efeito dilatador sobre a musculatura lisa dos brônquios e dos vasos (exceto vasos cerebrais).

Propriedades farmacológicas. A teofilina afeta praticamente todos os órgãos e sistemas.

Mecanismos de ação. ♣ Os principais mecanismos propostos são cinco, mas nenhum explica todas as propriedades farmacológicas da teofilina: 1) inibição da fosfodiesterase e acúmulo de AMPc – de fato, esta inibição foi demonstrada in vitro, mas em concentrações improváveis de serem atingidas in vivo. Além disso, outros inibidores da fosfodiesterase não são broncodilatadores; 2) antagonista competitivo da adenosina – tem-se demonstrado que adenosina causa broncoconstrição em pacientes asmáticos; 3) estimulação de inibidores da síntese de prostaglandinas e 4) ativação de histona-desacetilases nucleares, pode teoricamente reduzir a transcrição de genes pró-inflamatórios. ♣

Propriedades antiasmáticas. Com níveis séricos entre 5 e 20 µg/mL, o efeito broncodilatador é aproximadamente proporcional ao logaritmo da concentração de teofilina, sendo o relaxamento mais evidente quando o músculo se encontra contraído por crise de asma ou pela ação de colinérgicos. Em combinação com agonistas β-adrenérgicos, o efeito dos dois fármacos sobre a musculatura lisa é aditivo. A teofilina é capaz de melhorar a contratilidade do diafragma e retardar o aparecimento de fadiga muscular respiratória. Em pacientes portadores de bronquite, a administração contínua de teofilina resultou em significativo aumento da força contrátil e da resistência do diafragma, a despeito de poucas alterações nos índices espirométricos.

Farmacocinética. *A teofilina é absorvida por todas as vias (oral, retal e parenteral), a despeito de sua pequena solubilidade em água. Entretanto, usar outras vias que não a oral, para minimizar os efeitos gastrintestinais, não é racional, uma vez que esses efeitos são mediados pelo SNC. O uso de supositório e da via intramuscular deve ser evitado; o primeiro, por sua absorção irregular e incompleta; e a segunda, pelo desconforto que causa. Pela via retal, somente devem ser empregados enemas de retenção.*

O fármaco se distribui rapidamente pela água extracelular, num volume que corresponde a 0,3 a 0,7 L/kg. Cerca de 49% da teofilina se liga a proteínas, exceto em recém-nascidos, nos quais essa proporção cai para 40%. Cerca de 10% do fármaco é eliminado pelo rim, o restante sendo desmetilado e oxidado no fígado, de onde emergem três metabólitos principais: ácido 1,3-dimetilúrico, ácido 1,3-metilúrico e 3-metilxantina. A meia-vida da teofilina é diretamente proporcional ao seu volume de distribuição e inversamente proporcional à sua taxa de depuração.

O conhecimento cronofarmacocinético do nível sérico de teofilina num paciente é importante para uma cronoterapêutica segura, principalmente quando se contempla o uso de doses altas por tempo prolongado (ver Capítulo 13).

Efeitos adversos e tóxicos. *A margem de segurança terapêutica da teofilina é relativamente pequena. A sua administração intravenosa rápida, p. ex., pode provocar a elevação súbita, embora transitória, dos níveis séricos e causar a morte por distúrbios cardíacos. Bem mais comum é a intoxicação durante a administração repetida do fármaco. Acima de 20 µg/mL, eles se tornam intensos e persistentes, como náuseas, vômitos, cefaleia, diarreia, irritabilidade e insônia. Os sintomas gastrintestinais podem ocorrer mesmo quando a administração é feita por via parenteral ou retal. Com níveis séricos acima de 35 µg/mL, o paciente corre risco de sofrer arritmias sérias, convulsões e mesmo óbito. O tratamento da intoxicação inclui observação em UTI, oxigenação, sedação e ventilação mecânica.*

Indicações terapêuticas. ♣ Apesar de a teofilina ser usada há muito tempo como broncodilatador de eficácia comprovada no tratamento da asma, o seu uso atual é restrito pela exigência de monitorização dos níveis do fármaco e estreita margem de segurança terapêutica. ♣ As preparações de liberação lenta de teofilina são eficazes no tratamento da asma noturna, sendo que a associação com glicocorticoides e salmeterol melhora o tratamento. Existem poucos dados sobre o uso rotineiro de teofilina no tratamento agudo da asma, no broncoespamo grave e na asma crônica. Os pacientes asmáticos crônicos têm melhora no controle sintomático da asma noturna com preparações de liberação lenta de teofilina.

Outros usos. A teofilina reduz o número de *episódios de apneia* em prematuros. Nas crianças de risco, administrar 4 a 5 mg/kg como dose de ataque, e 2,5 mg/kg/dia, como manutenção.

ANTICOLINÉRGICOS. Histórico. *A literatura hindu do século XVII já citava o emprego de cigarros feitos de plantas que aliviavam os sintomas da asma. Desde o século XIX, na Europa, pós de estramônio e beladona eram usados em cigarros e charutos no tratamento de broncoespasmo. No entanto, embora a atropina continuasse a ser citada nos livros de texto até recentemente, seu uso é limitado pelos efeitos adversos que sobrepujam os efeitos terapêuticos. A descoberta do brometo de ipratrópio, derivado da atropina, mas sem os efeitos adversos desta, abriu um novo campo na pesquisa e no tratamento da asma (ver Capítulo 18).*

Propriedades farmacológicas. *Mesmo em condições normais, os brônquios estão permanentemente sob influência vagal, que determina o calibre e a resistência basais das vias aéreas. O vago também atua sobre o aparelho respiratório de outras maneiras: a) controla a secreção de muco; b) através de um arco reflexo que se inicia nos receptores de irritação periférica, o estímulo atinge o SNC via aferências vagais e desencadeia*

broncoconstrição reflexa mediada por eferentes do vago; c) a ação direta do SNC sobre o vago é a via pela qual as emoções podem desencadear uma crise de asma; d) há evidências de que os mastócitos possuem receptores colinérgicos em sua superfície o estímulo desses receptores eleva os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que medeia a desgranulação do mastócito e a broncoconstrição.

A atropina não é mais usada no tratamento da asma, pois seus efeitos secundários são significativos nas doses necessárias para promover a broncodilatação: boca seca, retenção urinária, taquicardia, distúrbios visuais e, o mais grave de todos, ressecamento de secreções pulmonares, com risco de oclusão disseminada das vias aéreas por rolhas de catarro. O brometo de **ipratrópio** é um derivado isopropílico quaternário da atropina. ♣ Como seria de esperar, o ipratrópio antagoniza especificamente a broncoconstrição provocada pela acetilcolina ou pela metacolina nos receptores muscarínicos M_3 . Porém, o ipratrópio também bloqueia outros subtipos de receptores muscarínicos e os efeitos da histamina e os estímulos antigênicos sobre a musculatura brônquica. ♣ Comparado aos agonistas β_2 -adrenérgicos, o ipratrópio demora um pouco mais para atingir efeito máximo, porém sua ação é mais duradoura. Quando associado a agonistas β_2 -adrenérgicos, obtém-se um efeito aditivo, embora, na asma, o ipratrópio seja um pouco menos potente do que os agonistas β_2 -adrenérgicos.

Farmacocinética. Sendo pouco lipossolúvel, o ipratrópio atravessa mal as membranas animais; após inalação a ação é exercida apenas ao nível da mucosa brônquica. O efeito dilatador máximo se faz sentir em 1,5 a 2 horas, embora 50% desse efeito máximo seja evidente ao cabo de três minutos da inalação. A maior parte do fármaco inalado ou ingerido é eliminada intacta pelas fezes. O pouco que chega ao plasma é parcialmente metabolizado; metabólitos e fármaco in natura são excretados pela urina.

Efeitos adversos. Graças a sua baixíssima taxa de absorção, o ipratrópio é virtualmente isento de efeitos adversos. Não causa tremores, não altera a acomodação visual, não provoca retenção urinária, nem afeta o transporte e a eliminação de muco. Também não se detectou taquifilaxia com uso prolongado. A única queixa em 20-30% de pacientes foi o gosto amargo do fármaco.

Indicações terapêuticas. ♣ É difícil antecipar qual paciente responderá ao ipratrópio. Os mais idosos tendem a responder melhor. Do que foi discutido em relação ao papel do nervo vago na mediação de fatores emocionais, conclui-se que o ipratrópio poderá ser útil naqueles pacientes cujas crises são desencadeadas por fatores psicogênicos. Os estudos clínicos neste grupo de doentes, contudo, ainda não são definitivos. O ipratrópio está indicado nos pacientes que não toleram agonistas β_2 -adrenérgicos por causa de tremores. Nos casos de broncoconstrição aguda, deve-se tentar o ipratrópio em associação com agonistas β_2 -adrenérgicos, visando ao controle mais seguro da doença, com menores doses de cada fármaco. Recentemente, o **tiotrópio**, análogo do ipratrópio foi aprovado para o tratamento de DPOC e enfisema. O tiotrópio tem elevada afinidade e lenta dissociação do receptor muscarínico M_3 , com isso é facilitado o esquema de dose única. ♣

USO DE ANTIASMÁTICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PULMONARES OBSTRUTIVAS CRÔNICAS

Enfisema. O enfisema consiste na destruição de paredes alveolares, associada à dilatação dos bronquíolos respiratórios. Como em outras DPOC, a causa não é conhecida; em alguns pacientes, a influência do fumo é óbvia e, numa minoria de casos, está implicada a deficiência do inibidor da enzima (proteínase), denominado de α_1 -antitripsina. O diagnóstico pode ser suscitado quando se observa aumento do volume torácico, diminuição da transparência radiológica dos pulmões e redução dos fluxos aéreos durante a expiração forçada; é característica a redução da capacidade de difusão do CO_2 , não observada em outras doenças obstrutivas. Deve-se ressaltar que, embora no enfisema a manifestação mórbida se relacione com as vias aéreas, as alterações patológicas se situam no parênquima pulmonar.

Tratamento. O tratamento farmacológico do enfisema em muitos casos se assemelha ao da asma, quando os componentes inflamatórios e broncospástico acham-se presentes na doença. Para esses pacientes podem ser indicados ipratrópio, agonistas β_2 -adrenérgicos, glicorticoides e/ou teofilina. Entretanto, em muitos pacientes com enfisema puro, esses medicamentos são pouco benéficos e, além disso, todos têm a possibilidade de efeitos adversos.

No enfisema resultante da deficiência de α_1 -antitripsina, o tratamento disponível é a reposição através da administração intravenosa de **α_1 -antitripsina purificada** e obtida de plasma humano.

NOVOS MEDICAMENTOS PARA ASMA E DPOC

♣ O desenvolvimento de novos medicamentos para asma e DPOC está relacionado em dois grupos: 1) bloqueio dos receptores ou síntese de diversos mediadores envolvidos; 2) inibição de enzimas e de novos fármacos anti-inflamatórios.

No primeiro grupo destacam-se as seguintes abordagens de **novos antagonistas de mediadores:**

a) **Antagonistas de CRTh2** (fator quimiotático de células T_{H2} , prostaglandina D_2 -receptor DP_2);

b) **Antagonistas de endotelinas;**

- c) *Antioxidantes*;
- d) *Inibidores da síntese de NO* (ver capítulo 22);
- e) *Bloqueadores de citocinas (IL-4 e IL-13)* e
- f) *Antagonistas do receptor de quimiocina* (receptores de CCR3, asma e CXCR2 na DPOC).

No grupo de **inibidores de enzimas** proteolíticas que estão envolvidas na inflamação crônica (**inibidores da triptase**), na degradação de tecido conjuntivo em pacientes com DPOC (**inibidores da elastase**) e metaloproteinase (**inibidores da MMP**) no ensifema.

Entre os **novos fármacos anti-inflamatórios**, destacam-se os **inibidores de fosfodiesterase**, sendo a inibição na isoforma PDE4B a mais importante para os efeitos anti-inflamatórios. ♣

Os **inibidores NF-κB** como o **IB IKK2 ou IKKβ** que inibem a cinase que degrada o fator NF-κB estão em desenvolvimento clínico.

Por último, os **inibidores de proteína quinase**, em particular a via p38 MAP quinase, que é bloqueada por fármacos como **SB203580** e **RWJ67657** em desenvolvimento para o tratamento da asma e DOPC.

USO DE ANTIASMÁTICOS E DESCONGESTIONANTES NASAIS NA RINITE

Rinite. Diz-se que essas pessoas sofrem de rinite crônica, definida como uma doença que provoca ataques de espirros, hipersecreção (serosa ou sero-mucosa) e obstrução nasal; esses sintomas tendem a durar mais de uma hora e se repetem quase todos os dias.

A rinite crônica é habitualmente classificada em alérgica, intrínseca e autonômica. A rinite alérgica se caracteriza pela presença de eosinofilia nas secreções nasais, é mais comum em crianças e responde favoravelmente aos glicocorticoides, ao cromoglicato de sódio e ao cetotifeno.

A rinite intrínseca, que se tenta comparar à asma intrínseca, é de etiologia desconhecida, mas responde aos corticosteroides. Finalmente, a rinite autonômica é assim classificada pela ausência de eosinófilos, pela pouca resposta aos corticosteroides e por alguma melhora com anti-histamínicos; é mais comum em mulheres antes da menopausa.

Tratamento. Evidentemente, o tratamento da obstrução nasal exige identificação de sua causa. Assim, os anti-histamínicos são mais eficazes quando a causa dos sintomas nasais é alérgica, sendo que eles atuam melhor sobre os espirros e a rinorreia do que sobre a obstrução.

Os glicocorticoides tópicos também atuam na rinite alérgica, além de reativarem a sensibilidade dos receptores adrenérgicos amortecidos por estimulação farmacológica prolongada.

Descongestionantes nasais

Os descongestionantes nasais conferem quase sempre um alívio rápido e certo, embora temporário, dos sintomas; por causa disso, é comum seu uso abusivo.

Química. ♣ Os descongestionantes nasais podem pertencer a três grupos químicos: 1) catecolaminas – a este grupo pertence a adrenalina; 2) aminas não catecólicas – a este grupo pertencem a efedrina, a fenilefrina e a fenilpropranolamina; e 3) derivados imidazólicos – a este grupo pertencem os descongestionantes mais modernos e mais eficazes, como a nafazolina, a oximetazolina, a tetraidrozolina e a xilometazolina. ♣

Propriedades farmacológicas. A **adrenalina** é um vasoconstritor potente e rápido, mas sua ação é fugaz, e a hiperemia reativa é constante; seu uso está praticamente limitado ao preparo da mucosa nasal para exames ou cirurgias.

A **efedrina** possui um efeito vasoconstritor um pouco mais duradouro que o da adrenalina, mas o aparecimento de taquifilaxia é frequente. É comum o uso de efedrina em associação com anti-histamínicos, por via oral. A **nafazolina** é um vasoconstritor potente, cuja ação se faz sentir rapidamente e dura por 4 a 6 horas.

Farmacocinética. Alguns descongestionantes, como a efedrina e a fenilpropranolamina, podem ser usados por via oral, mas a via intranasal é a que oferece mais vantagens, desde que algumas particularidades sejam observadas: a) o uso de grandes volumes é crítico para uma distribuição uniforme do fármaco, por isso deve-se preferir soluções diluídas, administradas através de conta-gotas; b) a nebulização através de recipientes plásticos é cômoda, mas a distribuição obtida é inferior àquela do conta-gotas; esses recipientes não devem ser usados em crianças, pois a dose administrada pode, inadvertidamente, ser excessiva; c) o preservativo usado como antibacteriano pode ser causa de irritação nasal; d) a aplicação correta das gotas exige que o paciente deite e jogue a cabeça para trás; feita a instilação em ambas as narinas, o paciente deve virar a cabeça para um lado e para o outro, aguardando cerca de 30 segundos em cada posição; em seguida, ele levanta e assua o nariz por mais 30 segundos.

Efeitos adversos. Usados corretamente, os vasoconstritores nasais raramente causam efeitos colaterais sistêmicos. A adrenalina e a efedrina são os fármacos com maior propensão a desencadear reações como palpitações e tremores. Já os derivados imidazólicos somente apresentam algum risco em crianças pequenas, quando, em doses excessivas, podem provocar depressão do SNC, hipertensão, hipotensão ou bradicardia.

São os efeitos secundários locais que mais merecem atenção: a) hiperemia reacional: é um efeito rebote que se manifesta algumas horas após a aplicação de vasoconstritores; é mais comum com a adrenalina e a efedrina;

b) taquifilaxia: é a perda da potencia constritora de determinada dose do fármaco causada provavelmente por redução da sensibilidade dos receptores alfa; c) rinite medicamentosa: ocorre em consequência da hiperemia reacional e da taquifilaxia; esses dois fenômenos diminuem a eficácia do fármaco, e o paciente julga que é a doença básica que recrudescer – a dose do fármaco é aumentada, e se fecha o ciclo vicioso; para evitar a “habituação”, o paciente deve ser avisado para não usar vasoconstritores por mais de 10 dias seguidos; para os pacientes já “dependentes”, o uso de corticosteroides pode ser útil na retirada do vasoconstritor; 4) irritação local: queimação e ressecamento da mucosa nasal ocorrem comumente com o uso prolongado dos derivados imidazólicos, mas não há evidências de que eles causem alterações irreversíveis da mucosa nasal.

Indicações terapêuticas. A principal indicação dos descongestionantes encontra-se na obstrução nasal causada por infecções agudas. Seu uso em rinites crônicas, alérgicas ou não, deve ser cauteloso e supervisionado, dado o risco de “habituação”. A desobstrução nasal é uma etapa importante no tratamento de sinusites e otites médias.

O uso combinado de anti-histamínicos e descongestionantes orais está indicado quando o paciente sofre de espirros, rinorreia e obstrução. O efeito estimulante dos descongestionantes tende a minimizar o efeito sedativo dos anti-histamínicos.

Contraindicações. A restrição ao uso de descongestionantes refere-se apenas aos fármacos adrenérgicos, pois são os únicos que podem causar efeitos sistêmicos. Assim, eles devem ser evitados em pacientes com hipertireoidismo, hipertensão, cardiopatia isquêmica e sintomas neurológicos, como insônia, zumbidos e tremores. Também não devem ser usados em pacientes tratados com inibidores da MAO. O uso de antiasmáticos, anti-histamínicos e descongestionantes nasais são comentados para o tratamento de rinite.

ANTITUSSÍGENOS

Tosse. A tosse é um dos mecanismos mais importantes de que o organismo dispõe para proteger o trato respiratório da inalação de corpos estranhos e da retenção de secreções. Outros mecanismos protetores incluem a atividade ciliar, o muco, a fagocitose e a broncoconstrução.

Tratamento. O tratamento da tosse é, portanto, sempre o da causa básica, mas em muitas situações clínicas, é necessário agir sintomaticamente para interromper ou prevenir os acessos de tosse.

Antitussígenos opioides. ♣ São fármacos derivados dos alcaloides do ópio e atuam deprimindo os centros bulbares da tosse. ♣ A codeína é considerada o fármaco padrão para o efeito antitussígeno dos opioides. Existem evidências que a ação antitussígena dos opioides é mediada por receptores distintos da ação analgésica.

A codeína e derivados possuem pequeno potencial de depressão respiratória, e, como não provocam euforia, não há praticamente risco de dependência. Contudo, há relatos de uso abusivo de xarope a base de codeína em nosso meio.

Existem evidências que a ação antitussígena dos opioides é mediada por receptores distintos da ação analgésica.

Antitussígenos não opioides. São fármacos que agem elevando o limiar de estimulação do centro da tosse no bulbo. Estes fármacos vêm substituindo os derivados do ópio por não apresentarem risco de dependência, ser mais potentes e de ação mais prolongada. Os efeitos adversos são praticamente inexistentes. A lista de fármacos desse grupo é extensa, mas o mais empregado é o dextrometarfan, análogo codeínico do levorfanol, podendo ser incluída a **folcodina**, alcaloide da mesma classe da papaverina. O **dextrometarfan** age centralmente, sendo usado na dose de 15 a 30 mg para adultos, e sua ação dura de 8 a 12 horas. Não há evidência de taquifilaxia e desenvolvimento de dependência com o seu uso prolongado.

Expectorantes. ♣ São fármacos que visam estimular e facilitar a eliminação de secreções broncopulmonares. ♣ Além da água, empregada como hidratante sistêmico, não há agente que comprovadamente cumpra o papel de expectorante. Na realidade, não se pode substituir o diagnóstico e o tratamento específicos da condição causadora de secreções por uma simples prescrição de expectorante.

Os expectorantes mais empregados incluem o iodeto de potássio e o guaiacolato de glicerila. O primeiro não atua nas doses habitualmente empregadas, mas seus efeitos adversos não são poucos: distúrbios gastrintestinais, tireoidianos, reações de hipersensibilidade, irritação cutânea, febre e parotidite. O guaiacolato é tido como mais eficaz, mas essa opinião não foi comprovada em testes clínicos bem conduzidos.

Mucolíticos. Cerca de 100 a 150 ml de muco são produzidos diariamente em condições normais. Em presença de infecção, as fibras mucopolissacarídeas são substituídas por fibras de DNA, que aumentam a viscosidade do escarro purulento.

• **Acetilcisteína:** age sobre as fibras de DNA e mucopolissacarídeos, liquefazendo o muco. É apresentada em soluções para inalação, ingestão oral e injeções. A dose intramuscular, em adultos, é de 200 mg três vezes ao dia. Entre os efeitos colaterais incluem estomatites, rinorreia, broncorreia, náuseas, vômitos e, quando inalado, broncoconstrução.

● **Bromolisina:** age sobre as fibras mucopolissacarídeas, e, na dosagem de 16 mg 3 vezes ao dia, diminui a viscosidade mucosa e aumenta o volume de expectoração em pacientes bronquíticos crônicos, embora não se observe modificação significativa da capacidade ventilatória.

A despeito de ser amplamente empregado em nosso meio, o real papel clínico dessas substâncias ainda não está bem definido. Embora a redução da viscosidade do muco possa facilitar sua eliminação e assim auxiliar na eliminação dos fatores estimulantes da tosse, existe uma consistência ótima para que as secreções brônquicas possam ser expelidas eficientemente. O muco muito aquoso é na realidade, de eliminação mais difícil.

RESUMO

■ A asma é mais comum das doenças pulmonares obstrutivas que está associada à inflamação, hiperatividade das vias aéreas e broncoconstrição aguda.

■ Os agentes anti-inflamatórios em uso como os glicocorticoides, antagonistas de receptor de leucotrieno, inibidores da síntese de leucotrieno, agentes anti-IgE, cromoglicato de sódio e cetotifeno são comentados na seguinte ordem: propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, mecanismos de ação e as indicações terapêuticas.

■ Os agentes broncodilatores representados pelos agonistas β -adrenérgicos, teofilina e anticolinérgicos são abordados os mecanismos de ação, propriedades antiasmáticas e farmacocinéticas, efeitos adversos e tóxicos e indicações terapêuticas.

■ Os antiasmáticos habituais são usados para o tratamento de DPOC como o enfisema. Ademais, são relatados novos medicamentos para asma e DPOC.

■ O uso de antiasmáticos, anti-histamínicos e descongestionantes nasais são comentados para o tratamento de rinite.

■ Os antitussígenos (ou bécquicos) são abordados sob os diversos mecanismos de proteção, incluindo os expectorantes e mucolíticos.

BIBLIOGRAFIA

- BARNES, P.J. Inhaled glucocorticoids for asthma. **N. Engl. J. Med.**, v.332, p.868-875, 1995.
- BORKOWSKI, T.A.; JOUVIN, M.H.; LIN, S.Y.; KINET, J.P. Minimal requirement for IgE-mediated regulation of surface Fc ϵ RI. **J. Immunol.**, v.167, p.1290-1296, 2001.
- EMPEY, D.W.; MEDDER, K.T. Nasal decongestans. **Drugs**, v.21, p.438-443, 1981.
- HAY, D.W.; TORPHY, T.J.; UNDEM, B.J. Cysteinyl leukotriens in asthma: old mediators up to new tricks. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.16, p.304-309, 1995.
- NELSON, H.S. β -adrenergic bronchodilators. **N. Engl. J. Med.**, v.333, p.499-506, 1995.
- OHAR, J.A.; DONOHUE, J.F. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, v.31, p.321-333, 2010.
- PAGE, C.P. Recent advances in our understanding of use of theophylline in treatment of asthma. **J. Clin. Pharmacol.**, v.39, p.237-240, 1999.
- REBUCK, A.S.; CHAPMAN, K.R.; ABOUD, P.D. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. **Am. J. Med.**, v.82, p.59-64, 1987.
- VANE, J.R.; BOTTING, R.M. The mechanism of action of aspirin. **Thromb. Res.**, v.110, p.255-258, 2003.
- UNDEN, B.J. Pharmacotherapy of asthma. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006, p.717-736.

SEÇÃO 7

FARMACOLOGIA DE APARELHOS E SISTEMAS

Capítulo 40

Diuréticos

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os distúrbios de composição e volume dos líquidos representam importantes problemas clínicos, principalmente a formação de edema e pressão arterial. Na correção dessas anormalidades são utilizados fármacos que bloqueiam as funções de transporte dos túbulos renais. Esses fármacos causam aumento de volume de urina (diurese) e aumento da excreção de sódio (natriurese). Como na maioria da ação natriurética ocorre aumento da excreção de água, os fármacos natriuréticos são denominados usualmente de diuréticos.

DIURÉTICOS

Os diuréticos são substâncias ativas que causam aumento na produção de urina, pela propriedade de aumentar a excreção urinária de sal e água, por atuação em vários locais do néfron e por mecanismos de ação diferentes.

Uma aceitável definição clínica de diurético é aquela que o considera como um fármaco capaz de provocar um balanço negativo de sódio por aumento da sua excreção renal, bem como de seus ânions, principalmente o cloreto. Alguns diuréticos são atualmente aplicados para tratamento de estados não edematosos, tais como hipertensão, diabete insípida nefrogênica, acidose tubular renal, hipercalcúria, hipercalcemia e intoxicações.

Local de ação. *A maior parte dos diuréticos atua diretamente sobre o rim, e, mais especificamente, sobre a função tubular do se glomerular. Vários métodos têm sido empregados para determinar o local de ação dos diuréticos nos distintos segmentos do néfron. Estes incluem a técnica de depuração ou clearance, a análise de fluxo bloqueado, a micropunção, a histoquímica, a análise enzimática, a determinação direta da composição do tecido renal, estudos in vitro com cortes de rim e túbulos isolados. Embora importante fator, a respeito da ação de diuréticos, tenha sido evidenciado através de várias técnicas de micropunção, muitas das informações úteis têm sido obtidas de estudos de depuração.*

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o local e o mecanismo de ação da acetazolamida e os usos terapêuticos?
2. Como se explicam o efeito diabtogênico de tiazídicos e o uso para o tratamento de pacientes com diabetes insípido nefrogênico? E quais são os efeitos dos tiazídicos sobre a excreção de sódio, potássio e bicarbonato?
3. Em que local os diuréticos de “teto alto” atuam e como se explica sua elevada potência? E quais são os usos terapêuticos?
4. Qual é o local e os mecanismos de ação de poupadores de potássio?
5. Quais são as substâncias mais comumente empregadas como diuréticos osmóticos? E qual é uso terapêutico?

Mecanismo de ação diurética. Sabe-se que a regulação da pressão osmótica dos líquidos corpóreos tende a ajustar o total de água no organismo ao total de solutos nos líquidos corpóreos. Assim, uma vez que a regulação da pressão osmótica permaneça normal, o volume dos líquidos corporais

dependerá do total de solutos presentes no corpo. Como os sais de sódio constituem cerca de 90% ou mais dos solutos do líquido extracelular, o volume deste depende muitíssimo da regulação da excreção renal de sódio.

Quadro 40-1. Local de ação do diurético, fração excretada de sódio e efeito sobre a excreção de potássio e bicarbonato

<i>Local principal de ação</i>	<i>Diurético</i>	<i>Local</i>	<i>Na⁺ (%)</i>	<i>K⁺ (%)</i>	<i>HCO₃⁻</i>
Túbulo proximal	Acetazolamid ^{a1}	Túbulo distal	5	+++	+++
	Manitol ²	Alça de Henle (delgada) Túbulo distal	10	+	+
Alça de Henle (porção delgada)	Manitol	Túbulo proximal	10	+	+
Alça de Henle (porção espessa)	Ácido etacrínico	□	20	++	□
	Bumetanida	□	20	++	□
	Furosemida	Túbulo proximal/distal	20	++	+
Túbulo distal (porção inicial)	Tiazídicos ³	Túbulo proximal	5-10	++	++
Túbulo distal (porção final)	Amilorida	1	3	*	+
Ducto coletor	Espironolactona	□	3	*	+
	Triantereno	□			

¹E outros inibidores da anidrase carbônica. ²Manitol e diuréticos osmóticos em geral. ³E outros diuréticos equivalentes. Símbolos – Efeitos: +++ = ótimo; ++ = bom; + = regular; * = diminuição da excreção.

Portanto, os diuréticos têm efeito principal sobre a excreção de sódio e alguns sobre a secreção e excreção de potássio (Quadro 40-1). No estudo do mecanismo de ação diurética, serão analisados os seus efeitos sobre cada segmento do néfron.

Diuréticos que atuam sobre o túbulo proximal

A maior parte dos solutos e água filtrados é reabsorvida no túbulo proximal. Uma vez que esses solutos são constituídos principalmente por sais de sódio, e como o líquido permanece isotônico no processo de reabsorção, ocorre redução diminuta na concentração de sódio no túbulo proximal. Qualquer substância ou condição que leve a inibição de reabsorção proximal promoverá também aumento da carga distal de sódio. Um fármaco que tem tal efeito é a *acetazolamida* (inibidor da anidrase carbônica), que inibe a reabsorção proximal de bicarbonato (de Na), conseqüentemente elevando o pH urinário (Quadro 40-1). A presença de *manitol* (solute não absorvível, mas filtrável) na luz tubular, promovendo diurese osmótica, é outra causa de menor absorção de sódio no túbulo proximal.

Inibidores da anidrase carbônica. Com o aparecimento de acidose metabólica (com urina alcalina) durante a sulfoterapia, surgiram observações clínicas de que essa medicação determinava maior excreção de bicarbonato, por inibição da anidrase carbônica (AC). Essa verificação deu-se com o emprego da sulfanilamida, e os avanços de estudos da função tubular renal levaram à síntese de diversos agentes, tais como: a *acetazolamida*, a *etoxzolamida*, a *diclórfenamida* e a *metazolamida*, com grande poder de inibição da AC.

Mecanismo de ação. Os inibidores de AC ligam-se às proteínas do plasma, o que restringe sua filtração ao nível do glomérulo. Contudo, por apresentarem afinidade ao sistema de transporte de ácidos orgânicos, vêm ter à luz tubular por secreção. A principal ação farmacológica desses compostos é a inibição da anidrase carbônica, inibição esta que é não competitiva. A *acetazolamida* é firmemente ligada à anidrase carbônica e, conseqüentemente, está presente em maiores quantidades naqueles tecidos em que a enzima está presente em altas concentrações, particularmente nos eritrócitos e córtex renal.

Efeitos renais. Após a administração de *acetazolamida*, verifica-se:

1. Efeito maior sobre o túbulo proximal do que sobre o distal, com pequeno ou nenhum efeito sobre o ramo ascendente da alça de Henle. Sabe-se que cerca de 80% do bicarbonato filtrado é reabsorvido nos túbulos proximais e 20% no néfron distal;

2. Aumento súbito do volume urinário;

3. pH torna-se alcalino, acompanhado por decréscimo na secreção de ácido titulável e de amônia;

4. Aumento da concentração do íon bicarbonato seguido de sódio;

5. Diminuição da excreção de cloreto;

6. A fosfatúria tem sido um índice para a localização da ação diurética, pois esse ânion é quase que reabsorvido exclusivamente ao nível proximal. Possivelmente a ação diurética é sobre a produção de AMP cíclico pelo rim, semelhantemente à ação do hormônio da paratireoide, aumentando a excreção urinária de fosfato e AMPc.

Absorção e destino. As substâncias deste grupo, principalmente a acetazolamida e a diclorfenamida, são facilmente absorvidas pelo trato gastrointestinal, atingindo uma concentração plasmática satisfatória em duas horas. A acetazolamida não é metabolizada e, ao nível renal, a sua excreção dá-se por mecanismos de secreção ativa e reabsorção passiva.

Efeitos adversos. Dentre os efeitos adversos que eventualmente ocorrem, temos: parestesias (entorpecimento, formigamento) das extremidades, astenia, sonolência e raramente problemas digestórios. Acidose metabólica pode ocorrer em 48 a 72 horas, quando o uso de fármaco se dá em intervalos de 8 horas. Contudo, isso pode ser evitado com o uso de diclorfenamida, de ação mais potente que a acetazolamida, pois difere desta por produzir aumento na excreção de cloreto.

Usos terapêuticos. ♣ Os inibidores de AC têm sido empregados principalmente para reduzir a pressão intraocular (glaucoma de ângulo aberto). A acetazolamida é usada no alívio de sintomas (cefaleia, fraqueza e insônia) que podem ocorrer em alpinistas quando escalam montanhas com altura superior a 3.000 metros. A diminuição da formação do líquido cefalorraquidiano e a redução do pH do líquido cefalorraquidiano e cerebral induzidas pela acetazolamida são responsáveis pela diminuição dos sintomas da doença das montanhas. Outros usos são decorrentes da alteração de pH dos líquidos orgânicos como na alcalinização urinária para facilitar a excreção renal de substâncias insolúveis (ácido úrico) e na correção rápida da alcalose metabólica que pode ocorrer durante a acidose respiratória. Acetazolamida é também usada no tratamento da epilepsia ♣ (ver Capítulo 27).

Diuréticos que agem no túbulo distal

A **clorotiazida** foi o primeiro dos diuréticos potentes de uso oral a ser descoberto, e outros diuréticos desse grupo, como a bendrofluazida, a **hidroclorotiazida** e a **meticlotiazida**, são denominados de tiazídicos. Subsequentemente, fármacos com ações semelhantes às das tiazidas foram descobertos; o principal é a **clortalidona**, e outros mais recentes: **indapamida**, **metolazona**, **quinetazona** e **xipamida**.

O uso de tiazídicos popularizou-se pela administração via oral, bem como pela significativa excreção de sódio e de cloreto, sem depender do equilíbrio ácido-básico do paciente.

Mecanismo de ação. Os tiazídicos são considerados diuréticos de efeito moderado, ativos por administração oral, não sofrem influência do equilíbrio ácido-básico. A ação diurética desses fármacos é por inibição da reabsorção de NaCl no túbulo distal ao bloquear o transportador de Na^+/Cl^- . Quando usados em baixas doses, o efeito é, sobretudo sobre a excreção renal de sódio e cloreto, correspondente a 5 a 11% da quantidade filtrada, sendo que a fração excretada de sódio não ultrapassa 10%. Aumentando-se a dose da tiazida, começa a ocorrer inibição da AC e aparece bicarbonatúria (Fig. 40-1).

Efeitos renais. Estudos de micropunção e de micropersusão de túbulos mostraram que o local de maior ação dos tiazídicos é o segmento de diluição cortical, ou seja, a parte inicial do túbulo distal (Quadro 40-1). Este segmento do néfron, que é impermeável à água, mesmo na presença de hormônio antidiurético, constitui uma região onde a urina é diluída pela geração de água livre (CH_2O). Com a inibição da reabsorção de cloreto de sódio e conseqüentemente de água livre, o resultado final será a excreção de urina rica em sódio e de osmolaridade relativamente alta.

As tiazidas têm importante ação na excreção de potássio, que resulta da secreção aumentada desse cátion pelo túbulo distal. A hipopotassemia pode levar a paralisia muscular, efeito similar a administração ou secreção aumentada de aldosterona. Além do potássio, as tiazidas têm ação na excreção de magnésio, iodeto e brometo.

As tiazidas podem reduzir:

1. A taxa de filtração glomerular, possivelmente através de ação direta sobre os vasos renais. Por essa razão, deve ser empregada com cautela em pacientes com edema de origem renal;

2. Do mesmo modo, as tiazidas podem diminuir a excreção de ácido úrico no homem. Esse efeito resulta primariamente da inibição da secreção tubular de urato, possivelmente por competição de um sistema de secreção ativo de ácidos fracos. Esse efeito pode levar à hiperuricemia e gota, embora as crises agudas de gota estejam relacionadas às concentrações plasmáticas de ácido úrico antes do tratamento com tiazídico;

3. A excreção renal de cálcio em relação ao sódio. Esse efeito se verifica quando da administração

continuada de tiazida, cujo mecanismo não está de todo esclarecido, sugerindo dissociação de efeitos ao nível do túbulo distal, isto é, inibição da reabsorção de sódio, estimulação da reabsorção de cálcio. Por outro lado, a administração aguda das tiazidas causa excreção de cálcio, sendo usada para tratamento de pacientes com hipercalcúria e com cálculos renais de origem cálcica.

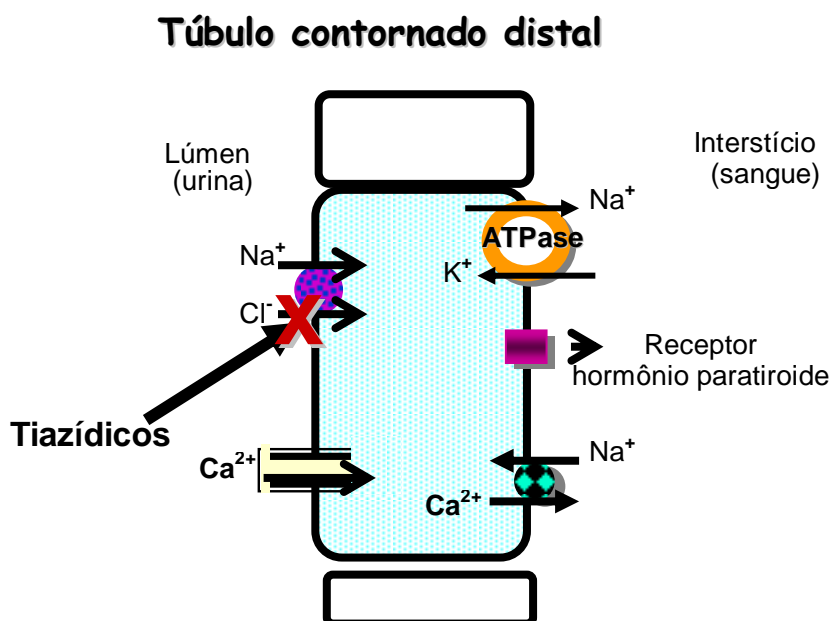


Fig.40-1. Mecanismo de ação de diuréticos tiazídicos (*ver texto*)

Absorção e destino. As tiazidas são bem absorvidas quando administradas por via oral, apresentando grande solubilidade lipídica, o que favorece a absorção intestinal. Porém, são de absorção lenta e de rápida eliminação renal. Esses agentes apresentam, em média, um efeito diurético demonstrável uma hora após a administração. A maioria dos compostos se acumula preferentemente no tecido renal; são rapidamente excretados em 3 a 6 horas e, em pequena quantidade, a excreção se processa através do fígado.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais importantes são:

- **Depleção de potássio:** durante o tratamento crônico com um diurético tiazídico pode ocorrer hipocalêmia, porém raramente é de significação clínica em pacientes que estão numa dieta adequada. Os suplementos de potássio não estão indicados e podem representar risco maior do que a hipocalêmia. Na hipopotassemia, as tiazidas podem aumentar a sensibilidade aos digitálicos, podendo haver sintomas de intoxicação mesmo com baixas doses do cardiotônico.
- **Os digitálicos são excretados no rim por filtração glomerular e por secreção tubular.** Na hipopotassemia, por mecanismo ainda desconhecido, há menor secreção tubular do digital, levando ao aumento no plasma, podendo ocasionar níveis tóxicos. Pode ocorrer paralisia hipocalêmica no músculo estriado. É necessário tomar cuidado especial para assegurar uma ingestão dietética adequada de potássio em pacientes que estiverem recebendo tiazida e digital concomitantemente.
- **♣ Hiperglicemia:** o efeito diabetogênico das tiazidas ocorre em pacientes pré-diabéticos, com forte história familiar. Hiperglicemia foi atribuída à inibição pancreática da liberação de insulina e ao bloqueio periférico da utilização tecidual de glicose. A suspensão do uso do fármaco costuma acompanhar-se de normalização da glicemia ou através da correção da hipocalêmia. ♣
- **Hiperuricemia:** o tratamento crônico com tiazídicos pode levar a crises de gota, o que é atribuído à competição desse fármaco com mecanismo de secreção de ácido úrico. Esse efeito das tiazidas em geral está associado à depleção de volume extracelular com aumento secundário da reabsorção de urato no túbulo proximal.

Usos terapêuticos. As tiazidas são bem absorvidas pelo trato digestório, e cerca de uma hora após administração oral já se demonstra o efeito natriurético. As tiazidas consideradas de ação curta apresentam um pico de ação cerca de 4 a 6 horas após ingestão e com duração total dos efeitos diuréticos de 8 a 12 horas. Por outro lado, as de ação prolongada têm ação de 6 a 12 horas e com efeitos até cerca de 20 a 24 horas após administração.

♣ As tiazidas são indicadas na remoção de edemas generalizados de qualquer etiologia: como agentes anti-hipertensivos; ♣ no tratamento de pacientes com diabetes insípido nefrogênico ♣, em pacientes com nefrolitíase resultante de hipercalcúria idiopática e podendo ser útil no tratamento da osteoporose (ver Capítulo 65).

Diuréticos de alça

Os dois fármacos nesta categoria que são mais extensamente utilizados na prática médica **furosemida** e **ácido etacrínico** – foram desenvolvidos simultaneamente e independentemente no início da década de 1949. Esses fármacos bem como a bumetanida e outros mais recentes, a piretanida e a torsemida, são frequentemente chamados diuréticos de alta potência ou “teto alto”, porque causam significativo aumento na excreção urinária de água e cloreto de sódio, ao contrário de qualquer outro agente diurético. ♣ São os agentes natriuréticos que agem na porção espessa do ramo ascendente da alça de Henle (Fig. 40-2, Quadro 40-1). Esta poderosa ação depende de sua habilidade em inibir o transporte ativo de cloretos (na realidade cotransporte de Na, K e Cl) naquele segmento, consequentemente da reabsorção de NaCl nesta porção do néfron. Essa capacidade é refletida no acúmulo de NaCl na luz tubular. ♣ Não haverá formação de água livre e, portanto, a urina não se tornará hipotônica na porção cortical do segmento diluidor. A inibição da reabsorção de NaCl poderá promover a excreção de 20% da carga filtrada de sódio, o que corresponde a vultosa eliminação de água e NaCl, bem como eliminação do gradiente osmótico intersticial corticopapilar, significando temporariamente abolição do sistema multiplicador de contracorrente.

Mecanismo de ação. O potente efeito diurético desses compostos pode ser explicado pela inibição do transporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle. O efeito no túbulo proximal tem sido estudado por experiências com micropunção, tendo-se atribuído à furosemida e à bumetanida uma inibição sobre a AC; entretanto, como avaliado por seu efeito sobre a excreção de bicarbonato, tal ação, se ocorre, deve ser extremamente fraca. O ácido etacrínico não inibe a anidrase carbônica. Portanto, a ação primária dos diuréticos de alta potência é a inibição da reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente da alça de Henle (Fig. 40-2).

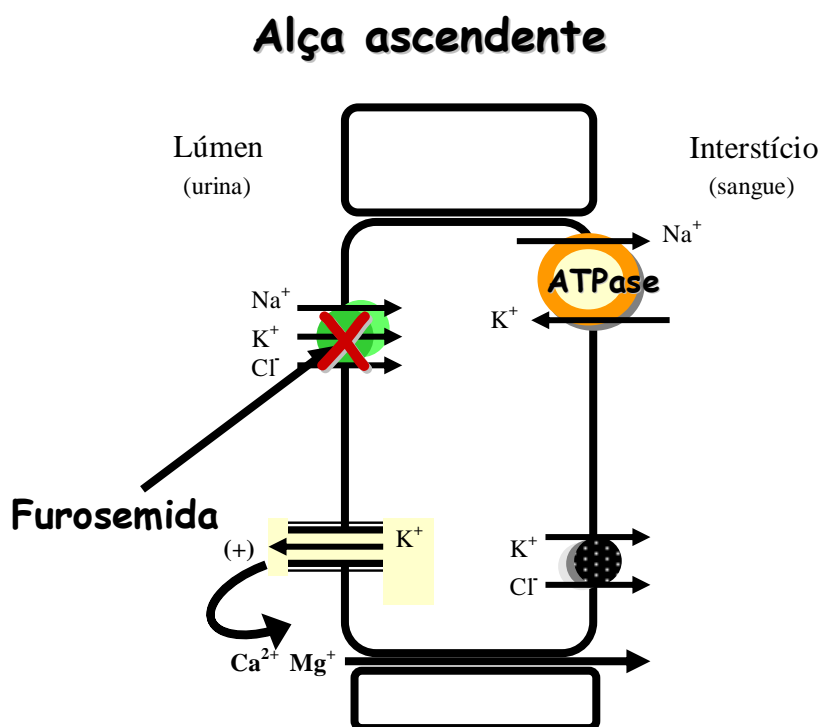


Fig. 40-2. Mecanismo de ação de diuréticos de alça (furosemida)

Em vista do manejo de sódio por vários segmentos do néfron, não é surpresa que a habilidade da inibição do transporte de cloreto de sódio no segmento ascendente da alça de Henle seja essencial à significativa salurese. As alças de Henle têm grande capacidade de conservar o sódio e caracteristicamente reabsorvem mais do que o incremento de cloreto de sódio que possa ser passado por elas.

Em vista do manejo de sódio por vários segmentos do néfron, não é surpresa que a habilidade da inibição do transporte de cloreto de sódio no segmento ascendente da alça de Henle seja essencial à significativa salurese. As alças de Henle têm grande capacidade de conservar o sódio e caracteristicamente reabsorvem mais do que o incremento de cloreto de sódio que possa ser passado por elas.

Embora normalmente cerca de 25% do filtrado de sódio seja reabsorvido nas alças – menos na parte fina ascendente e talvez principalmente na parte grossa ascendente -essa reabsorção pode aumentar para cerca de 50%

quando a reabsorção de sódio no túbulo proximal está reduzida. Os túbulos distal e coletor, entretanto, têm limitada capacidade para aumentar a reabsorção de sódio. Por isso, quando a reabsorção de cloreto de sódio é inibida nas alças, mais da metade é excretada; 25% ou mais do filtrado de cloreto de sódio pode ser excretado no pico de diurese com o uso de furosemida e ácido etacrínico.

A ação diurética deste grupo de substâncias pode se somar àquela dos agentes menos eficazes, mas os próprios diuréticos de alta potência não se somam entre si. As substâncias deste grupo possuem ações acentuadamente semelhantes sobre o rim na maioria das espécies.

Efeitos renal e extrarrenal. Como já mencionado anteriormente, estes são os agentes natriuréticos mais potentes na atualidade com ação sobre o ramo ascendente da alça de Henle. Tal efeito é demonstrado pela inibição da depuração de água livre (CH_2O) e também da conservação de água ($^3\text{H}_2\text{O}$). Dependendo da dose e da velocidade de administração do diurético, pode ocorrer aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo renal. Estas alterações hemodinâmicas são de interesse, já que indicam que as ações renais dessas substâncias são mais complicadas do que o simples aumento da excreção de soluto. Entretanto, muitos estudos têm indicado um mecanismo mais complexo, que envolve as prostaglandinas e a renina, pois o uso dos diuréticos de alta potência aumenta a secreção renal dessas substâncias.

A maior taxa de fluxo no túbulo distal ocasiona aumento da excreção do potássio. Também ocorre um aumento percentual na excreção de magnésio e cálcio.

Em altas doses e em experimentos isolados, esses fármacos atuam sobre o transporte de eletrólitos em vários tecidos. Contudo, em doses usuais, os diuréticos de alta potência não possuem outros efeitos farmacológicos significativos além dos exercidos sobre a função renal.

Absorção e destino. Os diuréticos deste grupo são bem tolerados e facilmente absorvidos através do trato intestinal e se mantêm ligados às proteínas plasmáticas. Nos rins, vêm ter à luz tubular por filtração glomerular e excreção tubular. Não há acúmulo tecidual desses compostos mesmo em doses repetidas, pois a taxa de eliminação urinária é de grande magnitude. Alguns compostos (bumetanida e torsemida) deste grupo são metabolizados pelo sistema P450 e eliminados pelo fígado e nas fezes.

Efeitos adversos. O significativo efeito natriurético dos diuréticos de alça pode determinar depleção de potássio e hipovolemia, decorrente de um desequilíbrio hidroeletrólítico. As reações adversas com essas substâncias são raras, porém podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, depressão dos elementos figurados do sangue, eritema cutâneo e parestesias.

Uma das complicações que podem surgir com o tratamento diurético continuado é hipopotassemia, com manifestações clínicas como: câimbras, poliúria, fadiga e intoxicação digitalica. A influência dos mineralocorticoides neste fenômeno e a necessidade de se evitar a espoliação de potássio levaram à procura de fármacos com atuação no túbulo distal. O uso crônico de diuréticos de alça pode levar a depleção de magnésio (hipomagnesemia).

Usos terapêuticos. ♣ Os diuréticos de alta potência são eficazes no tratamento de edema de origem cardíaca, hepática ou renal. A via oral deve ser usada, a menos que seja impraticável ou que a situação clínica exija uma diurese rápida; em tais casos deve ser empregada a administração intravenosa ou intramuscular. Esses diuréticos têm sido também usados em pacientes com insuficiência renal aguda precoce, porém os resultados são inconclusivos, não se indicando nos casos em que a insuficiência renal anúrica está claramente estabelecida.

Em baixas doses, o ácido etacrínico e a furosemida promovem excreção semelhante à do cloreto de sódio, no que se refere a volume e composição da urina. Entretanto, em altas doses, a furosemida inibe a anidrase carbônica, levando à excreção de bicarbonato, com uma excreção de cloreto de sódio superior a 20% da carga filtrada.

A furosemida administrada por via oral é rapidamente absorvida e seu efeito diurético já é visível ao fim da primeira hora, com máximo de ação após 2 horas e duração de 4 horas. Por via intravenosa, sua ação é imediata, atingindo efeito máximo em 30 minutos e duração da resposta diurética de 2 a 3 horas. Em razão da baixa toxicidade, a furosemida pode ser empregada em altas doses, mesmo em pacientes com doença renal crônica. Porém, acima de 500 mg/dia, pode ocorrer surdez (ototoxicidade).

O ácido etacrínico é também rapidamente absorvido pelo trato intestinal e com atividade diurética de curta duração. Tem efeito inibidor no metabolismo, que, no entanto, é muito bem tolerada pelo organismo, e a sua ligação à cisteína no plasma diminui sua toxicidade. ♣

A **bumetanida** é uma substância bem tolerada; quando oralmente administrada, é rapidamente absorvida, com efeito salurético aos 30 minutos e duração de efeito, aproximadamente, entre 1 e 3 horas. Esta substância é mais ativa que a furosemida, sendo que, na mesma dose, é superior à potência natriurética da bumetanida.

A **piretanida** é bem absorvida por via oral e exerce ações vasodilatadoras gerais. Sua meia-vida é de cerca de 1 hora e a potência é inferior à da furosemida.

A **torsemida** possui meia-vida mais longa ($t_{1/2}$ 3,5 h) e duração do efeito diurético também mais longo.

Diuréticos poupadores de potássio

As concentrações extra e intracelulares do íon potássio são normalmente mantidas em uma dieta normal, sendo que esse íon é lentamente absorvido a partir do trato intestinal. Os mecanismos renais são de particular importância na manutenção tanto de potássio total do organismo quanto de suas concentrações no plasma. O potássio é filtrado livremente no glomérulo e é quase completamente reabsorvido no túbulo proximal. A quantidade excretada na urina, que é normalmente equivalente a 10% da quantidade filtrada, vem ter ao lúmen tubular pelo processo de secreção tubular. ♣ Este fenômeno é passivo e ocorre no túbulo distal e, em algumas circunstâncias, no ducto coletor. A aldosterona estimula notavelmente a reabsorção distal de sódio e, portanto, a secreção de potássio. Quando os diuréticos são administrados, o aumento de sódio no túbulo distal contribui ainda mais para o equilíbrio negativo do potássio ♣.

Atualmente dois grupos de compostos com atuação diferente têm sido empregados como poupadores de potássio, a saber:

1. Antagonista da aldosterona: espironolactona, epleronona e canrenoato de potássio;
2. Não competitivos com a aldosterona: amilorida e triantereno.

Espironolactona. ♣ A observação de que a progesterona pode bloquear o efeito renal da deoxicorticosterona, prontamente, originou o desenvolvimento de um antagonista da aldosterona, o mais potente mineralocorticoide natural. A espironolactona, um esteroide que é similar em estrutura química à aldosterona, parece atuar através da competição do sítio receptor nuclear à aldosterona no rim e em outros tecidos ♣ (Fig. 40-3, Quadro 40-1).

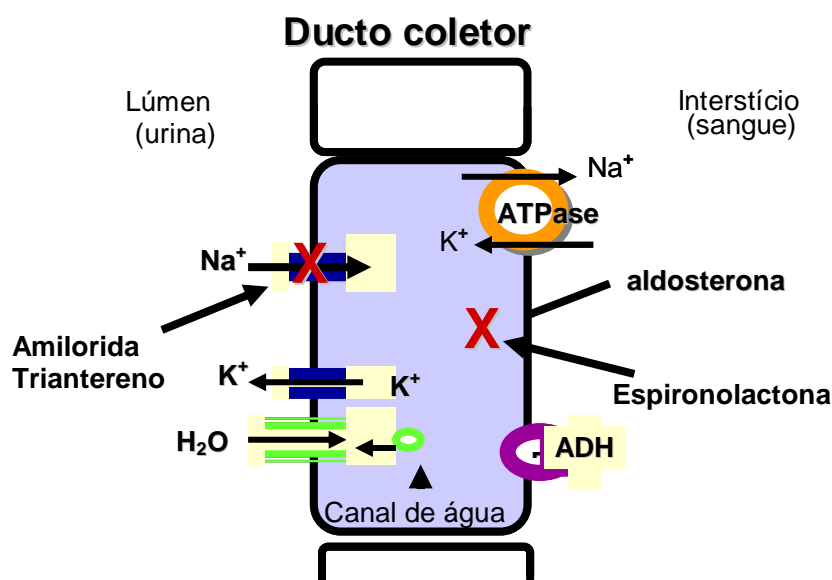


Fig.40-3. Mecanismo de ação de poupadores de potássio.

Na ausência de aldosterona endógena (doença de Addison), tem sido mostrado que: a) a aldosterona exógena reduz a excreção urinária de sódio e aumenta a de potássio; b) a espironolactona pode reverter esses efeitos da aldosterona; c) a ação antagonista da espironolactona pode ser anulada pelo emprego de largas doses de aldosterona; d) a espironolactona, por si mesma, não tem efeito.

Em virtude de a reabsorção na porção final do túbulo distal ser cerca de 5% da carga filtrada de sódio, não é de surpreender que a espironolactona tenha modesta ação natriurética; ela pode aumentar a excreção de sódio em torno de 2% da carga filtrada. O **canrenoato de potássio** e **epleronona** têm efeitos similares aos da espironolactona.

O uso prolongado de espironolactona pode originar: a) retenção de potássio, com hiperpotassemia; b) pela afinidade com receptores esteroides, essa substância pode interagir com receptores de outros hormônios, como é o caso da diidrotestosterona, ocasionando um efeito antiandrogênico. No homem, pode se manifestar impotência e na mulher, anormalidades no ciclo menstrual.

Amilorida e triantereno. ♣ O local de ação dessas duas substâncias é também ao nível dos túbulos distal e coletor (Fig. 40.3, Quadro 40-1). Supõe-se que elas atuem sobre a entrada de sódio do lúmen para a célula. Os dois fármacos devem agir em sua forma nativa, pois são eliminados na urina sem sofrer alterações. São de efeito rápido, reversível e independente do excesso de aldosterona. Foi

demonstrado que o triantereno tem efeito natriurético no animal adrenalectomizado, que não é significativamente diferente do que no normal. ♣

Ambas as substâncias são prescritas em associação com outros diuréticos. Apresentam aplicação mais ampla do que a espironolactona, pois agem também na ausência de hiperaldosteronismo. Além disso, para corrigir alterações agudas no balanço de potássio, são indicadas por agirem rapidamente, ao contrário da espironolactona. O efeito diurético máximo do triantereno ocorre em 2 horas, com duração de 10 horas. Ação da amiloridase inicia cerca de 2 horas após a administração oral, e o efeito máximo é obtido após 4 horas da ingestão. Recentemente, a eplerenona foi indicada no tratamento da hipertensão arterial.

Diuréticos osmóticos

Algumas substâncias usualmente denominadas de não eletrólitos possuem o atributo de causar aumento no fluxo urinário, bem como na excreção de cloreto de sódio, produzindo diurese osmótica.

Os diuréticos osmóticos têm as seguintes propriedades: baixo peso molecular, farmacologicamente inativos, não se ligam às proteínas do plasma, de modo que são livremente filtradas no glomérulo, permanecem na luz tubular em concentração elevada. O efeito primário dessas substâncias é de substituir o NaCl, aumentar a osmolaridade do líquido tubular, reduzindo sua concentração relativa.

♣ *As substâncias mais comumente empregadas como diuréticos osmóticos são: o manitol, a ureia, a glicose e a isossorbida, sendo que clinicamente o primeiro é mais extensivamente empregado.* ♣

Mecanismo de ação. A presença de um soluto não absorvível na luz tubular promove diurese osmótica. Este é o caso, p. ex., do manitol, um soluto impermeante que, ao ser filtrado no glomérulo, retém água de equilíbrio osmótica, mantendo o líquido tubular isotônico. Ocorrendo reabsorção de sódio, sua concentração vai-se reduzindo dentro do túbulo, em razão da permanência da fração de água ligada ao manitol, o que reduz a concentração de sódio no líquido tubular com diminuição progressiva da sua reabsorção. Isso acarretará maior oferta de sódio e água aos segmentos distais do néfron, cujo produto final será a eliminação de sal, água e manitol, isto é, uma diurese osmótica. Ainda, o manitol aumenta o fluxo sanguíneo medular, o que concorre para dissipação do gradiente osmótico formado pelo sódio e pela ureia no mecanismo de concentração urinária.

Quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é agudamente reduzida, como resultado de choque hipovolêmico, desidratação ou trauma, os solutos do filtrado glomerular sofrem reabsorção mais completa, de modo que há queda significativa na taxa do fluxo urinário e na excreção do soluto. A administração de uma solução isotônica, tal como o cloreto de sódio, pode restabelecer a função excretora renal, mas somente se houver melhora na hemodinâmica renal. Se a TFG permanece severamente reduzida, a administração de cloreto de sódio não aumenta o fluxo urinário pela reabsorção tubular virtualmente completa desse eletrólito normal. Nessas condições, os diuréticos que normalmente inibem o transporte tubular podem também ser ineficazes, porque não reduzem a capacidade de reabsorção tubular suficientemente para compensar uma carga filtrada tão diminuta. No entanto, nessa mesma condição, os diuréticos osmóticos conservam sua eficácia. O manitol, p. ex., mesmo com reduzida TFG, é ainda filtrado no glomérulo. Portanto, o manitol filtrado é também excretado na urina eliminada. O soluto não reabsorvido limita a reabsorção passiva de água. Como consequência, o volume urinário pode ser mantido, apesar da função glomerular diminuída.

Os estudos de depuração e micropunção empregando manitol têm mostrado que a inibição de reabsorção de água e cloreto de sódio ocorre no túbulo proximal, alça de Henle e porção inicial do túbulo distal (Quadro 40-1). Com o emprego do manitol, a excreção de potássio está aumentada por diminuição da reabsorção no túbulo proximal e na alça de Henle e aumento da secreção no túbulo distal.

Absorção e destino. A ureia é o principal catabólito do metabolismo proteico nos animais ureotélicos e, além disso, o mais importante catabólito não volátil em geral, constituindo, em condições normais, a principal substância osmoticamente ativa na urina.

A glicose, por ser metabolizada no fígado e em outros tecidos, em quantidades não mensuráveis, é raramente utilizada como diurético. Porém, para produzir diurese, precisa ser administrada em grandes doses. Entre as substâncias reabsorvidas ativamente pelos túbulos, a glicose é uma muito importante e mais bem estudada. Como substância sem carga elétrica, não sofre a influência das diferenças de potencial elétrico, sendo reabsorvida contra gradiente de concentração. No homem, a excreção urinária de glicose é praticamente nula em condições normais.

O manitol, à exceção das duas substâncias anteriores, não é comum ao organismo, embora seja um açúcar de baixo peso molecular (dissacarídeo). Normalmente, é administrado por via intravenosa, não sendo metabolizado no organismo e nem reabsorvido em túbulos renais. Não se liga às proteínas plasmáticas e é livremente filtrado na membrana do capilar glomerular, não sendo excretado por outro órgão a não ser o rim. O manitol é similar à inulina: uma vez injetado (usualmente intravenosamente), ele é totalmente filtrado e permanece dentro do sistema tubular até ser excretado na urina.

Usos terapêuticos. ♣ Uma infusão intravenosa de manitol é o meio mais confiável para aumentar o fluxo urinário. Essa propriedade é utilizada em muitos casos de intoxicação, quando uma alta taxa de fluxo tubular pode aumentar a excreção urinária do agente tóxico, pelo retardo de sua reabsorção ou aumento de sua secreção tubular. O manitol é também usado na profilaxia, no diagnóstico e tratamento da insuficiência renal aguda. Ademais, o manitol é utilizado em neurocirurgia para diminuir o edema cerebral. ♣

Outros diuréticos. Peptídeos Natriuréticos Atriais. Os peptídeos natriuréticos eram

conhecidos desde os anos 50 e a descoberta do peptídeo natriurético atrial (PNA) concluída em 1981 por Bold e colaboradores. As ações fisiológicas e farmacológicas do PNA foram revistas na 1ª. edição deste livro por Turrim e Valle.

Atualmente, cinco diferentes peptídeos natriuréticos foram identificados, entre eles os de maior importância fisiológica, o PNA, o peptídeo natriurético cerebral (PNB), o peptídeo natriurético tipo C (PNC) e urodilatina. Apenas, o PNA (carperitida) e PNB (nesiritida) são recombinantes humanos disponíveis como agentes terapêuticos.

Os peptídeos natriuréticos agem sobre o transporte de Na⁺ do ductor coletor da medula interna. Os PNAs ligam-se aos receptores A e B que são isoformas da guanilil ciclase que gera o GMPc, a partir do GTP. O GMPc inibe diretamente o transportador de cátion inespecífico (CNGC) e indiretamente pela ativação de proteína quinase que também inibe a saída Na⁺ da célula por meio da ATPase.

A excreção urinária de Na⁺ aumenta com a nesiritida, mas o efeito pode ser reduzido pela reabsorção de sódio em segmentos superiores do néfron. A hemodinâmica renal pode ser modificada em indivíduos normais pelo aumento do fluxo sanguíneo no interior da medula e papila, enquanto que em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva são variáveis. Os peptídeos natriuréticos são administrados por via intravenosa, possuindo meias-vidas curtas de distribuição, a da nesiritida é 2 min. Após inativação por endopeptidase são excretadas por via renal. Os usos terapêuticos são ainda limitados para o tratamento da insuficiência cardiorenal, sendo indicados para insuficiência cardíaca descompensada e há pouca experiência clínica no uso de infusão contínua da nesiritida.

RESUMO

■ Os distúrbios de composição e volume dos líquidos orgânicos são problemas clínicos, principalmente a formação de edema e pressão arterial. Na correlação dessas anormalidades comumente são utilizados os diuréticos.

■ Os locais e os principais efeitos dos diuréticos sobre a excreção de sódio, potássio e bicarbonato são apresentadas.

■ O mecanismo de ação e os usos terapêuticos dos inibidores da anidrase carbônica são comentados.

■ As propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, efeitos adversos e usos terapêuticos dos tiazídicos são descritos.

■ Os diuréticos de alça ou teto de alto são abordados e o mecanismo de ação, os efeitos renais e extrarrenal, farmacocinética e usos terapêuticos.

■ Os diuréticos poupadores de potássio são comentados e os mecanismos de ação e os usos terapêuticos.

■ O mecanismo de ação e os usos terapêuticos dos diuréticos osmóticos são focalizados como também dos peptídeos natriuréticos atriais.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, J.L.; KINCAID-SMITH, P. Diuretics. **Drugs**, v.1, p.54-141, 1971.
- BRATER, D.C. Diuretic therapy. **N. Engl. J. Med.**, v.339, p.387-395, 1998.
- BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw Hill, 2011.
- ERALY, S.A.; BUSH, K.T.; SAMPOGNA, R.V.; BHATNAGAR, V.; NIGAM, S.K. The molecular pharmacology of organic transporters: from DNA to FDA? **Mol. Pharmacol.**, v.65, p.479-487, 2004.
- FURTADO, M.R. **Diuréticos. Fisiologia Renal**. São Paulo: E.P.U. 1983, p.335.
- HENDRY, B.M.; ELLORY, J.C. Molecular sites for diuretic action. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.9, p.416-421, 1988.
- KAPLAN, M.R.; MOUNT, D.B.; DELPIRE, E. Molecular mechanisms of Na Cl cotransport. **Annu. Rev. Physiol.**, v.58, p.649-668, 1996.
- ROSE, B.D. Diuretics. **Kidney Int.**, v.39, p.336-352, 1991.
- WILCOX, C.S. Metabolic and adverse effects of diuretics. **Semin. Nephrol.**, v.19, p.557-568, 1999.

Capítulo 41

Fármacos Usados no Tratamento da Isquemia Miocárdica

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

No mundo inteiro, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte. Dentre as doenças cardiovasculares, o destaque maior é para doença isquêmica do coração (DIC) nas suas diferentes manifestações clínicas (codificada em 410-414 pela CID). Assim, no Brasil, a DIC representou cerca de 1% das internações no período de 1993 a 1997. Nesse grupo, a angina de peito (*angina pectoris*) foi a mais frequente, em 53,3% dos casos, seguidas do infarto do miocárdio (26,5%). Os gastos com internações por DIC em 1997 representaram 0,012% do PIB.

Angina. ♣ *O sintoma primário da DIC é a **angina pectoris** causada por episódios transitórios da isquemia miocárdica sem haver lesões necróticas. Esses episódios são decorrentes do desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio do miocárdio, sendo que os fatores responsáveis pode ser trombose oclusiva ou suboclusiva sobre uma placa aterosclerótica ou espasmo. Os precipitadores dos episódios isquêmicos foram identificados, sendo a ocorrência do infarto agudo do miocárdio mais frequente pela manhã e no inverno (ver Capítulo 13), como também em situações de estresse emocional e físico.*

A sensação de angina é similar entre as formas típica e variante. A dor da angina tem localização retroesternal com irradiação para região precordial e face interna do membro superior esquerdo, de caráter opressivo e com duração em torno de 5 a 10 minutos.

*Em relação às outras classes, a angina de início recente tem como característica o surgimento da isquemia miocárdica no máximo de 3 meses. Na **angina crônica estável**, as características são ausências de variações na intensidade da dor anginosa e na frequência das crises anginosas nos últimos 2 meses. Os pacientes com **angina progressiva** apresentam aumento da intensidade da dor e diminuição da capacidade de realizarem esforços físicos nos últimos 3 meses. Na **angina instável**, a característica principal é a ocorrência de dor intensa com duração de 20 minutos até algumas horas, surgindo com repouso ou esforços mínimos. As características da **angina variante** (Prinzmetal) são o aparecimento em repouso ou precipitação por fatores emocionais que se repetem nos mesmos horários do dia. É acompanhada de supradesnivelamento do segmento ST, em virtude de espasmos que reduzem o fluxo coronariano.*

*A isquemia miocárdica pode ser **silenciosa**, sem a presença de sintomas que pode ser evidenciada na eletrocardiografia ou ecocardiografia. Contudo, apenas alguns pacientes têm a silenciosa e a grande maioria com angina silenciosa apresentam episódios sintomáticos.*

O espectro heterogêneo destas manifestações clínicas varia desde pacientes acometidos de angina estável com muitos anos de evolução; pacientes que não pioram o quadro clínico com angina instável ou infarto do miocárdio até os casos de morte súbita como primeira e única manifestação.

Neste capítulo serão comentados os fármacos usados no tratamento da angina. Os principais agentes farmacológicos são os nitratos e derivados, os bloqueadores do canal de cálcio, os antagonistas β -adrenérgicos, os hipolipemiantes (ver Capítulo 45) e os agentes antiplaquetários (ver Capítulo 46). Uma classe mais recente de medicamento é representada pela ranolozina que é indicada para o tratamento da angina crônica.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as classes de angina e suas características?
2. Qual é o mecanismo de ação dos nitratos orgânicos e usos terapêuticos?
3. É indesejável a interação de nitratos com sildenafil no tratamento da disfunção erétil ?

- Qual é o mecanismo de ação dos bloqueadores de cálcio e o uso no tratamento de angina?
- Quais são os usos terapêuticos dos antagonistas de β -adrenérgicos ?

NITRATOS E DERIVADOS

Química. Os nitratos orgânicos disponíveis para o uso clínico são: nitrito de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isossorbitol, 5-mononitrato de isossorbitol e tetranitrato de eritritol.

Mecanismo de ação. Os nitratos, nitritos e outros compostos como nitroprussiato têm capacidade de gerar espécie reativa de radical livre NO (óxido nítrico) que ativa a guanilil ciclase e aumenta a síntese de GMPc no músculo liso e de outros tecidos (ver Capítulo 22). A proteína-quinase dependente de GMPc catalisa a fosforilação de proteínas do músculo liso, enquanto que a miosina de cadeia leve, responsável pela manutenção do estado de contração muscular, sofre desfosforilação. Os efeitos farmacológicos do NO parecem ser idênticos ao fator de relaxamento do endotélio, sendo também um sinalizador para outras células.

Novos agentes antianginosos (nicorandil) em fase experimental podem atuar através da liberação de NO e aumento da permeabilidade dos canais de K^{++} , resultando em vasodilatação por outro mecanismo.

Efeitos hemodinâmicos. Os nitratos são relaxantes da musculatura lisa de artérias e veias, por isso são denominados de **nitrovasodilatadores**. Doses baixas de nitroglicerina produzem dilatação das veias que predominam sobre aquela das arteríolas. A venodilatação resulta em redução da pressão diastólica dos ventrículos esquerdo e direito. A pressão arterial pode diminuir discretamente e a frequência cardíaca permanece inalterada ou levemente aumentada por ação reflexa. A resistência vascular pulmonar e o débito cardíaco são levemente reduzidos. A administração rápida de doses elevadas de nitratos produzem redução da pressão sistólica e diastólica e do débito cardíaco. Taquicardia e vasoconstrição periférica reflexas podem ocorrer por ativação de reflexos simpáticos. O fluxo sanguíneo coronariano pode aumentar transitoriamente em consequência da vasodilatação coronariana.

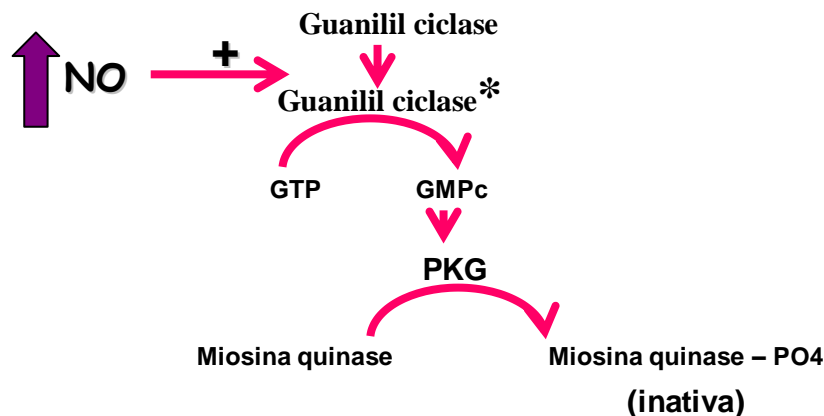


Fig.41-1. Mecanismo de ação do relaxamento muscular pelo NO gerado por nitritos, nitratos e nitroprussiato (ver texto).

Em casos de pacientes com oclusão coronariana aterosclerótica, os mecanismos para os efeitos hemodinâmicos dos nitratos não estão suficientemente claros. Em geral, admite-se que os nitratos têm capacidade de causar dilatação e de prevenir a vasoconstrição de grandes vasos epicárdicos e sem prejudicar autorregulação nos pequenos vasos.

Como a tolerância aos efeitos hemodinâmicos instala-se rapidamente, uma interrupção no uso clínico de nitratos é recomendada após 24 a 48 horas.

Efeitos no consumo de oxigênio do miocárdio. Os efeitos circulatórios sistêmicos dos nitratos podem diminuir o consumo de oxigênio do miocárdio. O consumo de oxigênio ocorre através da redução do estresse de parede ventricular durante sístole. Este pode ser influenciado por vários fatores que são agrupados em: pré-carga e pós-carga. A pré-carga é determinada pela pressão diastólica final que distende a parede ventricular, enquanto que pós-carga é a tensão sistólica na parede ventricular durante a ejeção de sangue. Os nitratos diminuem tanto a pré-carga como a pós-carga, devidas respectivamente, à dilatação da capacidade venosa e à resistência vascular arteriolar. Entretanto, os nitratos não afetam a contratilidade cardíaca, que é um dos determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio.

Vias de absorção, destino e eliminação. Os nitratos em geral são bem absorvidos por via sublingual,

sendo eficazes no tratamento de crises agudas de angina pectoris. O início da ação ocorre entre 1 e 2 minutos e cessa após 1 hora. Por via oral, os efeitos máximos ocorrem em 49 a 90 minutos, porém os fármacos devem ser administrados em quantidades maiores em razão da eliminação pré-sistêmica hepática. Outras vias de administração são usadas como cutânea na forma de pomada de nitroglicerina e a transmucosa ou bucal para nitroglicerina. Os nitratos são biotransformados no fígado através de uma hidrólise catalisada pela glutatona-nitrato orgânico redutase. Os metabólitos desnitrados são vasodilatadores menos potentes que os compostos de origem. A redução de nitratos é fator importante para biodisponibilidade desses compostos.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos são geralmente resultantes de ações secundárias sobre o sistema cardiovascular. A cefaleia é mais comum, podendo ser controlada através da redução da dose. Hipotensão postural e outras manifestações associadas, como tontura e fraqueza, são mais evidentes quando o paciente faz uso do medicamento em posição ereta. A precipitação do glaucoma pelo aumento da pressão intraocular causada por nitratos é discutível.

♣ A interação entre nitratos e **sildenafil**, fármaco usado no tratamento da disfunção erétil, é indesejável, pela queda acentuada da pressão sistólica. ♣ Os pacientes devem ser advertidos para o uso do sildenafil num período de 24 horas antes da administração de nitratos.

Quadro 41-1. Nitratos usados no tratamento da angina		
Nitratos	Dosagens usuais	Duração de efeito
Nitrito de amilo	0,18-0,3 mL, inalação	3- 5 min
Nitroglicrina	0,15-1,2 mg, sublingual 6,5-13 mg, oral (ação prolongada) 10-25 mg, absorção transdérmica	10-30 min 6-8 h 8-10 h
Dinitrato de isossorbitol	2,5-5 mg, sublingual 10-49 mg, oral	10-49 min 4-6 h
5-Mononitrato de isossorbitol	20 mg, oral	6-10 h

Usos terapêuticos. ♣ Os nitratos são medicamentos usados rotineiramente para tratamento, bem como para profilaxia de crises de angina (Quadro 41-1).

Os nitratos podem ser administrados topicamente, via oral, sublingual e intravenosa. Através da vasodilatação, os nitratos reduzem o retorno venoso e diminuem a pressão arterial; esses dois efeitos reduzem o estresse de parede e, conseqüentemente, o consumo de oxigênio. A nitroglicerina intravenosa é indicada no tratamento de pacientes de alto risco com angina instável.

A administração de nitrato de ação prolongada é ocasionalmente eficaz na abolição de episódios de angina variante, porém a terapia adicional com bloqueadores de canal de cálcio é frequentemente necessária.

Os nitratos são adjuvantes no tratamento do infarto do miocárdio e da insuficiência cardíaca congestiva. ♣

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Química. Atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo L em uso clínico são pertencentes às seguintes classes: a) fenilalquilaminas (verapamil); b) benzotiazepinas (diltiazem); c) diidropiridinos (nifedipino, amlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino, nimodipino etc.); d) diarilaminopropilamina (bepridil).

Mecanismos de ação. ♣ A expressão “**antagonista do cálcio**” leva a supor relação de semelhança e interação agonista-antagonista em nível de receptor; no entanto, precisa-se ressaltar que os efeitos desses fármacos nem sempre são revertidos por Ca^{2+} de modo competitivo. Os efeitos exercidos por fármacos que interagem com o cálcio no ciclo contração-relaxamento podem ser considerados em 3 grupos distintos:

1. Efeitos em mecanismos que aumentam diretamente a $[Ca^{2+}]_i$; e conseqüentemente afetam o influxo de Ca^{2+} extracelular ou a liberação de Ca^{2+} de estoques intracelulares;
2. Efeitos em mecanismos que participam na redução da $[Ca^{2+}]_i$, tais como extrusão de Ca^{2+} e captação ou ligação de Ca^{2+} intracelular;
3. Efeitos em processos desencadeados pela fração livre de Ca^{2+} intracelular, que afetam a atividade das proteínas contráteis.

Os fármacos que causam os efeitos 1 e 2 podem ser designados como “inibidores da disponibilidade de Ca^{2+} ”, os que deprimem os efeitos celulares do Ca^{2+} sem alterar o $[Ca^{2+}]_i$; previamente elevada podem ser chamados

“inibidores dos efeitos do Ca^{2+} ”.

Os canais de Ca^{2+} do tipo L podem ser bloqueados por vários compostos orgânicos. Os mecanismos de ação envolvidos são basicamente dois:

1. Bloqueio predominantemente a partir da superfície interna da membrana por penetração no canal quando aberto (p. ex. aminas terciárias carregadas como o verapamil e seus derivados e o diltiazem). A potência bloqueadora desses fármacos é caracteristicamente voltagem-dependente (isto é, depende do potencial da membrana) e uso-dependente (isto é, depende das condições de menor ou maior estimulação da estrutura);

2. Bloqueio efetuado por compostos não carregados ionicamente no pH fisiológico, como as diidropiridinas (nifedipino, nitrendipino, nisoldipino e outros). A ação desses fármacos não é voltagem-dependente e nem uso-dependente. ♣

Musculatura lisa vascular. Tanto a despolarização quanto a contração da fibra muscular lisa vascular dependem respectivamente do influxo e da concentração intracelular de cálcio. Assim, dois fenômenos são responsáveis pela contração dessa musculatura: acoplamento eletromecânico e farmacomecânico (Fig. 41-2).

Os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem a mobilização de Ca^{2+} e, portanto, dificultam a elevação da $[Ca^{2+}]$. Deve-se chamar a atenção, entretanto, para o fato de o bloqueio dos canais voltagem-dependentes (mecanismo 1) ser mais sensível do que o bloqueio exercido sobre o acoplamento agonista-receptor (mecanismo 2).

De modo geral, a musculatura lisa arterial é bastante sensível a esses fármacos, ao passo que a musculatura venosa (pré-carga) não o é.

Entre as ações importantes deste grupo de fármacos estão: dilatação das artérias coronarianas (melhoria, portanto, do rendimento cardíaco); aumento da perfusão subendocárdica e relaxamento dos ventrículos (melhora o rendimento cardíaco).

Efeitos hemodinâmicos. Os principais bloqueadores dos canais de cálcio apresentam as seguintes potências vasodilatadoras: nifedipino > verapamil > diltiazem. Todos diminuem a resistência vascular coronariana, aumentando, portanto, o fluxo sanguíneo nesse leito.

O nifedipino, quando administrada intravenosamente, determina vasodilatação arterial seletiva com pouca ou nenhuma atividade sobre os vasos de capacitância (venosa/pré-carga). Via-de-regra, os efeitos vasculares são obtidos com doses muito inferiores àquelas necessárias para determinar ação cardíaca direta.

A nifedipino *in vitro* determina efeito inotrópico negativo. *In vivo*, por via sublingual, ela aumenta o desempenho cardíaco de forma mais eficiente em ventrículos comprometidos (mas não insuficientes) do que em ventrículos normais. De modo geral, diidropiridinas apresentam efeitos cardiovasculares muito semelhantes àqueles do nifedipino. Por exemplo, pode haver alguma seletividade da nicardipino de menor potência dos efeitos inotrópicos positivos quando comparada com o nifedipino.

O verapamil apresenta potência vasodilatadora inferior à do nifedipino, não atuando sobre vasos de capacitância. É dotado de notável ação cardíaca; em doses capazes de produzir vasodilatação periférica, determina intensos efeitos (dromotropismo, inotropismo, cronotropismo e batmotropismo negativos) por ação cardíaca direta.

Várias compensações fisiológicas ocorrem após injeção intravenosa do fármaco. O verapamil reduz a pressão arterial determinando taquicardia reflexa, que, por sua vez, é antagonizada pelo efeito cronotrópico negativo direto.

Por outro lado, o inotropismo negativo é compensado tanto pelo aumento reflexo do tono simpático como pela redução da pós-carga (vasodilatação arterial). A administração oral do fármaco leva à diminuição da pressão arterial e da resistência periférica, sem grande alteração do cronotropismo.

O diltiazem, quando administrado intravenosamente, reduz sensivelmente a pressão arterial por ação vasodilatadora arteriolar, ocasionando aumentos reflexos do cronotropismo e de débito cardíacos. A resposta cronotrópica, entretanto, é bifásica: em primeiro lugar, ocorre aumento reflexo e depois há redução pela ação direta do fármaco.

Após administração oral, o diltiazem determina prolongada queda da pressão arterial e do cronotropismo cardíaco.

Efeitos em células cardíacas. Em miócitos e em tecidos de condução dos átrios e dos ventrículos, a despolarização ocorre à custa de duas correntes iônicas dirigidas para o interior da célula, uma transportada pelo Na^+ (canais rápidos) e outra pelo Ca^{2+} (canais lentos).

A entrada de Ca^{2+} no interior do miócito e sua subsequente ligação à troponina bloqueiam a inibição que esta última exerce sobre a reação contrátil, permitindo assim a interação entre actina e miosina e, por fim, a contração. Esta é a base que explica o aparecimento de efeito inotrópico negativo após bloqueio dos canais lentos de Ca^{2+} por verapamil e diltiazem. Tanto a frequência de disparo no nó sinusal quanto a condução no nó atrioventricular estão diminuídas na vigência da ação desses bloqueadores. Esses efeitos decorrem, em parte, do retardo na recuperação da atividade dos canais lentos de Ca^{2+} , isto é, eles apresentam dificuldades em readquirir sua propriedade de transportar cálcio em resposta a novo estímulo.

Características próprias diferenciam os diversos bloqueadores de cálcio quanto à sua ação cardíaca.

O nifedipino reduz a corrente de Ca^{2+} sem interferir na recuperação do canal. Seu efeito é dose-dependente e, em termos práticos, frequência-dependente. Em doses terapêuticas, seu efeito sobre a condução A-V é

praticamente desprezível.

O verapamil tanto reduz a magnitude da corrente de Ca^{2+} quanto a taxa de recuperação do canal de Ca^{2+} , sendo seu efeito frequência-dependente, à semelhança do que se passa com o diltiazem. O bepredil, como verapamil, inibe tanto a corrente de Ca^{2+} quanto a corrente rápida de Na^+ .

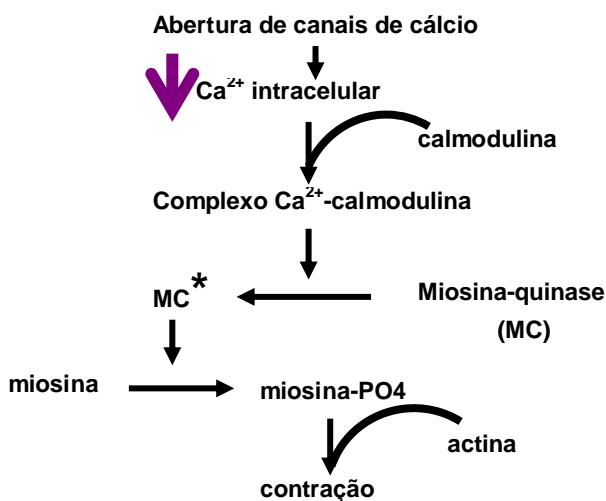


Fig. 42-2. Mecanismo de ação dos bloqueadores dos canais de cálcio.

O bepredil reduz a pressão arterial e a frequência cardíaca em pacientes com angina de esforço e aumenta o desempenho ventricular esquerdo em paciente com angina, porém os seus efeitos adversos limitam seu uso clínico para pacientes refratários.

Absorção, destino e eliminação. Os bloqueadores de cálcio são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, porém sua biodisponibilidade, em alguns casos, é baixa, conseqüente a uma importante eliminação pré-sistêmica hepática. Os efeitos desses fármacos iniciam-se dentro de 30 a 49 minutos, após a administração por via oral, com exceção para os agentes de ação prolongada como amlodipino e felodipino. O verapamil, quando administrado por via intravenosa, possui um efeito hipotensor fugaz com pico de ação em 5 minutos e duração de 10 a 20 minutos. Esses agentes se ligam a proteínas plasmáticas em cerca de 70 a 98%. O local do metabolismo do verapamil é o fígado, onde se transforma principalmente em norverapamil (n-desmetil-verapamil) através de uma N-desalquilação. O diltiazem é biotransformado em derivado desacetilado que possui potência menor que o diltiazem, como um vasodilatador. Os diidropiridinos são metabolizados no fígado, resultando em derivados desidrogenados inativos ou fracamente ativos.

A eliminação dos bloqueadores de cálcio é feita principalmente pelos rins, uma pequena parte desses agentes é eliminada pelo trato gastrointestinal. A meia-vida desses compostos varia entre 1 e 49 horas.

Efeitos adversos. São poucos e discretos, geralmente secundários à ação vasodilatadora das diidropiridinas. Os pacientes desenvolvem cefaleia, hipotensão arterial, ruborização, tonturas, edema de membros e vômitos.

Em raros casos pode ocorrer piora do quadro anginoso para nifedepino em decorrência talvez de fenômenos de roubo de fluxo ou de hipotensão frente a lesões coronarianas fixas.

O verapamil, quando administrado por via intravenosa, leva ocasionalmente a efeitos secundários à própria ação do fármaco, como hipotensão e distúrbios da condução atrioventricular. Bradicardia severa, hipotensão ou mesmo assistolia ventricular já foram descritas, porém na maioria das vezes ocorrem quando se associou o verapamil a β -bloqueadores.

As contraindicações principais do verapamil concentram-se em casos de doença do nó sinusal, bradicardia, hipotensão arterial, distúrbios da condução atrioventricular e disfunção ventricular esquerda.

Em conseqüência das propriedades antiarrítmicas do bepredil (ver Capítulo 42) ocorrem efeitos adversos arrítmicos, como também foram descritos casos de agranulocitose que limitam o uso clínico desse agente.

Usos terapêuticos. Atualmente, os bloqueadores do Ca^{++} têm ampla gama de indicações terapêuticas, sendo seu uso útil em diversas doenças cardiovasculares.

Angina. ♣ Na angina pectoris, tanto na sua forma aguda, em que o componente vasoespástico assume um papel etiopatogênico básico, quanto na sua forma crônica desencadeada por um aumento do consumo de O_2 , os bloqueadores de Ca^{++} são empregados com benefícios (Quadro 41-2).

Por seu efeito vasodilatador coronariano direto, o nifedipino, particularmente, é capaz de aumentar o diâmetro da luz vascular, aliviando o vasoespasma e promovendo maior fluxo sanguíneo ao miocárdio isquêmico em casos de angina de Prinzmetal, angina instável, angina do recente início e angina pós-infarto.

Na angina estável crônica, classicamente desencadeada aos esforços, a ação principal dos bloqueadores do Ca^{++} se faz principalmente através da redução da demanda de O_2 resultante da queda da pós-carga e da diminuição da contratilidade miocárdica. Outros efeitos associados que contribuem para melhor relação na razão oferta e consumo de O_2 residem na capacidade que têm os bloqueadores de Ca^{++} de dilatar coronárias obstruídas, mesmo de uma maneira fixa, e na capacidade que essas substâncias têm de favorecer a abertura de vasos colaterais e de proteger miocárdio isquêmico. ♣

Quadro 41-2. Bloqueadores de canais de cálcio tipo L usados no tratamento da angina	
Fármacos	Dosagens usuais
Amlopidino	5-10 mg, oral, uma vez ao dia
Nicardipino	20-40 mg, oral, a cada 8 horas
Nifedipino	20-40 mg, oral, a cada 8 horas
Bepridil	200- 400 mg, oral, uma vez ao dia
Diltiazem	30-80 mg, oral, a cada 6 horas
Verapamil	80-149 mg, oral, a cada 8 horas

Outros usos. Os bloqueadores de canal de cálcio são usados também nos tratamentos de arritmias cardíacas (ver Capítulo 44) e da hipertensão arterial (ver Capítulo 42). Além disso, os bloqueadores do Ca^{++} têm sido utilizados em uma série de outras patologias clínicas, como na miocardiopatia hipertrófica, na profilaxia e no tratamento do espasmo cerebral que acompanha a hemorragia meníngea, em doenças do tecido conectivo acompanhadas pelo fenômeno de Raynaud e nas crises de enxaqueca. Não há evidências de que os bloqueadores dos canais de cálcio sejam benéficos no tratamento e na prevenção secundária do infarto agudo do miocárdio.

ANTAGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

Os antagonistas β -adrenérgicos são eficazes no tratamento da crise anginosa de esforço e na melhora da sobrevivência de pacientes acometidos de infarto do miocárdio. Entre os antagonistas β -adrenérgicos, o **propranolol** é o mais avaliado como agente antianginoso, embora outros como o **timolol**, **atenolol** e **metoprolol** também possuam tais propriedades cardioprotetoras (ver Capítulo 17).

A eficácia dos antagonistas β -adrenérgicos no tratamento da angina de esforço pode ser explicada pela redução do consumo de oxigênio do miocárdio pelo efeito inotrópico negativo e pela redução da pressão arterial durante o exercício.

Ao empregar-se um β -bloqueador adrenérgico, é importante ter em mente que o fármaco atuará não apenas corrigindo o aumento da frequência e do inotropismo cardíaco em resposta ao estresse ou exercício, mas também impedindo a manifestação de importantes atividades do organismo, tais como: o aumento da velocidade de condução AV; o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, além de uma série de manifestações metabólicas.

As consequências do bloqueio das atividades metabólicas e hemodinâmicas provocadas pelos β -bloqueadores adrenérgicos devem ser avaliadas.

PERSPECTIVAS

Na avaliação clínica da eficácia de um tratamento antianginoso é importante observar a seleção de pacientes nos estudos clínicos e como também uma combinação de fatores fisiopatológicos e evolutivos da doença. Neste sentido, a gravidade da angina, demanda miocárdica de O_2 e a presença de espasmos são fatores determinantes para a eficácia do tratamento antianginoso.

Ademais, a escolha dos agentes farmacológicos em esquemas posológicos adequados é fundamental para obtenção de bons resultados. Metanálises para comparação entre os bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas de β -adrenérgicos e nitratos foram feitas para escolha desses agentes.

Outro aspecto abordado nas estratégias terapêuticas antianginosas é associação medicamentosa entre as diversas categorias de agentes antianginosos com intuito de redução de dose, aumento da efetividade e diminuição de efeitos adversos.

Vale lembrar que nem sempre essas associações atingem o potencial terapêutico desejado. Como exemplo de efetividade é a associação de nitratos e antagonistas de receptores β -adrenérgicos no tratamento da angina de esforço.

Recentemente, foi feita tentativa de obtenção de efetividade adicional com novos agentes “metabólicos”, a **pirexilina** que reduz a demanda de O₂ do miocárdio através de desvio da oxidação de ácidos graxos para o metabolismo da glicose. Ademais, os **stents** intravasculares (coronarianos) que podem melhorar a angina, apesar de sua limitação de eficácia a longo prazo.

RESUMO

- As doenças cardiovasculares representam problema de Saúde no mundo inteiro. O destaque maior é para doença isquêmica do coração (DIC) nas suas diferentes manifestações clínicas.
- Primeiramente, são comentados o mecanismo de ação, efeitos farmacológicos, farmacocinética e usos terapêuticos dos nitratos orgânicos e derivados.
- Os bloqueadores de cálcio são muito usados para o tratamento de doenças cardiovasculares, destacando o tratamento de angina.
- Os antagonistas β-adrenérgicos são fármacos eficazes no tratamento da crise anginosa de esforço.
- A avaliação clínica de pacientes e o desenvolvimento de novos fármacos são importante para o tratamento de angina.

BIBLIOGRAFIA

- ABERNETHY, D.R.; SCHWARTZ, J.B. Calcium-antagonists drugs. **N. Engl. J. Med.**, v.341, p.1477-1457, 1999.
- DUDZINSKI, D.; IGARASHI, J.; GREIF, D.; MICHEL, T. The regulation and pharmacological of endothelial nitric oxide synthase. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.46, p.235-276, 2006.
- HEIDENREICH, P.A.; MCDONALD, K.M.; HASTIE, T.; FADEL, B.; HAGAN, V.; LEE, B.K.; HLATKY, M.A. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. **JAMA**, v.281, p.1927-1936, 1999.
- LAURENTI, R.; BUCHALLA, C.M.; CARATIN, C.V.S. Doença isquêmica do coração. Internações, tempo de permanência e gastos. Brasil, 1993 a 1997. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.74, p.483-487, 2000.
- LIMA, C.V. Síndromes isquêmicas agudas. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.72, p.109-137, 1999.
- MEGSON, I.L.; WEBB, D.J. Nitric oxide donor drugs: current status and future trends. **Expert Opin. Investig. Drugs**, v.11, p.587-491, 2002.
- MONCADA, S.; RADOMSKI, M.W.; PALMER, R.M. Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet. **Biochem. Pharmacol.**, v.37, p.2495-2501, 1988.
- LISI, M.; PARKER, J.D.; GORI, T. Organic nitrates: still interesting after all these years. **Recenti Prog. Med.**, v.100, p.140-143, 2009.
- THADINI, U.; DAVIDSON, C.; SINGLETON, W.; TAYLOR, S.H. Comparison of five beta-adrenoreceptor antagonists with different ancillary properties during twice daily therapy in angina pectoris. **Am. J. Med.**, v. 68, p.243-250, 1980.

Capítulo 42

Anti-Hipertensivos

Roberto Kenji Nakamura Cuman

Professor Associado, Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia e Farmacologia da UEM.

Ricardo Alexandre Spironello

Mestre em Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia e Farmacologia da UEM.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) sistêmica é uma doença de origem multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. Além de ser causa direta de cardiopatia hipertensiva, é fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se manifestam, predominantemente, por doença isquêmica cardíaca, cerebrovascular, vascular periférica e renal. Em decorrência de cardiopatia hipertensiva e isquêmica, é também fator etiológico de insuficiência cardíaca sendo uma das mais importantes doenças crônicas não transmissíveis caracterizando-se como uma das causas de maior redução da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos. A HAS é um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo. No Brasil, sua prevalência varia entre 22% e 44% para adultos (32% em média), chegando a mais de 50% para indivíduos com 49 a 69 anos e 75% em indivíduos com mais de 70 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

A mortalidade por doença cardíaca isquêmica e cerebrovascular diminuiu 26% e 32%, respectivamente. No entanto, a mortalidade por doença cardíaca hipertensiva cresceu 11%, fazendo aumentar para 13% o total de mortes atribuíveis a doenças cardiovasculares em 2007 (SCHMIDT et al., 2011). No Brasil, a prevalência média de HAS é maior em mulheres (25,4%) do que em homens (19,5%). A frequência de HAS tornou-se mais comum com a idade, mais marcadamente para as mulheres, alcançando mais de 50% na faixa etária de 55 anos ou mais de idade.

A partir de 115 mmHg de pressão sistólica (PS) e de 75 mmHg de pressão diastólica (PD), o risco para eventos cardiovasculares aumenta de forma constante, dobrando a cada 20 mmHg no primeiro caso e a cada 10 mmHg no segundo. Os valores de 140 mmHg para a PS e de 90 mmHg para a PD, empregados para diagnóstico de HAS, correspondem ao momento em que a duplicação de risco repercute de forma mais acentuada, pois já parte de riscos anteriores mais elevados, mas somente 50% desses pacientes sabem de sua doença. O diagnóstico precoce, o acompanhamento efetivo é fundamental para o controle da pressão arterial (PA), pois reduz complicações cardiovasculares e desfechos como Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, problemas renais, entre outros.

O tratamento da HA tem sido associado a uma redução de cerca de 40% no risco do acidente vascular cerebral e de, aproximadamente, 15% na redução de risco para o infarto do miocárdio. Apesar de ser conhecido que o tratamento da HA previne as doenças cardiovasculares e aumenta a expectativa de vida, o controle e seu manejo ainda é inadequado. Além disso, a HA frequentemente coexiste com outros fatores de risco cardiovasculares, tais como: tabagismo, diabetes, dislipidemias e obesidade, que compõem os riscos cardiovasculares atribuídos à HA e que contribuem para as altas taxas de morbidade e mortalidade destes pacientes. ♣

DIAGNÓSTICO

Convencionalmente, define-se a HA quando a pressão arterial for maior ou igual a 140/90 mmHg, normotensão quando menor ou igual a 120/80 mmHg e HA limite quando a pressão arterial estiver entre estes valores. Estes limites são operacionais e arbitrários, uma vez que a relação entre

pressão arterial e mortalidade é quantitativa e não qualitativa, pois, quanto mais alta a pressão arterial, menor a sobrevida e pior o prognóstico.

O diagnóstico da HA é estabelecido através da medida da pressão arterial com o paciente em ambiente tranquilo e agradável, sem tensão emocional, após 10 minutos de repouso em posição supina, utilizando-se a média de três tomadas consecutivas em pelo menos duas ocasiões. Esse procedimento procura evitar o diagnóstico baseado em elevações causais de pressão arterial, pois há grande variabilidade nos níveis pressóricos ao longo do dia frente a estímulos internos e externos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Paciente masculino, 42 anos, 106 Kg, apresentando pressão arterial na posição supina de 149/102 mmHg, com frequência cardíaca de 70 batimentos por minuto. Exames clínicos, laboratoriais complementares determinaram diagnóstico de hipertensão primária associada a diabetes melito e dislipidemia. Foi também determinada a lesão de órgãos-alvo pela presença de insuficiência renal com proteinúria.
 - 1.1 Qual o tratamento anti-hipertensivo recomendado para este paciente?
 - 1.2 Qual a recomendação não farmacológica a ser prescrita?
 - 1.3 Quais fatores de risco estão associados à hipertensão?
2. Paciente de 30 anos na 34ª semana de gestação apresenta cefaleia frontal de 4 horas de evolução e vômito. Relata ter antecedentes portadores de hipertensão. Dados clínicos: PA 175/90 mmHg. FC: 82/ min. FR: 19 por min; Tº: 36,6° C sendo diagnosticada hipertensão gestacional (pré-eclampsia).
 - 2.1 Qual o fármaco indicado para esta paciente?
 - 2.2 Qual o mecanismo de ação desse fármaco?
 - 2.3 Este fármaco pode ser utilizado em associação com outros anti-hipertensivos?

ETIOLOGIA

A maioria dos pacientes hipertensos não tem estabelecida a causa da HA arterial, denominando-a essencial, primária ou idiopática, diferente da HA arterial secundária, onde a causa é conhecida, como ocorre na hipertensão renal, hipertensão renovascular, feocromocitoma, hiperaldosteronismo primário ou coarctação de aorta. Estes indivíduos são geralmente assintomáticos e os sintomas, quando surgem, geralmente estão associados a comprometimento dos chamados "órgãos-alvo": cérebro, coração e rins, porém todos os órgãos sofrem as consequências dos níveis pressóricos elevados, pois todos os vasos são atingidos. Em uma população em geral, os hipertensos têm maior incidência de acidentes vasculares cerebrais, episódios isquêmicos transitórios, angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, insuficiência vascular periférica e alterações retinianas. A HA essencial apresenta, na maioria das vezes, evolução longa e caráter benigno. Existem alguns fatores, denominados fatores de risco, que influenciam aparecimento ou piora da hipertensão, bem como tratamento e prognóstico da doença, sem apresentar relação de causa e efeito, sendo os mais importantes: idade, sexo, hereditariedade, raça negra, obesidade, estresse e alta ingestão de sal.

A pressão arterial média é produto do débito cardíaco (DC) e da resistência periférica total (RPT), sendo expressa pela equação ($PAm = DC \times RPt$). Assim, a pressão arterial pode ser diminuída pela ação de fármacos sobre o débito cardíaco ou a resistência periférica, ou ambos. Para fins didáticos, os fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial são classificados de acordo com seu mecanismo de ação.

ANTI-HIPERTENSIVOS

Os fármacos anti-hipertensivos constituem classe heterogênea de fármacos utilizados, dentre outras indicações, no tratamento da hipertensão arterial. Os medicamentos anti-hipertensivos podem ser divididos basicamente em seis grupos: diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores de canais de cálcio, antagonistas de receptores AT₁ de angiotensina II, vasodilatadores diretos e inibidor direto da renina.

Qualquer medicamento dos grupos de anti-hipertensivos disponíveis, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, desde que resguardadas as indicações e contra-indicações específicas, pode ser utilizado para o tratamento da hipertensão arterial em monoterapia inicial, especialmente para pacientes com hipertensão em estágio I (leve) que não responderam às medidas não medicamentosas. Entretanto a monoterapia inicial é eficaz em apenas 40% a 50% dos casos. ♣ Para pacientes em estágio II e III é recomendado o uso de associações de fármacos anti-hipertensivos como terapia inicial. Serão apresentados os anti-hipertensivos disponíveis comercialmente no Brasil. ♣

Quando os níveis pressóricos se enquadram no estágio 2, o tratamento medicamentoso pode ser iniciado com dois anti-hipertensivos em doses baixas simultaneamente. Essa associação deve obedecer ao sinergismo de ação entre as cinco principais classes anti-hipertensivas. Ao iniciar o uso de um diurético tiazídico ou de um antagonista de canais de cálcio, a outra medicação associada deve ser um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um betabloqueador e vice-versa.

As evidências provenientes de estudos de desfechos clinicamente relevantes, com duração relativamente curta, de três a quatro anos, demonstram redução de morbidade e mortalidade em estudos com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II e com bloqueadores de canais de cálcio embora a maioria dos estudos utilizem, no final, associação de anti-hipertensivos.

Os diuréticos são pelo menos tão eficazes quanto outras opções anti-hipertensivas para prevenir eventos cardiovasculares em ampla gama de condições, como gravidade de hipertensão, idade, gênero, raça e presença de comorbidades (eventos clínicos prévios e diabetes mellitus). Assim, levando em conta tolerabilidade pelo menos equivalente à de outros grupos e melhor relação de custo-efetividade, diuréticos são a primeira escolha para o tratamento da hipertensão arterial, principalmente em pessoas maiores de 55 anos ou negras em qualquer idade em Estágio I. Apesar de não ser indicado o uso de betabloqueadores como fármacos de primeira linha no tratamento da HAS, promovem redução da morbimortalidade cardiovascular quando utilizado em pacientes mais jovens. Com a redução de 5 mmHg na pressão diastólica ou 10mmHg na pressão sistólica, há redução aproximada de 25% no risco de desenvolver cardiopatia isquêmica e de 40% no risco de apresentar AVC.

É indispensável atentar-se para a adesão (concordância) continuada ao tratamento. Há inúmeras abordagens propostas para aumentar a adesão ao tratamento, mas a efetividade nem sempre é a desejada antes de substituir o anti-hipertensivo que se mostra ineficaz, deve-se garantir o uso de doses adequadas. A ocorrência de efeitos adversos significativos ou continuada ineficácia indicam a necessidade de substituição, em vez do uso de doses mais altas. Pacientes têm hipertensão resistente com adesão conferida e sem pressão controlada sob tratamento com três anti-hipertensivos em doses adequadas, incluindo um diurético necessitam serviços especializados.

Vários pacientes hipertensos necessitam de dois ou mais agentes para adequado controle de pressão arterial. ♣ Praticamente todas as associações de anti-hipertensivos têm efeito aditivo na redução da pressão e na prevenção de eventos cardiovasculares. A associação da IECA com antagonistas da angiotensina II deve ser evitada, pois aumenta o risco de disfunção renal. A associação entre diuréticos tiazídicos e IECA (ou antagonistas da angiotensina II, ou betabloqueadores) é extremamente racional, particularmente em relação ao sinergismo de efeito sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona. ♣

Diuréticos

Os diuréticos são fármacos utilizados no tratamento de estados edematosos e da hipertensão arterial (Quadro 42-1).

Quadro 42-1. Diuréticos usados no tratamento da hipertensão arterial			
<i>Grupo</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dose diária (mg)</i>	<i>Duração da ação (h)</i>
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	12,5-25	12-18
	Clortalidona	12,5-25	24-72
	Indapamida	2,5-5	18-24
	Indapamida SR	1,5-5	
Diuréticos de “teto alto”	Bumetamida	0,5-4	4-6
	Furosemida	20-120	4-6
	Piretanida	6-12	24
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona	25-100	8-12
	Amilorida	2,5-10	24
	Triantereno	50-100	12

O mecanismo anti-hipertensivo dos diuréticos está relacionado primeiramente à depleção de volume e posteriormente à redução da resistência vascular periférica devida a diversos mecanismos.

Agem primariamente sobre os rins e promovem o aumento da diurese e a eliminação de eletrólitos como o sódio e o cloro.

Os diuréticos são eficazes no tratamento da HA e na redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares. Estes fármacos são muito utilizados em todos os esquemas de tratamento da HA arterial, na monoterapia e em associações. Inicialmente, após administração do diurético, ocorre diminuição do débito cardíaco e do volume plasmático. Na terapêutica crônica, verifica-se normalização do débito cardíaco, queda da resistência periférica e discreta redução do volume plasmático. Como anti-hipertensivos, são preferidos os diuréticos tiazídicos e similares em baixas doses. Os diuréticos de alça são reservados para situações de hipertensão associada a insuficiências renal e cardíaca.

Diuréticos tiazídicos. Estes fármacos diferem entre si basicamente pela duração da ação e consequentemente na comodidade posológica, sendo a resposta hipotensora semelhante. São diuréticos com ação prolongada que, juntamente com os β -bloqueadores, são fármacos de escolha para a primeira etapa do tratamento da hipertensão arterial, devido à tolerabilidade, eficácia, baixa incidência de efeitos adversos, baixo preço e comodidade posológica. De modo geral, obtém-se normalização da pressão arterial em 49-70% dos hipertensos leves e moderados somente com o uso de tiazídicos. Outros compostos, como a indapamida, apresentam atividade diurética comparável à dos tiazídicos e atividade bloqueadora dos canais de cálcio, proporcionando potencialização do efeito hipotensor.

Diuréticos de teto alto. São fármacos úteis por via oral no tratamento de estados edematosos, como na insuficiência cardíaca congestiva, renal ou hepática, enquanto que por via parenteral, em situações que exigem diurese rápida e profusa, como por exemplo, no edema agudo pulmonar. No tratamento da HA, estes fármacos são indicados a pacientes hipertensos portadores de insuficiência cardíaca e/ou insuficiência renal, pois, ao contrário dos diuréticos tiazídicos, são eficientes em pacientes com filtração glomerular reduzida, geralmente abaixo de 30 ml/min. Nas emergências hipertensivas, são administrados por via parenteral como adjuvantes à terapêutica.

Diuréticos poupadores de potássio. A espironolactona, triantereno e amilorida são diuréticos fracos, frequentemente utilizados no tratamento da HA em associações com tiazídicos ou diuréticos de alça, sendo úteis também na prevenção e no tratamento da hipopotassemia.

As principais reações adversas dos diuréticos são a hipopotassemia, às vezes acompanhada de hipomagnesemia pode induzir arritmias ventriculares e hiperuricemia. Este grupo de fármacos pode provocar intolerância à glicose, aumentar o risco para o diabetes melito e aumento de triglicérides.

Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos

Os fármacos são indicados principalmente, no tratamento de HA, doenças cardíacas isquêmicas, insuficiência cardíaca e certas arritmias cardíacas (Quadro 42-2). Atuam através do bloqueio dos receptores β -adrenérgicos, impedindo a atuação das catecolaminas nesses receptores.

Os mecanismos de ação anti-hipertensiva destes fármacos envolvem: a) ação direta no sistema nervoso central; b) bloqueio adrenérgico; c) redução de atividade de renina plasmática; d) aumento das prostaglandinas; e) redução do débito cardíaco; e) alteração no limiar de disparo dos barorreceptores.

Quadro 42-2. Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos usados no tratamento da hipertensão arterial		
<i>Fármaco</i>	<i>Dose diária (mg)</i>	<i>Nº administração/dia</i>
Bisoprolol	2,5-10	1-2
Atenolol	25-100	1-2
Carvedilol	12,5-50	1-2
Nadolol	40-120	1
Metoprolol	50-200	1-2
Pindolol	10-40	1-2
Propranolol	40-80	2-3

Os β -bloqueadores, juntamente com os diuréticos, constituem fármacos de escolha no tratamento da hipertensão arterial. Os bloqueadores β -adrenérgicos podem ser úteis como terapêutica inicial nos pacientes jovens, especialmente naqueles com frequência cardíaca de repouso elevada, pacientes com doença cardíaca isquêmica, ansiosos, com enxaqueca e arritmicos. Em pacientes que não respondem à terapêutica diurética isolada, doses pequenas de simpatolíticos (incluindo o grupo β -bloqueador) são adicionadas, e nesse caso, o β -bloqueador passa a constituir um fármaco com efetividade comparável a de outros simpatolíticos de ação central ou periférica.

As principais reações adversas com o uso destes fármacos são: broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica,

astenia e disfunção sexual. Betabloqueadores de primeira e segunda geração podem promover intolerância à glicose, induzir diabetes, hipertrigliceridemia com elevação do LDL-colesterol e redução da fração HDL-colesterol. Os betabloqueadores de terceira geração, como o carvedilol e o nebivolol podem melhorar o metabolismo da glicose e lipídico provavelmente pelo efeito de vasodilatação com diminuição da resistência à insulina e melhora da captação de glicose pelos tecidos periféricos. A suspensão brusca dos betabloqueadores pode provocar hiperatividade simpática, com hipertensão de rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica. Os betabloqueadores de primeira e segunda geração são contraindicados a pacientes com asma brônquica, DPOC e bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus.

Antagonistas dos receptores α -adrenérgicos

São utilizados no tratamento da HA e da insuficiência cardíaca congestiva.

Os antagonistas dos receptores α_1 inibem a vasoconstricção produzida pela noradrenalina e não impedem a retroalimentação negativa. São fármacos utilizados geralmente associados a diuréticos. São representantes desta classe de fármacos: a prazosina (1-20mg, 2 a 3 vezes/dia), a doxazosina (1-16mg/dia) e a terazosina (1-20mg, 1 a 2 vezes/dia).

A reação adversa principal é a hipotensão postural, sendo mais evidente com a primeira dose, principalmente com uma dose inicial alta, palpitações e astenia. Para a doxazosina foi relatada maior ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva.

Antagonista dos receptores α e β -adrenérgicos

Este tipo de anti-hipertensivo, representado pelo labetalol, apresenta a propriedade de bloquear tanto os receptores α como os β -adrenérgicos (antagonista não seletivo).

O labetalol é agente hipotensor potente, útil no tratamento da hipertensão essencial, da hipertensão e de outros efeitos cardiovasculares associados ao feocromocitoma e no tratamento da hipertensão rebote que ocorre com a interrupção abrupta da clonidina e de outros anti-hipertensivos.

Bloqueadores de Neurônio Adrenérgicos ou Simpatolíticos

Esses anti-hipertensivos reduzem a pressão arterial através do bloqueio do sistema nervoso simpático em vários níveis: a) no centro vasomotor do sistema nervoso central, por fármacos de ação central predominante; b) nas terminações nervosas, reduzindo a quantidade de noradrenalina liberada em cada impulso nervoso, através da inibição da síntese, armazenamento ou liberação do neurotransmissor por fármacos com ação na terminação nervosa; c) nos receptores adrenérgicos impedindo a interação entre neurotransmissores e seus receptores α e/ou β -adrenérgicos (Quadro 42-3). ♣

Quadro 42-3. Simpatolíticos usados no tratamento da hipertensão arterial

<i>Fármacos</i>	<i>Dose diária (mg)</i>	<i>Nº administração/dia</i>
α -Metildopa	500-1.500	2-3
Clonidina	0,2-0,6	2-3
Guanabenz	4-12	2-3
Guanetidina	10-400	1
Reserpina	12,5-25	1-2

A alfa-metildopa é fármaco eficaz no tratamento da hipertensão arterial, utilizada geralmente associada a diurético. Os pacientes com insuficiência renal apresentam boas respostas hipotensoras com doses baixas, porém é contraindicada para portadores de insuficiência hepática. É o fármaco de escolha

para tratamento da hipertensão em gestantes. Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto. Entretanto, podem ser úteis em associação com medicamentos de outras classes, principalmente aqueles que apresentam hiperatividade simpática. A clonidina tem efeitos hemodinâmicos que se assemelham aos da metildopa e é estrutural e farmacologicamente similar ao guanabenz. A reserpina é um alcaloide e age depletando os estoques de catecolaminas. Atualmente é um hipotensor utilizado somente em doses baixas associada à diuréticos.

As reações adversas deste grupo de fármacos são decorrentes da ação central e incluem: sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. A clonidina pode promover hipertensão rebote quando da suspensão brusca da medicação.

A alfa-metildopa é fármaco eficaz no tratamento da hipertensão arterial, utilizada geralmente associada a diurético. Os pacientes com insuficiência renal apresentam boas respostas hipotensoras com doses baixas, porém é contraindicada para portadores de insuficiência hepática. É o fármaco de escolha para tratamento da hipertensão em gestantes ♣. Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto. Entretanto, podem ser úteis em associação com medicamentos de outras classes, principalmente aqueles que apresentam hiperatividade simpática ♣. A clonidina tem efeitos hemodinâmicos que se assemelham aos da metildopa e é estrutural e farmacologicamente similar ao guanabenz. A reserpina é um alcaloide e age depletando os estoques de catecolaminas. Atualmente é um hipotensor utilizado somente em doses baixas associada a diuréticos.

As reações adversas deste grupo de fármacos são decorrentes da ação central e incluem: sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. A clonidina pode promover hipertensão rebote quando da suspensão brusca da medicação.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio são compostos de estrutura heterogênea, divididos em três classes: fenilalquilaminas (verapamil), benzotiazepínicos (diltiazem), diidropiridínicos (nifedipino, nicardipino, isradipino, amlodipino, felodipino, lacidipino, nisoldipino e nimodipino, entre outros) e diarilaminopropilamínico (bepridil).

O **nifedipino** atua principalmente no leito arteriolar sem alterar o tônus venoso e promove taquicardia e retenção hídrica discretas. O verapamil e o diltiazem apresentam maior afinidade pelos tecidos de condução e do miocárdio. As outras diidropiridinas apresentam efeitos cardiovasculares semelhantes aos do nifedipino. Esses fármacos apresentam eficácia anti-hipertensiva elevada e possuem controle rápido dos valores pressóricos (Quadro 42-4).

Quadro 42-4. Bloqueadores dos canais de cálcio usados no tratamento da hipertensão arterial		
<i>Fármacos</i>	<i>Dose diária (mg)</i>	<i>Nº administração/dia</i>
Diltiazem	180-480	1-2
Manidipino	10-20	1
Nifedipino	20-49	2-3
Verapamil	120-480	1-2
Felodipino	5-20	1-2
Anlodipino	2,5-10	1

As reações adversas mais frequentes são: cefaleia, tontura, rubor facial e edema de extremidades, e geralmente são dose-dependentes. Outros efeitos: hipertrofia gengival, obstipação intestinal, estimulação simpática reflexa, depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular (verapamil e diltiazem).

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os inibidores da ECA constituem uma classe de fármacos utilizados para tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca congestiva. Atuam inibindo a ECA (dipeptidil carboxipeptidase), que promove a transformação da angiotensina I em angiotensina II (potente vasoconstritor) e degrada as cininas (substâncias vasodilatadoras). Existe também inibição da produção de aldosterona, pois sua liberação é estimulada pela angiotensina II. Esses fármacos promovem vasodilatação tanto pela diminuição da quantidade de angiotensina II como pelo acúmulo de cininas, além de promoverem natriurese por diminuição da quantidade de aldosterona. Ambos os mecanismos citados contribuem para o efeito anti-hipertensivo do grupo. O **captopril** foi o primeiro agente desenvolvido para o tratamento da HA e, desde então, outros agentes já estão disponíveis na terapêutica (Fig.42.1; Quadro 42-5).

Quadro 42-5. Inibidores da enzima conversora de angiotensina usados no tratamento da hipertensão arterial		
<i>Fármaco</i>	<i>Dose diária (mg)</i>	<i>Nº administração/dia</i>
Captopril	25-150	2-3
Enalapril	5-40	1-2
Cilazapril	2,5-5	1
Lisinopril	5-20	1
Perindopril	4-8	1
Quinapril	10-20	1
Ramipril	2,5-10	1
Trandolapril	2-4	1

O *captopril* e *enalapril* são dois inibidores da enzima conversora que apresentam fórmula estrutural semelhantes. Ambos são bem absorvidos por via oral e são excretados pelo rim. O enalapril após absorção oral sofre hidrólise no fígado, transformando-se no ácido enalaprilato (enalaprilato), forma ativa do fármaco.

Os portadores de hipertensão renovascular, bem como pacientes com hipertensão grave e hipertensão resistente com concentração plasmática elevada de renina, beneficiam-se substancialmente com a inibição da enzima conversora de angiotensina. Dados clínicos mostraram que tanto o captopril como o enalapril são efetivos no tratamento de hipertensão leve e moderada com ou sem terapêutica diurética associada.

Após a dose inicial os inibidores da ECA podem causar considerável queda na pressão arterial de alguns pacientes. Assim, a terapia deve ser iniciada sempre com doses baixas. O captopril e o enalapril, quando utilizados em dosagens equivalentes, apresentam incidência semelhante dos mesmos efeitos adversos.

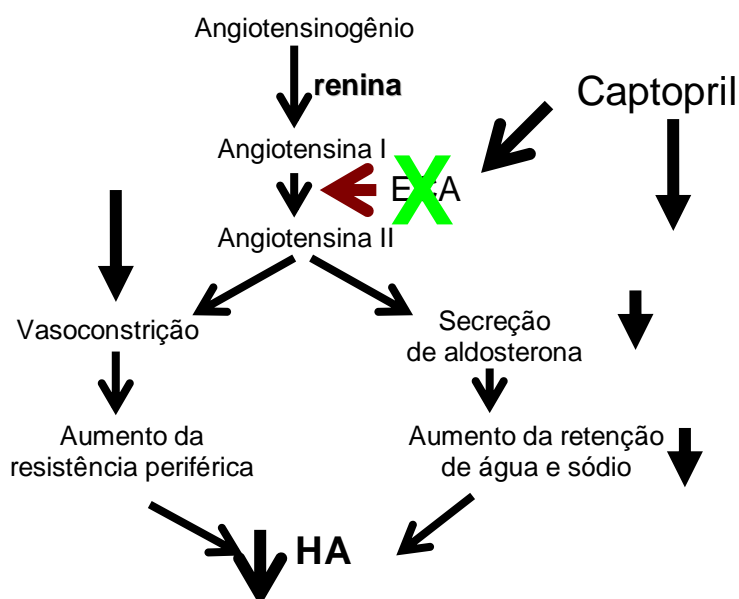


Fig. 42-1. Ação anti-hipertensiva do Captopril (protótipo)

Os inibidores da ECA induzem tosse seca em 5 a 20% dos pacientes. É o efeito adverso mais comum. A proteinúria é frequente em pacientes com doença renal prévia, surgindo nos primeiros meses de tratamento; pode regredir espontaneamente e ocasionalmente levar à interrupção do tratamento.

A hipopotassemia pode ocorrer como consequência do hipoaldosteronismo induzido pelo fármaco. São descritos como efeitos adversos: perda transitória do paladar, perda de peso, reações alérgicas cutâneas, positividade de anticorpos antinucleares, neutropenia, agranulocitoses, náuseas, irritação gástrica e o angioedema, potencialmente fatal.

Pode ainda promover a insuficiência renal aguda em pacientes com estenose bilateral da artéria renal. Os inibidores da ECA são contraindicados durante a gestação.

Antagonistas de receptor AT₁ da angiotensina II

A angiotensina II, substância efetora do sistema renina-angiotensina-aldosterona, formada a partir da conversão da angiotensina I pela ECA, desempenha papel importante na regulação da pressão arterial e na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico.

Esse peptídeo interage com dois tipos de receptores denominados AT₁ e AT₂, que pertencem à grande família dos receptores acoplados à proteína G, amplamente distribuídos no organismo.

As múltiplas ações fisiológicas da angiotensina II, tais como: vasoconstrição, liberação de aldosterona, reabsorção de sódio pelos túbulos proximais, efeitos tróficos e efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos parecem depender da interação desse peptídeo com os receptores AT₁, expressos no coração, nos rins e pulmões entre outros tecidos.

Quadro 42-6. Antagonistas de receptor da angiotensina usados no tratamento da hipertensão arterial		
<i>Fármacos</i>	<i>Dose diária (mg)</i>	<i>Nº administração/dia</i>
Candesartana	8-32	1
Losartana	25-100	1
Irbesartana	150-300	1
Olmesartana	20-40	1
Telmisartana	40-149	1
Valsartana	80-320	1

Os efeitos produzidos pela ativação dos receptores AT₂ não são totalmente conhecidos, provavelmente podem promover um efeito contrarregulador sobre os efeitos produzidos pela ativação dos receptores AT₁.

Os antagonistas dos receptores de angiotensina II bloqueiam seletivamente os receptores AT₁ e são empregados especialmente em populações de alto risco cardiovascular com comorbidades, proporcionando redução na morbimortalidade cardiovascular (Quadro 42-6).

O efeito destes antagonistas é comparável ao de outros agentes anti-hipertensivos, sendo fármacos seguros e apresentam efeitos adversos comparáveis aos dos inibidores da ECA. O mecanismo de ação desses agentes se deve possivelmente à estimulação dos receptores AT₂ pela angiotensina II que se acumula em consequência do uso dos antagonistas seletivos.

Os bloqueadores do receptor AT₁ apresentam boa tolerabilidade. As reações adversas relatadas tontura e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea (“rash”). As precauções para seu uso são semelhantes às descritas para os IECA.

Vasodilatadores

São fármacos estrutural e quimicamente diferentes, cuja similaridade está na ação sobre a musculatura vascular, sem mediação direta do sistema nervoso autônomo ou humoral.

De acordo com o local predominante de ação, os vasodilatadores são classificados em arteriais (hidralazina, minoxidil e diazóxido) e arteriais e venosos (nitroprussiato de sódio). O **diazóxido** e o **nitroprussiato de sódio** são fármacos de administração parenteral.

Os vasodilatadores são fármacos potentes utilizados no tratamento da hipertensão arterial, geralmente associados a diuréticos e β-bloqueadores. Os de administração parenteral são úteis nas emergências hipertensivas. A **hidralazina** age principalmente sobre vasos de resistência, produzindo queda da resistência vascular sistêmica e paralelamente aumento do débito cardíaco e frequência cardíaca. Isoladamente produz aumento da atividade de renina e retenção hídrica por aumento do tono simpático, secundário à vasodilatação. É empregada na dose diária de 50-150 mg, administrada de 2 -3 vezes ao dia. O **minoxidil** é potente vasodilatador de ação predominante em território arterial. Comparativamente é mais potente que a hidralazina. Seu uso restringe-se ao tratamento da hipertensão grave e resistente à terapêutica habitual. É recomendado seu uso em doses diárias de 2,5-80 mg, de 2 a 3 administrações/dia.

Por induzirem a vasodilatação arterial direta, esses fármacos promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contraindica seu uso como monoterapia.

Inibidor direto da renina

O único representante desta classe empregado na clínica é o **alisquereno**. Este fármaco promove uma inibição direta da ação da renina com diminuição da formação de angiotensina II. Sua eficácia na monoterapia comprovaram a redução da hipertensão arterial de intensidade semelhante a de outros anti-

hipertensivos. A dose diária recomendada é de 150-300 mg.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares do paciente hipertenso, aumentadas em decorrência dos altos níveis tensionais e de outros fatores agravantes. São utilizadas tanto medidas não medicamentosas isoladas como associadas a fármacos anti-hipertensivos.

O tratamento não farmacológico compreende: redução do peso, evitar sal e álcool, praticar atividade física regular, eliminar o fumo, restringir consumo de bebidas alcoólicas, retirar anticoncepcionais hormonais, reduzir estresse, controlar patologias associadas como diabetes, gota, hiperuricemia e alterações lipídicas.

A decisão de quando iniciar medicação anti-hipertensiva deve ser considerada avaliando a preferência da pessoa, o seu grau de motivação para mudança de estilo de vida, os níveis pressóricos e o risco cardiovascular. Pessoas com alto risco cardiovascular ou níveis pressóricos no estágio 2 (PA \geq 149/100mmHg) beneficiam-se de tratamento medicamentoso desde o diagnóstico para atingir a meta pressórica, além da mudança de estilo de vida. Pessoas que não se enquadram nos critérios acima e que decidem, em conjunto com o médico, não iniciar medicação neste momento, podem adotar hábitos saudáveis para atingir a meta por um período de três a seis meses. Quando a pessoa não consegue atingir a meta pressórica pactuada ou não se mostra motivada no processo de mudança de hábitos, o uso de anti-hipertensivos é recomendado. O tratamento medicamentoso utiliza diversas classes de fármacos selecionados de acordo com a necessidade de cada pessoa, com a presença de comorbidades, lesão em órgãos-alvo, história familiar, idade e gravidez. Frequentemente, pela característica multifatorial da doença, o tratamento da HAS requer associação de dois ou mais anti-hipertensivos.

O tratamento não medicamentoso e mudanças no estilo de vida dos pacientes são fundamentais no controle da HAS e de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares como obesidade e dislipidemia. Além da redução no uso de bebidas alcoólicas, a substituição de anticoncepcionais hormonais orais por outros métodos contraceptivos promove a redução da pressão arterial em pacientes hipertensas.

A partir de valores pressóricos de 130/85 mmHg recomenda-se a introdução de medidas de controle não farmacológicas. Acima dos valores pressóricos de 140/90 mmHg, deve-se iniciar a terapêutica medicamentosa, respeitando-se as características individuais, a presença de comorbidade e a qualidade de vida dos pacientes.

Os agentes anti-hipertensivos devem promover a redução não só dos níveis tensionais como também a redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Nos estágios I e II da hipertensão, sem fator de risco associado, recomenda-se a monoterapia com fármaco de qualquer das principais classes terapêuticas dos fármacos anti-hipertensivos. ♣ Ao iniciar o uso de um diurético tiazídico ou de um antagonista de canais de cálcio, a outra medicação associada deve ser um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou um betabloqueador e vice-versa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). ♣

Nos estágios II e III recomendam-se as associações de fármacos com diferentes mecanismos de ação agindo sobre vários mecanismos hipertensores. Estudos clínicos demonstraram redução da morbidade e mortalidade com a utilização de diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas de receptores AT₁ da angiotensina II e em pacientes idosos, com bloqueadores de canais de cálcio.

Vários fatores tais como hereditariedade, ambiente, distúrbios renais, adrenais, cardiovasculares e nervosos conduzem a distúrbios na regulação da pressão arterial, e sendo difícil determinar qual o mecanismo atuante em determinado paciente, o médico deve identificar o melhor plano terapêutico para o seu paciente.

A hipertensão arterial essencial é uma doença crônica não é curável, e o paciente deverá tomar os medicamentos durante toda a vida. A baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo indica que o acompanhamento médico, com consultas mais frequentes e as orientações corretas quanto ao uso racional dos medicamentos são imprescindíveis para a adesão (concordância) ao tratamento.

RESUMO

■ A hipertensão arterial (HA) sistêmica é uma doença de origem multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. Para entender melhor as ações dos agentes anti-hipertensivos é abordada a etiologia da HA sistêmica.

■ Inicialmente, são comentados os usos terapêuticos diuréticos.

- Dentre os fármacos autonômicos simpáticos usados para o tratamento da HÁ são comentados os antagonistas de β -adrenérgicos, antagonistas α -adrenérgicos e bloqueadores de neurônio adrenérgico.
- Em especial, são abordados os bloqueadores de cálcio e os antagonistas de ECA para tratamento da HA. Ademais, são descritas as indicações terapêuticas de vasodilatadores e inibidor diretor de renina.
- O tratamento não farmacológico da HA é integrado ao tratamento medicamentoso, visando o melhor plano terapêutico para o paciente.

BIBLIOGRAFIA

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Registro de Associações em Dose Fixa para o Tratamento da Hipertensão Arterial**. Brasília: Anvisa, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: hipertensão arterial sistêmica**. /Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 128 p. il. (**Cadernos de Atenção Básica, n. 37**).
- CHOR, D. *et al.* Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. MOORE, S, (Ed). **PLoS ONE**, v. 10, e0127382, 2015.
- GEXEST, J.; KOIW, E.; KUCHEL, O. **Hypertension: Physiopathology and treatment**. New York: McGraw Hill, 1983.
- MANCIA, G.; De BACKER G.; DOMINICKZAK A.; CIFKOVA R.; FAGARD, R. *et al.* Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Hypertension**, v.25, p.1105-1187, 2007.
- MICHEL, T.; HOFFMAN, B.B. Treatment of myocardial ischaemia and hypertension. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A, J.S.; KNOLLMANN, B.C.. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw Hill, p.745-788, 2011.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.95, p.1-51, 2010.
- The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 – Terapy. **Can. J. Cardiol.**, v.25, p.287-298, 2010.
- WILLIAMS, S.B.; POUITER, N.R.; BROWN, M.J.; DAVIS, M.; MCINNES, G.T.; POTTER, J.F.; SEVER, P.S.; MCGTHORN, S. British Hypertension Society Guidelines. Guidelines for Managements of Hypertension: Report of the Fourth Working part of the British Hypertension Society, 2004-BHS, **J. Human Hypertension**, v.18, p.139-185, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of Hypertension 2003. World Health Organization, Internation Society of Hypertension Writing Group. **J. Hypertension**, v.21, p.1983-1992, 2003.

Capítulo 43

Fármacos Usados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Walkyria Sigler

Mestrado e Doutorado pelo Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP. Professora de Farmacologia da UFMU.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está entre as causas mais comuns de morte e incapacitação nos países industrializados. Normalmente, existe um mau prognóstico associado ao diagnóstico de ICC e o tratamento farmacológico tem o objetivo possibilitar ao paciente a melhoria da qualidade de vida.

A insuficiência cardíaca pode estar relacionada à disfunção sistólica (disfunção ventricular da contração do miocárdio) ou à disfunção diastólica (disfunção relacionada ao relaxamento do músculo ventricular).

Este capítulo trata dos agentes inotrópicos positivos, ou seja, que aumentam a força de contração do miocárdio. Esses agentes podem, assim, ser indicados no tratamento da insuficiência cardíaca decorrente de disfunção ventricular sistólica.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC). *A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa decorrente de da disfunção ventricular (aguda ou crônica) na qual o coração é incapaz de suprir a demanda das necessidades metabólicas do organismo, quando em condições normais de pressão de enchimento ventricular e de retorno venoso.*

A ICC consiste numa síndrome clínica associada à reduzida tolerância ao exercício em razão da ocorrência de dispnéia ou fadiga. O termo “congestiva” descreve a situação na qual ocorre congestão da circulação sistêmica e pulmonar com sobrecarga de líquidos, resultando em edema periférico e pulmonar. Todavia, nem todos os pacientes apresentam congestão, às vezes, mesmo a despeito de pronunciada disfunção cardíaca.

A insuficiência cardíaca pode envolver um ou, muito comumente, ambos os ventrículos. Na insuficiência cardíaca, a redução do débito leva ao aparecimento de vários mecanismos compensatórios para manter a adequada perfusão dos órgãos e tecidos. Assim, o menor débito cardíaco é percebido pelos barorreceptores que, reduzem a inibição exercida no centro cardiomotor e vasomotor, na medula oblonga.

A desinibição desses centros leva ao aumento da atividade simpática no coração e nos vasos. Inicialmente esse aumento da atividade simpática auxilia a manter a pressão sanguínea, o débito cardíaco e a resistência periférica em níveis aceitáveis; porém, mantida por longos períodos, essa atividade simpática aumentada contribui para a progressão da doença subjacente do miocárdio e a evolução da fisiopatologia da insuficiência cardíaca.

Em relação aos mecanismos compensatórios derivados do aumento da atividade simpática, tem-se, no sistema cardiovascular, o efeito inotrópico positivo (aumento da contratilidade cardíaca), o efeito cronotrópico positivo (aumento da frequência cardíaca), além do aumento da resistência periférica e da pressão arterial.

Nos rins, devido à menor perfusão renal, é ativado o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, assim, é aumentada a resistência periférica e a retenção de Na^+ e água, levando ao aumento da volemia e das pressões arterial e venosa.

O aumento da pressão arterial leva, por sua vez, ao aumento da pós-carga, ou seja, ao aumento da resistência ao esvaziamento ventricular durante a sístole, o que agrava a insuficiência cardíaca. Ainda, o maior volume de sangue que chega aos ventrículos (maior pré-carga) pode resultar em congestão e edema, como já mencionado, e ao aumento da tensão na parede do miocárdio que necessita, então, realizar maior trabalho.

Em condições fisiológicas, no coração sadio, quanto maior for a distensão das fibras do músculo cardíaco ao final da diástole (pré-carga), maior será a tensão (força de contração) que elas produzirão em resposta a esse estiramento (Lei de Frank-Starling). Na vigência de ICC, o aumento da pré-carga leva o coração a dilatar e hipertrofiar, adaptação capaz de evocar, inicialmente, uma força de contração efetiva para um débito cardíaco satisfatório; no entanto, ao longo do tempo, a pressão diastólica final aumentada não é mais acompanhada pelo esvaziamento adequado dos ventrículos e o débito cardíaco entra em queda. Essa situação é representada pelo deslocamento da curva da função cardíaca.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os agentes usados para o tratamento de pacientes da insuficiência cardíaca congestiva (ICC)? Quais são os sintomas aliviados que melhoram a qualidade de vida de pacientes?
2. Como atuam os diuréticos no tratamento da ICC? Qual é a importância da dieta hipossódica?
3. Como atuam os inibidores da ECA e a associação nitrato + hidralazina no tratamento da ICC? Qual é a indicação terapêutica dos antagonistas β -adrenérgicos?
4. Qual é o mecanismo de ação dos glicosídeos cardíacos e o uso clínico?
5. Quais são os usos clínicos das catecolaminas, agonista β_1 -adrenérgicos e inibidores da fosfodiesterase?

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Na ICC, o principal objetivo do tratamento farmacológico é a melhoria da qualidade de vida do paciente, promovida, em parte, pelo alívio dos sintomas que decorrem do comprometimento hemodinâmico. ♣ Isso é alcançado a curto prazo com o emprego de agentes que aumentam o débito cardíaco e reduzem as pressões de enchimento ventricular. Assim, os pacientes com ICC são tratados com agentes inotrópicos positivos, diuréticos e vasodilatadores. ♣ Porém, a escolha dos fármacos depende da severidade dos sintomas e do local onde o paciente receberá o tratamento, se em casa ou no ambiente hospitalar. Quando o paciente está hospitalizado, a terapia medicamentosa envolve a utilização de agentes inotrópicos positivos administrados por via intravenosa (p. ex., agonistas β -adrenérgicos e inibidores da fosfodiesterase), diuréticos e vasodilatadores (como o nitroprussiato ou a nitroglicerina). Já, no tratamento ambulatorial do paciente com ICC, os fármacos utilizados por via oral, são os, diuréticos e vasodilatadores (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina) e glicosídeos cardíacos.

Ainda, outra finalidade do tratamento da ICC é prevenir as adaptações morfofuncionais dos ventrículos (“*myocardial remodeling*”) resultantes da ativação dos sistemas compensatórios na insuficiência. Além das alterações já citadas, evidências recentes mostram que os neuro-hormônios, como a angiotensina e a noradrenalina, podem atuar diretamente no miocárdio levando à “apoptose” e à expressão gênica anormal, fenômenos que contribuem para as modificações estruturais e funcionais do coração. Assim, os fármacos utilizados na prevenção a longo prazo das adaptações morfofuncionais do miocárdio na insuficiência cardíaca são os vasodilatadores e os inibidores do sistema renina-angiotensina, já mencionados anteriormente, bem como os antagonistas β -adrenérgicos. Atualmente, os antagonistas β -adrenérgicos desempenham papel crucial na prevenção das alterações deletérias do miocárdio na insuficiência cardíaca. No entanto, é importante recordar que os antagonistas β -adrenérgicos têm a potencialidade de agravar a disfunção ventricular.

Na terapia atual da ICC que prioriza a redução da pré-carga, redução pós-carga e melhora do estado inotrópico são abordadas as diversas categorias de fármacos.

♣ **Dieta hipossódica.** A dieta moderada de Na^+ (ingestão total 2 a 3 g/dia) é tolerada pela maioria dos pacientes com disfunção ventricular significativa. ♣

Diuréticos. Os diuréticos têm papel fundamental no tratamento sintomático da ICC, refletindo em última análise importante papel do rim em diferentes respostas à ICC. A farmacologia desta classe de fármacos é apresentada minuciosamente no capítulo 40. Como já comentado anteriormente, a retenção de Na^+ e água, assim como o aumento do líquido extracelular faz com que o coração funcione em volumes diastólicos finais mais aumentados que, pode acarretar a congestão venosa sistêmica e pulmonar e edema periférico.

♣ Os diuréticos são usados criteriosamente na redução do volume extracelular e da pré-carga, ou seja, da sobrecarga líquida ventricular (VE). Em contrapartida deve-se evitar o uso de diuréticos em casos de pacientes com disfunção assintomática ventricular e ajustar a posologia para manutenção da euvolemia em pacientes com retenção líquida. Em síntese, os diuréticos têm eficácia no controle sintomático e melhoram as atividades físicas, entretanto, não reduzem a mortalidade da ICC. ♣

Na escolha dos diuréticos, os de teto alto são os mais usados como furosemida, bunetamida e torsemida. Os diuréticos de ação curta como furosemida é administrado em duas ou mais doses diárias por via oral para manutenção do balanço negativo de Na^+ . Em pacientes com ICC descompensada que exigem internação hospitalar usa-se administração intravenosa. O uso da infusão continua é vantajoso para manter a natriurese sustentada e diminuir o risco de ototoxicidade. Os diuréticos tiazídicos são de uso limitado no tratamento de ICC. Recomenda-se associação com diuréticos de teto alto devido a sinergismo de ação natriurética entre os dois fármacos. Os poupadores de potássio são de baixa potência e consequentemente ineficazes na redução de volume, portanto não justificando a monoterapia. Contudo, os

inibidores aldosterona (espirolactona) melhoram a sobrevida dos pacientes com ICC por ação não diurética.

A monitorização de eletrólitos séricos e da função renal dos pacientes com ICC devem ser realizadas frequentemente durante o tratamento para manter euvolemia. Em casos de hipopotassemia são indicados a complementação de K^+ ou diuréticos poupadores de potássio. Outros cuidados são relacionados à resistência aos diuréticos na ICC que pode ser causada pela não adesão dos pacientes, ingestão excessiva de Na^+ , diminuição da perfusão renal e taxa de filtração e patologia primária renal etc. Ademais, os efeitos adversos relacionados ao uso de diuréticos na ICC são alterações eletrolíticas com hiponatremia, hipopotassemia e alcalose.

Vasodilatores. *Dentre os inúmeros vasodilatores estudados anteriormente (ver Capítulos 41 e 42) apenas, os antagonistas do sistema renina-angiotensina e a associação hidralazina e dinitrato de isossorbida são os que comprovadamente melhoram a sobrevida dos pacientes com ICC.*

Antagonistas do sistema renina-angiotensina. *Como já comentado anteriormente, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem papel fundamental na fisiopatologia da ICC. Neste sentido, o antagonismo à angiotensina II (potente vasoconstritor arterial) representa o alvo principal para os fármacos inibidores da ECA e antagonistas da AT_1 no tratamento da ICC (ver Capítulo 42).*

Os inibidores da ECA aprovados para tratamento da ICC são; captropil, enalapril, ramipril, lisonopril, quinapril e fosinopril. Atuam inibindo a ECA (dipeptidil carboxipeptidase), que promove a transformação da angiotensina I em angiotensina II e degrada bradicinina e outras cininas (substâncias vasodilatadoras). Existe também inibição da produção de aldosterona, pois sua liberação é estimulada pela angiotensina II. Esses fármacos promovem vasodilatação tanto pela diminuição da quantidade de angiotensina II como pelo acúmulo de cininas, além de promoverem natriurese por diminuição da quantidade de aldosterona.

♣ O tratamento com os inibidores da ECA inicia-se com dose baixas (captotril, 6,0 mg) para evitar queda abrupta da pressão arterial. A monitorização rigorosa de eletrólitos séricos, creatinina sérica e pressão arterial se fazem necessária. O ajuste posológico é feito de acordo com os pacientes hospitalizados em vários dias ou algumas semanas em pacientes ambulatoriais. A dose eficaz para o captropil é 50 mg/3x/dia. ♣ Em condições clínicas, como ICC e diminuição do fluxo renal, a redução de dose é necessária ou em casos de hiperpotassemia exige-se o ajuste dose. O aparecimento angioedema secundário determina a suspensão imediata do fármaco, A tosse incomoda devido provavelmente a bradicinina pode ser resolvida pela substituição por antagonistas AT_1 . Os inibidores da ECA previnem a disfunção ventricular sistólica causada pelo infarto do miocárdio.

Os antagonistas do receptor AT_1 bloqueiam a estimulação dos receptores AT_1 que mediam os efeitos deletérios da angiotensina II e reduz o escape em consequência do uso de antagonistas da ECA. Os antagonistas de receptor AT_1 são fármacos seguros e apresentam efeitos adversos comparáveis aos dos inibidores da ECA. A associação de antagonistas de receptor AT_1 com inibidores da ECA é recomendada pelo benefício terapêutico adicional e pela possível redução de hospitalizações.

Associação de nitrato + hidralazina. ♣ Os nitratos são fármacos usados no tratamento ICC pela redução das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (ver Capítulo 41). A hidralazina é anti-hipertensivo (ver Capítulo 42) que na ICC reduz a pós-carga ventricular direita e esquerda pela queda da resistência vascular sistêmica e paralelamente produz efeito inotrópico positivo no músculo cardíaco. A associação de hidralazina (300 mg/dia) com dinitrato isossorbida melhorou a hemodinâmica de pacientes com ICC avançada e aumentou a sobrevida. Estudo clínico recente entre pacientes afro-norte-americanos com ICC a associação apresentou significativa redução da mortalidade. ♣

Antagonistas de receptor β -adrenérgico. A hiperativação simpática é uma das características da insuficiência cardíaca que se manifesta na função circulatória pelo aumento da força de contração (inotropismo) e da frequência cardíaca (cronotropismo), bem como aumento do enchimento ventricular. Inicialmente, as abordagens farmacológicas no tratamento da ICC para essas respostas simpáticas levaram ao uso inadequado de agentes simpatomiméticos que estimulam mais ainda a função circulatória e consequentemente aumentaram a mortalidade dos pacientes. Em contrapartida, uso imprevisto de antagonistas de β -receptor adrenérgico resultou em melhora dos sintomas, aumento da tolerância a exercícios e a redução de lesão miocárdica. Dentre os antagonistas de β -receptor adrenérgico os mais usados são: *metoprolol*, antagonista seletivo β_1 -receptor, apresentado em comprimidos de 25 mg de liberação prolongada; *bisoprolol*, antagonista seletivo β_1 e *carvedilol*, antagonista não seletivo do receptor- β (ver Capítulos.17, 41 e 42).

Vasodilatores parenterais. A insuficiência ventricular esquerda é uma característica da insuficiência cardíaca que produz significativas alterações da contratilidade miocárdica (depressão) e da pós-carga do ventrículo esquerdo. Neste contexto, a redução da pós-carga pode estar associada ao aumento do volume sistólico. Por essas razões, o tratamento de paciente com insuficiência cardíaca por disfunção sistólica visa a obtenção de benefícios pela redução de volume.

Nitratos. São fontes de NO, vasodilatador ativo correntemente usado nas unidades de

tratamentos intensivos.

O *nitroprussiato de sódio*, potente vasodilatador de instalação rápida (2 a 3 min) que produz redução tanto da pressão de enchimento ventricular e da resistência vascular periférica. As indicações do nitroprussiato de sódio são nos tratamentos intensivos da insuficiência cardíaca descompensada e de hipertensão grave.

A *nitroglicerina* de administração intravenosa de ação mais seletiva em veias, sendo que a venodilatação resulta em redução da pressão diastólica dos ventrículos esquerdo e direito. A indicação preferencial de nitroglicerina intravenosa é no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca esquerda por isquemia do miocárdio, embora seja usada também para no tratamento da insuficiência ventricular esquerda não isquêmica (ver Capítulo 41).

Peptídeo Natriurético Cerebral. *A neseritida é peptídeo natriurético cerebral na forma recombinante que atua no próprio receptor de domínio da guanilil ciclase tipo A. A ativação do complexo receptor-ciclase aumenta GMPc em tecidos alvos, resultando em relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação arterial e venosa. É usada no tratamento da dispneia por insuficiência cardíaca. Entretanto, metanálises sugerem que o tratamento do ICC com neseritida está associado a maior risco de morte.*

Glicosídeos cardíacos

Os glicosídeos cardíacos são indicados no tratamento da ICC, devida à disfunção sistólica, principalmente quando acompanhada de fibrilação ou *flutter* atrial, devido ao efeito bradicárdico desses agentes. Os glicosídeos cardíacos são compostos de origem variada (vegetal, animal e sintética) que possuem a propriedade de aumentar a contratilidade das fibras musculares cardíacas. O termo *digital* é empregado para designar os glicosídeos esteroides derivados do gênero *Digitalis*, embora o uso desse termo venha sendo impropriamente estendido para designar também os glicosídeos cardíacos provenientes de outras fontes.

Atualmente, os glicosídeos cardíacos são poucos utilizados, sendo a digoxina o fármaco mais usado.

Efeitos dos glicosídeos cardíacos na ICC. Os efeitos benéficos da ação dos cardíacos digital são decorrência da sua capacidade de promover efeito inotrópico positivo, bem como de diminuir a atividade simpática reforçada pelos mecanismos compensatórios na insuficiência cardíaca.

O efeito inotrópico positivo dos glicosídeos cardíacos leva ao deslocamento da curva da “função cardíaca” para uma posição que reflete uma melhor hemodinâmica. Observa-se, assim, aumento do débito cardíaco, redução do tamanho do coração e redução das pressões venosa e capilar. Além disso, a ação direta dos glicosídeos nos barorreceptores dessensibilizados na vigência do quadro de ICC restaura o arco barorreflexo inibitório da atividade simpática, levando, assim, entre outros benefícios, à queda da resistência arterial periférica (redução da pós-carga), bem como à queda do tono venoso (redução da pré-carga). Os glicosídeos, ainda, promovem a estimulação da atividade vagal eferente.

A melhoria geral do estado hemodinâmico resulta em maior perfusão renal e, assim, leva à desativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com diminuição da volemia, maior diurese e, consequentemente, alívio dos edemas.

Mecanismo de ação inotrópica positiva. ♣ *Os glicosídeos cardiotônicos inibem o transporte ativo de Na^+ e K^+ pela sua ligação reversível na subunidade α da enzima Na^+ , K^+ -ATPase presente na membrana celular do miócito cardíaco. Esta inibição causa o aumento do Na^+ intracelular e, assim, diminui o gradiente de Na^+ . Isso leva à diminuição da taxa do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) que se utiliza deste gradiente para movimentar Ca^{2+} para fora da célula (movendo Na^+ para dentro) durante a fase de repolarização do potencial de ação cardíaco. Dessa forma, mais Ca^{2+} acumula-se no citoplasma e é armazenado, estando disponível para a contração cardíaca. O aumento de Ca^{2+} nos estoques intracelulares, principalmente no retículo sarcoplasmático (RS), resulta em maior quantidade liberada a cada potencial de ação cardíaco e, conseqüentemente, em maior força de contração. Em seguida, o Ca^{2+} é recaptado pela Ca^{2+} -ATPases-SERCA2 do RS. Os glicosídeos ligam-se a um sítio específico na face citoplasmática da subunidade α da enzima Na^+ , K^+ -ATPase preferivelmente fosforilada, estabilizando essa conformação e impedindo seu movimento de translocação. Normalmente, o K^+ extracelular promove a defosforilação da enzima como passo inicial para que possa ser translocado para dentro da célula. Essa defosforilação diminui a afinidade da ligação da enzima ao glicosídeo. Assim, o aumento de K^+ extracelular diminui a ação dos glicosídeos cardíacos, enquanto a diminuição do K^+ extracelular aumenta o efeito desses compostos.* ♣

Ações eletrofisiológicas. A digoxina reduz a automaticidade e aumenta o potencial diastólico máximo nos nodos SA e AV pela diminuição da atividade simpática, bem como aumento do tono vagal. Esse glicosídeo também prolonga o período refratário e diminui a velocidade de condução no nodo AV.

Em concentrações mais altas, ao contrário, o digital pode aumentar a atividade simpática, aumentando a taxa de despolarização da fase 4 do potencial de ação de alguns tecidos, o que leva ao aumento da automaticidade, predispondo as fibras à taquicardia e à fibrilação. Ainda, a sobrecarga de Ca^{2+} citoplasmática aumenta a probabilidade de ocorrerem arritmias deflagradas por pós-potencial tardio.

Farmacocinética. A digoxina tem absorção bastante variável, após administração oral, estando entre 40% e 90%. Essa variabilidade deve-se, em parte, às diferentes biodisponibilidades das várias preparações farmacêuticas, bem como à interferência de alimentos na absorção do fármaco no trato gastrointestinal.

A digoxina liga-se menos às proteínas PL asmáticas (~25%) do que a digitoxina (~95%). A eliminação da digoxina ocorre principalmente pelos rins e pode ser bastante afetada pela função renal. Assim, o uso concomitante de vasodilatadores pode aumentar a perfusão renal e promover aumento da velocidade de eliminação da digoxina.

Uso clínico da digoxina. ♣ Recomenda-se a digoxina em pacientes com ICC em fibrilação atrial ou ritmicidade sinusal que apesar do pré-tratamento com antagonistas do sistema renina-angiotensina ou β -receptores adrenérgicos ainda apresentam sintomas. A digoxina pode ser considerada fármaco de segunda escolha, embora apresente efeitos peculiares entre os inotrópicos positivos. ♣

Intoxicação. Atualmente, pelo crescente abandono do uso de doses de ataque de digital, bem como utilização de outros fármacos para o tratamento de arritmias supraventriculares (quando na ausência de quadro de insuficiência cardíaca), tem diminuído a frequência de episódios de toxicidade devido ao digoxina e outros digitais.

Dentre os efeitos tóxicos causados pela digoxina são as arritmias cardíacas são os mais importantes. Outros efeitos neurológicos, gastrointestinais e visuais são observados em pacientes tratados com digitais.

A imunoterapia é efetiva no controle da toxicidade de digoxina pelo uso de fragmentos Fab” antidigoxina” de antissoro ovino.

Agonistas β -adrenérgicos e dopaminérgicos de uso parenteral

Catecolaminas. As catecolaminas exercem efeito inotrópico positivo Devido à ação nos receptores β_1 -adrenérgicos cardíacos. A ligação desses compostos ao receptor β aumenta a atividade da enzima adenilil ciclase, por um processo mediado pela proteína G estimulatória que inicia a cascata de eventos, onde são fosforiladas várias outras proteínas envolvidas no processo de contração e de relaxamento muscular cardíaco.

O canal de Ca^{2+} do tipo L é uma das proteínas fosforiladas pela proteína quinase (PKA). Essa fosforilação aumenta sua probabilidade de abertura, bem como a intensidade da corrente de influxo deste íon ($I_{Ca,L}$) durante a fase 2 do potencial de ação cardíaco. A maior entrada de Ca^{2+} leva ao aumento da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático durante cada potencial de ação cardíaco e, por conseguinte, resulta em maior força de contração cardíaca e maior velocidade de encurtamento das fibras. Além disso, a PKA contribui para o relaxamento muscular, pois fosforila a proteína fosfolamban, levando-a a deixar de exercer efeito inibitório na bomba “ Ca^{2+} -ATPase” do retículo sarcoplasmático do músculo cardíaco (SERCA 2). Esta bomba não inibida armazena Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático, garantindo o relaxamento do músculo cardíaco durante a diástole e o armazenamento desse íon para a próxima contração do ciclo cardíaco. As catecolaminas usualmente utilizadas nos casos de insuficiência cardíaca severa são a dopamina e a dobutamina.

Dopamina. A dopamina é um neurotransmissor endógeno, bem como uma catecolamina precursora da noradrenalina e da adrenalina nos neurônios adrenérgicos. ♣ Como fármaco, a dopamina é utilizada principalmente na disfunção ventricular sistólica na vigência de choque hipovolêmico devido, p. ex., à hemorragia ou desidratação, estado no qual a pressão sanguínea é baixa e a perfusão renal está deficiente. A dopamina pode ser associada a agentes inotrópicos mais potentes, como a dobutamina. ♣

Os efeitos farmacológicos da dopamina dependem da dose utilizada. Em pequenas doses ($\leq 2\mu\text{g}/\text{kg}$ de massa corpórea magra), a dopamina exerce atividade nos receptores dopaminérgicos (D_1 e D_2) dos vasos, levando à vasodilatação, principalmente do leito arterial renal, resultando em melhor perfusão. Em doses maiores (2 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a dopamina leva ao efeito inotrópico positivo, que decorre tanto da sua ação direta no receptor β_1 -adrenérgico, como da ação da noradrenalina, cuja liberação é aumentada pela presença da dopamina.

A infusão de dopamina (5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) também exerce efeito em receptores α -adrenérgicos e, assim, juntamente à noradrenalina, leva à vasoconstrição periférica. Esse efeito pode ter papel importante em casos nos quais é necessário elevar a pressão arterial, porém esse efeito pode ser deletério na insuficiência cardíaca por aumentar demasiadamente a pós-carga, prejudicando o esvaziamento ventricular.

Dobutamina ♣ A dobutamina exerce vários efeitos benéficos na insuficiência cardíaca: aumenta o débito cardíaco, diminui a pressão arterial média, reduz a resistência vascular periférica e a pressão ventricular de enchimento ♣. A dobutamina é uma catecolamina obtida sinteticamente, cujo efeito inotrópico positivo decorre da ação direta em receptores β_1 -adrenérgicos no miocárdio. Essa catecolamina, ao contrário do que se poderia esperar, não causa normalmente efeito cronotrópico positivo paralelo ao efeito inotrópico positivo. Embora, em alguns casos, possam ocorrer episódios de taquicardia. Além da atividade predominante da dobutamina nos receptores β_1 , esta também exerce efeitos nos receptores β_2 e menos importantes são seus efeitos nos receptores α -adrenérgicos. Em altas doses de

dobutamina podem causar taquicardia, o que é extremamente deletério para o coração, pois aumenta o consumo de oxigênio podendo induzir isquemia do miocárdio.

A administração prolongada de dobutamina pode levar à redução da sua eficácia pela diminuição da função dos receptores β -adrenérgicos (taquifilaxia) no miocárdio insuficiente. Assim, a terapia crônica com agonistas β -adrenérgicos pode agravar a função cardíaca na insuficiência.

Outros agonistas β_1 -adrenérgicos. ♣ Fármacos como a noradrenalina, a adrenalina e o isoproterenol, não são geralmente utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca, por exercerem pronunciado efeito cronotrópico positivo, além do efeito nos receptores α -adrenérgicos. Esses agentes aumentam o consumo de oxigênio do miocárdio e, assim, não melhoram a insuficiência cardíaca. ♣

Inibidores da fosfodiesterase. ♣ A **milrinona** e a **inamrinona** são agentes biperidínicos utilizados na terapia de curto prazo da insuficiência cardíaca severa devida à disfunção sistólica ventricular direita ou esquerda. ♣

Esses agentes exercem efeito inotrópico positivo, bem como de vasodilatação. Assim, além do aumento da força de contração cardíaca e da velocidade de relaxamento do músculo cardíaco, esses fármacos também promovem redução da resistência vascular periférica e diminuição da pré e pós-carga. Ambos os efeitos contribuem para a melhora do quadro clínico da insuficiência cardíaca.

A milrinona e a inamrinona inibem a fosfodiesterase III (PDE3), enzima que degrada o AMPc, aumentando, assim, o tempo que esse nucleotídeo fica disponível no citoplasma. No miocárdio, o AMPc leva à ativação da PKA e, assim, à fosforilação de várias proteínas relacionadas aos processos de contração e de relaxamento do músculo cardíaco. Além disso, esses agentes parecem promover maior sensibilidade do sistema contrátil ao Ca^{2+} .

Esses compostos são geralmente administrados por via intravenosa, por curto período de tempo, pois foi demonstrado que a administração crônica, por via oral, de milrinona aumentou a mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. Isso talvez seja devido à sua curta duração de ação ($T_{1/2} = 90$ min) e aos seus efeitos arritmogênicos.

Pelo fato de a milrinona ser, aproximadamente, 10 vezes mais potente que a inamrinona, utilizam-se doses menores de ataque e de manutenção deste composto, por via intravenosa.

A milrinona é também mais rapidamente eliminada do que a inamrinona.

RESUMO

■ A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está entre as causas mais comuns de morte e incapacitação nos países industrializados. Para melhor entendimento dos agentes usados para o tratamento da ICC são revista comparativamente as condições fisiológicas e as fisiopatológicas.

■ Primeiramente, são considerados os diuréticos e dieta hipossódica para o tratamento de paciente com ICC.

■ Dentre os vasodilatadores os antagonistas da ECA associação de nitrato + hidralazina e antagonistas de receptor β -adrenérgicos são abordados no tratamento da ICC.

■ Os vasodilatadores parenterais são indicados no tratamento de paciente com IC por disfunção sistólica, visando pela redução de volume. Dentre os agentes usados é dado destaque aos glicosídeos comentados os efeitos cardíacos na ICC, mecanismo de ação, uso clínico e intoxicação e os nitratos orgânicos.

■ Neste contexto, são abordadas as catecolaminas, agonistas de receptor β_1 -adrenérgicos e os inibidores da fosfodiesterase.

BIBLIOGRAFIA

BERS, D.M., DESPA, S. Cardiac myocytes Ca^{2+} and Na^+ regulation in normal and failing hearts. **J. Pharmacol. Sci.**, v.100, p.315-322, 2006.

FUSTER, R.; VALENTIN, R.; WAYNE, A.; O'ROURKE, R.A. (Eds.). **Hurst's the heart**. New York: McGraw-Hill, 2001.

MOHAMMED, A.A.; JANUZZI, J.L Jr. Natriuretic peptide guided heart failure management. **Curr. Clin. Pharmacol.**, v.4, p.87-94, 2009.

OOI, H.; COLUCI, W.S. Pharmacological treatment of heart failure. In: HARDMAN, J.G LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 2001, p.901-932.

VARRO, A.; PAPP, J.G. Classification of positive inotropic actions based on electrophysiologic characteristics: where should calcium sensitizers be placed? **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, v.26, p.32-44, 1995.

VILAS-BOAS, F. Modern approach to the treatment of decompensated heart failure. **Expert Rev. Cardiovasc. Ther.**, v.7, p.159-167, 2009.

Capítulo 44

Antiarrítmicos Cardíacos

Walkyria Siglet

Mestrado e Doutorado em Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Professora de Farmacologia da UFMU

INTRODUÇÃO

O funcionamento do coração é determinado pela sequência ordenada de potenciais de ação pelos tecidos cardíacos, desde o nodo sinoatrial até o músculo ventricular. As anormalidades na geração ou propagação do impulso cardíaco, bem como na duração ou configuração de cada potencial de ação, são a base das arritmias.

Arritmias cardíacas. *As anormalidades do ritmo e condução do coração podem ser letais, levando à morte súbita; sintomáticas, levando à síncope, tontura ou palpitação ou ainda serem assintomáticas.*

As arritmias cardíacas são anormalidades na frequência, regularidade ou no local de origem do impulso cardíaco ou, ainda, anomalias da condução do impulso, que provoca alteração na sequência normal de ativação dos átrios e ventrículos.

♣ *Os mecanismos das arritmias podem ser classificados como a seguir:*

A) *Distúrbios da geração do impulso cardíaco, devido a:*

1. *automaticidade normal aumentada;*
2. *automaticidade anormal;*
3. *atividade deflagrada:*
 - *Pós-potencial precoce.*
 - *Pós-potencial tardio*

B) *Distúrbios da condução do impulso cardíaco, por:*

1. *bloqueio da condução*
2. *reentrada* ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como se classificam as arritmias cardíacas, segundo o mecanismo?
2. Quais são as propriedades farmacológicas dos antiarrítmicos da classe I (quinidina) e usos terapêuticos?
3. Quais são as propriedades farmacológicas dos antiarrítmicos da classe II (propranolol) e usos terapêuticos?
4. Quais são as propriedades farmacológicas dos antiarrítmicos da classe III (amiodarona) e usos terapêuticos?
5. Quais são as propriedades farmacológicas dos antiarrítmicos da classe IV (verapamil) e usos terapêuticos?

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS CARDÍACOS

Os antiarrítmicos cardíacos são classificados por Vaughan-Williams em:

Classe I – Bloqueadores de canais de Na⁺:

Ia – Quinidina, procainamida, disopiramida e moricizina.

Ib – Lidocaína, mexiletina e fenitoína.

Ic – Propafenona, flecainida, encainida.

Classe II – Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos: propranolol, metoprolol, nadolol, esmolol, sotalol e timolol.

Classe III – Fármacos que prolongam a duração do potencial de ação: amiodarona, sotalol, bretfilio, ibutilida e dofetilida.

Classe IV – Bloqueadores dos canais de Ca^{2+} : verapamil, diltiazem e bepridil.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS ANTIARRÍTMICOS

- **Classe I – Bloqueadores dos canais de Na^+ .** Os antiarrítmicos de Classe I são subdivididos em a, b e c. Os fármacos Ib apresentam a taxa mais veloz de desbloqueio do canal de Na^+ , seguidos pelos fármacos da subclasse Ia, cuja taxa de desbloqueio é intermediária e, finalmente, os fármacos Ic, cuja taxa de desbloqueio é a mais lenta.

O bloqueio dos canais de Na^+ aumenta o limiar de excitabilidade das células cardíacas, deprimindo a automaticidade dos tecidos. Dessa forma, os bloqueadores dos canais de Na^+ podem ser utilizados em arritmias em virtude da automaticidade deflagrada por pós-potenciais precoces ou tardios. Esses fármacos também atuam nas arritmias de reentrada por aumentarem a refratariedade do músculo cardíaco, bem como por deprimirem a velocidade de condução nos circuitos de reentrada, a tal ponto que cessa a frente de onda do impulso anormal. Alguns bloqueadores de canais de Na^+ também bloqueiam canais de K^+ e devem a essa ação parte do seu efeito antiarrítmico.

♣ O bloqueio exercido pelo fármaco no canal de Na^+ é dependente da conformação do canal. Quando a proteína do canal de Na^+ muda de conformação (estado) no processo de abertura e fechamento do poro para a condução da corrente iônica, muda também a afinidade da macromolécula pela ligação aos agentes antiarrítmicos. A maioria dos fármacos antiarrítmicos bloqueia preferencialmente o canal de Na^+ no estado aberto (condutor) ou inativado (estado no qual o canal não conduz e é refratário à abertura); menos frequentemente, os antiarrítmicos bloqueiam o canal no estado de repouso (no qual o canal não conduz, mas é ativável e pode ser aberto).

A quinidina é um exemplo de bloqueador do canal de Na^+ no estado aberto, enquanto a lidocaína bloqueia preferencialmente o canal de Na^+ no estado inativado. ♣

A cada potencial de ação, o antiarrítmico liga-se ao canal, bloqueando-o, e, durante o intervalo diastólico, desliga-se do canal, desbloqueando-o. Quando a frequência cardíaca aumenta, o tempo disponível para o desbloqueio diminui e, assim, o bloqueio se intensifica. De forma análoga, quando as células estão despolarizadas, o desbloqueio diminui e as células permanecem bloqueadas. Por essa razão, muitos bloqueadores de canais de Na^+ são mais efetivos em tecidos isquêmicos (pois são mais despolarizados) do que em tecidos normais.

A taxa de recuperação do bloqueio é expressa por uma constante de tempo: τ_{rec} . Na vigência do antiarrítmico flecainida, cujo $\tau_{rec} > 10$ segundos, praticamente não há tempo hábil para que os canais sejam desbloqueados durante a diástole, por isso, o bloqueio permanece praticamente constante o tempo todo. Isso leva à redução da condução exercida por esses fármacos, mesmo nas frequências cardíacas normais. Ao contrário, na vigência da lidocaína, cujo $\tau_{rec} = 0,1$ segundo, ocorre desbloqueio completo durante a diástole. Assim, esse fármaco não diminui a condução no tecido sadio em condições de frequência cardíaca normal. Seu efeito antiarrítmico, portanto, deve-se em grande parte a sua ligação ao canal de Na^+ inativado, que predomina nos tecidos despolarizados em razão de, p. ex., isquemia.

Os bloqueadores de canais de Na^+ podem gerar vários efeitos indesejáveis e tóxicos, como, por exemplo, levarem o tecido cardíaco a requerer mais energia para uma cardioversão elétrica ao ritmo sinusal, quando esse procedimento se fizer necessário. Além disso, esses agentes são potencialmente arritmogênicos; por alterarem a velocidade de condução e a refratariedade dos tecidos cardíacos de modo não homogêneo, tais agentes podem promover novos circuitos de reentrada. Além disso, outro efeito indesejável é o aumento da frequência cardíaca ventricular que, por vezes, alguns desses agentes causam ao reduzirem o número de potenciais de ação nas taquiarritmias atriais. ♣ Assim, no flutter atrial tratado com alguns bloqueadores de canais de Na^+ (p. ex. a quinidina), o menor número de potenciais de ação que chegam ao nodo AV pode levar ao aumento do número efetivo de potenciais de ação que são transmitidos ao ventrículo, resultando em aumento da frequência cardíaca ventricular. ♣

- **Classe II – Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.** ♣ Esses agentes, além das suas outras utilizações clínicas, têm papel muito importante no tratamento de arritmias cardíacas. ♣

♣ A ação destes decorre da oposição aos efeitos do sistema nervoso simpático; assim, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (também denominados bloqueadores β -adrenérgicos) lentificam a frequência cardíaca, reduzem o acúmulo de Ca^{2+} intracelular e diminuem a probabilidade de ocorrerem arritmias deflagradas por pós-potenciais tardios.

Os antagonistas β -adrenérgicos reduzem a velocidade de condução no nodo AV, bem como prolongam a refratariedade nesse tecido, e, assim, esses agentes são particularmente indicados para cessar arritmias de reentrada cujo circuito envolva o nodo AV.

♣ Além disso, os antagonistas β -adrenérgicos, por seus efeitos no nodo AV, são muito úteis no tratamento do flutter e da fibrilação atrial, pois impedem que o ventrículo seja estimulado na alta taxa de frequência de batimento dos átrios. ♣

- **Classe III – Fármacos que prolongam a refratariedade do tecido cardíaco.** ♣ O prolongamento da duração do potencial de ação, visto como um aumento do intervalo QT, no ECG, podem decorrer

da diminuição das correntes de efluxo (correntes repolarizantes) ou do aumento das correntes de influxo (correntes despolarizantes) durante a fase de repolarização do potencial de ação. A maioria dos agentes antiarrítmicos utilizados clinicamente prolonga a duração do potencial de ação por bloquearem correntes de efluxo de K^+ . Porém, a ibutilida, um fármaco capaz de prolongar a duração do potencial de ação, além de exercer bloqueio em uma corrente repolarizante também ativa uma corrente despolarizante de influxo de Na^+ .

O prolongamento da duração do potencial de ação produzido pelos fármacos que bloqueiam correntes despolarizantes de K^+ aumenta a refratariedade do tecido cardíaco e, por isso, é útil no tratamento de arritmias de reentrada. ♣

Um grande problema de alguns agentes de Classe III é que estes são mais efetivos quando a frequência cardíaca é baixa e, além disso, são menos efetivos durante episódios de alta frequência cardíaca, quando seu efeito antiarrítmico seria necessário. A explicação para esse efeito indesejável é o bloqueio que exercem na corrente de K^+ de ativação rápida (I_{Kr}), em detrimento do seu efeito no bloqueio da corrente de K^+ de ativação lenta (I_{Ks}). Pois a I_{Kr} é mais suscetível ao bloqueio durante baixas frequências de estimulação, efeito denominado “fásico-reverso”, enquanto o bloqueio da I_{Ks} não sofre esse fenômeno. Assim, alguns agentes antiarrítmicos de Classe III, por seu efeito em prolongar a duração do potencial de ação em baixas frequências de batimento, podem levar a arritmia cardíaca típica: taquicardia ventricular polimórfica associada ao QT longo: torsades de pointes.

• **Classe IV – Bloqueadores de canais de Ca^{2+} .** ♣ Esses agentes exercem efeito nos nodos SA e AV, tecidos cardíacos cuja fase 0 de despolarização do potencial de ação deve-se à corrente de Ca^{2+} .

Pela ação desses fármacos no nodo SA, a frequência cardíaca é geralmente diminuída, embora possa ocorrer taquicardia reflexa pelo efeito desses agentes no bloqueio de canais de Ca^{2+} da musculatura lisa vascular.

A ação dos bloqueadores de canais de Ca^{2+} no nodo AV retarda a velocidade de condução, o que é visto como aumento do intervalo PR, no ECG, e aumenta a refratariedade deste tecido.

♣ Assim, os agentes Classe IV são muito úteis no tratamento de arritmias de reentrada que envolvem o nodo AV, bem como no tratamento da fibrilação e do flutter atrial, assim, diminuindo a quantidade de estímulos que chegam aos ventrículos e, portanto, reduzindo a frequência ventricular aos níveis aceitáveis.

Dentre os bloqueadores de canais de Ca^{2+} , apenas verapamil, diltiazem e bepridil são efetivos como fármacos antiarrítmicos. As diidropiridinas, como o nifedipino, não são fármacos antiarrítmicos, pois seu efeito preferencial é nos canais de Ca^{2+} da musculatura lisa vascular, sendo indicadas no tratamento de angina e hipertensão. ♣

A seguir, estudo sucinto de alguns antiarrítmicos.

Quinidina (Classe Ia)

A quinidina, nomeada por Pasteur em 1848, é um dos alcaloides encontrados na casca da quina (*Cinchona officinalis*).

Efeitos farmacológicos. A quinidina bloqueia preferencialmente os canais de Na^+ abertos e a taxa de desbloqueio é intermediária, assim é subclassificada como Ia. Por esse efeito, a quinidina pode implicar ligeiro alargamento do complexo QRS. O bloqueio dos canais de Na^+ aumenta o limiar de excitabilidade do tecido cardíaco, bem como deprime a automaticidade. A quinidina também exerce bloqueio do componente de ativação rápida dos canais de K^+ retificadores tardios (I_{Kr}), prolongando, assim, a duração do potencial de ação cardíaco, o que pode ser verificado pelo prolongamento do intervalo QT, no ECG. Ainda, por seus efeitos em canais de Na^+ e K^+ , a quinidina aumenta a refratariedade da maioria dos tecidos cardíacos.

Efeitos adversos cardíacos. Podem ocorrer aumento do intervalo QT, bem como torsades de pointes, pelo efeito da quinidina nas correntes I_{Kr} , cujo bloqueio é intensificado nas baixas frequências de batimento cardíaco. Essa arritmia pode levar à “síndrome quinidínica”, caracterizada pela sensação de “cabeça leve” e episódios de desmaio.

A quinidina tem propriedades anticolinérgicas, o que pode repercutir em aumento da frequência sinusal, bem como no aumento da condução atrioventricular. Assim, na vigência de fibrilação atrial, a maior condução AV pode resultar em aumento perigoso da frequência ventricular.

Os efeitos adversos extracardíacos mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia. A quinidina pode causar cinchonismo (ver Capítulo, 56).

Lidocaína (Classe Ib)

A lidocaína que também é utilizada como anestésico local é um antiarrítmico utilizado por via intravenosa na terapia de arritmias ventriculares em pacientes que sofreram infarto do miocárdio.

Efeitos farmacológicos. A lidocaína bloqueia canais de Na^+ no estado inativado bem como no estado aberto e a taxa de desbloqueio é rápida; por isso, é subclassificada como Ib.

A lidocaína deprime a automaticidade e altera o limiar de excitabilidade, enquanto não modifica ou, até mesmo, reduz a duração do potencial de ação. Geralmente não se verificam alterações no ECG da duração do intervalo PR ou do complexo QRS; pode haver ligeira diminuição do intervalo QT.

A lidocaína exerce seu efeito antiarrítmico principalmente por atuar nos tecidos parcialmente

despolarizados e, portanto, com mais canais de Na^+ no estado inativado. Esse estado é preferencialmente bloqueado pela lidocaína, em detrimento do bloqueio do canal de Na^+ em repouso, do tecido normal.

Assim, a lidocaína pode atuar em áreas de lesão isquêmica em circuitos de reentrada, tornando-as inexcitáveis e, assim, cessando o movimento vicioso (ou seja, transformando bloqueios unidirecionais em bloqueios bidirecionais).

Efeitos adversos cardíacos. *Em altas concentrações, a lidocaína pode causar distúrbios neurológicos, depressão miocárdica e depressão circulatória.*

Após administração intravenosa rápida da lidocaína, podem ocorrer convulsões. Podem aparecer tremores, disartria e níveis alterados de consciência quando as concentrações estão acima da faixa terapêutica. A ocorrência de nistagmo é um sinal da toxicidade da lidocaína.

A lidocaína não é administrada por via oral pelo efeito de primeira passagem que esse fármaco sofre no fígado. Rotineiramente, a lidocaína é administrada por via intravenosa. Os seus metabólitos, monoetilglicina xilidida e glicina xilidida, têm atividade antiarrítmica, porém são bloqueadores menos potentes dos canais de Na^+ .

A lidocaína tem uma meia-vida de, aproximadamente, 2 horas. Assim, a fim de que o nível plasmático terapêutico seja atingido e mantido, é geralmente administrada uma dose de ataque, seguida por infusões de manutenção.

Flecainida (Classe Ic)

Em estudos multicêntricos (CAST, 1989), a flecainida aumentou a mortalidade de pacientes que sofreram infarto do miocárdio, porém ela ainda é utilizada em arritmias supraventriculares em pacientes que não apresentem anormalidades estruturais do coração.

A **encainida**, fármaco que apresenta ações eletrofisiológicas similares às da flecainida, não é mais utilizada nos EUA.

Efeitos farmacológicos. A flecainida bloqueia canais de Na^+ e a taxa de desbloqueio é lenta, daí a subclassificação em Ic.

Estudos *in vitro* demonstraram efeito da flecainida também nas correntes I_{Kr} e correntes de Ca^{2+} . Esse fármaco prolonga a duração dos intervalos PR e QT, bem como do complexo QRS.

Efeitos adversos cardíacos. *A flecainida pode agravar a insuficiência cardíaca nos pacientes com disfunção ventricular esquerda. Além disso, pode predispor ou exacerbar arritmias potencialmente letais. Os efeitos adversos extracardíacos são poucos e o mais comumente relatado é a visão embaçada.*

Propranolol (Classe II)

O propranolol é um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos. Embora ambos os receptores, β_1 e β_2 , estejam presentes no coração, o papel dos β_2 ainda não está esclarecido.

Assim, sua ação no receptor β_1 antagoniza os efeitos dos agonistas β -adrenérgicos e o propranolol leva à diminuição da ativação e intensidade da corrente de Ca^{2+} do tipo L, bem como à diminuição da frequência de disparo da corrente marca-passo cardíaca.

Efeitos adversos cardíacos. *O agravamento da insuficiência cardíaca é um dos efeitos tóxicos dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos; no entanto, é importante destacar que esses agentes podem ser indicados no tratamento de alguns casos de insuficiência cardíaca leve.*

O propranolol pode causar, ainda, assistolia ventricular decorrente de assistolia elétrica devido à depressão da atividade marca-passo, bem como a bloqueio da condução AV.

Os efeitos adversos extracardíacos dos antagonistas β -adrenérgicos são mais detalhados no Capítulo 17.

Amiodarona (Classe III)

É um fármaco que foi introduzido clinicamente para o tratamento da angina do peito, por sua propriedade vasodilatadora coronariana.

Demonstrou-se, então, que a amiodarona aumentava, *in vitro*, a duração dos potenciais de ação de células atriais e ventriculares e, assim, foi descoberta a atividade antiarrítmica desse fármaco.

A amiodarona é um agente antiarrítmico que exerce múltiplos efeitos farmacológicos e tóxicos.

Efeitos farmacológicos. ♣ Embora a amiodarona seja classificada como antiarrítmico de classe III, o fármaco é capaz de exercer ações de todas as outras classes. ♣

Assim, além de aumentar a duração do potencial de ação por bloquear as correntes dos canais de K^+ retificadores tardios, o fármaco também bloqueia as correntes de Na^+ e Ca^{2+} , bem como exerce efeito de antagonismo α -adrenérgico e β -adrenérgico (não competitivo).

Além destas ações, a amiodarona também deprime a corrente de K^+ retificadora de influxo (I_{k1}) e a corrente de K^+ transiente de efluxo (I_{to}).

A amiodarona prolonga a refratariedade em todos os tecidos.

Na terapia crônica é comumente observada bradicardia sinusal e ocorrem as alterações no ECG:

prolongamento do PR, QRS e QT.

Efeitos adversos cardiovasculares. A hipotensão devida à vasodilatação e a depressão da contratilidade cardíaca é mais comumente observada quando esta é administrada por via intravenosa.

É importante ressaltar que, embora a amiodarona prolongue o intervalo QT, é menos comum que ela cause torsades de pointes. Isso provavelmente deve-se ao fato de o prolongamento da duração do potencial de ação causado por ela dever-se ao bloqueio de canais de K^+ retificadores tardios que conduzem as correntes I_{Kr} .

O bloqueio desses canais, ao contrário do bloqueio dos canais que conduzem a corrente I_{Kr} , não se intensifica em baixas frequências de batimento cardíaco e não está implicado nas arritmias torsades de pointes.

Efeitos adversos extracardíacos. Quando administrada por via oral, durante curto período de tempo, mesmo altas doses de amiodarona não provocam efeitos tóxicos significativos.

Porém, a administração crônica da amiodarona pode levar a graves efeitos adversos, o que se deve em parte à alta lipossolubilidade desse fármaco, que se acumula nos tecidos. Podem ocorrer: fibrose pulmonar, podendo ser fatal; microdepósitos assintomáticos na córnea; fotossensibilidade, disfunções hepáticas, distúrbios tireoidianos (hiper e hipotireoidismo), neuropatia periférica.

Verapamil (Classe IV)

O verapamil bloqueia canais de Ca^{2+} abertos e inativados, por isso é mais efetivo quando a frequência de disparo é mais alta. O verapamil exerce seus efeitos antiarrítmicos nos tecidos cardíacos, cujo potencial de ação deve-se à despolarização por correntes de Ca^{2+} , ou seja, nos nodos SA e AV. Embora o verapamil diminua a frequência sinusal por ação direta, o efeito vasodilatador por ação nos canais de Ca^{2+} do músculo liso pode levar à taquicardia reflexa.

♣ O efeito do verapamil no nodo AV resulta em aumento do tempo de condução (que se verifica por um prolongamento do intervalo PR, no ECG) e da refratariedade. Assim, o verapamil é utilizado em taquiarritmias supraventriculares (ver Capítulo 41). ♣

Outros farmacos. A **adenosina** é administrado por via intravenosa em forma “bolus” para abolir arritmias supraventriculares reentrantes. Acredita-se que caso raro de taquicardia ventricular possa ser interrompidos pela adenosina. O **magnésio** na forma de sal $MgSO_4$, administrado intravenosamente é eficaz na prevenção da recidiva de *torsade de pointes*.

RESUMO

■ As arritmias são distúrbios de geração e condução do impulso cardíaco que podem ser letais, levando à morte súbita; sintomática, ocasionando a síncope, tontura e palpitação ou assintomática. Para compreender melhor os efeitos dos fármacos no controle das arritmias são apresentada uma classificação, segundo o mecanismo.

■ As propriedades dos antiarrítmicos são apresentadas em classes: I (bloqueadores de canais de Na^+), II (antagonistas dos receptores β adrenérgicos), classe III (fármacos que prolongam a duração do potencial de ação) e IV (bloqueadores do canal de cálcio).

■ Os antiarrítmicos mais importantes têm suas características farmacológicas e farmacocinéticas descritas.

BIBLIOGRAFIA

CAST Investigators. Preliminary Report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v.321, p.406-412, 1989.

HONDEGHEM, L.M.; RODEN, D.M. Agents used in cardiac arrhythmias. In: KATZUNG, B. G (Ed.). **Basic and clinical pharmacology**. East Norwalk: Appleton & Lange, 1995, p. 205-229.

KALIN, A.; USHER-SMITH, J.; JONES, V.J.; HUANG, C.L.; SABIR I.N. Cardiac arrhythmia: a simple conceptual framework. **Trends Cardiovasc. Med.**, v.20, p.103-107, 2010.

SAMPSON, K.J.; KASS, R.S. Antiarrhythmic drugs. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw Hill, p.815-848, 2011.

RODEN, D.M.; BALSER, J. R.; GEORGE, A.L. Jr, ANDERSON, M.E. Cardiac ion channels. **Annu. Rev. Physiol.**, v.64, p.431-475, 2002.

TASK FORCE OF WORKING GROUP ON CARDIAC ANTIARRHYTHMIAS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. THE SICILIAN GAMBIT: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. **Circulation**, v.84, p.1831-1851, 1991.

Capítulo 45

Hipolipemiantes

Roberto B. Bazotte

Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmacologia e Terapêutica Clínica da UEM

Mirian Hideko Takahashi

Professora Adjunta do Departamento de Medicina da UEM

Lorena Gimenez da Silva

Doutora do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UEM

INTRODUÇÃO

O perfil lipídico sanguíneo é composto pelo colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e triacilgliceróis (TG).

Estudos epidemiológicos demonstraram relação direta entre o aumento de LDL e morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV). Todavia, parte dos pacientes que desenvolvem DCV possuem LDL e CT na faixa normal, enquanto pacientes hipercolesterolêmicos podem não desenvolver DCV.

Além disso, apesar de menos estudada, a hipertriacilgliceridemia também tem sido apontada como fator de risco para DCV sugerindo que lipoproteínas ricas em TG tenham participação na aterogênese.

Desta maneira, a intervenção farmacológica visa normalizar o perfil lipídico para a prevenção de indivíduos com risco de DCV (prevenção primária) e naqueles com DCV estabelecida (prevenção secundária). Além disso, a partir da comprovação, com base em estudos clínicos prospectivos de que o uso de estatinas reduz o risco de DCV, estabeleceu-se uma nova categoria constituída de pacientes de “risco muito alto” para eventos cardiovasculares fatais, que inclui portadores de DCV associada a outros fatores de risco como o diabetes mellitus e a síndrome metabólica.

Síndrome metabólica. *Em relação à síndrome metabólica, trata-se de uma entidade clínica heterogênea associada à obesidade abdominal e resistência insulínica que está relacionada a um maior risco de morte por DCV. Sendo considerados portadores de síndrome metabólica segundo a Federação Internacional de Diabetes, pacientes que possuem além da obesidade visceral (cintura > 94 ♂ e > 80 cm ♀), dois ou mais dos seguintes fatores de risco: TG ≥ 150 mg/dL ou em tratamento; HDL ≤ 40 mg/dL ♂ e ≤ 50 mg/dL ♀ ou em tratamento; pressão arterial sistólica ≥ 130 x 85 mmHg ou em tratamento; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diabetes mellitus previamente diagnosticado. Convém enfatizar de que não existe um tratamento específico para a síndrome metabólica, ou seja, um paciente que possui apenas hipertriacilglicerolemia ou um paciente que possui hipertriacilglicerolemia dentro de um quadro de síndrome metabólica, em linhas gerais, deverão receber tratamento semelhante.*

Deve ser enfatizado que existe um conjunto de fatores que contribuem para a definição do perfil lipídico de um dado indivíduo: dieta, fatores genéticos, atividade física, idade, gênero, tabagismo, uso de medicamentos etc.

Destes fatores, os de maior peso seriam a dieta e a constituição genética do indivíduo, onde a nutrigenética aborda a participação da constituição genética na resposta aos nutrientes enquanto a nutrigenômica foca como os nutrientes afetam a expressão gênica.

Fatores genéticos e dietéticos. Pesquisas no campo da nutrigenética e da nutrigenômica tentam estabelecer o grau de participação dos fatores genéticos e dietéticos no desenvolvimento das dislipidemias. Sabe-se que estes fatores estão fortemente inter-relacionados, ou seja, os genes podem afetar fatores que são modificáveis (por exemplo, o colesterol sérico) e a dieta (dieta rica em gordura saturada, por exemplo) pode afetar a expressão de genes.

Cumpra destacar que ao contrário de doenças monogênicas, na qual a mutação em um único gene pode causar a doença (anemia falciforme, por exemplo), as dislipidemias, em geral, sofrem a influência de uma ampla variedade de genes, que são influenciados, além da dieta por fatores ambientais (atividade física, estresse, tabagismo e etilismo) que interagem com genes envolvidos na dislipidemia, ocupando importante papel na prevenção e no tratamento das DCV.

Em relação às dietas, o consumo de gordura saturada contribui para o desencadeamento das dislipidemias. Devendo se destacar que os ácidos graxos saturados (AGS) apresentam maior impacto na elevação do CT e LDL em comparação ao colesterol dietético. Os AGS também favorecem a elevação dos TG. Além disso, de maneira semelhante aos AGS, os ácidos graxos trans provenientes do processo de transesterificação de óleos vegetais também elevam o CT favorecendo o desencadeamento da DCV.

Por outro lado, a redução no consumo de AGS e ácidos graxos trans ou a substituição destes por gorduras monoinsaturadas (contendo ácidos graxos ω -7 e ω -9) e/ou poli-insaturadas (contendo ácidos graxos ω -3 e ω -6) têm sido relacionadas com redução do TG, CT e LDL séricos e aumento da concentração sérica de HDL.

Os principais ácidos graxos poli-insaturados (AGP) ω -3 seriam os ácidos α -linolênico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenóico (DHA) enquanto o principal AGP ω -6 seria o ácido linolênico (AL), sendo o ALA e o AL considerados essenciais, ou seja, devem ser adquiridos por meio da dieta.

O interesse pelos AGP ω -3 se deu a partir dos anos 70 quando se verificou que esquimós apresentavam baixa incidência de DCV, maior tempo de sangramento e menor concentração de lipoproteínas plasmáticas. Ao se investigar as causas, observou-se que as alterações estavam relacionadas ao consumo de peixes com alto teor de AGP ω -3.

Algo que deve ser levado em consideração é a proporção de AGP ω -6 e ω -3 na dieta. Devido à maior ingestão de AGP ω -6 na dieta atual, os eicosanóides produzidos a partir do ácido araquidônico (AA), especificamente prostaglandinas, tromboxanas, leucotrienos, ácidos graxos hidrogenados e lipoxinas, são mediadores mais potentes de trombose e inflamação quando comparados àqueles formados a partir de AGP ω -3. Estas modificações alteram o estado fisiológico normal para um estado pró-inflamatório, pró-trombótico e pró-agregatório.

A grande quantidade de AGP ω -6 na dieta atual também interfere na síntese endógena de EPA a partir de ALA, uma vez que os AGP ω -6 e ω -3 competem pelo mesmo sítio ativo das enzimas de alongamento e desaturação. Por esse motivo, é recomendada a ingestão diária de maiores quantidades de EPA (ω -3) a partir de alimentos como peixe, óleo de peixe e óleo de linhaça a fim de reduzir a razão ω -6/ ω -3.

A elevada razão ω -6/ ω -3 acarreta maior mortalidade por DCV, devido em parte, aos produtos metabólicos do AA (20:4 ω -6) que contribuem para a formação de trombos e ateromas, vasoconstrição, aumento da viscosidade do sangue e tempo de coagulação.

Ao se ingerir alimentos ricos em ω -3, a ingestão do EPA e DHA parcialmente substitui os AGP ω -6, especialmente o AA em membranas celulares de plaquetas, hemácias, neutrófilos, monócitos e hepatócitos, os quais, benéficamente, levam a menor produção de metabólitos da prostaglandina E2; reduzem a concentração de tromboxana A2 (potente agregador plaquetário e vasoconstritor) e leucotrieno B4 (indutor de inflamação); elevam a concentração de tromboxana A3 (um fraco agregador de plaquetas e vasoconstritor), prostaciclina PGI3 (vasodilatador e inibidor de agregação plaquetária) e leucotrieno B5 (um fraco indutor de inflamação).

O EPA e o DHA possuem efeito dose dependente com redução de TG da ordem de 38-45%. Além disso, a suplementação com 1,5 g/dia de DHA em pacientes portadores de HDL baixos, eleva a concentração sérica desta lipoproteína.

Os AGP ω -3 podem modular a colesterolemia ao reduzirem a produção hepática de VLDL, precursora da LDL e alterar a atividade de receptores de LDL. Contudo, a redução dos TG promovida pelos AGP ω -3 ocorre devido à redução da atividade de enzimas que atuam na síntese hepática de ácidos graxos e TG, reduzindo a secreção hepática de VLDL. Os AGP ω -3 também atuam em vias regulatórias transcricionais relacionadas ao receptor ativado por proliferador de peroxissomas alfa (PPAR-alfa) favorecendo a síntese da lipoproteína lípase. Como a lipoproteína lípase atua promovendo a remoção do TG das VLDL os AGP ω -3 podem contribuir para a redução do TG sérico.

Atualmente sabemos que os AGP ω -3 também são essenciais para o crescimento e o desenvolvimento normal e podem ter um importante papel na prevenção não apenas das dislipidemias, mas também de doenças coronárias, hipertensão, diabetes, artrite, desordens inflamatórias e autoimunes e câncer.

Além dos AGS, dietas ricas em carboidratos também contribuem para o desenvolvimento de dislipidemias. Carboidratos formam acetil-CoA que quando está em excesso é substrato para a lipogênese hepática, tendo como produto principal o ácido palmítico (16:0), um AGS. Desta maneira, haverá uma maior quantidade de TG circulante, rico em AGS e empobrecido dos essenciais (ω -3 e ω -6). Estas

alterações, juntamente com a síndrome metabólica favorecem o risco de desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica e também doenças cardiovasculares.

Assim, pode-se concluir que o tratamento das dislipidemias, além da abordagem farmacológica, envolve a dietética.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais as bases farmacológicas do emprego clínico da associação sinvastatina e ezetimiba.

2. Paciente portador de hipercolesterolemia alcança “bom controle do colesterol” quando a dose de sinvastatina é elevada de 40 para 80 mg/dia. Mas ao elevarmos a dose de sinvastatina de 40 para 80 mg/dia, as enzimas AST, ALT e CPK se elevam drasticamente sugerindo hepatotoxicidade e miotoxicidade. Sob o ponto de vista farmacológico qual das quatro opções seria a melhor alternativa? Justifique.

A) Retornar à dose de 40 mg/dia associando com rosuvastatina 40 mg.

B) Manter a dose de 80 mg/dia, pois o risco de doença cardiovascular é mais relevante em relação à hepatotoxicidade e miotoxicidade.

C) Retornar à dose de 40 mg/dia alcançando um meio termos entre risco/benefício em relação à DCV, hepatotoxicidade e miotoxicidade.

D) Retornar à dose de 40 mg/dia. Porém associando com a ezetimiba.

3. Paciente passa a apresentar câimbras, dores musculares e sensação de fraqueza muscular algumas semanas após início de uso da rosuvastatina. Como deve proceder?

A) Substituir a rosuvastatina por outra estatina

B) Continuar usando a rosuvastatina enquanto aguarda dosagem da CK

C) Entre o risco de infarto pelo colesterol elevado e dores musculares, melhor conviver com as dores musculares.

D) Suspender o uso da rosuvastatina imediatamente até definir qual é a causa das alterações musculares

DISLIPIDEMIAS

O quadro 45.1 apresenta como base a V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do ano de 2013. Facilita a compreensão das principais dislipidemias a partir do entendimento de quais são os valores normais de CT, HDL, LDL, VLDL e TG.

Quadro 45-1. Valores de referência (mg/dL) para o diagnóstico laboratorial de dislipidemias para adultos maiores de 20 anos

	Categorias (mg/dL)					
	Baixo	Ótimo	DES	LIM	Alto	MA
CT			< 200	200 - 239	≥ 240	
LDL		< 100	100 – 129	130 - 159	160 - 189	≥ 190
HDL	< 40		> 60			
TG			< 150	150 - 200	200 - 499	≥ 500
C-nHDL		< 130	130 – 159		160 - 189	≥ 190

DES: desejável. LIM: limítrofe. MA: muito alto. Os valores foram obtidos a partir da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da aterosclerose CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilglicerol; C-nHDL: colesterol não HDL.

Na maioria dos estudos clínicos a LDL tem sido calculada pela fórmula de Friedewald: $LDL = CT - (HDL + TG/5)$; onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL.

A fração colesterol não HDL é usada como estimativa do número total de partículas aterogênicas no plasma ($VLDL + IDL + LDL$) sendo calculado pela fórmula: $Colesterol\ não\ HDL = CT - HDL$.

O colesterol não HDL pode fornecer melhor estimativa de risco de DCV em comparação com o LDL, principalmente nos casos de hipertriacilglicerolemia associada ao diabetes, à síndrome metabólica ou à doença renal.

Classificação laboratorial e etiológica. As dislipidemias estão classificadas laboratorialmente em: hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do LDL ≥ 160 mg/dl); hipertriacilglicerolemia isolada (aumento dos

TG \geq 150 mg/dl) que reflete o aumento de partículas ricas em TG; dislipidemia mista (valores aumentados de LDL \geq 160 mg/dl e TG \geq 150 mg/dl); e redução de HDL ($\sigma < 40$ mg/dl e $\varphi < 50$ mg/dl) isolada ou em associação a aumento de LDL ou de TG.

Além disso, de acordo com a etiologia, são classificadas em primárias (causas genéticas) e secundárias (causadas por doenças, medicamentos ou estilo de vida).

As formas primárias geralmente apresentam história familiar e podem decorrer de alteração monogênica que são as formas mais graves, mas felizmente a maioria das formas primárias se caracterizam por distúrbios poligênicos que interagem com fatores ambientais.

As formas secundárias possuem uma doença ou fator que desencadeia ou agrava a dislipidemia, por exemplo, o diabetes mellitus, hábitos de vida inadequados, tratamento medicamentoso etc. Neste caso é possível alcançar um perfil lipídico normal com o tratamento da causa básica.

O quadro 45.2 apresenta os principais fatores que favorecem o desenvolvimento das dislipidemias secundárias e as alterações detectadas no lipidograma.

Quadro 45-2. Condições que favorecem as dislipidemias secundárias e suas respectivas alterações no perfil lipídico

Condição	Alterações laboratoriais
Obesidade visceral, diabetes mellitus tipo 2	↑ TG, ↓ HDL
Síndrome nefrótica, isotretinoína, ciclosporinas	↑ CT, ↑ TG
Uremia	↑ CT, ↑ TG, ↓ HDL
Hipotireoidismo	↑ CT e ocasional ↑ TG
Doença hepática obstrutiva, contraceptivos, corticoides, dieta rica em gordura saturada	↑ CT
Alcoolismo, dieta hipercalórica, dieta hiperglicídica, β-bloqueadores	↑ TG

CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilglicerol.

Deve ser enfatizado que a classificação anteriormente apresentada é bastante simplista e existem atualmente numerosas evidências de que diferentes subclasses de LDL e HDL apresentam diferentes riscos para aterosclerose.

Outro aspecto a ser considerado refere-se às apoproteínas, ou seja, ao componente proteico das lipoproteínas LDL, HDL e VLDL.

A apo B é a principal apoproteína das partículas aterogênicas constituídas pelas lipoproteínas VLDL, IDL e LDL.

Vários estudos clínicos prospectivos têm demonstrado que a apo B é igual ao LDL na predição de risco. Contudo, a medida da apo B ainda não está incluída nos algoritmos de cálculo de risco cardiovascular e não tem alvo de tratamento predefinido.

A apo A-I, por sua vez é a principal apoproteína da HDL e fornece uma boa estimativa da concentração de HDL. Cada partícula de HDL pode transportar várias moléculas de apo A-I. Concentrações plasmáticas de apo A-I < 120 mg/dl para σ e < 140 mg/dl para φ equivalem ao que consideramos baixas concentrações de HDL.

Formação da placa aterosclerótica

O depósito de lipoproteínas na parede arterial que ocorre de maneira proporcional à concentração de lipoproteínas plasmáticas (particularmente as LDL) inicia-se com a agressão ao endotélio vascular desencadeada por fatores como, por exemplo, a hipertensão arterial. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação gerando LDL oxidada (LDL-ox).

Outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL-ox. As moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial. Induzidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos, que por sua vez captam as LDL-ox. Os macrófagos repletos de lipídeos são chamados de células espumosas e constituem o principal componente das estrias gordurosas, que constituem as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Uma vez ativados, os macrófagos são, em grande parte, responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica mediante a

secreção de citocinas, que amplificam a inflamação e de enzimas proteolíticas capazes de degradar colágeno e outros componentes teciduais locais.

Outras células inflamatórias também participam do processo aterosclerótico. Por exemplo, os linfócitos T, embora menos numerosos que os macrófagos no interior do ateroma, são de grande importância na aterogênese. Mediante interação com os macrófagos, as células T podem se diferenciar e produzir citocinas que modulam o processo inflamatório local.

Alguns mediadores da inflamação estimulam a migração e proliferação das células musculares lisas da camada média arterial. Estas, ao migrarem para a íntima, passam a produzir não só citocinas e fatores de crescimento, mas também matriz extracelular, que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica.

A placa aterosclerótica plenamente desenvolvida é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico, formado principalmente por debris de células mortas. As placas estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico e necrótico de proporções menores. As instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico e necrótico proeminente e capa fibrótica tênue. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose.

MECANISMOS DE DESENCADEAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS ASSOCIADAS À OBESIDADE VISCERAL

As dislipidemias são frequentes em pacientes com obesidade visceral e inclui altas concentrações de TG e baixas concentrações de HDL e concentrações relativamente normais de CT e LDL. Entretanto, observam-se maiores quantidades de partículas de LDL e HDL que são menores e mais densas que o normal. Este fato deve-se ao remodelamento dessas lipoproteínas na circulação por enzimas, tais como a tranferase de éster de colesterol e a lipase de triacilgliceróis hepática. As trocas de lipídios feitas pela tranferase de éster de colesterol parecem ser amplamente influenciadas pela concentração de lipoproteínas doadoras de triacilgliceróis. Assim, a presença de hipertriacilglicerolemia e a aumentada concentração de grandes partículas de VLDL favorece a transferência de triacilgliceróis para LDL e HDL na troca por moléculas de éster de colesterol. Como consequência, ambos LDL e HDL enriquecidos com TG tornam-se bons substratos para a lipase de TG hepática levando ao esgotamento do núcleo lipídico dessas lipoproteínas, formando, assim, as pequenas e densas partículas de LDL e HDL. As menores partículas de HDL tem reduzido núcleo de éster de colesterol, sendo mais sensíveis à degradação, explicando, parcialmente, as baixas concentrações séricas de HDL encontradas em indivíduos com obesidade visceral.

A presença de altas concentrações de TG, baixas concentrações de HDL, além de LDL pequenas e densas têm sido relacionadas a um maior risco de DCV. O LDL é o maior carreador de colesterol para as células e está associado ao início e aceleração do processo aterosclerótico.

Diversos fatores contribuiriam para a aterogenicidade de partículas de LDL pequenas e densas. Estas se ligam com menor eficiência aos receptores de LDL (rota normal do clearance sanguíneo) o qual eleva seu tempo de permanência e quantidade no sangue. Enquanto isso, a resistência à insulina reduz o clearance de LDL por reduzir a ação da insulina em estimular a expressão de receptores para LDL hepáticos. Este processo favorece a ligação de partículas de LDL pequenas e densas à parede arterial. Alterações na conformação da apolipoproteína B na superfície de partículas de LDL pequenas e densas podem favorecer sua interação à superfície de células endoteliais das artérias, facilitando sua entrada na parede vascular.

Já as partículas de HDL que são formadas no fígado participam do transporte reverso do colesterol, sendo considerado antiaterogênico de várias maneiras: a) promove o efluxo de colesterol da parede arterial e favorece seu transporte para o fígado onde este é captado pelos "scavenger receptor class B member 1" mais conhecidos por receptores SR-B1; b) previne modificações químicas do LDL dentro da parede arterial, reduzindo sua captação por macrófagos; c) dificulta os processos que recrutam precursores de macrófagos (monócitos) para a parede arterial, reduzindo o número de células que acumulam gordura; d) transporta moléculas com propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas e antioxidantes, as quais reduzem a carga inflamatória e oxidativa na parede arterial assim como a formação de coágulos; e) possuem outras ações que contribuem para a proteção do leito vascular contra a aterogênese, como a remoção de lipídeos oxidados da LDL, a inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e a estimulação da liberação de óxido nítrico.

A hipertriacilglicerolemia, um distúrbio lipídico relativamente frequente na prática clínica, também apresenta correlação com a obesidade visceral e sendo um fator de risco independente para DCV gera urgente necessidade de sua normalização.

A hipertriacilglicerolemia é causada pela combinação entre a maior produção hepática de VLDL e seu menor clearance sanguíneo.

A disponibilidade de ácidos graxos nos adipócitos e a insulina são os dois maiores moduladores da síntese e secreção de VLDL.

Devido ao estado hiperlipolítico do tecido adiposo visceral expandido, o fígado de indivíduos portadores de obesidade visceral é exposto ao maior fluxo de ácidos graxos livres (AGLs) o qual contribui para a maior síntese de TG, os quais são incorporados ao VLDL e secretados na circulação, principalmente como grandes partículas de VLDL.

Os níveis pós-prandiais aumentam dentro de duas horas após a ingestão de alimentos. Entretanto, a obesidade, o estresse agudo, a ingestão de álcool, dietas com alto teor de gordura e/ou carboidratos, gestação,

estrogenoterapia, terapia com glicocorticóides e um número considerável de doenças (diabetes, pancreatite aguda, entre outros) aumentam consideravelmente as concentrações séricas de TG.

A hipertriacilglicerolemia tem um papel primário no processo de aterosclerose. Esse é um distúrbio lipídico de mais fácil controle, pois pode ser normalizado por mudanças nos hábitos de vida, dieta, aumento de atividade física e restrição ao álcool. Raramente se encontra hipertriacilglicerolemia isolada, sendo frequentemente acompanhada por aumento no CT, no LDL e redução de HDL.

Os AGLs também podem contribuir para um maior risco de DCV via aumento da inflamação sistêmica característica da obesidade visceral induzida por dietas hiperlipídicas ao atuarem como mediadores da resposta inflamatória. Esta ação dos AGLs ocorre em parte pela ativação das proteínas PKC e I κ B quinase β (I κ kb), as quais podem ativar vias inflamatórias e inibir a sinalização da insulina.

ASPECTOS GERAIS DA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA DAS DISLIPIDEMIAS

O principal objetivo do tratamento das dislipidemias é a redução das concentrações séricas de lipoproteínas aterogênicas.

A primeira estratégia terapêutica para o tratamento é a mudança de estilo de vida, com introdução de orientação nutricional e atividade física e cessação do tabagismo, que poderá, caso necessário, ser complementada com o tratamento medicamentoso.

Pela importância da obesidade visceral nos indivíduos com síndrome metabólica e dislipidemia secundária, a mudança de estilo de vida objetiva a redução do peso e especificamente da circunferência abdominal. Perdas de peso relativamente discretas, de 5 a 10%, permitem melhora significativa de todos os parâmetros da síndrome metabólica.

Na farmacoterapia das dislipidemias a prescrição deve ser precedida de avaliação minuciosa de suas indicações, sendo necessário acompanhamento dos efeitos e da tolerabilidade de cada medicamento prescrito.

Na prática, a escolha do fármaco dependerá do tipo de alteração lipídica. Pois, enquanto as estatinas têm papel central no tratamento das hipercolesterolemias quando a LDL encontra-se elevada, os fibratos constituem melhor opção na hipertriacilglicerolemia.

A monoterapia será sempre a escolha inicial, mas frequentemente haverá necessidade de combinação de fármacos para atingir as metas. Nesses casos, a terapia combinada de fármacos com diferentes mecanismos de ação podem maximizar os efeitos hipolipemiantes. Por exemplo, a associação estatinas/ezetimiba seria recomendada quando a estatina isoladamente não reduz satisfatoriamente a LDL sérica. Já a combinação estatinas/fibratos auxiliaria nas dislipidemias mistas associadas a baixo HDL. Porém, esta combinação se associa a um maior risco de miopatia e hepatotoxicidade. Por outro lado, a associação estatina/ácido nicotínico, com este mesmo objetivo tem a vantagem de apresentar menor risco de miopatia. Assim uma cuidadosa avaliação dos riscos/benefícios deve ser considerada.

Uma visão geral do metabolismo das lipoproteínas e dos principais alvos farmacológicos no tratamento das dislipidemias encontra-se na fig.45-1, sendo importante enfatizar que a compreensão dos mecanismos de ação dos hipolipemiantes depende do entendimento dos processos fisiológicos apresentados nesta figura.

HIPOLIPEMIANTES

Estatinas

No Brasil, temos disponíveis de momento as seguintes estatinas: sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e pívastatina.

Todas as estatinas possuem semelhança estrutural com a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Porém, apesar da similaridade em suas estruturas químicas e mecanismo de ação as estatinas diferem quanto à potência farmacológica.

Mecanismo de ação. A principal ação das estatinas é a inibição específica, reversível, competitiva e dose-dependente da HMG-CoA redutase (**Fig.45 - 1**), enzima responsável pela conversão da HMG-CoA a mevalonato, um precursor hepático do colesterol.

A afinidade das estatinas pela HMG-CoA redutase é 10 mil vezes maior do que a do substrato endógeno e a inibição ocorre porque as estatinas possuem na molécula uma porção com estrutura análoga à HMG-CoA, o substrato natural da enzima.

A redução do colesterol intracelular através da inibição de sua síntese hepática pelas estatinas estimula a expressão de receptores de LDL na membrana celular, responsáveis pela remoção hepática da LDL e seus precursores, ou seja, de IDL e VLDL (**Fig. 45-1**). Assim, a ação das estatinas pode potencialmente influenciar todo o conjunto das lipoproteínas circulantes que interagem com receptores de LDL como a LDL, a VLDL (com aumento da remoção de TG) e remanescentes de quilomícrons.

Portanto, ocorre redução das concentrações séricas de CT, LDL e em menor grau de TG, reduzindo seus efeitos aterogênicos e consequentemente podendo haver redução na morbimortalidade causada por DCV.

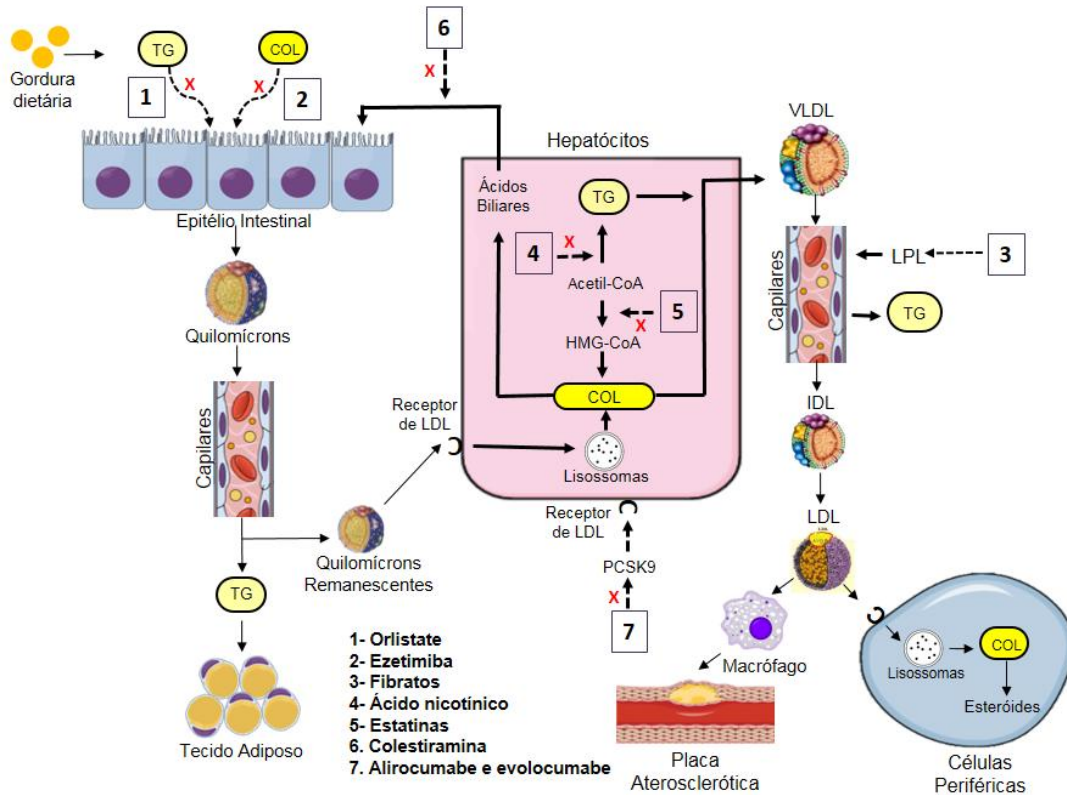


Fig. 45-1. Principais alvos farmacológicos de fármacos hipolipemiantes no metabolismo de lipoproteínas. HMG-CoA: Hidroximetilglutaril Coenzima A. HDL: Lipoproteína de alta densidade. LDL: Lipoproteína de baixa densidade. VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade. IDL: Lipoproteína de densidade intermediária. TG: Triacilglicerol. COL: colesterol. LPL: Lipoproteína lípase. PCSK9: Pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9.

A síntese hepática de apoB-100 (proteína de base de VLDL que possui capacidade de se ligar aos receptores de LDL hepáticos) também é inibida o que leva à síntese diminuída de VLDL e subsequente redução de sua conversão a LDL (**Fig. 45-1**). De fato, as estatinas diminuem a VLDL na maioria dos pacientes, frequentemente até 25%, e, provavelmente, não apenas em razão da produção diminuída de VLDL, mas também como resultado da elevação da remoção hepática. Consequentemente reduzem o triacilglicerol plasmático em até 28%.

Além de inibirem a HMG-CoA redutase, as estatinas reduzem a formação de radicais isoprenil, atenuando a ativação de proteínas fundamentais à resposta inflamatória.

As estatinas parecem modificar a parede arterial, resultando em proteção contra o crescimento da placa aterosclerótica e a precipitação de eventos agudos.

Os efeitos das estatinas na restauração da atividade endotelial, potencial antioxidante, anti-inflamatório ou efeito antiproliferativo sobre células musculares lisas têm sido investigados, e sua relevância clínica tem sido estabelecida.

Estudos clínicos de prevenção primária e secundária demonstraram que as estatinas reduzem significativamente eventos cardiovasculares e este benefício tem sido convencionalmente atribuído à redução da LDL. Além disso, outros estudos sugerem que as estatinas têm efeito cardioprotetor direto. Pois, além de promover a estabilização e regressão da placa aterosclerótica, promovem melhora da perfusão miocárdica e função endotelial.

Com base nestas evidências, o uso de estatina está indicado para terapias de prevenção primária e secundária como primeira opção.

Farmacocinética. Em relação à farmacocinética das estatinas observa-se que a biodisponibilidade destes fármacos é comprometida pela substancial extração hepática de primeira passagem.

A **fluvastatina**) é metabolizada no fígado via CYP2C9 enquanto as demais o são via CYP3A4. Como outros fármacos são raramente metabolizados pela via CYP2C9 há menor probabilidade de interações da fluvastatina com outros medicamentos. Porém, as demais estatinas, possuem maior possibilidade de interações. Por exemplo, a ciclosporina e a eritromicina, por inibirem a CYP3A4 promovem elevação sérica das estatinas. Além disso, estas estatinas podem elevar a concentração sérica de digoxina, e de estrógenos e progestágenos presentes em contraceptivos.

Com exceção da **pravastatina** cuja ligação com a albumina sérica é baixa (45%), as demais estatinas têm ligação superior a 95% e são eliminadas predominantemente pela via biliar. Podendo ser utilizadas em doses normais para o tratamento das dislipidemias em pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica. Porém, são contra indicadas nas hepatopatias crônicas, colestase e outras alterações hepáticas. Além disto, as estatinas podem causar lesão fetal sendo contra indicadas em gestantes ou mulheres que planejam engravidar.

Efeitos adversos. As estatinas possuem boa margem de segurança e tolerabilidade, com baixa incidência (menor que 2%) de efeitos adversos. No entanto, em pequena proporção de pacientes (menos de 1%), observa-se elevação sérica das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

A suspensão temporária das estatinas é aconselhada quando ocorre elevações superiores a três vezes o valor de referência e a suspensão definitiva, em casos com infecção hepática ativa ou disfunção hepática grave.

Assim, a dosagem de transaminases é aconselhada 6 a 12 semanas após introdução ou aumento de dose das estatinas.

Além disto, embora raro, poderá ocorrer miopatia com ou sem rabdomiólise. Esse efeito adverso tem maior probabilidade de se manifestar quando as estatinas são combinadas com fibratos, particularmente em pacientes com disfunção renal. Outros fármacos que aumentam o risco de miopatia quando associados às estatinas são: ciclosporinas, eritromicina, niacina e antifúngicos azólicos.

♣ A ocorrência ou suspeita de miopatia, definida como o aparecimento de fraqueza, e/ou dores musculares, câimbras musculares associadas à elevação acima de dez vezes do limite superior da creatina fosfoquinase (CK), constitui condição de suspensão da administração de estatinas. ♣

Outros efeitos adversos observados com alguma frequência incluem: alopecia, anorexia, artralgia, ansiedade, astenia, cefaleia, constipação, depressão, diarreia, disfunção erétil, dispepsia, dor abdominal, edema angioneurótico, erupção cutânea (rash), flatulência, ginecomastia, hepatoma, hepatite, icterícia colestática, hipoglicemia, hiperglicemia, infecção do trato respiratório superior, insônia, miosite, pancreatite, parestesia, perda da libido, perda de memória, progressão de catarata, prurido, náuseas, neuropatia periférica, vômitos, tremor. Porém, deve ser considerado que parte destes efeitos não apresentam uma clara relação causa/efeito com o uso de estatinas. Além disso, uma síndrome de hipersensibilidade aparente inclui algum dos seguintes achados: anafilaxia, angioedema, artrite, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), dispneia, eosinofilia, febre, fotossensibilidade, polimialgia reumática, vasculite, vermelhidão, trombocitopenia e urticária.

Uso terapêutico. O uso terapêutico das estatinas está indicado basicamente na hipercolesterolemia isolada e dislipidemia mista com elevada LDL e moderada hipertriacilglicerolemia. Sendo eficazes em reduzir de modo dose-dependente a LDL sérica de 15% a 55%. Porém, deve-se definir a dose ideal para cada paciente

Quadro 45-3. Doses das estatinas e efeito redutor da lipoproteína de baixa densidade (LDL)

Estatinas	Doses	Δ LDL
Rosuvastatina	10 a 40 mg	- 43% a 55%
Atorvastatina	10 a 80 mg	- 37% a 55%
Sinvastatina	20 a 80 mg	- 27% a 42%
Lovastatina	10 a 80 mg	- 21% a 41%
Fluvastatina	20 a 80 mg	- 15% a 37%
Pravastatina	20 a 40 mg	- 20% a 33%
Pivastatina	1 a 4 mg	- 39% a 44%

O tratamento com cada estatina deve ser iniciado com doses baixas, aumentando progressivamente e acompanhando a resposta lipídica até atingir, caso necessário, a dose máxima recomendada. Para a sinvastatina, por exemplo, as doses podem variar de 5 a 80 mg/dia, mas geralmente o tratamento inicia-se com 20 mg/dia.

Ao dobrar a dose de uma estatina haverá uma redução média adicional de LDL de cerca de 6 a 7%.

É importante salientar que a associação de duas diferentes estatinas, caso não se alcance o efeito

terapêutico desejado, constitui uma redundância farmacológica uma vez que todas atuam pelo mesmo mecanismo.

♣ O quadro 45.3 indica as doses mínimas e máximas para cada estatina e seus respectivos efeitos sobre a redução nos valores de LDL. ♣

Os ajustes de doses devem ser realizados a cada 4 a 8 semanas, tendo por base as alterações séricas do perfil lipídico, em função da dose administrada. A diminuição de LDL é acompanhada de pequena redução de VLDL. De grande importância é o fato de que a HDL sérica pode elevar-se de 8% a 10%. ♣

Quadro 45-4. Estatinas disponíveis no Brasil

Princípio Ativo	Nome comercial	FF	Dose (mg)
Atorvastatina	Citalor [®] Liptor [®]	CP	10, 20, 40, 80
Lovastatina	Lovasterol [®]	CP	20, 40
Pravastatina	Mevalotin [®]	CP	10, 20, 40
	Pravacol [®]	CP	10, 20
	Lenitral [®]	CP	10, 20, 40
Sinvastatina	Zocor [®]	CP	5, 10, 20, 40, 80
	Mevilip [®]	CPR	10, 20, 40, 80
	Sinvascor [®]	CPR	10, 20, 40
	Vaslip [®]	CPR	10, 20, 40
Fluvastatina	Lescol [®] XL	RET	80
	Lescol [®]	CA	20, 40
Rosuvastatina	Crestor [®]	CP	10, 20
	Vivacor [®]	CP	10, 20
	Rosulib [®]	CPR	20
	Trezor [®]	CPR	10,20
Pivastatina	Livalo [®]	CPR	2,4

FF: Forma farmacêutica. CP: comprimidos. CPR: CP revestidos. RET: CP retard. CA: cápsulas

Ezetimiba

A ezetimiba inibe absorção de colesterol induzido pelas estatinas. Assim, a adição da ezetimiba a uma estatina promove redução adicional de LDL na ordem de 20%. ♣ Além disso, a utilização da ezetimiba em sua dose usual de 10 mg com doses diárias máximas de estatina (por exemplo: 80 mg de sinvastatina) pode alcançar reduções de LDL na ordem de até 60%. ♣

A ezetimiba constitui uma importante opção quando uma redução de 15% a 20% de LDL é considerada satisfatória ou quando o emprego de estatina é contraindicado. Contudo, sua indicação de maior alcance é em pacientes nos quais a estatina isoladamente não reduz satisfatoriamente a LDL. A ezetimiba também reduz, discretamente as concentrações séricas dos TG (cerca de 5%) e eleva as de HDL em 1 a 2%.

A ezetimiba inibe a absorção de colesterol na borda em escova do intestino delgado atuando seletivamente em um tipo de proteínas transmembrana denominada Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1). Estas proteínas localizadas na membrana apical dos enterócitos funcionam como transportadores de colesterol.

A NPC1L1 é o sítio de ação da ezetimiba que promove inibição da incorporação de colesterol nas partículas de quilomicrons (**Fig. 45-1**). A redução do aporte de colesterol aos quilomicrons faz com que os quilomicrons remanescentes (partículas aterogênicas) disponibilizem uma menor quantidade de colesterol ao fígado, resultando em redução do colesterol livre nos hepatócitos. Este fato desencadeia dois importantes processos: 1) indução da atividade da HMG-CoA redutase com aumento da síntese de

colesterol; 2) aumento do número de receptores hepáticos de LDL com conseqüente redução do nível plasmático de LDL de 10% a 25%. Sendo o primeiro processo desfavorável à redução do CT sérico enquanto o segundo processo é responsável pela redução de 15 a 20% de LDL e conseqüentemente do CT sérico.

♣ O aumento na síntese de colesterol induzida pela ezetimiba pode ser compensado por meio da sua associação com uma estatina. ♣

Farmacocinética Após a absorção pode ser absorvida inalterada ou como glicuronídeo da ezetimiba depois sofrer glicuronização no epitélio intestinal. No sangue a ezetimiba e o glicuronídeo de ezetimiba se ligam a proteínas em 99,7% e 90%, respectivamente. Ao redor de 70% da dose ingerida é excretada nas fezes e 10% na urina na forma de glicuronídeo.

A absorção e eliminação são semelhantes em adultos e crianças a partir de 10 anos de idade. Em pacientes acima de 65 anos a concentração sérica atingida é duas vezes a de jovens e adultos. Porém, não se faz necessário ajuste de dose.

Efeitos adversos. O uso isolado de ezetimiba pode causar reações adversas, tais como: cefaleia, dor abdominal e diarreia e quando associada a uma estatina pode ocorrer fadiga, constipação, flatulência, náuseas e dor muscular. O uso é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave e durante a amamentação. Além disso, sua segurança durante a gestação não se encontra estabelecida.

Posologia. A ezetimiba é disponibilizada apenas na dose de 10 mg como comprimido com os nomes comerciais de Zetia[®] e Ezetrol[®].

Colestiramina

As resinas, ou sequestradores dos ácidos biliares, são grandes polímeros que ligam os ácidos biliares carregados negativamente e sais biliares no intestino delgado favorecendo a excreção destes nas fezes.

Três resinas foram desenvolvidas: a **colestiramina**, o **colestipol** e o **colesevelam**. No entanto, no Brasil, somente a colestiramina, um polímero de carga altamente positiva que se liga aos ácidos biliares de carga negativa, está disponível.

Durante a digestão os ácidos biliares lançados no duodeno são reabsorvidos no íleo em torno de 90% e retornam ao fígado. A perda fecal diária, de 0,2 a 0,6 g/dia é repostada por síntese hepática, de maneira que o "pool" de 3 a 4 g é mantido.

O fígado, para compensar a perda de ácidos biliares, aumentará a síntese dos mesmos o que acarretará um maior consumo de colesterol. Para atender ao aumento da demanda por colesterol haverá um aumento compensatório na expressão de receptores hepáticos de LDL, responsáveis pela remoção hepática dessa lipoproteína e intensifica também a remoção de precursores de LDL, ou seja, de IDL e VLDL (**Fig. 45. 1**). Assim, haverá redução das concentrações séricas de CT, LDL e em menor grau de TG reduzindo seus efeitos aterogênicos e conseqüentemente pode haver redução na morbimortalidade causada por DCV.

Efeitos adversos. Os principais efeitos adversos advindos do uso de colestiramina são os gastrointestinais: distensão e/ou desconforto abdominal, constipação (até 25%), flatulência, náusea, vômitos, diarreia, obstipação intestinal, meteorismo, plenitude gástrica e exacerbação de hemorroidas pré-existentes. Eventualmente pode causar prejuízo na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e ácido fólico. Além disto, pode causar aumento do TG em consequência ao estímulo da síntese hepática de VLDL. Portanto seu uso deve ser evitado em indivíduos com hipertriacilglicerolemia acentuada (> 400 mg/dl).

Uso terapêutico. O uso de outros medicamentos deve ser feito respeitando-se o intervalo de uma hora antes ou quatro horas após a administração de colestiramina.

A redução da LDL é dose-dependente e pode variar de 5% a 30% nas doses de 4-24 g/dia. Este efeito pode ser potencializado se associada com uma estatina.

A adição de colestiramina ao tratamento com estatinas é recomendada quando a meta de LDL não é obtida apesar do uso de estatinas potentes em doses efetivas

Possui como vantagem o fato de poder ser utilizada por pacientes de 11-20 anos e em mulheres no período reprodutivo que não fazem uso de anticoncepcionais.

Posologia. A dose de colestiramina pode variar de 4 g a 24 g ao dia, porém doses superiores a 16 g ao dia são pouco toleradas.

Os sais biliares não reabsorvidos em função da ação da colestiramina podem alcançar o intestino grosso onde inibem a reabsorção de eletrólitos e água acarretando diarreia.

No Brasil a colestiramina é comercializada com o nome de Questran[®] em envelopes contendo 4 gramas (em pó) devendo ser ingerida apenas após prévia dissolução em água ou outro líquido.

Fibratos

O **clofibrato** foi o primeiro fibrato a ser utilizado. No entanto, o risco de formação de cálculos

biliares restringia seu emprego terapêutico, sendo retirado do mercado em 2005. Porém, a partir do clofibrato foram desenvolvidos e introduzidos na prática médica seus análogos: **bezafibrato**, **fenofibrato**, **ciprofibrato** e **genfibrozila**, os quais também reduzem a VLDL podendo ainda reduzir a LDL e aumentar as HDL séricas.

Mecanismo de ação. Os fibratos atuam ligando-se e ativando receptores nucleares denominados “receptores ativados por proliferadores de peroxissoma” ou PPARs. Estes fatores de transcrição são classificados em alfa, gama e beta-delta.

Os fibratos atuam nos PPAR-alfa que são expressos em tecidos com alta atividade beta-oxidativa, tais como fígado, tecido adiposo marrom, rim, coração e músculo esquelético.

Ao se ligarem aos PPAR-alfa, os fibratos ativam uma série de genes relacionados ao metabolismo lipídico quando diminuem a síntese e aumentam a oxidação de lipídeos e também aumentam a expressão gênica da lipoproteína lipase, particularmente no músculo e tecido adiposo e consequentemente diminuem as lipoproteínas séricas ricas em triacilglicerol, tais como as VLDL (**Fig. 45.1**). Em geral, a ação no perfil lipídico possui diferente intensidade para cada fibrato.

A ativação de PPAR-gama (além do alfa) explicaria o fato dos fibratos aumentarem a tolerância à glicose e potencializarem os efeitos antidiabéticos das sulfonilureias.

Os efeitos dos fibratos nas lipoproteínas séricas diferem bastante, conforme o perfil inicial de dislipidemia, influências ambientais e tipo de fármaco empregado.

A genfibrozila reduz a triacilglicerolemia em até 60%, havendo ainda aumento de até 30% de HDL e nenhuma alteração de LDL.

Os agentes de segunda geração (fenofibrato, bezafibrato e ciprofibrato), reduzem a VLDL sérica em grau similar à genfibrozila e também a LDL (15% a 20%).

O fenofibrato possui efeito uricosúrico de maneira que se apresenta ainda mais útil quando o paciente apresenta gota além da hipertriacilglicerolemia,. Além disso, apresentam menor risco de mialgia quando associados às estatinas.

Farmacocinética. Os fibratos são mais bem absorvidos se ingerido junto com as refeições. A absorção é rapidamente alcançada para mais de 90% da dose. Quando ingeridos durante a refeição atingem pico plasmático entre 1-4 h, sendo amplamente distribuídos no fígado, rins e intestinos, onde excedem a concentração sérica.

A excreção desses agentes está prejudicada na insuficiência renal, disfunção hepática e afecções da vesícula biliar. Portanto, nestas condições o uso de fibratos possui contraindicação relativa. Apesar disto, a genfibrozila pode ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal, pois tem sua excreção menos comprometida. Os fibratos são também contraindicados em crianças, lactantes e grávidas.

O quadro 45.5 apresenta os fibratos e seus respectivos efeitos sobre as concentrações séricas de HDL e TG.

Quadro 45-5. Efeito dos fibratos sobre as concentrações séricas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e Triacilglicerol (TG).

Fibratos	Doses mg/dia	Δ HDL	Δ TG
Genfibrozila	600 a 1200	+ 5% a 30%	-20% a 60%
Bezafibrato	400 a 600	+ 5% a 30%	-15% a 55%
Ciprofibrato	100	+ 5% a 30%	-15% a 45%
Etofibrato	500	+ 5% a 20%	-10% a 30%
Fenofibrato	160 e 200 (micronizado) ou 250	+ 5% a 30%	-10% a 30%

Fonte. V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2013.

Efeitos adversos. O uso de fibratos geralmente é bem tolerado. No entanto, efeitos adversos podem ocorrer entre 5 a 10% dos pacientes, sendo os gastrintestinais os mais comuns, mas frequentemente não são suficientes para causar suspensão do fármaco. Além disto, elevam o risco de formação de cálculos biliares.

Outros efeitos adversos raramente relatados incluem: exantema, urticária, perda de cabelo, mialgias, fadiga, cefaleia, impotência e anemia.

O bezafibrato pode potencializar a ação de anticoagulantes orais, em parte transferindo-os de seus locais de ligação na albumina. Assim, o exame do tempo de protrombina e uma possível redução na dose do anticoagulante seriam apropriados quando o tratamento com fibratos é iniciado.

Uma síndrome de miosite similar à gripe pode ocorrer em até 5% dos pacientes tratados com genfibrozila em combinação com estatina e, sobretudo, quando são usadas doses mais altas de estatina. Os pacientes que recebem essa combinação devem estar cientes dessa possibilidade e receber avaliação da CPK sérica a cada seis semanas até que um padrão estável seja atingido.

Existem interações clinicamente relevantes de fibratos com estatinas, particularmente entre genfibrozila e sinvastatina. Em geral, o risco de miopatia aumenta com a associação, mas esse aumento não contraindica o uso clínico, requerendo somente monitorização mais cuidadosa da CK. Portanto, se houver necessidade de associação estatina/fibratos, deve-se evitar a presença de genfibrozila pelo maior risco de rabdomiólise. Além disso, os fibratos podem potencializar os efeitos de dicumarínicos, requerendo monitorização da anticoagulação após introdução deste fármaco. Finalizando, o uso dos fibratos deve ser cuidadoso em pacientes renais crônicos.

Uso terapêutico. Os fibratos, derivados do ácido fibríco, proporcionam uma redução do TG em cerca de 10 a 60%. O emprego dos fibratos se faz importante em particular nas hipertriacilglicerolemias graves (> 400 mg/dl) na qual existe o risco de pancreatite aguda. Os fibratos podem também serem empregados na síndrome da quilomicrotemia e redução de xantomias.

Além da redução do VLDL e TG podem aumentar o HDL (via indução da expressão gênica das apolipoproteínas hepáticas: apo-AI e apo-AII), reduzir a coagulação e a fibrinólise (podem potencializar os efeitos de anticoagulantes).

Os fibratos podem elevar o LDL em pacientes com triacilglicerol elevado (400 – 1000 mg/dL), o que seria decorrente de uma maior depuração do VLDL e sua conversão em LDL.

Posologia e apresentação. No Brasil os fibratos encontram-se disponíveis nas formas farmacêuticas de comprimidos ou cápsulas: bezafibrato (Cedur[®] - 200 mg e Cedur Retard[®] - 400 mg), ciprofibrato (Oroxadin[®] - 100 mg e Lipless[®] - 100 mg), etofibrato (Tricerol[®] - 500 mg), fenofibrato (Lipanon[®] - 250 mg e Lipidil[®] - 200 mg) e genfibrozila (Lopid[®] - 600 e 900mg).

Ácido nicotínico

O ácido nicotínico (Niacina) apresenta efeito hipolipemiante em doses acima da qual atua como vitamina do complexo B.

Mecanismo de ação. O ácido nicotínico atua no tecido adiposo periférico, leucócitos e células de Langerhans por meio de sua ligação com um receptor específico ligado à proteína G, o GPR109A. A ativação do GPR109A inibe as lipases hormônio sensível nos adipócitos e, por esse meio, inibe a lipólise com redução da liberação de ácidos graxos livres na circulação. Em paralelo, o ácido nicotínico inibe a atividade da enzima diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2) nos microsomos dos hepatócitos e, assim, a síntese hepática de TG. Resulta destas ações uma menor disponibilidade de TG intra-hepático e, por consequência, o aumento no catabolismo de apo B e menor secreção de VLDL e LDL.

O aumento da depuração de VLDL também pode ocorrer, possivelmente pelo aumento de atividade da lipoproteína lipase. A redução de LDL pode ser atribuída à produção diminuída de VLDL e ao aumento da depuração hepática de precursores de LDL.

O ácido nicotínico também promove redução da lipoproteína A (-26%) e aumento do HDL (até 30%). O fármaco promove redução do CT e LDL da ordem de 20% a 30% entre 3 e 6 semanas e redução de VLDL e TG em torno de 35% a 50% no período de 4 a 7 dias.

Farmacocinética. Ao ser administrado pela via oral atinge concentração sérica máxima entre 30 e 60 min, e em função de sua curta meia-vida, em torno de 60 min, torna necessário que as administrações sejam feitas 2 ou 3 vezes ao dia ou que se utilizem formulações de liberação prolongada.

Quando administrado em altas doses é eliminado inalterado por depuração renal. Em doses menores é captado pelo fígado, sendo neste caso, seu principal metabólito, o ácido nicotinúrico que é eliminado na urina.

Efeitos adversos. Entre os efeitos adversos o mais comum é o aparecimento de um intenso rubor associado a prurido, geralmente na face e parte superior do corpo, que pode ocorrer logo após a ingestão ou mais tardiamente. Muitos pacientes queixam-se de palpitações durante os episódios de rubor. Se o paciente iniciar o tratamento com baixas doses (0,1 g/2 x dia) e elevá-la gradativamente a cada semana, o rubor pode ser mais bem tolerado. Outra alternativa para minimizar este problema é a utilização de formulações de liberação prolongada. Além disso, após 1 a 2 semanas de uso persistente, a frequência e a intensidade do rubor diminuem em 70% a 80% dos pacientes, no entanto, o esquecimento de uma ou mais doses pode resultar no reaparecimento ou piora do rubor.

A ingestão de uma dose ≥ 325 mg de ácido acetilsalicílico, uma vez ao dia, pode aliviar os sintomas de rubor e prurido em alguns pacientes. Portanto, é possível que esse efeito seja mediado por prostaglandinas. Por outro lado, o problema é agravado quando o ácido nicotínico é ingerido com bebidas quentes ou contendo álcool.

Distúrbios gastrointestinais, como dispepsia, vômitos e diarreia, também são comuns, mas esses efeitos diminuem se a ingestão do ácido nicotínico for acompanhada de uma refeição.

Como o ácido nicotínico pode precipitar o aparecimento de úlcera péptica, a existência desta doença contra indica seu uso.

A pele seca é outro efeito adverso comum da terapia prolongada, enquanto a acantose nigra e a hiperpigmentação são raramente precipitadas pelo tratamento com ácido nicotínico.

O mais grave efeito adverso do ácido nicotínico são as alterações hepáticas, que usualmente aparecem com a ingestão de duas ou mais gramas diárias ou em pacientes que usam formulações de liberação retardada. aumentos de AST e ALT séricas são as alterações mais comuns da função hepática, mas pode ocorrer icterícia e mais raramente insuficiência hepática.

A queda acentuada de lipoproteínas séricas pode prenunciar uma doença hepática grave. Porém, quando

ocorrem pequenas alterações da função hepática, a redução da dose geralmente resulta na normalização dos resultados dos testes sem necessidade de suspender o ácido nicotínico. Uma orientação útil para o ajuste da dose de ácido nicotínico ou suspensão de seu uso é a elevação de AST e ALT séricas três vezes acima do valor normal.

Uso terapêutico. O ácido nicotínico também eleva a HDL em 30-40% em diversos tipos de dislipidemia, podendo ser utilizado tanto como terapia primária ou terapia auxiliar. O uso de ácido nicotínico é também especialmente útil em casos de dislipidemia combinada associada às reduzidas concentrações séricas de HDL.

A utilização de ácido nicotínico em altas doses (3 a 6 g/dia) promove rápida redução de VLDL e LDL e aumento de HDL sérico. Pode ocorrer queda da hipertriacilglicerolemia em 1 a 4 dias. A redução de LDL é mais lenta, geralmente após 3 a 5 semanas de tratamento e fica em torno de 5% a 25%. A elevação de HDL é muito variável. Os pacientes que apresentam HDL abaixo de 30 mg/dL no início do tratamento podem apresentar elevações de 5 a 10 mg/dL, embora aumentos mais acentuados sejam observados ocasionalmente. Os pacientes que possuem valores relativamente normais de HDL têm aumentos mais intensos (20 a 30 mg/dL).

Outro aspecto relevante é o fato de que, de todos os fármacos usados no tratamento das dislipidemias, apenas o ácido nicotínico poderia reduzir a lipoproteína (a) sérica.

Existindo a necessidade de aumentar o HDL, o ácido nicotínico constitui o agente de primeira escolha, pois é considerado o fármaco mais potente em promover a elevação desta lipoproteína. Além disto, promove redução dos TG equivalente aos fibratos e mais intensa do que as estatinas. Apesar disto, é considerado a segunda ou terceira opção no tratamento das dislipidemias em função dos efeitos adversos que pode desencadear.

Contraindicação. O ácido nicotínico não deve ser administrado durante a gravidez. Além disso, como também pode elevar o ácido úrico sérico e precipitar gota existe contra indicação de seu uso em portadores de gota. Outros raros efeitos adversos incluem perda reversível da visão, arritmias, fibrilação atrial e hipotensão ortostática.

Em função dos efeitos adversos anteriormente descritos é recomendável avaliação a cada três a seis meses dos valores séricos de glicose, AST, ALT e ácido úrico, mesmo após se alcançar perfil lipídico estável.

Hiperglicemia de jejum ou menor tolerância à glicose ocorrem com frequência em indivíduos com predisposição para desenvolverem diabetes. Assim, o relato de intolerância prévia à glicose ou história familiar de diabetes de primeiro grau é uma contraindicação relativa para o uso de ácido nicotínico. Portanto, no paciente portador de diabetes mellitus a dose do fármaco antidiabético poderá sofrer elevação.

Quando usado em combinação com outros fármacos seus efeitos terapêuticos podem ser maximizados. Porém, o uso combinado com estatina eleva o risco de miosite e rabdomiólise.

Posologia e Apresentação. No Brasil o ácido nicotínico encontra-se disponível na forma farmacêutica de comprimido, sendo comercializado com os nomes Metri[®] (doses de 250, 500,750 e 1000 mg) e Acinic[®] (doses de 500 e 750 mg).

Alirocumabe e Evolocumabe

O **alirocumabe** e o **evolocumabe** são anticorpos monoclonais totalmente humanos aprovados recentemente para o controle das dislipidemias.

Os fármacos atuam ligando-se à pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9) que se liga aos receptores de LDL na membrana dos hepatócitos, promovendo a degradação desses receptores dentro do fígado (**Fig. 45.1**). O receptor de LDL é responsável pela remoção das partículas de LDL circulantes. Desta maneira, a redução do número de receptores de LDL pela PCSK9 resulta em uma maior concentração de LDL circulante. Ao inibir a ligação da PCSK9 ao receptor de LDL ocorre aumento no número de receptores disponíveis para remoção das partículas de LDL circulantes, diminuindo assim a concentração de LDL.

Estes fármacos reduzem o LDL sérico em adultos com aterosclerose ou com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, dislipidemia mista, como adjuvante à dieta ou pacientes incapazes de reduzir o LDL circulante com o máximo de dose de estatina tolerada. Pode ser usado em combinação à estatina e outros fármacos hipolipemiantes. Também é uma alternativa para pacientes intolerantes à estatina, ou para aqueles em que a estatina é contraindicada.

Entre os efeitos adversos mais comuns destes fármacos incluem faringite, com sintomas como dor de garganta, febre e tosse, reações no local da injeção (coceira, vermelhidão ou inchaço) e sintomas de gripe ou

resfriado. Os efeitos sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular ainda não foram determinados

No Brasil encontram-se disponíveis alirocumabe (Praluent®) e evolocumabe (Repatha®), ambos na forma injetável.

Medicamentos contendo associação de hipolipemiantes ou hipolipemiantes associados com outros fármacos.

A apresentação de dois princípios ativos em um comprimido facilita a adesão (concordância) à terapia particularmente em pacientes que fazem uso de um grande número de medicamentos.

Assim, é comum encontrar medicamentos contendo dois diferentes princípios ativos em um comprimido. ♣ No caso dos hipolipemiantes, a associação mais comum é a da **sinvastatina e ezetimiba** ♣. Ademais, também se encontra, particularmente em paciente com DCV bem estabelecida, a associação de agentes hipolipemiantes com fármacos anti-hipertensivos (**anlodipina, valsartana**) e antiplaquetário (**ácido acetil salicílico**).

No Brasil são disponíveis, como exemplo Caduet® (Atorvastatina + anlodipina), Zetsin® e Vytorin® (sinvastatina + ezetimiba), Prevencor® (sinvastatina + AAS), Diocomb SI® (sinvastatina + valsartana), Lipofactor® (clofibrato de etila + tartarato de nicotinila) e Davistar® (clofibrato e magnésio - piridinol-carbamato).

Outros fármacos com propriedades hipolipemiantes

Embora não esteja classificado como um fármaco hipolipemiante, o **orlistat**, utilizado no tratamento da obesidade, ao atuar inibindo as lipases reduzindo a absorção intestinal de gorduras favorece a redução da triacilglicerolemia, além de proporcionar uma redução expressiva de LDL.

Outro exemplo interessante é a **metformina**, empregada no tratamento da resistência à insulina associada ao diabetes mellitus. Nestas situações, o paciente poderá receber como benefício adicional uma melhora do perfil lipídico, particularmente uma redução do triacilglicerol sérico.

RESUMO

■ As dislipidemias constituem, em particular a elevação do LDL e do TG, bem como a redução do HDL, fator de risco da doença cardiovascular.

■ É comum o paciente portador de dislipidemias apresentar sobrepeso ou obesidade, pré diabetes ou diabetes, bem como hipertensão. Neste caso, o tratamento das dislipidemias deve ser feito em concomitância com os demais fatores de risco de doença cardiovascular.

■ O tratamento das dislipidemias envolve além da farmacoterapia, o tratamento não farmacológico cujos principais componentes são dieta e atividade física. Pacientes que apresentam colesterol elevado possuem como primeira opção o emprego de estatinas.

■ Os pacientes que apresentam TG elevado possuem como primeira opção o emprego de fibratos.

■ A ezetimiba, colestiramina e ácido nicotínico constituem fármacos de segunda escolha, devendo ser utilizados isoladamente apenas quando o uso de estatinas ou fibratos está contraindicado.

■ Em relação às estatinas o risco de hepatotoxicidade e miotoxicidade deve ser avaliado por meio de avaliações periódicas das transaminases e CK.

BIBLIOGRAFIA

- BAZOTTE, R.B. **Paciente Diabético - Cuidados Farmacêuticos**. Rio de Janeiro: Medbook., 2010.
- BERSOT, T.P. Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMAN, B.C. (Eds.). **Goodman & Gilman's. As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. **GMcGrawHill**, p.877-908, 2012.
- CURI, R. *et al.* **Entendendo a gordura - os ácidos graxos**. Barueri: Manole, 2002.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. (Publicado em Arq. Bras. Cardiol)**, 2013.
- ZUBIOLI, A *et al.* Comparative performance of lab tests and blood testing device to monitor glucose, total cholesterol and triacylglycerol in type 2 diabetic patients. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.47, p.615-621, 2011.

Capítulo 46

Anticoagulantes, Trombolíticos e Antiplaquetários

Homeostáticos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Inês A. Buscariolo

Professora Doutora da Faculdade de Odontologia, Departamento de Estomatologia da USP.

INTRODUÇÃO

A ocorrência de sangramento prolongado ou trombose excessiva podem ser indícios de uma anormalidade da hemostasia, cuja função normal no organismo é manter o sangue fluido no interior do sistema vascular através de mecanismos complexos e harmoniosos.

Neste capítulo, serão considerados os fármacos que agem predominantemente sobre o controle da fluidez do sangue (hemostasia), incluindo: 1) os *anticoagulantes* (heparina e derivados) que estimulam o inibidor natural da protease coagulante ou bloqueiam as múltiplas etapas da coagulação (cumarínicos); 2) os *trombolíticos* (*fibrinolíticos*) que agem sobre a lise dos trombos e 3) os antiplaquetários que inibem a função plaquetária (aspirina).

Hemostasia

♣ *Fisiologicamente, os mecanismos componentes da função hemostática são o vascular, o plaquetário, a coagulação do sangue, o fibrinolítico e a cicatrização. Esses mecanismos são postos em ação pela lesão vascular visando à formação do tampão hemostático na seguinte ordem de eventos:*

A) Vascular (2 a 5 segundos):

- Contração.
- Ativação dos fatores de contato da coagulação.
- Exposição da tromboplastina tecidual.
- Liberação de prostaciclina e do ativador do plasminogênio.

B) Plaquetas (3 segundos a 3 minutos):

- Adesão à área ferida, liberação de tromboxano A₂.
- Agregação e secreção de mediadores, fator plaquetário (PF3), serotonina, ADP, tromboxano-A₂, PAF.

C) Coagulação do sangue (30 segundos a 10 minutos):

- Ativação das vias intrínseca e extrínseca.
- Formação do coágulo de fibrina.

D) Reparação (1 a 49 dias):

- Fibrinólise (6 a 48 horas).
- Endotelização (10 a 49 dias). ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as diferenças entre a heparina e as heparinas de baixo peso molecular no mecanismo de ação? E quais são os seus usos terapêuticos?
2. Qual é o mecanismo de ação da varfarina? E quais são os usos terapêuticos e os cuidados com as interações medicamentosas?
3. Qual é o objetivo e a indicação do tratamento trombolítico? E qual é o risco do tratamento?
4. Quais são os mecanismos de ação antiplaquetária da aspirina, ticlopidina e antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa?
5. Quais são os usos terapêuticos dos homeostáticos: vasoconstritores, derivados de celulose e cola de fibrina?

ANTICOAGULANTES

Tradicionalmente, a anticoagulação pode ser obtida com finalidade terapêutica de modo efetivo e imediato pela heparina, que inibe a trombina, ou pelos anticoagulantes orais dicumarínicos e indandionas, que inibem a síntese dos fatores da coagulação dependentes de vitamina K. Recentemente, novos anticoagulantes parenterais como as heparinas de baixo peso molecular, danaparóide e lepirudina foram introduzidos para uso na prática médica.

Na clínica, os anticoagulantes são empregados primariamente para profilaxia da trombose venosa e, na vigência do tromboembolismo manifesto, com finalidade terapêutica, visando impedir o crescimento do trombo e possibilitar sua decomposição pelo sistema fibrinolítico natural.

Antes de se iniciar um tratamento anticoagulante deve ser bem avaliado o benefício frente aos riscos, sendo a hemorragia a complicação mais temida e mais frequente. Acomete, com variável severidade, de 10 a 27% dos pacientes tratados. Constituem situações predisponentes: traumatismo recente, pessoas idosas, concomitância da ingestão de fármacos antiplaquetários e portadores de discrasias hemorrágicas. Desse modo, em virtude do elevado risco de complicações hemorrágicas graves, constituem contraindicação absoluta do tratamento anticoagulante: trauma recente de grande extensão, cirúrgico ou acidental, diáteses hemorrágicas, hemorragia cerebral, cirurgia craniana e ocular, hipertensão maligna, vasculites e endocardites e sangramento manifesto ou potencial, como nas úlceras pépticas em atividade.

ANTICOAGULANTES PARENTERAIS

Heparina e heparinas de baixo peso molecular

Química e origem. *Quimicamente, é um mucopolissacarídeo com massa molecular de 750.000 a 1.000.000 dáltons, constituído de unidades repetidas de D-glicosaminas sulfatadas e D-glicuronato. Normalmente, é encontrada nos mastócitos do sangue e na maioria dos tecidos, especialmente fígado e pulmão. As heparinas de baixo peso molecular (LMWHs, sigla em inglês) são fragmentos (1.000 a 10.000 dáltons) isolados de heparina padrão.*

Mecanismo de ação. O efeito coagulante é exercido por inibição da trombina e de outros fatores da coagulação ativados, a saber XIIa, IXa e Xa. Funcionalmente, para exercer esse efeito anticoagulante, a heparina requer um cofator plasmático, a antitrombina III. A heparina fixa-se à antitrombina III, induzindo uma modificação conformacional dessa molécula, que expõe o sítio ativo acessível à trombina e às outras proteases resultantes da ativação dos fatores da coagulação.

As heparinas de baixo peso molecular atuam sobre o fator Xa através do aumento da ação antitrombina III. Entretanto, não agem sobre a trombina, pelo fato de que as moléculas são pequenas tanto para se ligar à enzima quanto ao inibidor. ♣

Absorção, destino e eliminação. *O efeito anticoagulante da heparina é imediato, porém o fármaco é rapidamente metabolizado pelo organismo, resultando uma meia-vida intravascular dose-dependente da ordem de 90 a 120 minutos.*

Com finalidade terapêutica, a heparina é usada pelas vias intravenosa ou subcutânea nas quantidades de 400 a 490 unidades/kg/24 horas. A dose calculada pode ser administrada por via intravenosa contínua, diluída em soro fisiológico, ou intermitentemente, dividindo a dose total em injeções intravenosas a cada quatro horas por via subcutânea. A dose calculada é fracionada e administrada na gordura da parede abdominal periumbilical a cada oito horas. Em todos os casos, o tratamento é precedido por uma injeção intravenosa em concentrado, de 70 unidades/kg, para se obter anticoagulação imediata.

A heparina é degradada primariamente pelo sistema reticuloendotelial, e uma pequena quantidade in natura são encontradas na urina.

As LMWHs são administradas por via subcutânea sem a necessidade de monitorização laboratorial. São eliminadas principalmente por via renal e não são neutralizadas pelo fator plaquetário 4. A meia-vida de eliminação

é mais prolongada que a da heparina padrão.

Efeitos adversos. Como efeitos adversos, além do risco de hemorragia, esporadicamente podem ocorrer trombocitopenia, de mecanismo ainda não elucidado, tromboembolismo arterial e, nos tratamentos muito prolongados, osteoporose.

As LMWHs apresentam menor incidência de trombocitopenia e provavelmente riscos menores de hemorragia e osteopenia.

Em casos de superdosagem ou eventual hemorragia durante a administração, pode ser usado um antídoto da heparina, o **sulfato de protamina**, encontrado no comércio em ampolas com 5 ml de solução a 1% por via intravenosa, de modo que 1 mg de protamina neutraliza 100 unidades de heparina, ou seja, uma ampola neutraliza 5.000 unidades.

Usos terapêuticos. ♣ O controle do tratamento é feito pelos testes globais da coagulação, ajustando a dose de heparina que mantém o TC (tempo de coagulação) ou TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativado) na faixa de 1,5 a 2,5 vezes o controle obtido do paciente imediatamente antes de iniciar o tratamento.

Com finalidade profilática, para prevenção da trombose venosa, a heparina é administrada por via subcutânea na dose de 5.000 unidades a cada 8 ou 12 horas; não há necessidade de controle laboratorial porque nessas doses o risco hemorrágico é desprezível.

As LMWHs são disponíveis em várias preparações (*ardeparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina e tinzaparina.*) com esquema posológico fixo ou ajustado para uma ou duas administrações subcutâneas diárias. ♣

Derivados sintéticos da heparina. O **fondaparinux** é um sintético pentassacarídeo com estrutura similar ao local de ligação antitrombina da heparina. Seu efeito anticoagulante é devido à mediação da inibição do fator Xa por antitrombina, porém não causa inibição da trombina. É administrado subcutaneamente e excretado na urina com meia-vida de 17 a 21 horas. O **fondaparinux** parece ter menor incidência de trombocitopenia que a heparina e as LMWHs. É usada com finalidade trombotrófica em pacientes submetidos à cirurgia de joelho ou quadril e no tratamento do embolismo pulmonar e da trombose venosa profunda. O **idraparinax** está sendo objeto de estudo clínico intensivo.

Outros anticoagulantes parenterais

Danaparóide. É mistura de glicosaminoglicanos sulfatados (*heparam, dermatam e condroitina*) não relacionados à heparina que foi isolada da mucosa intestinal de suínos. A danaparóide inibe o fator Xa pela antitrombina, porém não prolonga o tempo de protrombina. É administrada por via subcutânea e a meia-vida é 24 horas. A danaparóide é usada na profilaxia da trombose venosa e de pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Lepidurina. A lepidurina é um recombinante derivado da hirudina, inibidor de trombina presente nas glândulas salivares de sanguessuga medicinal. A lepidurina é polipeptídeo que se liga ao sítio catalítico da trombina. O fármaco é excretado pelos rins e sua meia-vida é de 1,3 horas. É usada em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina.

Bivalirudina. É um composto sintético com estrutura polipeptídica contendo 20 aminoácidos, que inibe diretamente a trombina através de mecanismo semelhante à lepidurina. A meia-vida é de aproximadamente 25 minutos em pacientes com função renal normal, entretanto é necessário ajuste da dose em pacientes com moderado ou grave comprometimento renal. A bivalirudina é administrada intravenosamente e é usada como alternativo da heparina em pacientes submetidos angioplastia coronariana.

Argatrobana. O argobatrana é composto sintético com estrutura similar da L-arginina que se liga reversivelmente ao sítio catalítico da trombina. É administrada por via intravenosa com rápida ação e a meia vida varia de 30 a 40 minutos.

O argatroban é metabolizado por enzimas do sistema P450 no fígado e excretado na bile. O ajuste de dose se faz necessário em pacientes com hepatopatia. É usado como alternativa da lipirudina na profilaxia ou tratamento de pacientes com ou risco de trombocitopenia induzida por heparina.

Drotocogina Alfa. É um recombinante da proteína C humana ativada, cujo efeito anticoagulante é resultante da inativação proteolítica do fator Va e VIII. Possui ação anti-inflamatória e o seu principal efeito adverso é o sangramento

A administração por infusão contínua de drotocogina alfa durante 4 dias é capaz de reduzir a mortalidade de pacientes adultos com sepsis grave.

Antitrombina. A antitrombina é uma forma recombinante da antitrombina humana. É usada como anticoagulante para o tratamento de deficiência hereditária de antitrombina.

ANTICOAGULANTES ORAIS

A partir da investigação da doença hemorrágica de bovinos provocada pela pastagem em gramíneas infestadas pelo trevo doce em 1929, o agente causador foi identificado e sintetizado como sendo o dicumarol, e a hemorragia devida a uma diminuição da quantidade dos fatores da coagulação II, VII, IX e X, fabricados pelo fígado e vitamina K-dependente.

Desde então foram desenvolvidos anticoagulantes orais do grupo dos **cumarínicos**

(acenocumarol, dicumarol, femprocumarona e varfarina) e de outro grupo relacionado às **indandionas** (anisindiona e fenindiona). Ademais, o ximelagatran é o mais novo anticoagulante oral em fase de estudo.

Mecanismo de ação. ❖ Os anticoagulantes orais são antagonistas da vitamina K, essencial na síntese de certos fatores da coagulação (II, VII, IX e X) pelo fígado. Com efeito, todos eles contêm um resíduo γ -carboxiglutâmico apenso ao N-terminal, que é responsável pela quelação de cálcio permitindo o seu funcionamento como pró-coagulantes. A carboxilação do N-terminal é um processo pós-translacional que ocorre no retículo endoplasmático rugoso do hepatócito promovido por enzimas dependentes de vitamina K. ❖

Na deficiência de vitamina K ou ingestão de **cumarínicos** e **indandionas**, ocorre inibição da atividade desta carboxilase e uma forma acarboxilica da protrombina e dos outros fatores vitamina K-dependentes é liberada em circulação, inativos como pró-coagulantes.

Absorção, destino e eliminação. Como a ação anticoagulante dos anticoagulantes orais é exercida por inibição da síntese dos fatores de coagulação, o efeito máximo após sua administração é obtido tardiamente, demorando cerca de 48 a 72 horas e é dose-dependente. O ritmo de depleção dos diferentes fatores afetados pelo tratamento varia conforme a meia-vida plasmática, sendo de 6 horas para o fator VII, 24 horas para o fator IX, 40 horas para o X e 49 horas para a protrombina.

Após absorção oral, os anticoagulantes cumarínicos (varfarina) são detectados no plasma dentro de uma hora, e o pico de concentração é atingido em 2 a 8 horas.

Os anticoagulantes orais se ligam fortemente às proteínas plasmáticas (99%), principalmente à albumina.

O varfarina é biotransformada em metabólitos inativos no fígado, sendo eliminados na urina e nas fezes. A meia-vida da varfarina varia entre 25 e 49 horas.

Efeitos adversos. Os anticoagulantes orais apresentam como efeitos adversos, além do risco de hemorragias, esporadicamente reações de hipersensibilidade, dermatites e manifestações vasculíticas cutâneas graves.

Interações medicamentosas. O delicado equilíbrio terapêutico do anticoagulante oral pode ser alterado, seja no sentido da intensificação do efeito ou no sentido da diminuição deste, pela ingestão concomitante de numerosos fármacos e em determinadas situações clínicas. Efetuam uma potenciação da ação anticoagulante: antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, antidiabético, hipolipidemiantes, antidepressivos, hormônios tireoidianos, álcool, anestésicos e esteroides anabolizantes. Em contrapartida, reduzem o efeito anticoagulante: hipnóticos barbitúricos e antiepilépticos, rifamicina, cimetidina e, evidentemente, plasma e preparados farmacêuticos contendo vitamina K.

Usos terapêuticos e contraindicações. São obtidos no comércio, para uso clínico, o varfarina sódica (comprimidos de 5 mg) e o fenindiona (50 mg). A dose inicial mais usada é de três comprimidos no primeiro dia, dois no segundo e, a partir daí, a dose de manutenção tem de ser individualizada, variando de um a três comprimidos ao dia. O controle do tratamento é feito pelo tempo de protrombina, sendo a dose de manutenção ajustada para mantê-lo em cerca de 1,5 a 3 vezes o controle, ou 10 a 30% do normal de protrombina.

Superdosagem. O tratamento para os casos de superdosagem consiste na administração dos fatores da coagulação diminuídos, na forma de plasma (20 ml/kg de peso) ou de concentrados comerciais contendo esses fatores, associado à injeção parenteral intramuscular de vitamina K na dose de 2,5 a 5 mg em casos leves e 10 a 30 mg em situações mais graves. Os análogos da vitamina K, como a **fitonadiona** (vitamina K₁) e o **menadiol** (vitamina K₄), são usados como antídotos, sendo que a vitamina K₁ é a mais eficaz.

Em adição às contraindicações, a gravidez constitui uma contraindicação formal para esse tipo de medicamento. Do mesmo modo, são contraindicados durante a lactação.

Toxicologia. Os anticoagulantes orais de ação prolongada são usados como raticidas (bromadiolona, brodifacum, difenadiona, clorofacinona e pindona) e apresentam interesse toxicológico por serem algumas vezes agente acidental ou intencional de envenenamentos.

Novos anticoagulantes orais. O **etexilato de dabigatrina** é um pró-fármaco que origina dabigatrina, metabólito ativo que bloqueia o sítio ativo da trombina. O fármaco tem uma meia-vida plasmática de 12-14 h.

A sua principal indicação é para prevenção de trombos após cirurgia de substituição de quadril ou joelho.

A **rivaroxabana** é um inibidor do fator Xa. Após absorção oral, o fármaco tem uma meia-vida de 7-11 h. A rivaroxabana tem indicação na profilaxia de trombos.

Outros novos anticoagulantes orais se encontram em estudo de avaliação clínica, entre eles incluem **apixabana**, **edoxabana** e **TAK-442** que são inibidores do fator Xa e o **AZDO837** que é inibidor da trombina.

TROMBOLÍTICOS

O trombo pode ser definido como um coágulo ancorado à parede vascular, resultante da ativação local do mecanismo hemostático. Como consequência, interfere mecanicamente com o fluxo sanguíneo, de modo que as manipulações terapêuticas antitrombóticas se revestem de fundamental importância clínica.

É clássica a tríade representativa dos fatores predisponentes à trombose: alterações do vaso, do fluxo sanguíneo e do conteúdo do sangue. São, portanto, causas predisponentes à trombose as alterações vasculares de natureza traumática, tóxica, metabólica e infecciosa.

A patologia clínica também informa que os trombos encontrados no lado arterial da circulação, ou trombos brancos, são formados principalmente de uma massa de plaquetas agregadas, com menor quantidade dos outros componentes, enquanto aqueles encontrados no lado venoso são formados principalmente de uma malha de fibrina aprisionando os glóbulos do sangue. Resulta daí um conceito terapêutico de que os agentes modificadores da

função plaquetária, denominados antiplaquetários, efetuam predominantemente a prevenção dos trombos arteriais, enquanto os inibidores da coagulação do sangue, denominados anticoagulantes, atuam mais eficientemente nos trombos venosos. Os dados clínicos corroboram esse conceito, ainda que sobrevenham controvérsias de ordem experimental.

A fibrinólise constitui o mecanismo de destruição proteolítica da fibrina constituinte de um coágulo por ação da plasmina existente no plasma sob forma de um precursor, o plasminogênio, que por ação de ativador se converte na forma ativa plasmina. Fisiologicamente, ocorrem ativadores de origem plasmática, vascular e tecidual (t-PA), e terapêuticamente podem ser empregados ativadores extrínsecos: estreptoquinase, uroquinase e atepase (ver adiante).

α_2 -Antiplasmina (α_2 AP). Existem no plasma inibidores da plasmina, as antiplasminas (α_2 -AP), de modo que se pequena quantidade de plasmina for gerada no plasma é rapidamente antagonizada. A fibrinólise disseminada pode ocorrer quando a quantidade de plasmina formada saturar os inibidores. Nessa situação, a plasmina livre em circulação é capaz de promover a destruição proteolítica do fibrinogênio, outros fatores da coagulação (Va e VIIIa) e proteínas do plasma. Em contraposição, na intimidade do coágulo, à ativação do plasminogênio se contrapõe uma pequena quantidade do inibidor sequestrado no coágulo, permitindo localmente altas concentrações de plasmina livre, que promove fibrinólise local eficiente.

Em todos os casos, a ação proteolítica da plasmina sobre a fibrina ou sobre o fibrinogênio produz fragmentos dessas moléculas, denominados produtos da degradação da fibrina-fibrinogênio (PDF), que ficam solúveis no plasma e exercem uma potente ação anticoagulante por impedir a polimerização da fibrina. Na vigência de fibrinólise plasmática disseminada, os PDF livres e uma redução da quantidade do fibrinogênio e de outros fatores da coagulação também destruídos proteoliticamente pela plasmina conduzem a uma moléstia hemorrágica por vezes muito grave.

Estreptoquinase (SK). A SK é uma proteína (47.000 dáltons) obtida de filtrados de culturas de estreptococos β -hemolíticos. Liga-se ao plasminogênio, expondo o sítio ativo por alteração conformacional que resulta na formação de plasmina. Administrada intravenosamente, pode ser inativada por anticorpos antiestreptocócicos, sendo a meia-vida da SK de 40 a 80 minutos na ausência desses anticorpos. Os efeitos adversos mais comuns são febre, reações alérgicas e raramente anafilaxia. A SK e o complexo SK-plasminogênio (anistreplase), um pró-fármaco da UK, são usados na trombólise coronária.

Ateplase. A atepase é um t-PA recombinante, produzido por técnicas de DNA recombinante em células do melanoma humano. Na ausência de fibrina é um fraco ativador do plasminogênio. A sua meia-vida é curta, por isso é recomendada sua administração por infusão intravenosa. O efeito adverso principal é a hemorragia. A sua indicação é na trombólise coronária, sendo o custo mais elevado que a UK. A retapase e tenecteplase são t-PA recombinantes com eficácia e toxicidade similares às da atepase. São disponíveis para tratamento do infarto agudo do miocárdio.

Tratamento trombolítico. ♣ O tratamento trombolítico, por conseguinte, quando bem indicado, pode se constituir medida salvadora da vida; por outro lado, está associado a elevado risco de induzir moléstia hemorrágica grave, sobretudo em pacientes já comprometidos por trauma, infecções, hipertensão ou senilidade. ♣

♣ O objetivo do tratamento trombolítico é intensificar o processo fibrinolítico natural, agindo predominantemente sobre o coágulo, e evitar uma fibrinólise disseminada mais intensa. Com esse objetivo são empregados os ativadores extrínsecos do plasminogênio SK e atepase. ♣

♣ O tratamento trombolítico está indicado como medida de urgência em trombose venosa profunda, embolia pulmonar aguda, infarto agudo do miocárdio, trombose arterial aguda não acessível à embolotomia cirúrgica, trombose da artéria central da retina e recidiva da trombose após cirurgia arterial.

Precocemente instituído na vigência da trombose venosa profunda, o tratamento trombolítico promove rápida dissolução dos trombos desde que sejam recentes, menos de seis dias, tanto nos vasos principais como nos mais periféricos, assegurando pronta restauração do fluxo venoso; preservam as válvulas venosas, evitando a síndrome pós-trombótica, edemas e úlceras flebopáticas, e evita o risco do embolismo pulmonar. Nos casos de embolismo pulmonar agudo, em que a cirurgia é impossível ou contraindicada, o tratamento trombolítico tem a faculdade de dissolver o trombo principal bem como os trombos menores, alojados na circulação mais distal, diminuindo a sobrecarga circulatória aguda e a insuficiência respiratória. Age também sobre o trombo periférico fonte dos êmbolos e auxilia a correção das anormalidades da microcirculação associadas ao choque. Tem ainda a vantagem de poder ser efetuada em pequenos hospitais desprovidos de recursos para uma toracotomia de urgência.

Precedendo o tratamento, deve ser efetuada uma avaliação hematológica pelo hemograma completo e testes da hemostasia, sendo fundamentais o tempo de protrombina, o tempo de tromboplastina parcial ativado, a dosagem do fibrinogênio e o tempo de trombina.

Efeitos adversos e contraindicações. Os efeitos adversos imediatos do tratamento trombolítico são febre e hipotensão. As reações alérgicas ocorrem em cerca de 10% dos casos e fenômenos anafiláticos em menos de 1% para os quais o clínico deve estar adequadamente preparado. Mais tardiamente sobrevém o risco de hemorragia, que afeta 30 a 50% dos pacientes, mormente quando o tratamento demora mais de 24 horas.

As contraindicações absolutas ao tratamento trombolítico são impostas pelo risco hemorrágico: sangramento interno ativo, acidente vascular cerebral recente, trauma e cirurgia craniana e neoplasia cerebral. Constituem contraindicações relativas trauma e cirurgia recente (menos de 10 dias), parto, punção de vaso não

compressível, biopsia de órgãos internos, hipertensão arterial mal controlada e parto.

Antifibrinolíticos

Ácido aminocaproico. O antídoto para a SK utilizado no tratamento trombolítico é o ácido ϵ -aminocaproico (EACA) na dose inicial de 5 g, infundido intravenosamente em cerca de 30 minutos, seguido de manutenção com 1 g por hora, associado à correção das anormalidades hemostáticas por plasma fresco e uma fonte de fibrinogênio.

ANTIPLAQUETÁRIOS

A inter-relação plaqueta-endotélio vascular é fundamental na gênese do processo trombótico que pode acarretar infarto do miocárdio, derrame e trombozes vasculares periféricas. Os fármacos antiplaquetários tradicionais representados pelo ácido acetilsalicílico e outros inibidores potentes da função plaquetária desenvolvidos em anos recentes possibilitaram imenso avanço no tratamento dessas doenças cardiovasculares.

No processo de formação do trombo, imediatamente após a adesão das plaquetas ao endotélio vascular lesado, ativa-se a fosfolipase, que libera ácido araquidônico das membranas plaquetárias (ver Capítulo 37).

Por ação da enzima cicloxigenase o ácido araquidônico é convertido a endoperóxidos que, por sua vez, geram nas plaquetas o tromboxano A₂. Tem efeito de diminuir o AMPc das plaquetas, determinando sua agregação, e atua no vaso promovendo vasoconstrição. Parte do endoperóxido das plaquetas difunde-se ao vaso e penetra nas células endoteliais adjacentes para aumentar sua produção intrínseca de prostaciclina por mecanismo semelhante ao da cicloxigenase.

A prostaciclina aumenta o AMPc plaquetário, inibindo a agregação, e promove vasodilatação, antagonizando portanto os dois efeitos do tromboxano.

Aspirina. ❖ A aspirina atua no balanço fisiológico vaso-plaqueta desequilibrando a relação tromboxano-prostaciclina na direção antitrombótica (ver Capítulo 38). O ácido acetilsalicílico inibe principalmente a cicloxigenase constitutiva (COX1) produzindo redução da síntese de TXA₂ nas plaquetas e de prostaciclina no endotélio. As plaquetas não são capazes de produzir novas enzimas, ao passo que as células endoteliais são capazes de produzi-las. ❖

A dose de ácido acetilsalicílico que exerce efeito antiplaquetário varia entre 149 e 320 mg/d. Altas doses não melhoram a eficácia, podendo piorar pela inibição da síntese da prostaciclina. O efeito antiplaquetário é irreversível e perdura até a completa eliminação da população de plaquetas afetadas em 7 a 10 dias.

O ácido acetilsalicílico é usado clinicamente, seja isoladamente ou em associação com o dipiridamol, na profilaxia do infarto do miocárdio e da trombose de próteses vasculares e cardíacas.

Outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais como a **sulfimpirazona** inibem a agregação plaquetária.

Dipiridamol. O dipiridamol é vasodilator que interfere com a função plaquetária pelo aumento de AMPc. Essa ação é resultante da inibição da fosfodiesterase e/ou do bloqueio de recaptção da adenosina, que age no receptor purinérgico A₂ estimulando a adenilil ciclase plaquetária. É usado na dose de 75 a 100 mg, três a quatro vezes ao dia, de preferência associado a aspirina e varfarina

Ticlopidina e cloridogrel. ❖ São derivados tienopiridínicos que bloqueiam o receptor ADP (difosfato de adenosina) acoplado a proteína G_i impedindo a agregação plaquetária. ❖

A ticlopidina é um pró-fármaco de ação lenta, sendo necessários até 8 a 11 dias para instalação do efeito máximo antiplaquetário. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, vômito e diarreia. Há relatos de casos raros de trombocitopenia. É usada na prevenção de acidente vascular cerebral isquêmico, podendo apresentar efeitos aditivos em combinação com a aspirina.

O cloridogrel é um fármaco intimamente relacionado à ticlopidina e aparenta maior segurança pela menor incidência de trombocitopenia.

O **prasugel** é um novo antiplaquetário dos derivados tienopiridínicos. É um pró-fármaco que necessita de bioativação para exercer sua ação nos receptores purinérgico P2Y₁. O início da ação é mais rápido que a ticlopidina e o cloridogrel e produz inibição mais intensa da agregação plaquetária.

Antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa. A glicoproteína IIb/IIIa é uma integrina da superfície plaquetária, designada $\alpha_{IIb}\beta_3$. ❖ Esta glicoproteína dimérica é um receptor para o fibrogênio e fator de Willbrand, sendo ativado por agonistas plaquetários como trombina, colágeno e tromboxano A₂. Os antagonistas desse receptor são potentes agentes antiplaquetários que agem por mecanismo de ação distinto da aspirina e a ticlopidina. ❖ Atualmente, existem três agentes desse grupo no mercado farmacêutico e outros em fase de desenvolvimento.

Abciximabe. É um fragmento Fab de anticorpo monoclonal (de origem híbrida: murino/humano) dirigido contra o receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$.

O fármaco é usado em pacientes submetidos a angioplastia coronariana e mostrou-se eficaz na prevenção da reestenose e quando associado a aspirina e heparina.

A hemorragia é o principal efeito adverso que ocorre em 1 a 10% dos pacientes. A ação antiplaquetária tem a duração de 18 a 24 horas após cessar a infusão intravenosa. O custo muito elevado limita o uso clínico.

Eptifibatida. É um peptídeo cíclico que inibe o sítio de ligação RGD (Arg-Gly-Asp) do receptor $\alpha_{11b}\beta_3$. A eptifibatida inibe agregação plaquetária in vitro e após infusão intravenosa.

É usada no tratamento da angina e nas interações de angioplastia coronariana. O principal efeito adverso é a hemorragia. A duração de ação é curta e a restauração plaquetária ocorre entre 6 e 12 horas.

Tirofibana. É um não peptídeo de tamanho molecular pequeno que inibe especificamente o receptor $\alpha_{11b}\beta_3$ e não age no receptor da vitronectina. Seu perfil farmacológico é semelhante ao da eptifibatida.

Novos fármacos antiplaquetários

No desenvolvimento avançado de novos fármacos antiplaquetários relacionados à inibição da P2Y12, incluem-se o **cangrelor** e o **ticagrelor**. Para os relacionados à inibição do receptor-1, ativado da protease (PAR-1) que é o principal receptor da trombina nas plaquetas, estão incluídos os fármacos SCH530348 e E555 ativos por via oral.

HOMEOSTÁTICOS

A hemostasia é o efeito combinado de vários mecanismos que evitam ou limitam o sangramento, após a lesão de um vaso sanguíneo. Nesse conceito incorporam-se as duas funções básicas da hemostasia: contenção, isto é, impedir sangramento; e fluidez, ou seja, impedir trombose permitindo a livre circulação da massa líquida (ver no início). O distúrbio hemorrágico e a trombose são as manifestações clínicas dos desequilíbrios do funcionamento harmônico dos componentes do sistema hemostático.

Os hemostáticos são os recursos usados para estancar a hemorragia na prática médica e odontológica. Constitui na realidade, um conjunto heterogêneo de medidas que incluem ações físicas, químicas e biológicas, que, atuando conjuntamente aos mecanismos fisiológicos, possibilitam a parada do sangramento.

As medidas locais são efetivas para conter o sangramento. Os hemostáticos de uso sistêmico têm efeito local discutível, com exceção dos antifibrinolíticos empregados em situações particulares. Para pacientes com defeitos específicos de componentes da hemostasia, a reposição adequada do fator carente restaura essa função à normalidade.

HEMOSTÁTICOS DE AÇÃO LOCAL

Os hemostáticos de ação local compreendem os recursos de primeira ordem em virtude de sua ação imediata e inocuidade. Na maioria dos casos seu efeito é suficiente para estancar o sangramento.

Homeostáticos físicos. Constituem medidas conhecidas como curativos em sua maioria óbvias, cuja praticabilidade depende da situação local.

Pressão e compressas. A compressão local promove acoplamento endotelial em capilares, e em vasos de maior calibre permite maior efetividade da hemostasia fisiológica. A simples compressa de gaze ou algodão, quando inefetiva, pode ser substituída por carboximetilcelulose, material hidrófilo coloidal que se expande quando umedecido, exercendo pressão suficiente para hemostasia em áreas ocultas. Na Odontologia, o sangramento secundário à cirurgia dentoalveolar pode ser controlado frequentemente com aplicação de pressão com gaze de algodão estéril.

Para sangramentos de controle difícil em lesões expostas mais extensas existe sob forma de pó adesivo, ao qual pode, se necessário, ser incorporados hemostáticos químicos ou biológicos.

Outros materiais esponjosos podem ser utilizados em compressas como a esponja de gelatina (gelfoam), que funciona como uma fibrina sintética e se expande pela absorção cerca de 40 a 50 vezes seu peso em sangue. A esponja gelatinosa facilita a coagulação local. Sendo absorvida após 4 a 6 semanas, permite eficiente reparação local. Por outro lado, ao ser aplicada, a gelatina fica umedecida, tornando-se difícil a sua manipulação. Por isso, as esponjas de celulose desnaturada ou de colágeno podem ser as preferidas dos profissionais (ver adiante).

Resfriamento. A aplicação de compressas geladas ou bolsa de gelo localmente, pelo seu efeito vasoconstritor, diminui o fluxo sanguíneo local, reduzindo o sangramento.

Suturas, cauterizações, pinçamento. Constituem recursos hemostáticos, como o próprio nome indica, sendo aplicados na dependência da situação local.

Adstringentes ou estípticos. Os termos adstringentes e estípticos são sinônimos. São medicamentos de ação adstringente ou ligeiramente cáustica. Secundariamente, ao precipitar ou coagular, as proteínas produzem hemostasia nas hemorragias capilares.

Comumente são usados como coadjuvantes de hemostáticos de tipo mecânico. Como sua ação é superficial e transitória, não são eficazes isoladamente em feridas ou hemorragias maiores. Utilizados, em geral, em concentrações acima das necessárias para uma ação adstringente, por vezes seu efeito é de uma verdadeira cauterização. Na Odontologia, são apenas usados para auxiliar a hemostasia durante a retração gengival.

Vasoconstritores. Os vasoconstritores são aplicados topicamente para obtenção da hemostasia durante períodos curtos, para evitar isquemia prolongada e necrose tecidual. Geralmente são utilizados, solução de adrenalina ou chumaços de algodão seco impregnados com adrenalina, embora outros métodos sejam usados

preferencialmente no controle do sangramento.

Outros agentes como tetraidrozilina a 0,5% ou oximetazolina a 5% foram sugeridos para o tratamento de gengivorragias por seu pH mais neutro do que adrenalina.

Sais de ferro. Os sais de ferro como o cloreto ou sulfato férricos (solução de Monsel) são muitos ácidos (pH 1,3–3,0) e, por conseguinte, irritantes. Há certa preferência para uso como estípticos, porém, por apresentarem o perigo da pigmentação e efeito altamente cáustico, têm sido pouco utilizados.

Sais de alumínio. São considerados como adstringentes, sendo que o composto mais apropriado para usar como estíptico é o alúmen (pedra-ume), seja em solução aquosa a 2 a 5% ou na forma sólida de lápis, confeccionado em forma similar ao nitrato de prata.

Cloreto de zinco e ácido tricloroacético. O cloreto de zinco a 8% foi usado na prática odontológica para o controle do sangramento pós-operatório. O ácido tricloroacético em solução aquosa 5 a 10% é aplicado diretamente sobre os sítios sangrantes, sendo neutralizado a seguir por lavagens com solução de bicarbonato de sódio.

HEMOSTÁTICOS DE AÇÃO BIOLÓGICA

São compostos orgânicos que favorecem a coagulação e podem exercer ação mecânica. Sendo lentamente reabsorvidos e não necessitando de manipulação posterior da ferida para serem retirados, fica evitado o perigo de reativação da hemorragia.

Esses hemostáticos apresentam o inconveniente, dada a sua natureza esponjosa, de não permitir que sejam exercidas maiores pressões sobre eles, impossibilitando uma ação mecânica efetiva. Além disso, por sua natureza orgânica, infectam-se com facilidade. Para evitar essas desvantagens, esses tampões são aplicados junto com outros fármacos, principalmente promotores da coagulação, anestésicos tópicos, antissépticos e quimioterápicos.

Derivados da celulose. A celulose é um polissacarídeo de cadeia longa e alto peso molecular, de origem vegetal. O algodão é constituído praticamente de celulose pura. O mais importante dos derivados da celulose usados como hemostático local é a celulose oxidada. Quimicamente é um polímero do ácido glucurônico anidro, ou ácido celulósico, apresentado na forma de gaze ou de algodão, que permite adaptação para os diversos usos em Odontologia.

A celulose oxidada é insolúvel em água e ácidos, sendo solúvel em soluções alcalinas. Apresenta propriedades farmacológicas que a enquadram dentro dos tampões reabsorvíveis. Forma coágulo ao atuar sobre as proteínas sanguíneas, especialmente sobre a hemoglobina, não provocando transformação do fibrinogênio em fibrina.

♣ Empregada como tampão temporário, a celulose oxidada pode ser depois removida por lavagem com solução de bicarbonato de sódio. Quando aplicada seca, é mais eficaz, sendo absorvida mais rapidamente. ♣ A adição de outros hemostáticos não é indicada por sua elevada acidez.

Espunja de gelatina. É um produto poroso, resistente, leve, não é elástico, insolúvel em água. Capaz de absorver grandes volumes de sangue e retém o coágulo no seu entrelaçado. A esponja de gelatina é absorvida em quatro a seis semanas, sendo compatível com a maioria dos promotores biológicos da coagulação e com antissépticos e quimioterápicos.

Espuma de fibrina. Se apresenta sob a forma de pó, esponjoso, ao qual podem ser acrescentados promotores da coagulação, como trombina, substâncias tromboplasticas e também antissépticos e quimioterápicos.

A espuma de fibrina constitui o tampão mais natural por ser semelhante ao coágulo fisiológico. Apresenta inconvenientes por não poder sofrer muita pressão, ser suscetível de infectar-se e ter custo elevado.

Trombina. Os preparados de trombina em uso são geralmente de origem bovina, apresentados como pó branco acinzentado, estável, geralmente liofilizado, solúvel em água ou solução fisiológica. A trombina atua diretamente sobre o **fibrinogênio** transformando-o em fibrina, produzindo dessa maneira um coágulo fisiológico.

O uso é exclusivamente local, já que sua administração via sanguínea desencadearia a coagulação intravascular. Pode ser usada sob a forma de pó ou em solução aplicada diretamente na ferida.

♣ A **cola de fibrina** é formada a partir da mistura de trombina, cloreto de cálcio, fibrinogênio purificado do fator XII e outras proteínas plasmáticas (plasminogênio). A trombina cliva o fibrinogênio, dando origem a monômero de fibrina em forma de gel. Após a solidificação do coágulo, a cola de fibrina passa ter aspecto branco leitoso. A denominação de cola é devida ao fato de ter sido usada literalmente na adesividade de tecidos. ♣

Tromboplastina tecidual. A tromboplastina ou fator tecidual, fator desencadeante da coagulação do sangue pela via extrínseca, está presente na maioria dos tecidos e no líquido intersticial. A tromboplastina tecidual tem três fontes principais de preparados com elevada atividade tromboplastínica: os cérebros de coelho ou de porco, a placenta e o leite humanos. Na prática, os preparados tromboplastínicos são também usados na embebição de tampões absorvíveis provocando coagulação rápida e firme.

HEMOSTÁTICO DE USO SISTÊMICO

A maioria desses hemostáticos, propugnados pela indústria farmacêutica, não resiste à crítica séria ou não foi submetida a provas clínicas definitivas.

Etansilato. É o dietil-amino-2,5-diidroxibenzenossulfato, composto sintético com efeito, de aumentar a adesividade das plaquetas, aumentar a resistência capilar e reduzir o tempo de sangramento (TS) em animais e no homem. O efeito do etansilato parece ser de anti-hialuronidase, impedindo o catabolismo dos mucopolissacarídeos

da parede vascular.

Estudos clínicos parecem demonstrar que o etansilato diminui o sangramento em menorragias, porém seu efeito propalado de diminuir o sangramento em amigdalectomias, cirurgias da próstata e dentárias requer comprovação.

Extratos de venenos de serpentes. Por suas propriedades coagulantes, têm sido usados como hemostáticos. A “botropase”, da *Bothrops jararaca*, converte o fibrinogênio em fibrina por remoção do fibrinopeptídeo-A e tem ação de tromboplastina produzindo trombina por ativação da coagulação do sangue. A “reptilase”, da *Bothrops atrox*, possui propriedades semelhantes. O efeito benéfico desses venenos, quando em uso sistêmico, também não está comprovado.

ANTIFIBRINOLÍTICOS

A ativação do plasminogênio até plasmina inicia o processo de destruição da fibrina e de lise do coágulo. O raciocínio de que a inibição desse fenômeno, produzindo uma maior sobrevida da fibrina no tampão hemostático, diminuiria o sangramento foi recompensado em clínica.

O efeito benéfico dos inibidores da fibrinólise pode ser observado em mulheres com menorragia essencial, nas extrações dentárias em hemofílicos e nos sangramentos das cirurgias da próstata.

Ácido epsilon-aminocaproico (EACA). Os antifibrinolíticos são representados pelo ácido ϵ -aminocaproico, que inibe a ativação de plasminogênio, plasmina e outras enzimas proteolíticas.

O ácido *p*-amino-metilbenzoico (PAMBA), que é três vezes mais potente que o EACA na inibição dos ativadores do plasminogênio e o ácido tranexâmico ou 4-aminometil-ciclohexanocarboxílico com propriedades semelhantes ao EACA, foi retirado do mercado farmacêutico nos EUA.

Reposição de fatores da hemostasia

No caso de pacientes com defeito conhecido da hemostasia, a orientação do tratamento deve ficar sob responsabilidade do médico hemoterapeuta, que, valendo-se dos componentes do sangue que contêm o fator faltante, pode efetuar uma reposição adequada. A reposição dos fatores da hemostasia depende de parâmetros físicos e farmacocinéticos, como conhecimento do volume plasmático do receptor, quantidade do fator presente no preparado a ser usado, recuperação intravascular do fator transfundido e sua meia-vida plasmática.

Para exemplificar, extrações dentárias em hemofílicos, antigamente catastróficas, agora podem ser efetuadas com toda segurança. Imediatamente antes da operação, o paciente recebe antibióticos e uma dose de fator VIII calculado para elevar o nível plasmático a 50% do normal; a dose será aproximadamente de 25 U/kg de peso corpóreo.

RESUMO

■ A função da hemostasia no organismo é manter o sangue fluido no interior do sistema vascular através de mecanismos complexos e harmoniosos. As eventuais anormalidades da fluidez do sangue (hemostasia) podem ser controladas por fármacos anticoagulantes, trombolíticos, antiplaquetários e homeostáticos.

■ Os anticoagulantes parenterais e orais mais importantes têm suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas e usos terapêuticos comentados.

■ O objetivo, risco hemorrágico, efeitos adversos e contraindicações dos agentes trombolíticos são abordados quando utilizados para o tratamento trombolítico.

■ Os fármacos antiplaquetários tradicionais (aspirina) e os inibidores da função da plaquetária têm as características farmacológicas e usos terapêuticos descritos.

■ Os hemostáticos de ação local, biológica e sistêmica são abordados em suas preparações e usos terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

ARMSTRONG, P.W.; COLLEN, D.; ANTMAN, E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. **Circulation**, v.107, p.2533-2537, 2003.

FERGUNSON, J.J. Low molecular weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa antagonists. **J. Interv. Cardiol.**, v.15, p.147-154, 2002.

GAGLIA, M.A. Jr; MANOUKIAN, S.V.; WAKSMAN, R. Novel antiplatelet therapy. **Am. Heart J.**, v.149, p.595-494, 2010.

HARDING, S.A.; BOON, N.A.; FLAPAN, A.D. Antiplatelet treatment in unstable angina: aspirin, clopidogrel, glycoprotein IIb/IIIa antagonist, or all there? **Heart**, v.1, p.11-14, 2002.

LAVÍTOLA, P.de L.; SPINA, G.S.; SAMPAIO, R.O.; TARASOUTCHI, F.; GRINBERG, M. Bleeding during oral anticoagulant therapy: warning against a greater hazard. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.93, p.174-179, 2009.

LASSEN, M.R. Recent developments in the use of oral anticoagulants. **Expert Opin. Pharmacother.**, v.10, p.1769-1781, 2009.

Capítulo 47

Agentes Hematopoiéticos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A hematopoiese compreende o crescimento e a diferenciação das células-tronco pluripotente em qualquer uma das linhagens celulares do sangue. A produção de células novas deve ser uma resposta às necessidades basais ou a situações da demanda. Nesse sentido, a melhor compreensão dos fenômenos fisiológicos que governam a produção e destruição dos glóbulos vermelhos e das moléstias que interferem nesses processos conduziu a um entendimento clínico mais completo de anemias, permitindo uma terapêutica mais racional. O mesmo raciocínio aplica-se a neutropenia e trombocitopenia que não são raras e respondem satisfatoriamente ao tratamento medicamentoso.

Neste capítulo serão discutidos os agentes hematopoiéticos, inicialmente os fatores de crescimento hematopoiéticos e a seguir os antianêmicos.

FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS

O notável progresso no tratamento da anemia e de outras doenças relacionadas foi a introdução dos fatores de crescimento hematopoiéticos como recurso terapêutico, os quais reduziram sobremaneira a necessidade de recorrer à transfusão do sangue e ao transplante da medula óssea em casos graves.

A hematopoiese pode ser vista como dois processos funcionais onde ocorre equilíbrio entre a capacidade de gerar novas células de origem (autorrenovação) e a diferenciação em qualquer uma das linhagens celulares do sangue. Os fatores de crescimento hematopoiéticos envolvidos na regulação desse equilíbrio são fundamentais para iniciar o processo e manter o processo até seu resultado final, como, p. ex., a efetiva formação de eritrócitos.

Esses fatores de crescimento hematopoiético são citocinas de natureza glicoproteica que possuem elevada atividade na proliferação e diferenciação das células sanguíneas. Entre os quais se incluem:

- A) Eritropoietina (EPO);
- B) Fator de célula de origem (SFC);
- C) Interleucinas (IL-1, IL-3, IL-5, IL-9, IL-11 e IL-12);
- D) Fatores estimulantes de colônias: granulócito/macrófago (GM-CSF); granulócito (G-CSF), monócito/macrófago (M-CSF, CSF-1) e macrófago (M-CSF);
- E) Fatores trombopoiéticos: interleucina-11 e trombopoietina (TPO).

Todos esses fatores de crescimento são derivados de genes que foram clonados e expressos em sistema de célula de mamíferos, produzindo quantidades suficientes para uso clínico. Por exemplo, a eritropoietina recombinante foi primeiro fator de crescimento produzido com êxito em sistema de expressão de células de mamíferos que utilizam DNA recombinante.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os usos terapêuticos da eritropoietina recombinante humana?
2. Quais são os usos terapêuticos da filgrastima e sargomastina?
3. Quais são os usos terapêuticos da interleucina-11 e tromboetina ?
4. Quais são as terapias corretivas nas anemias ferroprivas?
5. Quais são os tratamentos indicados para as talassemias e anemia falciforme ?
6. Quais as vitaminas indicadas para o tratamento das anemias sideroblásticas e maegaloblásticas?

Eritropoietina

A eritropoietina (EPO) funciona como o principal fator regulador da eritropoiese e regula também a linhagem eritrocitária. A EPO é uma glicoproteína (165 aminoácidos, 30.400 dáltons) secretada por células justaglomerulares do rim e em grau menor no fígado. A hipoxia tecidual ou anemia estimulam aumento de cerca de 100 vezes na liberação renal de EPO. Uma vez liberada, a EPO é levada pelo sangue até a medula, onde se liga a receptores de EPO localizados na membrana de células de origem, induzindo sobrevivência, proliferação e maturação de eritrócitos.

Deficiência de EPO. *A produção basal de EPO está diminuída em doença renal terminal, sendo que os pacientes se tornam anêmicos, como também na artrite reumatoide associada a anemia e em alguns distúrbios mieloproliferativos, onde as células progenitoras (truncos) não respondem a EPO.*

Usos terapêuticos. ♣ Atualmente é disponível uma eritropoietina recombinante humana (r HuEpo, a **epoietina alfa**) que é idêntica à eritropoietina humana. A epoietina alfa é eficaz no tratamento de anemias associadas à doença renal crônica, AIDS, quimioterapia antineoplásica e em certas doenças inflamatórias crônicas. ♣

A via de administração preferencial da epoietina alfa é a subcutânea, podendo ser administrada por via intravenosa. Após administração subcutânea, a meia-vida da epoietina alfa é de 24 a 30 horas. O efeito adverso mais comum é o agravamento da hipertensão, que pode resultar em cefaleia, náusea e convulsões.

O insucesso do tratamento com epoietina alfa é causado principalmente pela deficiência de ferro ou por doenças inflamatórias, sendo menos comum em perda de sangue oculto, deficiência de folato, deficiência de carnitina entre outros. A epoietina alfa é usada por atletas para aumentar os seus níveis de hemoglobina e melhorar a performance (doping). Esse uso indevido tem implicado na morte de atletas, por isso deve ser desestimulado.

Mais recentemente, a **darboepoietina alfa** foi aprovada para usos terapêuticos similares aos da epoietina alfa. É uma forma glicosilada de eritropoietina modificada geneticamente, que difere por uma meia-vida mais prolongada.

Fatores de crescimento mieloides

Atualmente são disponíveis na forma recombinante vários fatores estimulantes de colônias, incluindo **granulócito/macrófago** (GM-CSF); **granulócito** (G-CSF), **monócito/macrófago** (M-CSF, CSF-1) e macrófago (M-CSF), IL-3 e **trombopoietina**.

Os fatores de crescimento mieloides estimulam a produção e a diferenciação da linhagem de células mieloides. São também responsáveis pela maturação de granulócitos e monócitos. O G-CSF estimula apenas desenvolvimento de neutrófilos, enquanto que o GM-CSF estimula o desenvolvimento dos precursores dos neutrófilos, monócitos, eosinófilos e outras células.

Fator de crescimento de colônia (G-CSF). O G-CSF recombinante humano (filgrastima) é uma glicoproteína de 175 aminoácidos produzido na *Escherichia coli*. Estimula a produção e a diferenciação em receptores específicos (família da tirosina quinase, via JAK-STAT) presentes em várias células progenitoras mieloides.

♣ A **filgrastima** é eficaz no tratamento de grave neutropenia que ocorre em transplante de medula óssea e na quimioterapia antineoplásica (ver Capítulo 54). Outro uso rotineiro da filgrastima é a coleta de células-tronco do sangue periférico para transplante, em lugar de células hematopoiéticas da medula óssea. O efeito biológico marcante da filgrastima é a mobilização de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea para o sangue periférico, reduzindo assim a necessidade do número de coleta para transplante. ♣ A filgrastima é administrada por via subcutânea ou intravenosa durante 30 minutos. O efeito adverso marcante é a dor óssea, podendo ocorrer reação cutânea local e hipersensibilidade.

A **pegfilgrastima** é um produto recombinante humano resultante da conjugação de filgrastima com polietilenoglicol produzida em *E. coli*. Possui uma meia-vida mais prolongada de que a filgrastima, consequentemente tem ação mais duradoura com menor necessidade de ajuste de dosagem.

Fator estimulante de colônia-granulócito/macrófago (GM-CSF). O fator recombinante GM-CSF (**sargromastima**) é uma glicoproteína de 127 aminoácidos produzido em levedura. ♣ O principal efeito terapêutico é a estimulação da mielopoiese. Foi aplicado inicialmente em pacientes com transplante de medula óssea autóloga. Outras indicações da sargromastima são em casos de anemia aplásica ou neutropenia associada a AIDS. ♣ A sargromastima é administrada subcutaneamente ou por infusão intravenosa lenta. Os efeitos adversos mais pronunciados são: dor óssea, letargia, febre, dispneia e

diarreia.

O papel terapêutico dos outros fatores de crescimento necessita ser mais bem definido. O M-CSF pode desenvolver papel na produção de monócitos e macrófagos, embora com efeitos adversos, tais como esplenomegalia e trombocitopenia. A **IL-3** pode ser usada em combinação com sargomastima e filgrastima para obtenção de maior resposta neutrófila.

Fator de crescimento trombopoiético

Os fatores de crescimento trombopoiéticos disponíveis atualmente para uso clínico são a interleucina-11 e a trombopoietina.

Interleucina-11. A clonagem da IL-11 foi baseada na atividade proliferativa em linhagem de célula de mieloma dependentes de **IL-6**. A IL-11 é uma citocina (178 aminoácidos, 28.000 daltons) que estimula hematopoiese e aumenta a maturação de megacariócito in vitro. Em animais in vivo, a IL-11 produz discreto aumento no número de plaquetas no sangue periférico.

O recombinante humano da IL-11, a **oprelvecina** (177 aminoácidos, 19.000 daltons) difere pela perda do resíduo de prolina amino-terminal e ausência de glicosilação. A oprelvecina possui meia-vida de 7 horas quando administrada por via subcutânea. O efeito trombopoiético aparece em 5 a 9 dias, após administração da IL-11 em indivíduos normais.

É indicada em casos de trombocitopenia grave associado a quimioterapia. A principal complicação é a retenção líquida associada a outros sintomas cardíacos tais como, taquicardia, palpitação e edema. Há relatos também de visão turva, hipersensibilidade e parestesias.

Trombopoietina. A trombopoietina é uma glicoproteína (332 aminoácido, 45.000 a 75.000 daltons) que é produzida em hepatócitos, célula do estroma da medula óssea e muitos outros órgãos.

A clonagem e a expressão da trombopoietina recombinante humana, uma citocina que estimula proliferação de células da linhagem plaquetária e a produção de plaquetas, são promissores no desenvolvimento de fator de crescimento hematopoético como agente terapêutico.

Dois formas de trombopoietina recombinante foram desenvolvidas para uso clínico. A primeira denominada de trombopoietina recombinante humana e a segunda de fator de desenvolvimento e crescimento megacariócito recombinante humano.

Estudos clínicos mostram que ambas as formas recombinantes são seguras, mas em relação a eficácia os resultados são contraditórios.

O uso combinado de trombopoietina com G-CSF ou GM-CSF é bastante promissor no tratamento de anemia, neutropenia e trombocitopenia associada a quimioterápicos.

ANTIANÊMICOS

A anemia manifesta-se por sinais e sintomas próprios, sendo que os pacientes apresentam também sinais e sintomas dependentes da moléstia que originou o processo anêmico. Assim, palidez, astenia, cansaço geral, falta de ar e palpitação aos esforços são os sintomas mais comuns da anemia.

Esses sintomas variam muito de acordo com idade do doente, estado psicológico, intensidade de exercícios e ritmo de progressão da anemia. Como sinais físicos, além da palidez da pele e das mucosas, os doentes apresentam manifestações de hiperatividade cardiorrespiratória, podendo progredir para uma completa insuficiência cardíaca congestiva, quando desenvolvem edemas e congestão pulmonar. leucemias.

Na avaliação clínica da anemia é também importante pesquisar a história familiar e a história pregressa com referência a alimentação, tipo de trabalho, exposição a fármacos e agentes químicos, radiações e verminoses.

Classificação das anemias. Os índices hematimétricos, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) guardam uma correlação com a fisiopatologia da anemia e permitem uma classificação morfológica em três grupos:

A) **Anemias microcíticas hipocrômicas** (VCM e HCM diminuídos). Anemias microcíticas hipocrômicas se desenvolvem em todas as situações que conduzem a uma diminuição quantitativa da síntese de hemoglobina. A causa mais comum é a deficiência de ferro, mas podem ocorrer defeitos ao nível da biossíntese do heme, originando as anemias sideroblásticas, ou da síntese das globinas, originando as talassemias.

B) **Anemias normocíticas normocrômicas** (VCM e HCM normais). Neste grupo se encontram três tipos distintos de anemias: as anemias das hemorragias agudas, as anemias arregenerativas (que se identificam por diminuição do número de reticulócitos no sangue periférico) e as anemias hemolíticas que apresentam o número de reticulócitos aumentado.

C) **Anemias macrocíticas hiperocrômicas** (VCM e HCM aumentados). As *anemias macrocíticas hiperocrômicas* são causadas por situações clínicas e metabólicas que interferem com a biossíntese do ácido desoxirribonucleico (DNA). A *anemia megaloblástica* é uma forma típica que decorre comumente da deficiência da vitamina B₁₂ e folato.

Ferro e anemia ferropriva

As *anemias ferroprivas* desenvolvem-se por ingestão insuficiente nas dietas deficientes em ferro, como ocorre fisiologicamente nos primeiros meses de vida em que a alimentação é eminentemente láctea.

Absorção deficiente do ferro alimentar ocorre, especialmente, por perturbações da digestão gástrica, acloridrias e gastrectomias, ou nas síndromes de má absorção com trânsito intestinal acelerado e outras situações de perda. (Quadro 47-1).

Quadro 47-1. Etiologia da deficiência de ferro
Dieta inadequada
Absorção deficiente
Acloridria, gastrectomias
Síndromes de má absorção
Aumento das necessidades
infância, crescimento
Gravidez, lactação
Perdas
Uterinas, ulceração péptica
Hemorroidas, epistaxes, varizes de esôfago
Tumores ocultos no estômago e intestino
Verminose

Correção das deficiências de ferro. Nas anemias ferroprivas a terapêutica corretiva é imperiosa e definitivamente curativa uma vez eliminados os fatores desencadeantes.

Transfusão sanguínea. A reposição pode ser feita por intermédio de transfusão de sangue, sabendo-se que 1 mL de sangue contém 0,5 mg de ferro totalmente utilizável, no entanto os riscos do tratamento superam as vantagens para essa finalidade.

Ferroterapia oral. ♣ Comumente o ferro é administrado por via oral, com a vantagem do baixo custo do tratamento, adequada absorção dos sais de ferro e pequena incidência de efeitos adversos, salvo eventuais sinais de irritação gástrica e intestinal. Existem no mercado farmacêutico, além do ferro elementar, sais na forma de sulfato, carbonato, fumarato, gluconato, citrato e lactato, com pequena ou nenhuma vantagem de um sobre o outro em termos de absorção intestinal e tolerância. As doses empregadas por via oral ficam na ordem de 3 mg/kg/dia (d) calculadas em ferro elementar. Doses maiores não apresentam vantagens pelo que foi exposto e aumentam a incidência de efeitos adversos. Uma forma muito usada do tratamento oral das anemias ferroprivas consiste na superalimentação com carne e fígado, que apresentam elevado teor de ferro, respectivamente 3 e 8 mg por 100 g de peso. Apesar de ser o tratamento mais saboroso, não é o mais barato e o efeito curativo é muito lento, comparado com os sais de ferro por via oral. ♣

Ferroterapia parenteral. ♣ O emprego do ferro parenteral sob a forma de complexo ferro-dextrana para uso intramuscular está recomendado em situações de intolerância ou contraindicação do ferro oral, síndrome de má absorção e desobediência do paciente à prescrição oral. O tempo de recuperação da anemia ferropriva com tratamento oral e parenteral é semelhante, não constituindo vantagem para este. O ferro-dextrana é apresentado em ampolas de 100 mg e a dose diária em lactentes é de 25 mg/dia, em crianças maiores de 50 mg/d e no adulto de 100 a 200 mg/d. ♣

Cobre. O cobre é um oligoelemento importante na hematopoiese. A deficiência de cobre é muito rara em humanos, sendo considerada como causa de anemia em pacientes submetidos à cirurgia de bypass intestinal e na ingestão excessiva de zinco. Em estudos experimentais, a deficiência de cobre interfere com a absorção de ferro e sua liberação das células reticuloendoteliais. A deficiência de cobre pode ser corrigida pela administração de doses orais de 0,1 mg/kg /d de sulfato cúprico ou de 1 a 2 mg/d adicionada a solução de administração parenteral.

Piridoxina e anemias sideroblásticas

As *anemias sideroblásticas* são anemias causadas por má utilização do ferro, motivada por insuficiente funcionamento do sistema enzimático responsável pela produção do heme. Ocorrem formas congênitas e formas

adquiridas secundárias à deficiência de piridoxina, fármacos ou anunciantes de processos de natureza pré-leucêmica.

Terapia oral com pirodoxina. ♣ A dose diária de 50 mg de pirodoxina é eficaz na correção de anemias sideroblásticas associadas à tuberculostáticos, tais como isoniazida e piraminazida (ver Capítulo 51), os quais agem com antagonistas da vitamina B₆. Entretanto, o uso de altas doses de pirodoxina (50 a 500 mg/ dia) no tratamento de pacientes com anemia sideroblástica idiopática apresentou resultados clínicos parciais. ♣

Talassemias. Algumas famílias de origem italiana manifestam um defeito genético que determina redução ou ausência de atividade de um gene para globina beta. A doença é denominada talassemia ou anemia do Mediterrâneo e pode ocorrer em dois tipos polares. Uma forma heterozigótica ou talassemia menor mantém níveis de hemoglobina da ordem de 9 a 14 g% e uma forma homozigótica ou talassemia maior (anemia de Cooley), muito grave, com níveis de hemoglobina de 4 a 6 g%

Como consequência da redução da síntese da globina beta forma-se menor quantidade de hemoglobina A, que é a principal hemoglobina do eritrócito adulto, ficando este com tamanho e conteúdo de hemoglobina reduzidos, configurando a anemia microcítica hipocrômica. Como no eritroblasto a síntese das globinas é balanceada, a diminuição da síntese de globina beta acarreta um excesso relativo de globina alfa, que, por ser instável quando isolada, se precipita no interior do citoplasma. A globina precipitada adere à membrana, produzindo defeitos do seu funcionamento, que conduzem à hemólise prematura do glóbulo. Na fisiopatologia da anemia das talassemias intervêm, portanto, defeitos de suas origens: um, de desequilíbrio de síntese das hemoglobinas; outro, de hemólise prematura do glóbulo.

O mecanismo de gênese das talassemias acima descrito foi muito simplificado para permitir um entendimento geral da moléstia. Investigações mais recentes nesse campo conduziram à demonstração da existência de outros tipos de talassemias afetando as globinas alfa, gama e delta, e outras de mecanismo genético mais complexo, originado os por permutações irregulares, deficiências, duplicações e mutações, com repercussão clínica variável desde formas silentes até moléstias de extrema gravidade que conduzem à inviabilidade fetal.

Tratamento. ♣ As formas leves de talassemia não necessitam de tratamento. Entretanto, as formas graves da doença requerem suporte transfusional.

Nesse sentido, é importante mencionar o tratamento por hipertransfusão de crianças com anemia de Cooley ou talassemia maior. O programa transfusional prescreve 20 mL/kg de concentrado de glóbulos vermelhos a cada quatro semanas por toda a vida. A longo prazo esses pacientes desenvolvem consequências do acúmulo progressivo do ferro, que conduz a insuficiência funcional de numerosos órgãos, especialmente coração, fígado e gônadas. Cada unidade de concentrado de glóbulos introduz 200 mg de ferro, e a única maneira de removê-lo é pelo emprego de um agente quelante, a desferoxamina, que, administrada por via parenteral, carrega o ferro durante sua eliminação pela urina. A ingestão concomitante de ácido ascórbico 500 mg/d facilita a excreção do ferro pela terapêutica quelante. Adicionalmente a esse tratamento, o paciente é estimulado a ingerir grandes quantidades de chá às refeições para inibir a absorção do ferro alimentar. ♣

Anemia falciforme. A anemia falciforme é uma variante da β -talassemia, sendo que o tratamento sintomático das crises agudas requer hidratação, oxigenação e administração de opioides para alívio da dor.

Uma das estratégias no tratamento a longo prazo da anemia falciforme é o transplante de medula óssea.

♣ O tratamento farmacológico é experimental, sendo dirigido para o desenvolvimento de fármacos com atividade antifalcêmica. Tal fármaco deveria penetrar no interior do eritrócito da anemia falciforme e, por diferentes mecanismos teoricamente possíveis, impedir a polimerização da hemoglobina S evitando sua precipitação e indução da forma falciforme rígida do glóbulo vermelho quando desoxigenado, como ocorre nesta hemoglobinopatia. Tal atuação evitaria as crises de hemólise e as crises vaso-oclusivas que contribuem notadamente para a morbidade da anemia falciforme.

Nesse sentido, foram empregados hidroxíureia, agentes antineoplásicos (citarabina), interferon γ e eritropoietina (ver adiante) para estimular a formação da hemoglobina F para suprimir a polimerização da hemoglobina S. Apesar desses agentes não produzirem a cura da doença, eles são recomendados para redução da dor e na lesão orgânica da anemia falciforme. ♣

Vitamina B₁₂, ácido fólico e anemias megaloblásticas

Relações entre vitamina B₁₂ e ácido fólico. Essas vitaminas são fundamentais para a atividade proliferativa celular por mediar transformações bioquímicas essenciais para a biossíntese das nucleoproteínas, em especial o DNA. Em situações deficitárias de folato e vitamina B₁₂, os tecidos que mais sofrem são aqueles de elevada atividade proliferativa, especialmente medula óssea, epitélios digestórios e gônadas. Como consequência, os doentes manifestam anemia, alterações epiteliais, como glossite e atrofia de papilas linguais, e síndrome de má absorção. Além disso, os pacientes podem desenvolver alterações neurológicas do cordão posterior da medula espinhal, como parestesias de extremidade, distúrbios da marcha com ataxia e da sensibilidade vibratória e proprioceptiva.

Anemia crônica, glossite com atrofia de papilas linguais e síndrome do cordão posterior configuram a

anemia perniciosa de Addison e Biermer, causada por insuficiente absorção da vitamina B₁₂ em decorrência da falta do fator intrínseco provocada por gastrite atrófica.

Em nosso meio são, entretanto, comuns as anemias macrocíticas hiperocrômicas causadas por carências nutricionais de folato no lactente, na mulher grávida e em pessoas idosas em populações de baixa renda.

Ácido fólico. O ácido fólico é o nome popular do ácido pteroil-glutâmico, produto de síntese química, análogo dos folatos naturais. Os folatos são vitaminas provenientes do reino vegetal que constituem uma família de espécies químicas, os pteroil-glutamatos.

São ingeridos em alimentos de origem vegetal e têm a particularidade de serem hidrossolúveis e extremamente sensíveis ao calor, de modo que o cozimento prolongado dos vegetais em excesso de água extrai e inativa a maior parte do conteúdo de folato desses alimentos. As necessidades diárias são de 50 a 200 µg e os depósitos suficientes para 49 a 90 dias. São absorvidos no trato digestório, armazenados no fígado e utilizados no metabolismo intermediário, sendo o excesso eliminado pela urina.

Bioquimicamente, atuam como cofatores de transformações que interferem especificamente no transporte de um átomo de carbono. De interesse para a patogênese das anemias megaloblásticas, participam da biossíntese de novo dos nucleotídeos de purina e na biossíntese do timidilato. A transformação de biossíntese do timidilato é limitante do ritmo de replicação do DNA e utiliza folato na forma de 5-10-metileno-tetraidrofolico como cofator da enzima timidilato sintetase, que converte o uridilato precursor do RNA em timidilato precursor do DNA. A deficiência de folato induz uma espécie de crescimento desequilibrado em que o ritmo de síntese do DNA fica retardado durante a fase de síntese do ciclo celular, enquanto prossegue normal a síntese de RNA e proteínas. O resultado final do processo é a produção de uma quantidade diminuída de glóbulos vermelhos e outras células, mas que apresentam volume aumentado, originando a anemia macrocítica hiperocrômica.

Deficiência de folatos. *A principal causa de deficiência de folato é a ingestão diminuída de vegetais, causada por ignorância, pobreza, alcoolismo, senilidade e dietas especiais. A absorção pode ser prejudicada em doenças intestinais com síndrome de má absorção e por ingestão de fármacos, especialmente os anticonvulsivantes. As necessidades orgânicas de folato estão muito aumentadas em condições fisiológicas, na criança em crescimento e na gravidez, e em condições patológicas, em todas as situações de grande atividade proliferativa celular de ordem reacional (anemias hemolíticas) ou tumoral (leucemias, linfomas). A medicação por fármacos antifólicos interfere com a utilização celular de folato, originando como efeito adverso uma anemia megaloblástica. Os antifólicos utilizados em clínica são o metotrexato, a trimetoprima e o triantereno.*

Terapia com folatos. ♣ Nas anemias megaloblásticas por deficiência de folato nutricional a simples correção da dieta promove pronta recuperação da anemia e das alterações epiteliais. Na síndrome de má absorção pode ser empregado o ácido fólico na dose de 2 a 5 mg por dia, por via oral, graças à sua excelente absorção. Nesta mesma dose, o ácido fólico promove recuperação da anemia megaloblástica do lactente e da gravidez e daquelas associadas ao alcoolismo, antiepiléticos e outras situações de deficiência, bem como fornece suplementação de folato em anemias hemolíticas severas. Nesse particular, entre nós é feito uso suplementar de ácido fólico nas talassemias maiores e nas crianças com anemia falciforme. O ácido folínico pode ser usado parenteralmente, mas, pelo seu custo elevado e não apresentar vantagens sobre o ácido fólico fica relegado para uso exclusivo como antídoto do antifólico metotrexato. ♣

Vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ pertence quimicamente ao grupo das cobalaminas, sintetizada na natureza por bactérias fermentativas existentes no solo e no intestino de animais. No homem, pode ser sintetizada pelas bactérias do cólon, mas não é utilizada porque a produção fica distante do local de absorção, que se situa no íleo terminal.

Alimentos de origem animal, como carne, fígado e ovos introduzem a vitamina B₁₂ na economia humana. As necessidades diárias são de 1 µg e os depósitos, da ordem de 1 a 3 mg. Para sua absorção requerem a ligação com o fator intrínseco, uma mucoproteína do suco gástrico secretada pelas células parentais do estômago. Esse complexo é transportado ao longo de todo intestino sem sofrer digestão, sendo a vitamina B₁₂ absorvida por receptores específicos localizados nas últimas porções do íleo. No sangue é transportada por proteínas específicas, as transcobalaminas, para locais de utilização e para depósito hepático.

Deficiência de vitamina B₁₂. *A deficiência de vitamina B₁₂ pode ocorrer por ingestão diminuída de alimentos de origem animal, notadamente em vegetarianos. As causas clínicas mais comuns de deficiência são por absorção deficiente, especialmente pela falta de fator intrínseco causada por atrofia da mucosa gástrica ou gastrectomia total ou parcial muito ampla e síndrome de má absorção, competição intestinal pela tênia do peixe, inexistente entre nós, fístulas e estenoses intestinais e inflamações e ressecção do íleo terminal.*

A consequência clínica comum às carências de vitamina B₁₂ e folato é a anemia megaloblástica acompanhada das alterações epiteliais manifestadas por atrofia das papilas linguais e glossite. No caso de a deficiência de vitamina B₁₂ se associar à síndrome neurológica, a doença é denominada neuroanemia. O exame do

sangue periférico demonstra em todos os casos uma anemia macrocítica hipercrômica, com alterações morfológicas características dos polimorfonucleares neutrófilos do sangue periférico, exteriorizada por multissegmentação nuclear.

Terapia com vitamina B₁₂. ❀ A administração da vitamina B₁₂ promove rápida cura da anemia megaloblástica e uma recuperação às vezes incompleta das alterações neurológicas. Na anemia perniciosa, caracterizada por impedimento da absorção da vitamina B₁₂, a dose parenteral de 1 µg por dia já produz uma resposta hematológica, porém usualmente são empregadas doses muito maiores da ordem de 100 a 1.000 µg por dia, por via intramuscular, até a completa recuperação da anemia e depois manutenção com 1.000 µg mensais, pelo resto da vida do paciente. Cianocobalamina e hidroxicobalamina são as formas de vitamina B₁₂ comercialmente disponíveis. Nas síndromes de má absorção, pode ser suficiente uma suplementação oral de 100 a 200 mg por dia. ❀

RESUMO

■ A hematopoiese compreende o crescimento e a diferenciação das células-tronco pluripotente em qualquer uma das linhagens celulares do sangue. Neste contexto, são discutidos os fatores de crescimento hematopoéticos e os antianêmicos.

■ Dentre os fatores de crescimento hematopoéticos é dado destaque ao uso terapêutico da eritropoetina, fatores de crescimento mieloides e fator de crescimento trombopoético.

■ Para melhor compreensão dos antianêmicos são revistos os sinais e sintomas da anemia, avaliação clínica e classificação morfológica das anemias.

■ As anemias ferroprivas, sideroblásticas e megaloblásticas têm suas etiologias descritas e as terapias recomendadas.

BIBLIOGRAFIA

BEEKMAN, R.; TOUW, I.P. G-CSF and its receptor in myeloid malignancy. **Blood**, v.115, p.5131-5136, 2010.

BEUTLER, E. History of iron in medicine. **Blood Cells Mol. Dis.**, v.29, p.297-308, 2002.

CARMELL, R. Megaloblastic anemia. **Curr. Opin. Hematol.**, v.1, p.107-112, 1994.

CRAWFORD, J. Neutrophil growth factors. **Curr. Hematol. Rep.**, v.1, p.95-102, 2002.

ERSLEV, A. Erythropoietin. **N. Engl. J. Med.**, v.324, p.1339-1344, 1991.

FREWIN, R.; HENSON, S.H.; PROVAN, D. ABC of clinical haematology; iron deficiency anemia. **Br. Med. J.**, v.314, p.349-363, 1997.

HARKER, L. A. Physiology and clinical applications of platelet growth factors. **Curr. Opin. Hematol.**, v.6, p.127-134, 1999.

HILLMAN, R.S.; FINCH, C.A. **Red cell manual**. Philadelphia: Davis Co, 1997.

HORRINGAN, D.L.; HARRIS, J.W. Pyridoxine-responsive anemias in man. **Vitam. Horm.**, v.26, p. 549-571, 1968.

LUNDBY, C.; OLSEN, N.V. Effects of recombinant human erythropoietin in normal humans. **J. Physiol.**, v. 15, 586 (Pt 6), p. 1265-1271, 2011.

MOORE, M.A. The clinical use of colony stimulant factors. **Annu. Rev. Immunol.**, v.9, p.159-161, 1991.

Capítulo 48

Fármacos Usados para o Tratamento de Doenças do Aparelho Digestório

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A harmonia das funções digestórias está sob controle de mecanismos neuronais e hormonais. O aparelho digestório recebe intensa inervação extrínseca do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, que é capaz de alterar sua atividade global ou partes específicas do mesmo.

O conhecimento desses mecanismos ao longo dos diferentes segmentos do tubo digestório é fundamental para compreender a ação de medicamentos, pois estes podem atuar diretamente sobre o sistema nervoso autônomo ou sobre os receptores dos órgãos efetores e ainda podem modificar a ação dos hormônios que são liberados ao longo do tubo digestório. Todavia, até o momento, não foram descritos medicamentos que aumentem ou diminuam os efeitos da gastrina, secretina ou colecistocinina.

De modo geral, pode-se interferir de três maneiras no aparelho digestório:

- 1) Alterando, em quantidade ou qualidade, as diversas secreções digestórias;*
- 2) Interferindo com a motilidade das estruturas ligadas à função digestória, tradicionalmente apenas estômago e intestino;*

3) Administrando, juntamente com os alimentos, substâncias denominadas digestórias, que substituem as secreções normais, atuando diretamente sobre os alimentos ingeridos.

No presente capítulo serão desenvolvidos os aspectos gerais ligados ao tratamento das alterações das funções digestórias e a farmacologia dos medicamentos que interferem com a digestão dos alimentos e as funções do aparelho digestório.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação dos inibidores de prótons? E seus usos e indicações terapêuticas.
2. Em período do dia os antagonistas de receptor H_2 são mais efetivo na inibição da secreção ácida? E qual seus usos e indicações clínicas?
3. Quais são os mecanismos de ação dos fármacos, misoprostol, carbenexolona e sucralfato e os usos terapêuticos?
4. O que se entende por antiácidos sistêmicos e não sistêmicos? Porque o efeito sistêmico é indesejável?
5. Quais são as associações usadas para o tratamento de úlcera péptica causada por infecções de *Helicobacter pylori*?

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ÚLCERA PÉPTICA

Inibidores da bomba de prótons

Os inibidores da bomba de prótons (H^+ , K^+ -ATPase) são os agentes mais efetivos na supressão

da secreção gástrica ácida. Eles são derivados α -piridilmetilsulfinil-benzimidazólicos que apresentam propriedades farmacológicas similares. Os principais representantes desta classe são: **omeprazol**, **esomeprazol**, **lansoprazol**, **pantoprazol** e **rabeprazol** (Quadro 48-1).

♣ Esses agentes são considerados pró-fármacos, necessitando de ativação em meio ácido. Nas células parietais, os inibidores da bomba de próton, por serem bases fracas, acumulam-se e são ativados por processos catalíticos (doação de próton), dando origem à formação de sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico. Esta forma ativada liga-se covalentemente a grupos sulfidrila (cisteína) da H^+ , K^+ -ATPase, resultando na inibição irreversível da produção de ácido. Por exemplo, o omeprazol (20 mg/dia por 7 dias) inibe cerca de 95% da produção ácida. ♣

Os inibidores da bomba de prótons são administrados em formas orais especiais para evitar instabilidade em pH baixo. São rapidamente absorvidos, ligam-se altamente com proteínas e são metabolizados no fígado pelo sistema citocromo P450 (CYP2C19 e CYP3A4).

Os efeitos adversos mais comuns são: náusea, constipação, dor abdominal e diarreia. Miopatias, artralgias, cefaleias e outros efeitos adversos foram relatados. Os inibidores da bomba de prótons inibem algumas enzimas do sistema citocromo P450, que pode resultar na diminuição da depuração de benzodiazepínicos, fenitoína, varfarina e outros fármacos.

Quadro 48-1. Principais inibidores da bomba de prótons	
<i>Fármaco</i>	<i>Doses orais usuais para úlcera péptica</i>
Omeprazol	20 mg/dia
Esomeprazol	20 - 40 mg/dia
Lansoprazol	30 mg/dia
Pantoprazol	40 mg/dia
Rabeprazol	20 mg/dia

♣ Os inibidores da bomba de prótons são usados principalmente para o tratamento de úlcera gástrica e duodenal. São também indicados nos tratamentos da esofagite de refluxo e na síndrome de Zollinger-Ellison. No gastrinoma metastático, a hipersecreção maciça de ácido é suprimida com omeprazol. ♣

Antagonistas de receptor H_2

Os antagonistas H_2 são representados por quatro diferentes grupos de fármacos: **cimetidina**, **ranitidina**, **famotidina** e **nizatidina** (Quadro 48-2). As diferenças nas estruturas químicas desses bloqueadores de receptor H_2 não determinam alterações profundas quanto às suas eficácias clínicas, seus efeitos adversos e suas interações medicamentosas.

♣ O efeito principal dos bloqueadores de receptor H_2 é a supressão da secreção ácida basal, sendo particularmente efetivos na inibição da secreção ácida noturna. Esse fato é clinicamente relevante no tratamento da úlcera duodenal, onde o nível da acidez noturna é um fator determinante. ♣

Ações farmacológicas. Os antagonistas de receptores H_2 provocam inibição dose-dependente da secreção ácida gástrica induzida pela histamina. Além da inibição da secreção ácida induzida pela histamina, os bloqueadores de receptores H_2 inibem também a produção de secreção ácida gástrica induzida pela pentagastrina.

Essas substâncias bloqueiam o aumento da secreção obtido por estímulo colinérgico, mas neste caso, faz-se necessário o uso de doses maiores do bloqueador H_2 . A cimetidina é capaz de reduzir a secreção ácida basal e aquela induzida pela alimentação. Após administração oral de cimetidina, pode ser observada redução de aproximadamente 65% na secreção de ácido no período pós-prandial.

A ranitidina, outra substância antagonista de receptor H_2 , apresenta potência 4,2 vezes maior que a cimetidina na inibição da secreção ácida gástrica.

Farmacocinética. *Os antagonistas de receptores H_2 são absorvidos rapidamente após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 1 e 3 horas. Uma pequena quantidade (aproximadamente 35%) sofre metabolização no fígado. A biodisponibilidade de cimetidina, ranitidina e famotidina é de 50% após administração oral. Os produtos metabolizados e não metabolizados (maior quantidade) são eliminados pelos rins por filtração e secreção tubular renal. Tal fato é importante em pacientes com diminuição da depuração de creatinina.*

Efeitos adversos. *A incidência de aparecimento de efeitos adversos com os antagonistas de receptores H_2 é muito pequena. Os efeitos adversos mais frequentes incluem: diarreia, fadiga, dor muscular, constipação. Raramente acontecem delírio, alucinações e confusão mental, embora esses efeitos possam aparecer após administração intravenosa. Ginecomastia em homens e galactorreia em mulheres poderão ocorrer pela ligação da cimetidina a receptores de androgênicos e inibição do metabolismo do estradiol.*

Interações medicamentosas. A cimetidina inibe o sistema citocromo P450 hepático (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) e, em maior grau que a ranitidina. Esse é um fator importante pois, poderá determinar o aumento das concentrações plasmáticas de outros fármacos como: fenitoína, certos antagonistas de receptores β -adrenérgicos, quinidina, cafeína, alguns benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, teofilina, carbamazepina, metronidazol, bloqueadores dos canais de cálcio e sulfonilureias. A cimetidina também inibe a secreção tubular de procaïnâmica, aumentando sua concentração plasmática e do seu metabólito cardioativo, o N-acetilprocaïnâmica.

Usos terapêuticos. As indicações clínicas dos antagonistas de receptores H_2 dizem respeito aos estados hipersecretórios da mucosa gástrica. Por esta razão, são usados para os tratamentos de gastrite, úlcera gástrica e duodenal e na prevenção da úlcera de estresse.

Quadro 48-2. Principais antagonistas de receptor H_2		
Fármacos	Potência mínima	Dose oral usual para úlcera duodenal
Cimetidina	1	400 mg/2x dia ou 800 mg ao deitar
Ranitidina	4 x	150 mg/2x dia ou 300 mg ao deitar
Nizatidina	4 x	150 mg/ 2x dia ou 300 mg ao deitar
Famotidina	20 x	20 mg/ 2x dia ou 40mg ao deitar

Derivados das prostaglandinas

Esses fármacos são obtidos a partir das prostaglandinas naturais (PGE_2 e PGI_2). O produto mais estudado é o **misoprostol**, que inibe a secreção gástrica pela ligação nos receptores EP_3 das células parietais, favorecendo a cicatrização das úlceras e protegendo a mucosa gastrintestinal (efeito citoprotetor) contra o dano potencial de agentes químicos, como o álcool e a aspirina.

A administração de dose de 200 μ g/dia, num período de quatro semanas, mostrou que o misoprostol é altamente eficaz no tratamento da úlcera péptica. A incidência de efeitos adversos é mínima, sendo a diarreia o mais frequente. O misoprostol é contraindicado durante gravidez, sendo que pode causar abortos pelo aumento da contratilidade uterina.

Modificadores da secreção de muco

Carbenoxolona. É uma substância que aumenta a secreção de muco, sendo que tal efeito é acompanhado de alterações na viscosidade e na adesividade do muco gástrico. A substância prolonga a sobrevivência das células da mucosa gástrica e provoca a diminuição no processo de retrodifusão dos cátions H^+ .

Os efeitos adversos mais frequentes são hiperaldosteronismo com hipertensão, devido ao fato de que a carbenoxolona compete com a aldosterona por sítios de proteínas plasmáticas.

A indicação terapêutica é para pacientes que não podem ser hospitalizados.

Sucralfato. É um derivado complexo de sacarose sulfatada e hidróxido de alumínio, que é utilizado no tratamento da úlcera duodenal em períodos de tempo curtos. Possui ação local e forma grandes complexos com a albumina e o fibrinogênio, que dão origem a uma barreira que impede a penetração de ácido clorídrico, pepsina e ácidos biliares, permitindo a cura da úlcera. Estudos clínicos mostram que o sucralfato tem poucos efeitos adversos (p. ex. constipação) e sua eficácia é comparável à cimetidina.

Antiácidos

Os antiácidos são agentes destinados a neutralizar e remover o excesso de acidez do conteúdo gástrico. Devem ser empregados criteriosamente em casos de hipercloridria e no tratamento de úlcera péptica.

O tratamento de úlcera péptica baseia-se em sua patogenia. Sendo assim, auxiliado pela neutralização da acidez gástrica e por inativação da atividade proteolítica da pepsina. De acordo com o grau de absorção, os antiácidos podem ser sistêmicos e não sistêmicos. O efeito sistêmico, todavia, não é desejável.

Antiácidos não sistêmicos. Os antiácidos não sistêmicos são aqueles cujo componente catiônico forma compostos alcalinos, praticamente inabsorvidos no intestino. Quando ocorre, a absorção é mínima, não chegando a provocar efeitos sistêmicos.

O **carbonato de cálcio** ($CaCO_3$) é bom exemplo de antiácido não sistêmico que neutraliza o ácido clorídrico do conteúdo gástrico. No estômago ocorre a reação:



No intestino, os íons cálcio são precipitados pelo NaHCO_3 endógeno das secreções intestinais. No intestino, os íons cálcio são também precipitados pelos ácidos graxos, formando sabões de cálcio e fosfatos de cálcio insolúveis que são eliminados pelas fezes. Dessa forma, os sabões insolúveis de cálcio e os fosfatos de cálcio insolúveis contribuem para suas propriedades antiácidas.

Outros antiácidos não sistêmicos, como o hidróxido de magnésio, MgCO_3 , hidróxido de alumínio apresentam mecanismo similar.

Antiácidos sistêmicos. ❖ Os antiácidos sistêmicos são compostos capazes de alterar o pH do líquido extracelular produzindo alcalose em consequência do seu componente catiônico, pois formam compostos solúveis facilmente absorvíveis no intestino. ❖

Quando administramos um antiácido sistêmico como o **bicarbonato de sódio** (NaHCO_3) para neutralizar o ácido clorídrico do conteúdo gástrico, o ácido gástrico, ao passar para o intestino, deixa de ser neutralizado pelo equivalente de NaHCO_3 endógeno das secreções intestinais

O excesso de NaHCO_3 do sangue é eliminado pelos rins para que o equilíbrio ácido-básico dos líquidos orgânicos seja restaurado, de tal forma que ocorre uma compensação pela formação de urina alcalina.

❖ Em caso de insuficiência renal, o mecanismo de eliminação de NaHCO_3 está prejudicado, levando à retenção do mesmo e ao quadro de alcalose persistente. ❖

Outros medicamentos

Compostos do bismuto. Geralmente são apresentados na forma de sal de citrato ou subsalicilato e podem ser eficazes como cimetidina no tratamento da úlcera péptica.

Os compostos de bismuto promovem a produção de mucina e bicarbonato e têm marcante efeito antibacteriano. Eles são importantes nos esquemas de tratamento de infecções causadas por *Helicobacter pylori*. Nesses casos, utiliza-se associação de subsalicilato ou citrato de bismuto com **tetraciclina** (antibiótico) e **metronidazol** (quimioterápico). Outro tratamento da úlcera péptica associado a *H. pylori* é a terapia tríplice com **inibidor de bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina**.

Anticolinérgicos. Os anticolinérgicos compreendem os compostos de amônio terciário, que antagonizam a atividade muscarínica, e os compostos de amônio quaternário, que, além da ação antimuscarínica, têm ação bloqueadora ganglionar, como a **metantelina** e a **propanetelina**.

Usos terapêuticos. O retardo no esvaziamento gástrico é importante no tratamento da úlcera péptica duodenal e os anticolinérgicos são considerados fármacos eficazes no programa terapêutico que inclui os antiácidos em esquema regular.

FÁRMACOS QUE ATUAM NA MOTILIDADE

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as medidas conservadoras e os medicamentos mais eficazes utilizados para o tratamento da hérnia de hiato e esofagite de refluxo ?
2. Como agem os medicamentos procinéticos, betanecol, domperidona, metoclopramida, tegaserod e eritomicina? E suas indicações terapêuticas ?
3. Quais são indicações terapêuticas dos antieméticos, ondansetrona, clorpromazina, difenidramina e dronabiol? Qual é o emprego dos eméticos, ipeca e apomorfina ?
4. Como agem os catárticos, ágar, dioctilsulfossucinato de sódio e sulfato de magnésio e cáscara sagrada ? E suas indicações clínicas ?
5. Quais são os usos terapêuticos dos constipantes, loperamida, atropina, octreotida e pectina.
6. Quais são os principais medicamentos usados para o tratamento de doença intestinal inflamatória ?
7. Quais são os usos clínicos de digestórios, as enzimas proteolíticas, coléreticos e colagogos ?

Distúrbios da motilidade esofágica. A esofagite e hérnia do hiato são os principais distúrbios da atividade neuromuscular, aparentemente localizados no esôfago

Hérnia de hiato e esofagite de refluxo. ❖ O tratamento da hérnia de hiato e da esofagite de refluxo pode ser feito através de medidas conservadoras que controlam os sintomas, evitando-se a distensão por refeições exageradas, diminuindo a pressão intra-abdominal e a secreção ácida.

Os medicamentos mais eficazes são **inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H_2 , metoclopramida e bromoprida**. ❖

Os inibidores da bomba de prótons (omeprazol) e os bloqueadores H_2 (cimetidina) são úteis no controle dos sintomas, como a pirose, pela redução da secreção ácida.

Os antiácidos são apenas recomendados em pacientes com episódios não frequentes de azia.

A metoclopramida é muito utilizada para o tratamento da esofagite de refluxo porque aumenta a pressão do esfíncter inferior do esôfago e também acelera o esvaziamento gástrico.

Os anticolinérgicos são contraindicados porque retardam o esvaziamento gástrico e diminuem a pressão

do esfíncter gastroesofágico.

Motilidade gastrointestinal

Os medicamentos que interferem na motilidade gastrointestinal podem ser classificados em:

a) procinéticos; b) antiespasmódicos; c) eméticos; d) antieméticos; e) catárticos e f) constipantes.

Agentes procinéticos

Os procinéticos são diversos agentes que aumentam a coordenação da motilidade gastrointestinal e o trânsito de conteúdo no trato gastrointestinal.

Agentes colinérgicos. Os efeitos da acetilcolina sobre musculatura lisa são mediados pelos receptores M_2 e M_3 . Nesse sentido, os fármacos colinérgicos aumentam o peristaltismo e elevam o tônus do trato gastrointestinal. Ésteres da colina, como o **betanecol** e a **metacolina**, de efeitos mais prolongados e de menor ação nicotínica, são úteis em casos de atonia intestinal. Contudo, o betanecol não apresenta real eficácia procinética por seus efeitos adversos, tais como sialorreia, diarreia e bradicardia.

O trato gastrointestinal é particularmente sensível à ação dos anticolinesterásicos. Pequenas doses já produzem aumento da contratilidade rítmica e do tônus do estômago e do intestino; doses maiores promovem contrações intestinais espásticas. Tais efeitos são mais eficazmente obtidos com a **neostigmina**, que é o fármaco preferido nos casos de atonia intestinal, principalmente após intervenção cirúrgica em doses de 0,5 a 2 mg por via subcutânea.

Antagonistas do receptor dopaminérgico

A dopamina é inibidor da musculatura lisa do aparelho digestório. Esta ação parece resultar da supressão da liberação da acetilcolina de mioentéricos neurônios motores, que é mediada por subtipo de receptor dopaminérgico D_2 .

Os representantes tradicionais deste grupo são a metoclopramida e a domperidona, que apresentam uma vantagem adicional pelas suas propriedades antieméticas (ver adiante). Entretanto, os efeitos procinéticos da **metoclopramida** são devidos principalmente à ativação de receptores serotoninérgicos (ver adiante), enquanto que a **domperidona** tem modestos efeitos procinéticos.

Outro promissor antagonista de receptor dopaminérgico D_2 com propriedades procinéticas é a **levossulpirida**, isômero da sulpirida.

Moduladores de receptores serotoninérgicos

A serotonina (5-HT) é um poderoso estimulante da musculatura lisa gastrointestinal (ver Capítulo 21). Assim, 5-HT pode agir como autacoide na mucosa, dando início aos reflexos peristálticos. Os efeitos da 5-HT como neurotransmissor ocorrem no plexo mioentérico, são complexos e envolvem os subtipos de receptores 5-HT₃ (interneurônio inibitório) e 5-HT₄ (interneurônio excitatório) que se comunicam com os neurônios motores colinérgicos. Assim, os efeitos de agonistas de receptores 5-HT₄ em interneurônios excitatórios resultam em aumento de resposta dos neurônios motores colinérgicos. Os principais representantes deste grupo são o tegaserod, a cisaprida e a metoclopramida.

Tegaserod. O tegaserod é derivado indolaminoguadaína que age como agonista parcial de receptor 5-HT₄, sem afinidade em outros subtipos de receptores 5-HT. Possui múltiplos efeitos gastrointestinais como estimulação da motilidade e aceleração do trânsito no esôfago, estômago e intestino. A cefaleia e diarreia são efeitos adversos mais comuns. O tegaserod é usado no tratamento de síndrome de cólon irritável com constipação predominante, gastroparesia e constipação crônica.

Cisaprida. A cisaprida é um derivado piperidinilbenzamida que parece estimular os receptores 5-HT₄. Como agente procinético, foi utilizada em vários distúrbios, tais como a esofagite de refluxo e a gastroparesia. A cisaprida como verdadeiro agente procinético atua via aumento coordenado das contrações antroduodenais. Contudo, o esvaziamento gástrico e o alívio de sintomas são frequentemente modestos. O potencial de efeitos adversos cardíacos graves limita o uso clínico da cisaprida. Casos de arritmias cardíacas foram relatados em pacientes tomando cisaprida associada a outros fármacos que inibem o sistema citocromo P450, tais como eritromicina (antibiótico), nefazodona (antidepressivo) e fluconazol (antimicótico). A **prucaloprida** é recente fármaco aprovado para o tratamento de constipação crônica em mulheres.

Metoclopramida. A metoclopramida é uma benzamida derivada do para-amino benzoico, sendo o mais antigo agente procinético. Sua administração resulta em contração coordenada que aumenta o trânsito. O mecanismo de ação da metoclopramida é complexo. De modo geral, ela pode atuar na supressão de interneurônios inibitórios mediados pelos receptores 5-HT₃ ou na estimulação de interneurônios excitatórios via ativação de receptores 5-HT₄. Além disso, a ação antagonista em receptor dopaminérgico D_2 contribui para seu efeito procinético. Os principais efeitos adversos da metoclopramida são os efeitos extrapiramidais. A metoclopramida é usada principalmente no tratamento de esofagite de refluxo e gastroparesia. Além disso, pode ser usada como medida auxiliar em procedimentos de diagnósticos como intubação intestinal. O uso da metoclopramida como

antiemético será visto adiante.

Macrolídeos. Os antibióticos como a *eritromicina* e outros macrolídeos (*oleandomicina*, *azitromicina* e *claritromicina*) têm efeitos procinéticos similares ao *motilina*, peptídeo hormonal encontrado nas células gastrintestinais M, por isso são denominados de **motilídeos**. Um agonista de receptor da motilina, o *mitemcinal* tem mostrado resultados promissores no tratamento da gastroparesia diabética.

Outros fármacos. Para estimular a motilidade gastrintestinal, a *sinclalida*, octapeptídeo da colecistocinina (CCK) é efetiva na estimulação da vesícula biliar e do pâncreas e é utilizado em testes diagnósticos de motilidade do intestino delgado

A *dexloxiplumida* é um antagonista de receptor CCK₁ que pode promover o esvaziamento gástrico em pacientes com gastroparesia e síndrome de cólon irritável acompanhado de constipação. A *octreotida* é um análogo da somatostatina que tem mostrado grande utilidade em casos especiais de disfunções intestinais.

Para diminuir a motilidade são usados relaxantes da musculatura lisa como os **bloqueadores de canais de cálcio** e **nitratos orgânicos**, que provêm alívio sintomático transitório em casos de acalasia, onde o esfíncter esofágico inferior não relaxa, resultando em obstrução para passagem de alimentos deglutidos.

Uma abordagem recente é administração direta de **toxina botulínica** que provoca paralisia da musculatura esofágica com melhora sintomática e esvaziamento esofágico. Contudo, doses repetidas de toxina botulínica são necessárias devido à cessação de efeito paralisante e também ao risco de difusão da toxina para outros órgãos, causando efeitos tóxicos nos pacientes.

Distúrbios do tubo gastrintestinal

Antieméticos

Os antieméticos são fármacos ou recursos eficazes contra o vômito. As causas determinantes do vômito são várias: estado emotivo, nervosismo, depressão, início de gravidez, cinetose, presença de tumores encefálicos ou ainda efeito colateral de muitos medicamentos (Quadro 48-3).

A maioria dos antieméticos empregados tem como mecanismo de ação a depressão do centro do vômito.

Antagonistas de receptor 5-HT₃. O representante desta classe é a **ondansetrona**, que é usado amplamente no tratamento da êmese induzida pela quimioterapia antineoplásica.

Outros agentes dessa classe são: granisetrona, dolasetrona, palonsetrona, ramossetrona e tropisetrona (ver Capítulo 21). O provável mecanismo de ação antiemética desses fármacos é o bloqueio de receptores de 5-HT₃ localizados na zona quimiorreceptora do vômito.

O uso principal desses agentes é no tratamento da êmese provocada por quimioterápicos. Eles são eficazes contra êmese da gravidez e no alívio da náusea dos pós-operatórios.

<i>Quadro 48-3. Principais fármacos antieméticos e doses médias</i>		
<i>Grupo</i>	<i>Nome</i>	<i>Dose usual</i>
Antagonistas dopaminérgicos	Clorpromazina	100 mg/dia, VO; 50 mg/dia, VI
	Flufenazina	5-10 mg/dia VO
	Metoclopramida	5-10 mg/dia, VO
	Bromoprida	20 mg/dia, VO; 10 mg/dia VI
	Domperidona	30 mg/dia; 10 mg/dia, VI
Antagonistas de receptores serotoninérgicos	Ondansetron	0,15 mg/kg IV
	Granisetron	0,01 mg/kg IV
	Dolasetron	0,6 mg/kg IV
Anti-histamínicos	Prometazina	50 mg/dia, VO; 25 mg/dia VI
	Meclosina	25-50 mg/dia, VO
Outros	Dronabiol	10 mg VO

Antagonistas de receptor dopaminérgico. O principal representante dos fenotiazínicos é a **clorpromazina**. Atua na zona quimiorreceptora do vômito impedindo que agentes químicos determinantes dos estados nauseantes exerçam sua ação (ver Capítulo 26). Outros representantes do grupo são: **metoclopramida**,

flufenazina e bromoprida.

Metoclopramida, antagonista de receptor D_2 que, além de deprimir o centro do vômito, acelera o esvaziamento gastroduodenal, o que se constitui em vantagem para a ação emética.

Bromoprida é um fármaco introduzido recentemente, com ações antieméticas e normalizadoras das discinesias gástricas. É empregada no tratamento dos diferentes tipos de vômitos e na esofágite de refluxo.

Domperidona é outro antagonista D_2 que apresenta efeitos semelhantes aos da metoclopramida e tem a vantagem de provavelmente não atravessar a barreira hematoencefálica e com isso evitar o aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis, como os sintomas extrapiramidais.

Anti-histamínicos. Os anti-histamínicos são fármacos eficazes contra alguns tipos de vômito, devendo ser administrados cerca de 30 minutos antes da condição determinante do vômito, como cinetoses. São exemplos: **prometazina, meclizina, dimenidrinato, difenidramina e clorfeniramina** (ver Capítulo 35).

Dronabinol. É um canabinoide (delta 9-tetraidrocanabinol) encontrado na planta *Cannabis sativa* (maconha) (ver Capítulo 31). O mecanismo de ação antiemético é desconhecido, provavelmente atua em subtipos de receptores canabinoides próximos ao centro do vômito. É administrada por via oral cerca de 1 a 3 horas antes da quimioterapia. Além desse uso profilático, ela pode estimular o apetite de pacientes que adquiram a síndrome da imunodeficiência (AIDS). Os efeitos adversos centrais e autonômicos como taquicardia, palpitações, vasodilatação e hipotensão exigem supervisão médica do paciente. A **nabilona** é um canabinoide sintético semelhante ao dronabinol.

Outros antieméticos. Os antagonistas do receptor NK_1 da substância P como o **aprepitant** apresenta efeito antiemético na fase tardia de pacientes submetidos a quimioterapia.

Os corticoides (**dexametasona e betametasona**) são usados em associação com outros antieméticos no tratamento da emese causada por quimioterápicos.

Alguns antieméticos agem diminuindo ou mesmo evitando o estímulo visceral, que pode por vias nervosas aferentes, determinar o reflexo do vômito. Atuam assim gelo picado, alimentação fria, soluções ou xaropes de anestésicos locais (**xilocaína**), anticolinérgicos (**escopolamina**) e **citrato de sódio** a 5%. Têm como finalidade única diminuir a sensibilidade das mucosas ou diminuir o peristaltismo. A **piridoxina** (vit. B_6) tem indicação em casos de vômitos de gravidez e crises labirínticas. Seu mecanismo de ação não está esclarecido.

Eméticos

Os eméticos são fármacos ou recursos que iniciam o reflexo do vômito.

O emprego clínico dos fármacos eméticos se torna necessário em casos de envenenamento agudo ou outras circunstâncias especiais, onde o esvaziamento gástrico deve preceder qualquer outra iniciativa.

Entre os recursos mais seguros, encontra-se o estímulo digital na base da língua, faringe ou úvula e a ingestão de água morna, que tem a vantagem de promover uma parcial lavagem gástrica. Dentre os fármacos utilizam-se a **ipeca** e a **apomorfina**.

Ipeca. É obtida da raiz ou rizoma seco da planta *Cephaelis ipecacuanha* ou *C. acuminata* (plantas naturais do Brasil e América Central). Os princípios ativos principais são a **emetina** e a **cefalina**.

A **ipeca** promove vômitos por ação central e periférica (ação irritante). O efeito emético da **ipeca** é muito lento, exigindo-se uma espera de 15 a 30 minutos ou mais para se tornar evidente.

Apomorfina. A ação emética é devida a estimulação da zona quimiorreceptora, provocando depressão do centro do vômito. A dose emética usual é de 0,1 mg/kg.

Distúrbios do intestino grosso. Catárticos

Os catárticos são fármacos que auxiliam o trânsito do conteúdo intestinal, facilitando, dessa forma, a evacuação. Conforme provoquem eliminação de fezes normais ou diarreicas, são classificados como laxativos ou purgantes.

Segundo o seu mecanismo de ação, os catárticos podem ser classificados em: formadores de massa, emolientes, osmóticos e estimulantes (Quadro 48-4). Admite-se a possibilidade de superposição de mecanismos de ação para alguns tipos de catárticos. Além disso, os fatores biológicos tais como, óxido nítrico (NO) e o fator ativador de plaquetas (PAF), podem estar envolvidos na ação laxativa de catárticos osmóticos e estimulantes.

Catárticos formadores de massa. Estimulam a motilidade intestinal pelo aumento do bolo fecal. São representadas pelas fibras das dietas encontradas em cereais como **farelo** e a **casca de psílio** originada da semente de erva *plantago* (*Plantago ovata*) ou gomas naturais indigeríveis e com propriedades hidrófilas. Exercem efeito laxativo e são os catárticos de maior indicação por agirem de modo semelhante ao fisiológico, sem efeitos colaterais sistêmicos e sem dano à mucosa intestinal.

As gomas naturais, como a **goma de caraia** e o **ágar**, vêm sendo substituídas pelos coloides hidrófilos semissintéticos, como a **metilcelulose** e a **carboximetilcelulose sódica** e **poliacarbofila cálcica**.

Os catárticos têm efeito "anorexígeno", pela repleção gástrica, podendo ser utilizados no tratamento da obesidade. Recomenda-se ingestão com líquidos, pois, embora apenas excepcionalmente, podem ocorrer casos de obstrução intestinal ou esofágica, quando são deglutidos a seco.

Catárticos emolientes. Lubrificam e amolecem as fezes, impedindo a sua dessecação e diminuindo a tensão superficial das mesmas. Portanto os catárticos emolientes facilitam a defecação simplesmente porque amolecem as fezes, sem estimular o peristaltismo direta ou reflexamente. Não são considerados verdadeiros catárticos, uma vez que não excitam a peristalse intestinal. Facilitam a emulsão de água e gordura com o material fecal endurecido.

O **diocilsulfossuccinato sódico** é um detergente aniônico que promove amolecimento das fezes dentro de 12 a 48 horas, reduzindo a tensão superficial e permitindo a penetração mais fácil de água e de gorduras no bolo fecal.

A **vaselina líquida** de uso generalizado pode interferir com a absorção de vitaminas lipossolúveis, cálcio e fosfatos.

Os **óleos vegetais**, tais como de oliva, de semente de algodão e de milho podem ser usados como catárticos lubrificantes.

Catárticos osmóticos. São aqueles que retêm água na luz intestinal, aumentando o volume do bolo fecal que, por sua vez, estimula o peristaltismo. Encontramos neste grupo os sais de magnésio, vários fosfatos, sulfatos e tartaratos.

Entre os sais de magnésio, devemos citar: o $MgSO_4$, $Mg(OH)_2$ (leite de magnésia); MgO e o $MgCO_3$. O **sulfato de magnésio** é um dos catárticos osmóticos mais usados, enquanto os outros três são mais usados como antiácidos do que propriamente como catárticos. O **sulfato de sódio** ($NaSO_4$ ou sal de Glauber), o sulfato de magnésio ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ou sal de Epson) e o citrato de magnésio ($Mg(C_6H_5O_7)_2 \cdot 14H_2O$), que serve de base para a limonada purgativa, exercem ação rápida.

Neste grupo de catárticos podem ser também incluídos os açúcares não absorvíveis (**manitol** e **sorbitol**) e alcoóis (**glicerina**) e o **polietilenoglicol**. A glicerina é administrada tanto por via oral como na forma de supositórios ou enema, enquanto os demais são administrados na forma de soluções orais.

Catárticos estimulantes. São aqueles que estimulam diretamente a motilidade do intestino. Entre eles devemos citar os derivados antraquinônicos, glicosídeos extraídos de diversas espécies de plantas, tais como **sene** (*Cassia acutifolia*), **aloé** (*Aloe ferox*, *Aloe barbadenses*) e **cáscara sagrada** (*Rhamnus purshiana*, *Rhamnus fragula*). O efeito laxante depende da liberação dos compostos antraquinônicos ativos, a partir de glicosídeos precursores inativos, através de hidrólise, na luz intestinal sob a ação de enzimas bacterianas.

Dentre os derivados do difenilmetano, existem, o **picosulfol** e o **bisacodil**. O bisacodil é ativo por via oral e por via retal. Até 5% de uma dose oral de bisacodil pode ser absorvido no homem. O picosulfol, embora atue com a mesma dose, difere do bisacodil por conter, em lugar das acetilas, dois radicais $-SO_3Na$. A presença desses radicais torna o produto hidrossolúvel e administrável em solução.

Outros agentes. Como já visto anteriormente, vários agentes estimulam a motilidade inespecificamente ou por via indireta. Em contraste, os procinéticos aumentam o trânsito gastrointestinal e regulam a motilidade, podendo ser úteis no tratamento da constipação crônica, tal como **tagaserod** e **aprucaloprida**. Outro agente potencial é o derivado de prostaglandina, o **misoprostol** pelo seu efeito citoprotetor. Recentemente, a **neurotrofina-3** mostrou ser eficaz no amolecimento das fezes através de mecanismo de ação desconhecido.

Quadro 48-4. Principais catárticos, doses usuais e tempo de ação			
Grupo	Nome	Dose usual	Tempo de ação (horas)
Formadores de massa	Ágar-ágar	4-16 g	24
	Metilcelulose	4 g	20
	Semente de <i>psilio</i>	430 g	24
Emolientes	Diocilsulfossuccinato de sódio	50-200 mg	18
	Vaselina líquida	15-45 mL	12
	Osmóticos	Citrato de magnésio	200 mL
Sulfato de magnésio		15 g	4
Sulfato de sódio		15 g	4
Estimulantes	Cáscara sagrada	5 mL	8
	Sene	2 g	6
	Bisacodil	10-15 mg	6
	Fenoltaleína	100 mg	4

Novos agentes. Entre novos agentes destacam-se a **lubiproston**, um prostanóide utilizado para o tratamento de constipação crônica e síndrome de cólon irritável em mulher adulta. A **linaclotida**, peptídeo que estimula secreção e motilidade por ação agonista na guanilciclase C. O fármaco se mostrou promissor no tratamento constipação crônica.

Constipantes

Também denominados antidiarreicos ou antiperistálticos, são fármacos capazes de reter a diarreia. Retardam o trânsito intestinal, diminuindo o conteúdo hídrico do intestino e protegendo, ao mesmo tempo, a mucosa intestinal.

O objetivo terapêutico é corrigir as várias causas da diarreia, o que pode ser alcançado de diversas maneiras, incluindo regimes alimentares e tratamento com fármacos. Os fármacos constipantes compreendem os depressores da motilidade e secreção, os protetores e os absorventes.

Vale destacar que o uso de antidiarreicos é frequentemente contraindicado, em especial nas fases iniciais da afecção, pois a diarreia pode ser encarada como uma defesa do organismo para a eliminação de toxinas.

Depressores da motilidade e secreção intestinal. A motilidade intestinal pode ser deprimida por fármacos de ação antiespasmódica ou espasmolítica, como os **anticolinérgicos** e os depressores da musculatura lisa, ou por fármacos que provoquem a contração espasmódica da musculatura, impedindo o peristaltismo, como o **difenoxilato**.

Opioides. O **difenoxilato** é uma amina terciária análoga à meperidina com propriedades farmacológicas gerais semelhantes. O difenoxilato e o seu metabólito ativo, a **difenoxina** são μ -agonistas, frequentemente associado à atropina, esta última com a finalidade principal de impedir, pelos efeitos desagradáveis, a ingestão de altas doses de difenoxilato por dependentes em potencial. Tal prática, muito difundida, talvez seja exagerada no que diz respeito à probabilidade de farmacodependência pelo difenoxilato.

A **loperamida** é outra amina terciária de ação antidiarreica potente e prolongada, utilizada no controle de diarreias agudas e crônicas. Age diretamente na parede gastrintestinal e pode interagir com os mecanismos colinérgicos locais envolvidos no reflexo peristáltico.

O **acetorfan** (**racecadotril**) é um novo agente antidiarreico que inibe as encefalinases. Seu efeito constipante é decorrente do aumento das encefalinas locais que estimulam receptores opioides δ .

Os alcaloides do ópio, como a **papaverina**, eram frequentemente utilizados, em geral associados aos anticolinérgicos. É clássica, porém em desuso, a utilização dos alcaloides do ópio sob a forma de **tintura de ópio** (elixir paregórico) ou **fosfato de codeína** no tratamento de diarreias.

Anticolinérgicos (antiespasmódicos). São muito utilizados, principalmente em crianças, os agentes anticolinérgicos como a **atropina (hiasciamina)** e **diclomina**, que são compostos com amônio terciário.

Na clínica, todavia, tem-se a impressão que os compostos de amônio quaternário, tanto os derivados dos alcaloides da beladona, **metilbrometo de homatropina** como os compostos de amônio quaternário sintéticos e semissintéticos – **glicopirrolato**, **propantelina**, **metescopolamina** – são mais ativos. Tal ação se deveria à ação bloqueadora ganglionar que se soma à ação anticolinérgica.

Outros fármacos com efeitos anticolinérgicos como o **cimetrópio** e o **brometo de otilônio** são utilizados em pacientes com síndrome de cólon irritável.

Outros agentes. Os agonistas α -adrenérgicos inibem a secreção de líquidos e eletrólitos como também aumenta o tempo do trânsito intestinal. A **clonidina**, agonista α -adrenérgico, tem papel especial em diabéticos com diarreia crônica, como também em pacientes com diarreia causada pela abstinência de opioides.

A **octreotida** é um análogo da **somatostatina** que é eficaz em diarreias secretórias causadas pela secreção de hormônios resultantes de tumores pancreáticos e do trato gastrintestinal. É usada também em diversas formas de diarreia secretória, tais como diarreia induzida pela quimioterapia, diarreia diabética e diarreia associada à síndrome da imunodeficiência (AIDS). Outros usos terapêuticos são o controle no sangramento varicoso e no tratamento da pancreatite aguda.

Os **inibidores da calmodulina** como **clorpromazina** têm ação antissecretória. O **maleato de zalparida**, novo agente da classe, pode ser eficaz no tratamento da diarreia dos viajantes.

O **alossetrona** é um antagonista 5-HT₃ usado no tratamento de mulheres com síndrome do cólon irritável grave que apresenta diarreia predominante.

Após o lançamento, o alossetrona foi retirado do mercado nos EUA, devido a elevada incidência de colite isquêmica. O FDA voltou a liberar o fármaco com distribuição restrita.

Protetores e absorventes. São fármacos que, por absorção, impedem a ação nociva de substâncias irritantes e das bactérias causadoras da moléstia.

Entre os muitos exemplos conhecidos citam-se o **subsalicilato de bismuto**, o **subcarbonato de bismuto**, o **silicato de alumínio hidratado** (caulim), o **dissilicato de magnésio e alumínio** (atalpugita) e a **pectina**. Muitas preparações de venda livre são misturas dessas substâncias como a de caulim e pectina.

Os **probióticos** são preparações seguras de cepas de bactérias não patogênicas que mostram ser benéficas em diarreias agudas em alguns estudos clínicos realizados.

FÁRMACOS USADOS NA DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

A doença inflamatória intestinal (DII) refere-se a um grupo de doenças que afetam os intestinos delgado e grosso e que são caracterizadas por inflamação crônica e etiologia desconhecida. As doenças principais são a colite ulcerativa e a síndrome de Crohn. A colite ulcerativa é confinada ao cólon, enquanto que a síndrome de Crohn pode afetar intestino delgado e grosso e outros segmentos do trato gastrintestinal. Para o tratamento são usados os seguintes agentes:

5-aminossalilatos. A **sulfassalazina** é um composto conjugado da **mesalazina** (ácido 5-aminossalicílico, 5-ASA) com sulfapiridina, sendo que esta última é liberada pela ação de bactérias no cólon. O ácido 5-aminossalicílico é responsável pela maior parte dos efeitos terapêuticos, enquanto que a menor contribuição é devida à sulfapiridina. Contudo, sulfapiridina é responsável pelos efeitos adversos dessa preparação

O ácido 5-aminossalicílico possui várias ações *in vitro*, sendo que a inibição das cicloxigenases e 5-lipo-oxigenase, enzimas do metabolismo do ácido araquidônico, parece ser a mais importante na DII. Outras ações potenciais *in vitro* do 5-ASA foram demonstrados como a inibição do NF- κ B, eliminação de radicais livres e inibição da produção da citocina IL-1.

A sulfassalazina administrada por via oral é absorvida em parte no intestino delgado. É metabolizada no fígado, sendo os metabólitos eliminados na bile e uma parte inalterada na urina.

Entre os efeitos adversos mais comuns se incluem febre, náusea, vômito, cefaleia, desconforto epigástrico e diarreia.

Os pacientes com colite ulcerativa leve a moderada respondem bem à sulfassalazina em 49 a 80% dos casos, enquanto que na doença de Crohn ocorre menor resposta ao fármaco.

Formulações. Mais recentemente foram introduzidas novas formulações contendo mesalamina, mais bem toleradas, tais como a **olsalazina** (duas moléculas de mesalamina unidas por azo ligação) e a **balsalazida** (ligada a um carregador inerte).

Corticoides. Os glicocorticoides (**prednisona**, **budesonida**) são utilizados em exacerbações agudas de algumas de DII. Esses agentes serão comentados no Capítulo 62.

Agentes imunossupressores. Os agentes imunossupressivos, tais como **6-mercaptopurina**, **azatioprina**, **metotrexato** e **ciclosporina**, usados em casos graves de DII.

Como também, os reagentes anti-TNF- α (**infliximabe**, **adalimumabe**) serão comentados no Capítulo 54.

DIGESTÓRIOS

As substâncias que favorecem o processo de digestão no trato gastrointestinal, substituindo ou complementando as secreções, são denominados digestórios, as enzimas proteolíticas, os coleréticos e colagogos.

Enzimas proteolíticas. Atuam sobre as proteínas naturais, as quais são degradadas em peptídeos e aminoácidos.

A **pepsina**, que desempenha importante papel na digestão de proteínas alimentares. Não é indispensável, podendo ser substituída por outras enzimas de ação semelhante.

Na aquilia gástrica o estômago deixa de secretar ácido (HCl) e pepsina; todavia, na maioria dos casos, é suficiente a administração cuidadosa de solução aquosa diluída de ácido clorídrico, que vai ativar a transformação do pepsinógeno em pepsina.

A **papaína** é uma enzima proteolítica obtida do mamão (*Carica papaya*), administrada habitualmente por via oral em substituição às enzimas naturais. Ação semelhante pode ser obtida com a bromelina, extraída do abacaxi (*Bromelia pinguin*, *Ananas sativus*).

Enzimas pancreáticas. A falta de secreção pancreática ocorre com frequência na pancreatite, após remoção da cabeça do pâncreas, em virtude de uma neoplasia ou quando o ducto pancreático é bloqueado por um cálculo biliar na papila de Vater. A insuficiência de secreção de suco pancreático resulta na perda de várias enzimas digestórias, sem as quais metade das gorduras e um terço das proteínas e amiláceos que entram no intestino delgado não podem ser absorvidos. Em consequência ocorre aumento significativo do conteúdo de nitrogênio e gordura fecal.

As formulações de enzimas pancreáticas contêm principalmente lipase e protease, que não curam a pancreatite, porém são úteis na prevenção da má absorção e no alívio da dor. As enzimas pancreáticas podem ser inativadas pela atividade ácida e péptica do suco gástrico. Contudo, comprimidos de revestimento entérico e administração de bloqueadores H₂ podem impedir a inativação gástrica. Os efeitos adversos das enzimas pancreáticas, tais como náuseas, diarreia, hiperuricemia e colonopatia fibrosante, ocorrem apenas em doses elevadas.

B-glicosidases. A intolerância a lactose é a mais comum das deficiências enzimáticas digestórias. É tratada pela redução da ingestão de lactose derivada de produtos lácteos e pela reposição de enzimas como as β -glicosidases que apresenta eficácia variável nos pacientes.

Coleréticos. São substâncias que estimulam a secreção da bile, aumentando a secreção dos seus constituintes. Os hidrocoleréticos seriam responsáveis por uma bile mais fluida, secretada em maior volume.

Os **ácidos biliares** são derivados do ácido colânico, cujo núcleo fundamental é o ciclopentanoperidrofenantreno e são constituídos principalmente pelos ácidos cólico, quenodesoxicólico e desoxicólico. Em menor proporção pelo os ácidos litocólico e ursodesoxicólico.

As preparações empregadas na terapêutica contêm muitas vezes derivados sintéticos dos ácidos biliares, sendo que o mais importante é o **ácido deidrocolico**, sendo considerado como coleréticos verdadeiros. Os coleréticos de origem vegetal são representados pelo **boldo** e a **alcachofra**, cujos princípios ativos são, respectivamente, a **boldina** e a **cinarina**.

Colagogos. Também denominados colecistomiméticos, são substâncias que atuam no esvaziamento da vesícula biliar.

Entre fármacos colagogos, citam-se **sulfato de magnésio** (sal amargo, sal de Epson, sal inglês), sendo a dose colagoga 10 g; o **sorbitol** (HOCH₂)₄-(CHOH)₄-(CH₂OH) contrai a vesícula biliar e dilata o esfíncter de Oddi. Existem dezenas de preparações de venda livre constituídas de substâncias coleréticas e colagogas misturadas de eficácia duvidosa.

Usos terapêuticos. Os ácidos biliares usados com finalidade terapêutica de dissolver os cálculos biliares apresentam resultados pouco aminoradores.

Em geral, os ácidos biliares litolíticos obtêm dissolução completa em apenas 40 % dos pacientes, sendo o mais eficaz o ácido ursodesoxicólico que pode ser usado preferencialmente isolado ou combinação de ácido quenodesoxicólico.

Os ácidos biliares e as substâncias correlatas são empregados no tratamento de reposição de estados patológicos que se caracterizam pela redução da concentração de ácidos biliares na parte alta do intestino, como ocorrem nas colestases hepáticas como fibrose cística e colangite esclerosante. Para o tratamento dessas doenças hepáticas o ácido ursodesoxicólico tem sido usado, embora seja mais eficaz em casos de cirrose biliar primária.

RESUMO

■ A harmonia das funções digestórias está sob controle de mecanismos do sistema nervoso autônomo e da ação de hormônios liberados ao longo do tubo digestório. Esse conhecimento é fundamental para compreensão da ação de fármacos que atuam nas secreções, motilidade e digestão de alimentos.

■ Para o tratamento da úlcera péptica são comentados a farmacologia e as indicações de terapêuticas de fármacos inibidores da bomba de prótons, antagonistas de receptores H₂, derivados da prostaglandinas, modificadores da secreção de muco, antiácidos e outros medicamentos.

■ Os fármacos que atuam na motilidade esofágica são indicados para o tratamento da hérnia de hiato e esofagite de refluxo

■ Os medicamentos usados para o tratamento de distúrbios do tubo gastrointestinal têm suas características farmacológicas de procinéticos, antiespasmódicos, eméticos, antieméticos, catárticos e constipantes.

■ A doença intestinal inflamatória é tratada pelos 5-aminossalicilatos, corticoides e agentes imunossupressores.

■ Dentre os digestórios destacam-se as enzimas proteolíticas, coleréticos e colagogos que favorecem o processo de digestão no trato gastrointestinal.

BIBLIOGRAFIA

ALI, T.; ROBERTS, D.N.; TIERNEY, W.M. Long term safety concerns with proton pump inhibitors. **Am. J. Med.**, v.122, p.896-903, 2009.

BLACK, J. Reflections on the analytical pharmacology of histamine-H₂ receptor antagonist. **Gastroenterology**, v.105, p.963-969, 1993.

DEVAULT, K.R. Overview of medical therapy for gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v.28, p.831-845, 1999.

HESKETH, P.J. 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. **Cancer Invest.**, v.18, p.163-173, 2000.

REYNOLDS, J.C.; PUTNAM, P.E. Prokinetic agents. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v.21, p.567-596, 1992.

SACHS, G. Proton inhibitors and acid-related diseases. **Pharmacotherapy**, v.17, p.22-37, 1997.

SONU, I.; LIN, M.V.; BLONSKI, W.; LICHTENSTEIN, G.R. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v.39, p.559-599, 2010.

SEÇÃO 8

**QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA, ANTIPARASITÁRIA E
ANTINEOPLÁSICA**

IMUNOMODULAÇÃO

Capítulo 49

Princípios de Quimioterapia Antimicrobiana

Antibióticos

Gustavo H. G. Trossini

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da USP

Juliana da F. R. e Mello

Doutoranda em Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da USP

INTRODUÇÃO

A descoberta da penicilina por Fleming, em 1929, representou o marco de uma nova era terapêutica. Apesar de, nos primórdios de seu emprego, terem merecido diferentes definições, – os antibióticos são, atualmente, considerados substâncias químicas originadas de organismos vivos ou análogos sintéticos destas substâncias, capazes de inibir, geralmente em concentrações diminutas, processos vitais de outros organismos. Alguns autores consideram antibiótico na acepção da palavra, ou seja, *contrário à vida*, e englobam todo agente antimicrobiano, sem levar em conta a origem.

Histórico. *O fenômeno da antibiose reporta-se ao século passado, tendo em Pasteur um dos seus grandes precursores. Esse eminente pesquisador, juntamente com Joubert, observou, em 1877, a inibição do crescimento de cepas de B. anthracis por cultura líquida de bactérias aeróbicas. Mais tarde por meio da observação casual de Fleming que, em 1929, o mundo viu nascer nova era no tratamento de infecções antes fatais. Cabe assinalar a descoberta da ação de quimioterápicos sulfamídicos “as sulfas” por Dogmak em 1935.*

Florey e Chain, dez anos mais tarde, reavivaram a importante contribuição de Fleming, extraindo a penicilina e determinando sua atividade em camundongos e humanos.

A descoberta da penicilina estimulou a triagem racionalmente dirigida de novos antibióticos de origem microbiana e de plantas superiores. A época de 1939 a 1959 assistiu ao surgimento de muitos dos antibióticos hoje empregados na terapêutica antimicrobiana, tanto que recebeu a denominação de “Era de ouro” da descoberta de antibióticos. Outras descobertas importantes serão comentadas adiante (ver, Capítulo 60).

Na primeira parte do capítulo são comentados os princípios básicos da quimioterapia antimicrobiana relacionados ao emprego de agentes antimicrobianos, em especial os fatores ligados ao invasor, hospedeiro e fármaco. É dado destaque os mecanismos de ação antimicrobiana e a resistência aos antibióticos. Ademais, são apresentados os critérios de classificação segundo ação bacteriostática e bactericida e de agentes antimicrobianos de escolha usados no tratamento das infecções.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Um paciente deu entrada no hospital com febre, náuseas, dor na parte inferior das costas. Após exames laboratoriais, o paciente é diagnosticado com pielonefrite, causada pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. Sendo a pielonefrite uma infecção bacteriana dos rins, quais seriam os antibióticos de primeira escolha possíveis para tratar essa doença? (consultar, Quadro 59-3)
2. As tetraciclina possuem diversas propriedades favoráveis, tais como amplo espectro de ação, baixa toxicidade, baixo custo, entre outros. Devido a essas propriedades, o uso indiscriminado das tetraciclina vem levando ao aparecimento de resistência a esse antibiótico. Descreva o principal mecanismo responsável pela resistência de algumas bactérias às tetraciclina e como é possível contornar esse problema.

PRINCÍPIOS DO EMPREGO DE ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos podem ser empregados para fins profiláticos ou terapêuticos. Em ambas as práticas, há que se considerar que o hospedeiro, o agente invasor (micro-organismo) e o antibiótico encontram-se relacionados diretamente, como os vértices de um triângulo equilátero e de forma bidirecional. Diversos fatores devem ser considerados no emprego racional de um antibiótico.

Fatores ligados ao agente invasor. A identificação bacteriológica ou, no mínimo, clínica é requisito primordial para a aplicação judiciosa da classe de fármacos em questão.

Com tal medida evita-se, p. ex., o emprego aleatório de antibióticos em presença de febre, não raro como forma de teste terapêutico, e em viroses, que, sabidamente, são refratárias ao uso de tais fármacos. A sensibilidade do agente etiológico aos antibióticos é outro fator de grande importância na escolha adequada; no entanto, nem sempre isso é possível. Frente a casos graves, há necessidade de se iniciar o tratamento antes de se conhecer o resultado do exame bacteriológico e do antibiograma. Para se ter conhecimento acerca dos micro-organismos presentes é importante identificar o local da infecção, de que forma esta foi adquirida – ambiente nosocomial (hospitalar) ou não – informações sobre o paciente, como idade, doenças anteriores e outros fatores que podem predispor à infecção e a sensibilidade usual do agente naquela determinada comunidade. Nos casos em que não é possível prever o micro-organismo invasor, ou em casos graves, deve-se identificá-lo previamente à instalação da antibioticoterapia.

Fatores ligados ao hospedeiro. Do conhecimento adequado do paciente depende a seleção do antibiótico mais adequado. Entre os fatores relevantes encontram-se os que seguem.

Idade do paciente. É um dos fatores de maior importância concernentes ao hospedeiro, sobretudo porque certas condições – acidez gástrica, funções renal e hepática – variam significativamente em função desse parâmetro (ver Capítulo 11). Vale acrescentar que os fenômenos alérgicos, bem como as reações adversas, são mais acentuados nos pacientes idosos; os primeiros, em razão da probabilidade maior de esses indivíduos de haver contato anterior e se sensibilizarem com os antibióticos. Os outros não só pela doença específica, como também pela alteração dos processos fisiológicos próprios do avanço da idade.

Anormalidades genéticas e distúrbios metabólicos. Esses fatores também devem ser levados em conta na escolha do antibiótico adequado. Indivíduos com deficiência congênita em certas enzimas ou receptores (ver Capítulo 12), e aqueles que apresentam diabetes melito necessitam de cuidados especiais.

Gravidez. O emprego de antibióticos na gravidez deve ser cuidadoso. Na presença de moléstias infecciosas, contudo, há que se levar em conta a relação risco/benefício. A administração é crítica, especialmente no primeiro trimestre de gestação (ver Capítulo 11). Antibióticos como tetraciclina, estreptomicina, canamicina e gentamicina são, entre outros, os que não devem ser utilizados em período algum da gravidez.

Local da infecção. O conhecimento do local de infecção é essencial para que se escolham antibióticos mais adequados. Deste depende não só a escolha racional do antibiótico, como também a dose a ser empregada e a via de administração adequada. Pode-se prever que a extensão da infecção representa problema grave, uma vez que a concentração exigida do fármaco aumenta acentuadamente. Para que o antibiótico seja efetivo, é necessário atingir pelo menos a concentração mínima eficaz no local afetado, vencendo as barreiras complexas que podem inativá-lo, ligar-se a ele ou aumentar sua atividade.

Fatores ligados ao antibiótico. Diversos e importantes fatores concernentes ao fármaco e sua relação com o agente invasor e o hospedeiro devem ser levados em conta antes de selecionar o antibiótico mais adequado.

Atividade do antibiótico. É necessário conhecer a atividade contra o micro-organismo em questão, embora nem sempre se tenha conhecimento do agente que provocou a infecção, quando o tratamento é iniciado, como mencionado anteriormente.

Farmacocinética. Esta fase de ação de fármacos desempenha papel de alta relevância e, por isso mesmo, deve ser levada em conta, quando se procura pelo melhor planejamento terapêutico. A absorção e os níveis sanguíneos variam de agente para agente, e até com o mesmo fármaco surgem diferenças farmacocinéticas importantes em função da doença. A penicilina, por exemplo, se difunde melhor no líquido de pacientes afetados com meningite do que em pessoas saudáveis. No entanto, sua concentração biliar pode ser diminuída em casos de icterícia obstrutiva, dependendo do estado funcional dos órgãos, da idade do paciente e da forma farmacêutica. Portanto, o adequado conhecimento da farmacocinética permite, entre outros fatores, o estabelecimento da via de administração mais apropriada.

Duração do tratamento. Uma vez escolhido o antibiótico adequado, mediante análise criteriosa de todos os parâmetros anteriormente apontados, é imprescindível considerar a duração do tratamento. A administração de qualquer desses agentes deve perdurar, especialmente nas infecções graves, mesmo após o desaparecimento dos sintomas, pois a interrupção inadequada do tratamento pode agravar o quadro infeccioso, mormente quando se trata de infecções estafilocócicas e por bactérias gram-negativas, além de propiciar o aparecimento de cepas de micro-organismos resistentes. Em alguns tipos de infecções há esquemas terapêuticos estabelecidos. Em se tratando de infecções por estreptococos, recomenda-se a administração de penicilina por, no mínimo, dez dias; em casos de febre tifoide.

Associação de antibióticos. Em geral, e sempre que possível, recomenda-se o emprego de um

único antibiótico. No entanto, há casos em que se indica a administração de associações desses agentes. Basicamente, pode-se recorrer a essa prática nas seguintes condições:

A) prevenção de emergência de micro-organismos resistentes – poucos são os dados disponíveis nesse contexto;

B) Infecções mistas p. ex., em infecções intraperitoneais ou pélvicas em razão de flora mista e abscessos cerebrais;

C) Terapia inicial quando não se tem certeza acerca da natureza da infecção, pode-se recorrer racionalmente à associação de amplo espectro, como nafcilina ou carbenicilina junto a gentamicina ou tobramicina, até que não se estabeleça inequivocamente o agente etiológico e

D) Diminuição da toxicidade através do ajuste das doses dos vários componentes da associação pode-se reduzir a toxicidade; no entanto, não se encontram dados acurados acerca da eficácia desse procedimento com antibióticos; e) sinergismo – tem importância no tratamento de infecções resistentes e no tratamento de indivíduos acometidos com infecções sensíveis, mas que têm suas defesas diminuídas; a atividade da combinação deve ser significativamente maior do que a soma das atividades dos integrantes da associação.

Quadro 49-1. Antibióticos segundo a atividade bactericida e bacteriostática. Efeitos alcançados com a associação

Grupo 1: Bactericida¹	Grupo 2: Bactericida²	Grupo 3: Bacteriostático³	Grupo 4: Bacteriostático⁴
Tirocidinas	Penicilinas	Cloranfenicol	Ciclosserina
Gramicidinas	Cefalosporinas	Tianfenicol	Capreomicina
Polimixinas	Tienamicina	Azidanfenicol	Viomicina
Estreptomicina	Bacitracina	Tetraciclina	
Neomicinas	Vancomicina	Ácido fusídico	
Paromomicinas	Ristocetinas	Eritromicina	
Canamicinas	Fosfomicina	Oleandomicina	
Gentamicinas	Rifamicinas	Carbomicina	
Sisomicina		Espiramicinas	
Netilmicina		Leucomicinas	
Tobramicina		Rosaramicina	
Dibecacina		Lincomicina	
Amicacina		Clindamicina	
Pentisomicina		Novobiocina	
1. Parcialmente, também, em micro-organismos em repouso			
2. Somente em micro-organismos em crescimento			
3. Em altas concentrações também bactericida			
4. Exclusivamente			
	Associação dentro dos grupos 1, 2 e 4 - não há antagonismo		
	Associação do grupo 1 com os grupos 2, 3 ou 4 – raramente antagônica. Em geral, há predominância do agente bactericida		
	Associação do grupo 2 com o grupo 3 – a atividade corresponde àquela do grupo 3		
	Associação do grupo 2 com o grupo 4 – domina a ação bactericida		
	Associação do grupo 3 com o grupo 4 – raramente antagônica		

Um dos exemplos da primeira indicação é a associação de β -lactâmicos e aminoglicosídeos aminociclitois, em casos de endocardite enterocócica. Para a segunda indicação, empregam-se também associações de β -lactâmicos com aminociclitois, sobretudo em presença de infecções provocadas por gram-negativos. A par dos efeitos sinérgicos provocados por determinadas associações, a combinação de antibióticos pode produzir adição de efeitos, quando a atividade for igual à soma das atividades dos componentes individuais, e ser indiferente, ou seja, a atividade do conjunto é igual àquela do componente mais ativo.

Afora os efeitos benéficos indicados, que podem recomendar o emprego de associações, há aqueles que desabonam sua utilização. O antagonismo farmacológico, embora poucos sejam os dados disponíveis, parece estar mais relacionado a pacientes que apresentam deficiências dos mecanismos de defesa ou a infecções como meningite ou endocardite, nas quais as defesas localizadas parecem inadequadas. Igualmente, pode haver antagonismo químico, como o verificado entre cloranfenicol e eritromicina em soluções para aplicação parenteral, pois formam precipitados insolúveis desprovidos de atividade.

O custo e os efeitos adversos são outros fatores a serem considerados na escolha de associações, que por vezes desaconselham seu emprego. No que se refere a custo, é importante ressaltar que, à exceção das penicilinas, os demais antibióticos geralmente apresentam custos elevados. Assim, a administração de associações, quando apenas um agente for suficiente para a manifestação da atividade, pode onerar, sobremaneira, e sem necessidade, o tratamento. Evidentemente, a aplicação de associações pode representar problemas no que diz respeito a efeitos adversos. Neste sentido, quando aparecem os efeitos tóxicos, há necessidade de se interromper o tratamento com todos os antibióticos e determinar, em separado, qual ou quais agentes seriam responsáveis pelas reações nocivas. Isso demanda tempo, onera o tratamento e prejudica a terapêutica, privando o paciente dos efeitos benéficos de agentes.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

Para que uma célula patogênica seja afetada, sem causar danos às células humanas, é necessário que o antibiótico em questão afete o patógeno de forma específica. Desta forma, os diferentes mecanismos de ação de antibióticos são embasados nas diferenças estruturais e bioquímicas existentes entre as células bacterianas e as células humanas. Utilizando-se o critério de classificação o mecanismo de ação, os antibióticos podem ser agrupados em:

Antibióticos que alteram a síntese de proteína ao nível de subunidades ribossômicas 30 S e 50 S. Esses agentes bacteriostáticos incluem anfenicóis, tetraciclínas, macrolídeos e lincosamídicos (Fig. 49.1).

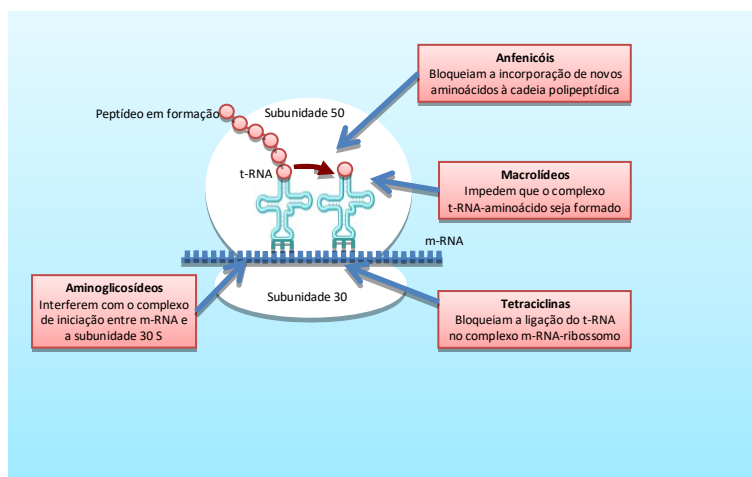


Fig. 49-1. Representação esquemática do mecanismo de ação de antibióticos.

Antibióticos que se ligam à subunidade 30S, alterando a síntese de proteína. Esses agentes são bactericidas e incluem os aminoglicosídeos.

Antibióticos que inibem a síntese da parede celular. Penicilinas, cefalosporinas, β -lactâmicos não clássicos e outros agentes, tais como ciclosserina, vancomicina e bacitracina (ver adiante).

Antibióticos que alteram a permeabilidade da membrana celular. Poliximas, colistina e agentes antimicóticos, tais como anfotericina e nistatina.

RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS

A resistência pode ser classificada em inata e adquirida. A *resistência inata* corresponde à resistência intrínseca, que tem por base o mecanismo de ação do antibiótico. Exemplo: em bactérias anaeróbias resistentes a aminoglicosídeos, a resistência ocorre porque esses micro-organismos não possuem o sistema de transporte dependente de oxigênio, responsável pela condução do antibiótico no interior da célula bacteriana.

A *resistência adquirida* refere-se à aquisição de gene de resistência. É amplamente disseminada e, praticamente, é difícil não encontrar resistência a antibióticos, em algumas espécies.

Existem diversos fatores que favorecem o aparecimento da resistência:

A) Escolha inadequada do antibiótico: ou o agente patológico não é sensível ou o fármaco possui espectro de ação insatisfatório;

B) Administração inconveniente do antibiótico: doses incorretas, via de administração inadequada, tempo de tratamento insuficiente;

C) Uso indiscriminado e abusivo de antibióticos; talvez seja dos fatores mais importantes. As causas que propiciam o uso abusivo de antibióticos são, principalmente, até o ano de 2011 a venda livre e, portanto, facilidade de automedicação; comercialização diversificada do mesmo princípio ativo; publicidade e veiculação inadequada em meios populares de difusão, que induzem ao uso desnecessário;

D) Uso do antibiótico sob o ponto de vista profilático, quer na medicina humana quer na veterinária, e mesmo como conservante em certos produtos alimentícios e similares, podendo provocar aparecimento de cepas resistentes que, eventualmente, tornam-se problemas na saúde humana.

Fatores de resistência. O micro-organismo pode adquirir o fator ou os fatores de resistência através dos seguintes mecanismos: mutações, transferências genéticas, horizontais, transformação genética, transdução fágica e conjugação.

O fator de resistência incorporado ao DNA do micro-organismo, através de qualquer dos mecanismos já vistos, promove a resistência ao antibiótico, que pode ser efetivada por três mecanismos principais: diminuição da permeabilidade celular, inativação enzimática e alteração dos alvos e das vias metabólicas normais.

Inativação enzimática. A capacidade que os micro-organismos resistentes adquirem de biossintetizar enzimas, que convertem o antibiótico ativo em derivado inativo. É o mais importante e frequente mecanismo de resistência.

O exemplo clássico é o da capacidade que certas bactérias têm de produzir a β -lactamase, que inativa os antibióticos β -lactâmicos e cefalosporinas. Algumas β -lactamases possuem preferência por β -lactâmicos e outras por cefalosporinas. Digno de nota é o fato de que bactérias penicilino-resistentes são mais frequentemente encontradas em doente internado e pessoal hospitalar (que se tornam verdadeiros vetores) do que na população extra-hospitalar. Os antibióticos β -lactâmicos (monobactâmicos e carbapenêmicos) e cefalosporina (cefamandol), são menos suscetíveis a esse tipo de inativação.

Outros exemplos são as inativações enzimáticas do cloranfenicol pela enzima cloranfenicol acetil transferase e dos aminoglicosídeos, que sofrem fosforilação, adenilação ou acetilação.

Diminuição da permeabilidade celular. Algumas vezes é fenômeno que ocorre naturalmente, podendo ocasionar resistência relativa ou absoluta. A benzilpenicilina, p. ex., é ineficaz na maioria dos bacilos gram-negativos, pois é incapaz de penetrar na membrana fosfolipídica destes organismos e atingir os sítios sensíveis à sua ação. Este tipo de resistência foi observado, recentemente, em relação a cepas de *Staphylococcus aureus* multiresistentes. Esse caso, o quadro é gravíssimo, pois o micro-organismo torna-se resistente às diversas classes terapêuticas incluindo penicilinas resistentes à β -lactamases, cefalosporinas e, frequentemente, aminoglicosídeos, tetraciclínas, cloranfenicol, macrolídeos e lincosamidas. Torna-se tão grave que o paciente infectado com este tipo de micro-organismo resistente deve ser mantido rigorosamente em isolamento.

Alteração do alvo da ação antibiótica e da via metabólica normal. Consiste na abertura de vias metabólicas alternativas, que contornam e produzem o mesmo produto que a via bloqueada pelo antibiótico produziria. É o que ocorre na resistência à estreptomicina, verificada em várias bactérias. Esse tipo de resistência também é observado no caso das fluoroquinolonas e da rifampicina, em função da ocorrência de mutações. A produção de uma enzima com baixa afinidade por sulfonamidas representa outro exemplo de resistência devido a alterações do alvo de ação antibiótica. Via de regra, os micro-organismos resistentes a determinado antibiótico tendem a ser também resistentes a quimioterápicos estruturalmente aparentados. Pode aparecer o que se denomina resistência cruzada, ou seja, resistência a antibióticos que não tenham semelhança química, o que ocorre, p. ex., entre a eritromicina e a lincomicina. Apesar de os mecanismos de resistência ser poucos e não totalmente elucidados, são extremamente rápidos e eficazes.

Diminuição da concentração do fármaco nas bactérias. Nesta situação pode ocorrer efluxo dependente de energia do antibiótico, reduzindo sua concentração nas bactérias. É o tipo de mecanismo responsável pela resistência às tetraciclínas e alguns casos de resistência à eritromicina, macrolídeos e fluoroquinolonas. Para contornar o problema, inibidores das bombas de efluxo podem ser utilizados como auxiliares para os antibióticos.

A introdução de um novo antibiótico pode conduzir ao aparecimento de cepas resistentes, tornando importante o seu uso racional e criterioso. Em certos casos o problema da resistência assume proporções alarmantes: é quando existe o desenvolvimento de resistência múltipla a antibióticos e o

médico vê-se obrigado a lançar mão de quimioterápicos mais potentes, geralmente mais tóxicos e de efeitos adversos imprevisíveis ou pouco conhecidos, principalmente a longo prazo. Em casos extremos pode não existir qualquer substância capaz de contornar o problema infeccioso como no caso de algumas cepas de estafilococos, enterococos e *Mycobacterium tuberculosis*.

Controle da resistência. O meio adequado para se contornar a resistência é utilizar os medicamentos de forma racional, somente nos casos indicados pela terapia, sob controle médico e alertar a população sobre os danos provocados pelos antibióticos usados de maneira inadequada. Terapeuticamente, o controle da resistência pode ser feito das seguintes maneiras:

A) *Prevenção do aparecimento de mutantes resistentes durante o tratamento, conseguido através de administração de doses elevadas do antibiótico, quando o caso o permitir, ou da utilização das associações convenientes de fármacos;*

B) *Prevenção da disseminação dos mutantes resistentes; nesse caso, o fator mais importante é o uso criterioso do antibiótico, controlando-se de maneira rígida a sua administração;*

C) *Eliminação das cepas resistentes após seu aparecimento durante o tratamento; isso é efetuado pela seleção de fármacos, aos quais o micro-organismo é sensível, verificando-se possível aparecimento de resistência e escolhendo-se outro antibiótico.*

Classificação dos Antibióticos. Há diversos critérios para classificar os antibióticos, mas nenhum deles é o ideal. Neste compêndio os antibióticos serão divididos nas classes que se seguem: penicilinas, celasforoplinas, tetraciclina, cloranfenicol e derivados de antibióticos polipeptídicos, aminoglicosídicos, poliênicos, macrolídeos, grupo da licomicina e diversos (ver adiante, Capítulo 60).

Nos quadros 49-2 e 49-3 estão sumarizados os antibióticos de escolha no tratamento de infecções.

Quadro 49-2 Agentes antimicrobianos de escolha usados no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas.

Bactérias Gram-positivas	Observações	Ordem de escolha dos fármacos	
		Primeira	Segunda
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensíveis à meticilina	Nafcilina ou oxacilina	Cefalosporina (G1)* Vancomicina
	Resistentes à meticilina	Vancomicina	Quinupristina-dalfopristina
	Resistência intermediária à vancomicina	Quinupristina-dalfopristina Linezolida Vancomicina+nafcilina ou oxacilina	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	Penicilina Amoxicilina	Cefalosporina (G1)* Vancomicina
<i>Streptococcus viridans</i>	-	Penicilina G ± gentamicina	Ceftriaxona
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B)	Em casos de bacteriemia ou endocardite	Ampicilina ou penicilina G ± gentamicina	Uma cefalosporina (G1)* Clindamicina
	Meningite		Ceftriaxona ou cefotaxima
<i>Streptococcus bovis</i>	-	Penicilina G ± gentamicina	-
<i>Streptococcus</i> (espécies anaeróbias)	-	Penicilina G	Uma cefalosporina (G1) Clindamicina

<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococo)	Em casos de pneumonia, artrite, sinusite ou otite	Sensíveis à penicilina (CIM < 0,1 µg/mL) ou de resistência intermediária (CIM ≥ 0,1 e < 1,0)	Penicilina Amoxicilina	Uma cefalosporina
		Resistentes à penicilina (CIM ≥ 1,0)	Ceftriaxona ou cefotaxima Vancomicina Penicilina	Clindamicina Fluoroquinolona para Gram-positivos
	Em casos de meningite, endocardite ou outras infecções graves	Sensíveis à penicilina (CIM < 0,1)	Penicilina	Ceftriaxona ou cefotaxima
		De resistência intermediária (CIM ≥ 0,1 e < 1,0)	Cefotaxima ou ceftriaxona	Vancomicina
		Resistentes à penicilina G (CIM ≥ 1,0)	Vancomicina + rifampicina ou ceftriaxona ou cefotaxima	Ceftriaxona ou cefotaxima + rifampicina

Quadro 49-2 Agentes antimicrobianos de escolha usados no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas. (Continuação)

Bactérias Gram-positivas	Observações		Ordem de escolha dos fármacos	
			Primeira	Segunda
<i>Enterococcus</i>	Em casos de endocardite ou outras infecções graves. Ex: bacteriemia	Sensíveis à vancomicina	Penicilina G ou ampicilina + gentamicina	Vancomicina + gentamicina
		Resistentes à vancomicina	Quinupristina-dalfopristina Linezolida	-
	Infecções do trato urinário	Sensíveis à vancomicina	Amoxicilina ou ampicilina ou penicilina	Vancomicina
		Resistentes à vancomicina	Quinupristina-dalfopristina Linezolida	Ampicilina ou amoxicilina Fluoroquinolona para Gram-positivos
<i>Bacillus anthracis</i>	-		Penicilina G	Eritromicina Doxiciclina
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Em casos de faringite, laringotraqueíte, pneumonia ou outras lesões locais		Um macrolídeo	Clindamicina

	Em estado portador (após tratamento)	Um macrolídeo	-
Espécies de <i>Corynebacterium</i> aeróbicas e anaeróbicas (difetróides)	-	Penicilina G ± um aminoglicosídeo Vancomicina	Rifampicina + Penicilina G Ampicilina-sulbactam
<i>Listeria monocytogenes</i>	Em casos de meningite	Ampicilina ou penicilina G ± gentamicina	Sulfametoxazol-trimetoprim
	Em casos de bacteriemia	Ampicilina ou penicilina G ± gentamicina	Sulfametoxazol-trimetoprim
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	-	Penicilina G	Eritromicina Doxiciclina
<i>Clostridium perfringens</i> (e outras espécies)	-	Penicilina G	Cefoxitina, cefotetano, ceftizoxima Clindamicina
<i>Clostridium tetani</i>	-	Penicilina G Vancomicina	Clindamicina
<i>Clostridium difficile</i>	-	Metronidazol (oral)	Vancomicina (orall)

Quadro 49-3 Agentes antimicrobianos de escolha usados no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas.

Bactérias Gram-negativas	Observações	Ordem de escolha dos fármacos	
		Primeira	Segunda
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo)	-	Ceftriaxona Cefixima Ciprofloxacino ou levofloxacino	Cefoxitina Doxiciclina
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo)	Em casos de meningite	Penicilina G	Ceftriaxona ou cefotaxima
	Em estado portador (após tratamento)	Rifampicina	Ciprofloxacino
<i>Escherichia coli</i>	Em casos de infecção no trato urinário	Ciprofloxacino ou levofloxacino Uma cefalosporina (G1)*	Uma penicilina + um inibidor da penicilase Um aminoglicosídeo
	Outras infecções Bacteriemia	Ciprofloxacino ou levofloxacino Uma cefalosporina (G1)*	Um aminoglicosídeo Uma penicilina + um inibidor da penicilase
Espécies de <i>Enterobacter</i>	-	Sulfametoxazol-trimetoprim Ciprofloxacino Imipenem	Cefepima Um aminoglicosídeo
<i>Proteus mirabilis</i>	-	Ampicilina ou amoxicilina	Uma cefalosporina Ciprofloxacino

<i>Proteus</i>, outras espécies	-	Uma cefalosporina (G3)* Ciprofloxacino	Uma penicilina + inibidor da β -lactamase
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Em casos de infecção do trato urinário	Uma penicilina de amplo espectro ♣Ceftazidima ou cefepima Ciprofloxacino	Tobramicina Aztreonam
	Em casos de pneumonia ou bacteriemia	Uma penicilina de amplo espectro + tobramicina Ceftazidima ou cefepima + tobramicina	Ciprofloxacino + uma penicilina de amplo espectro
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Em casos de infecção no trato urinário	Uma cefalosporina	Um aminoglicosídeo Mezociclina ou piperaciclina
	Pneumonia	Uma cefalosporina	Ciprofloxacino Aztreonam
<i>Salmonella</i>	Em febre tifóide, febre paratifóide ou bacteriemia	Ciprofloxacino ou levofloxacino Ceftriaxona	Sulfametoxazol-trimetoprim Ampicilina
	Em gastroenterite aguda	Nenhuma terapia Ciprofloxacino	Nenhuma terapia ou sulfametoxazol-trimetoprim

Quadro 49-3 Agentes antimicrobianos de escolha usados no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas. (Continuação)

Bactérias Gram-negativas	Observações	Ordem de escolha dos fármacos	
		Primeira	Segunda
<i>Shigella</i>	-	Ciprofloxacino	Sulfametoxazol-trimetoprim
<i>Serratia</i>	-	Imipenem Cefoxitina	Uma cefalosporina (G3)*
<i>Acinetobacter</i>	-	Imipenem Um aminoglicosídeo	Uma cefalosporina (G3)*
<i>Haemophilus influenzae</i>	Em casos de otite média, sinusite ou pneumonia	Sulfametoxazol-trimetoprim Amoxicilina-clavulanato Axetil cefuroxima	Axetil cefuroxima Amoxicilina ou ampicilina
	Em casos de epigloteite ou meningite	Ceftriaxona ou cefotaxima	Sulfametoxazol-trimetoprim Ampicilina-sulbactam
<i>Haemophilus ducreyi</i>	-	Ceftriaxona Sulfametoxazol-trimetoprim Eritromicina	Ciprofloxacino
<i>Brucella</i>	-	Doxiciclina + gentamicina Doxiciclina + rifampicina Trimetoprim + rifampicina	Sulfametoxazol-trimetoprim \pm gentamicina
<i>Yersinia pestis</i>	-	Estreptomicina \pm uma tetraciclina	Doxiciclina Ciprofloxacino

<i>Yersinia enterocolitica</i>	Em casos de iersinose	Sulfametoxazol-trimetoprim	Uma cefalosporina (G3)*
	Em casos de sepse	Um aminoglicosídeo Cloranfenicol	Uma cefalosporina (G3)*
<i>Francisella tularensis</i>	-	Estreptomicina	Doxiciclina
<i>Pasteurella multocida</i>	-	Amoxicilina-clavulanato Penicilina G	Doxiciclina
<i>Vibrio cholerae</i>	-	Doxiciclina Ciprofloxacino	Sulfametoxazol-trimetoprim
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	-	Vancomicina	Sulfametoxazol-trimetoprim
<i>Pseudomonas mallei</i>	-	Estreptomicina + uma tetraciclina	Estreptomicina + cloranfenicol
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	-	Ceftazidima ou ceftriaxona Sulfametoxazol-trimetoprim	Imipenem Cloranfenicol
<i>Campylobacter jejuni</i>	-	Ciprofloxacino	Macrolídio

Quadro 49-3 Agentes antimicrobianos de escolha usados no tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas (Continuação)

Bactérias Gram-negativas	Observações	Ordem de escolha dos fármacos	
		Primeira	Segunda
<i>Campylobacter fetus</i>	Em casos de bacteriemia ou endocardite	Gentamicina Ampicilina	Ceftriaxona Imipenem
	Meningite	Ampicilina	Ceftriaxona
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	-	Penicilina G Clindamicina	Metronidazol Uma cefalosporina (G1)*
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	-	Doxiciclina	Sulfametoxazol-trimetoprim
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	-	Penicilina G	Estreptomicina Doxiciclina
<i>Leogionella pneumophila</i>	-	Azitromicina Uma fluoroquinolona	Eritromicina ou claritromicina

RESUMO

- Os princípios básicos da quimioterapia antimicrobiana são comentados, dando destaque especial aos antibióticos.
- Os fatores relacionados aos princípios do emprego de agentes antimicrobianos são apresentados como os ligados ao invasor, hospedeiro e agente antimicrobiano.
- O mecanismo de ação é utilizado como critério de classificação quanto ao local de ação de antibióticos.
- A resistência bacteriana aos antibióticos é abordada em vários aspectos como a origem, aparecimento e os mecanismos correlacionados aos fatores de resistência. O controle da resistência é visto como meio adequado para uso racional de um agente antimicrobiano.
- De modo geral, os antibióticos são classificados segundo ação bacteriostática e bactericida e apresentados como agentes antimicrobianos de escolha no tratamento de infecções.

Capítulo 49 (II-Parte)

Antibióticos

Gustavo H. G. Trossini

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêutica, Departamento de Farmácia da USP

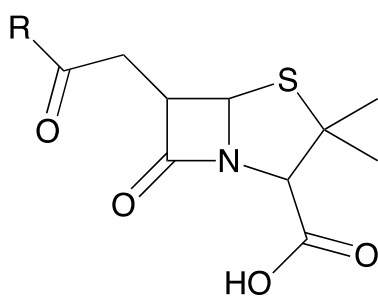
Vinicius G. Maltarollo

Pesquisador (pós-doutorado) pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da USP

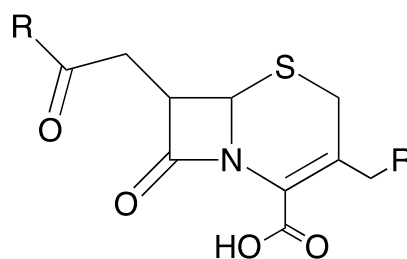
ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS

Após a descoberta do ácido clavulânico em meados da década de 1970, antibiótico este cuja estrutura e atividade diferiam dos β -lactâmicos até então conhecidos, dividem-se os compostos dessa classe em antibióticos β -lactâmicos clássicos – penicilinas e cefalosporinas (**Fig. 49-1**) – e não clássicos – entre eles, carbapenemas, monobactamas e inibidores de β -lactamases.

ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS CLÁSSICOS – PENICILINAS E CEFALOSPORINAS



núcleo das penicilinas



núcleo das cefalosporinas

Fig. 49-1. Estrutura geral das penicilinas e cefalosporinas.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

- 1) Diante da importância dos antibióticos β -lactâmicos, descreva qual o mecanismo de ação proposta para essa classe de fármacos?
- 2) Qual (ais) é (são) os mecanismos de resistência sugeridos para os antibióticos macrolídicos?
- 3) Qual é a característica geral da estrutura química dos antibióticos polipeptídicos?
- 4) Qual é o perfil farmacocinético dos aminoglicosídeos? Qual é a via de administração mais

adequada para essa classe de fármacos?

PENICILINAS

As penicilinas pertencem à classe dos antibióticos β -lactâmicos, cuja semelhança na composição química determina propriedades farmacológicas e mecanismo de ação análogos.

♣ Os agentes β -lactâmicos atuam inibindo a etapa final da síntese de parede celular, sendo que esse tipo de mecanismo de ação é responsável pela toxicidade seletiva e, conseqüentemente, o alto índice terapêutico, para o homem e outros mamíferos, em cujas células não há parede celular (Fig- 49-2).♣

As penicilinas são, entre os agentes antimicrobianos conhecidos, os mais eficazes e os menos tóxicos, tornando-os eletivos para o tratamento de grande número de infecções. Embora as penicilinas sejam os antibióticos mais seguros, são os que provocam com maior frequência reações de hipersensibilidade.

Mecanismo de ação das penicilinas e cefalosporinas. A parede celular dos micro-organismos apresenta-se como uma estrutura rígida de importância vital à célula. Fundamentalmente, ela reforça e estabiliza osmoticamente a frágil membrana citoplasmática, permitindo a sobrevivência bacteriana em meios normalmente hipotônicos. Em meio hipertônico, inibe-se sua formação e as bactérias adquirem forma esférica, passando a ser chamadas de protoplastos (gram-positivas) ou esferoplastos (gram-negativas). Além da manutenção da hipertonicidade interna da célula, a parede celular é necessária à reprodução binária normal da célula, da qual participa na formação do septo. Segundo Mitchel e Moyle, os cocos gram-positivos possuem parede celular mais espessa, e a pressão osmótica no interior de seu citoplasma oscila entre 20 e 30 atmosferas. Já nos bacilos gram-negativos, a parede é mais delgada e a pressão osmótica intracitoplasmática varia de 5 a 10 atmosferas.

As penicilinas e as cefalosporinas agem inibindo a transpeptidação, pelo que indica a estrutura, provavelmente por antagonismo competitivo com a transpeptidase (Fig. 49-2). Convém ressaltar que tais antibióticos não destroem a parede celular preexistente, mas impedem, de forma irreversível, sua formação por alterarem o equilíbrio síntese-lise.

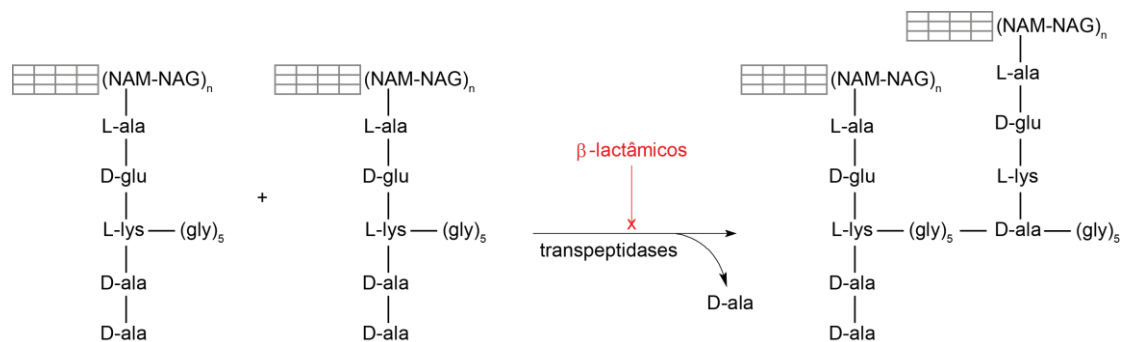


Fig. 49-2. X. Mecanismo de ação dos antibióticos β -lactâmicos. NAM = N-ácido acetilmurâmico; NAG = N-acetilglicosamina; a parede celular é representada pelo retângulo branco.

Para desempenhar seu papel bactericida, torna-se indispensável que a célula bacteriana encontre-se em plenas condições proliferativas, pois o aumento da pressão osmótica intracitoplasmática (devido ao incremento da síntese proteica na fase de pré-divisão celular), aliado ao crescente adelgaçamento da parede celular provocado pelo desequilíbrio entre sua síntese e sua lise, torna a membrana celular desprovida da ação protetora da parede, não sendo, pois, capaz de resistir à hipertonicidade citoplasmática, cindindo-se, por fim, em alguns pontos. Em relação aos bacilos gram-negativos, a lise osmótica é mais demorada, podendo ocorrer no caso desses antibióticos serem utilizados por tempo muito curto. Com base no mecanismo de ação desses agentes anti-infecciosos, torna-se fácil depreender a elevada toxicidade seletiva das penicilinas e cefalosporinas justamente por atuarem em local não existente nas células dos mamíferos.

Atividade antimicrobiana. As penicilinas são agentes bactericidas e, muitas delas, eficazes sobre micro-organismos gram-positivos. Atuam nas infecções causadas por cocos (gonococos, estreptococos, β -hemolíticos e hemolíticos do grupo A): *Treponema pallidum*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheria* e cepas de *Actinomyces*. Outras penicilinas se mostram eficazes contra bactérias gram-negativas: *Hemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* indol-negativo, inúmeras cepas de *Pseudomonas*, *Salmonella* e *Shigella*.

Mecanismos de resistência dos micro-organismos. Os mecanismos principais de resistência a antibióticos β -lactâmicos são: produção de β -lactamases, o mais comum. (Fig. 49-3) Há muitas β -lactamases com substratos diferentes. É o mecanismo utilizado por estafilococos, gonococos, enterobactérias e *Bacillus fragilis*; alteração dos alvos, correspondentes a proteínas ligantes de penicilinas

(PBP). Trata-se do mecanismo de resistência principal de estafilococos à meticilina e de pneumococos resistentes; e a permeabilidade reduzida, como no caso de membranas de bactérias gram-negativas.

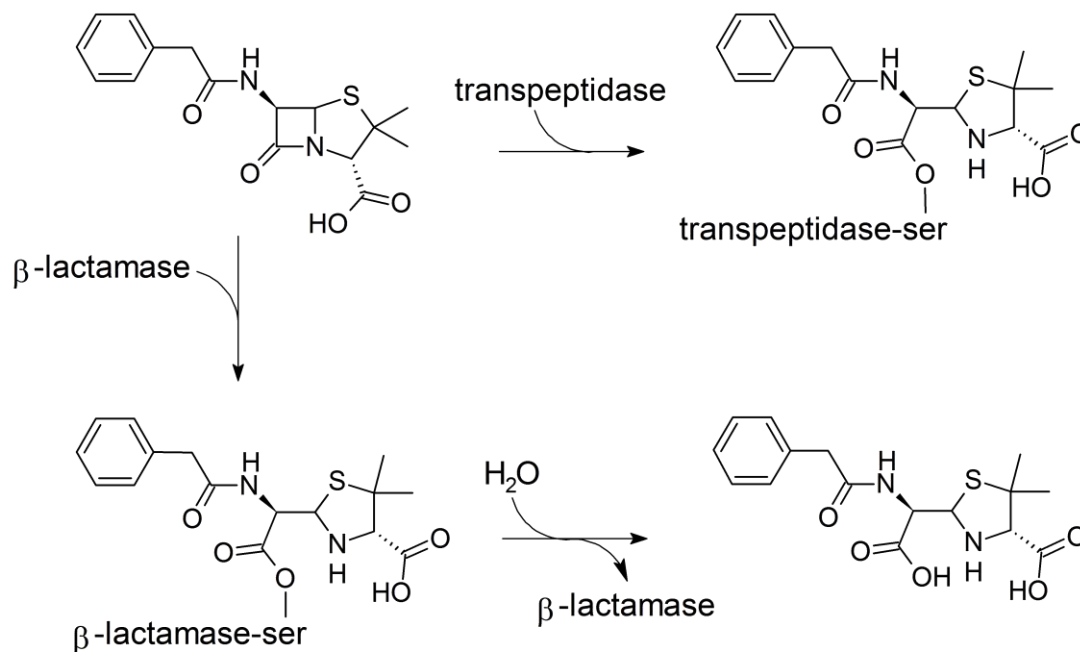


Fig. 49-3. Mecanismo de resistência pela enzima β -lactamase.

Farmacocinética. Absorção oral e vias de administração. A absorção oral da benzilpenicilina ocorre principalmente no intestino, em particular, no duodeno. O pH do conteúdo gástrico destrói rapidamente o antibiótico. Esse efeito é menor em recém-nascidos e idosos, nos quais ocorre relativa acloridria. As concentrações máximas do antibiótico são atingidas em 49 minutos e as doses orais são geralmente quatro a cinco vezes superiores às doses parenterais, para que as concentrações no sangue possam ser comparáveis em nível de duração. A ingestão de alimento é um fator que interfere na absorção oral de penicilina, em razão da adsorção do antibiótico por partículas dos alimentos.

Parenteral. A benzilpenicilina pode ser administrada parenteralmente por via subcutânea ou intramuscular, sendo a via intravenosa utilizada em casos de infecções graves. Com finalidade de prolongar a permanência do antibiótico no organismo, utiliza-se a probenecida, substância que inibe a secreção tubular renal da benzilpenicilina. Também, emprega-se preparação de depósito de benzilpenicilina.

Outras vias. Quando, porém, as meninges estão inflamadas, a penicilina consegue atingir concentrações mais elevadas, embora inconstantes e imprevisíveis. Nesse caso, alguns clínicos têm empregado a via intratecal; entretanto, tal procedimento é raramente utilizado e apresenta risco se a administração não for correta. A administração tópica de penicilina na forma de cremes e pomadas não é recomendável pelo risco de indução de hipersensibilidade

Distribuição e metabolismo. A benzilpenicilina distribui-se pelo organismo em concentrações variáveis pelos diversos tecidos e líquidos, sendo ligada à albumina plasmática. Um teor significativo do antibiótico ocorre em fígado, bile, rim e linfa. A benzilpenicilina é eliminada de forma inalterada, sendo que apenas uma parte sofre cisão no organismo de ação desconhecida.

Excreção. A benzilpenicilina é rapidamente eliminada do organismo, principalmente pelo rim e por outras vias, como na bile e no leite.

Efeitos adversos e toxicidade. As penicilinas são os agentes antimicrobianos mais eficazes e menos tóxicos que se conhecem, o que as torna fármacos de escolha para a maioria das infecções.

Podem ser utilizadas durante a gravidez sem causar danos à mãe ou à criança, devido a sua baixa toxicidade. Paradoxalmente, embora sejam as penicilinas os antibióticos mais seguros para uso clínico, são os que provocam maior número de reações de hipersensibilidade entre todos os agentes antimicrobianos (de 1 a 5% dos casos). Essas reações podem variar desde simples urticária até choque anafilático (0,004 a 0,04%). Quando houver hipersensibilidade a uma determinada penicilina, haverá também a outros membros da classe.

Visto que as penicilinas podem desencadear essas reações de hipersensibilidade a qualquer momento, a American Medical Association (AMA) recomenda que se tenha sempre à mão fármacos apropriados e equipamento ressuscitador ao se administrar qualquer antibiótico dessa classe a um paciente.

Reações tóxicas. As reações tóxicas às penicilinas se devem principalmente à irritação local provocada por doses elevadas. Pode haver, p. ex., irritação do trato gastrointestinal, ocorrendo náuseas, vômitos e diarreia,

decorrentes da administração oral. Da administração parenteral podem resultar inflamação e flebite. Consequências mais graves podem surgir, quando altas concentrações atingem o sistema nervoso central, causando aracnoidite, convulsões ou mesmo encefalopatia fatal.

Outras reações. Podem ocorrer outras reações adversas, como a hipercalemia, decorrentes da administração intravenosa de doses maciças de benzilpenicilina potássica em pacientes com disfunção renal. A superinfecção é fenômeno comum em tratamentos prolongados com esses antibióticos, principalmente os de amplo espectro, como a ampicilina, havendo então proliferação excessiva de micro-organismos gram-negativos (*Pseudomonas*, *Proteus*), do gênero *Candida*.

Usos terapêuticos. A benzilpenicilina é o antibiótico eletivo para um grande número de doenças infecciosas (Fig. 49-4). São as seguintes as indicações de penicilioterapia por via oral:

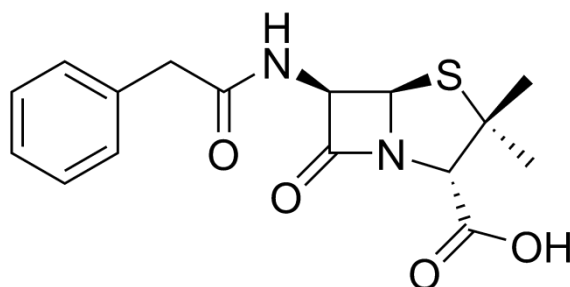


Fig. 49-4. Estrutura química da benzilpenicilina

Infecções pneumocócicas. A benzilpenicilina é o medicamento de escolha no tratamento da pneumonia pneumocócica, meningite pneumocócica e outras infecções, como artrite supurativa, osteomielite, endocardite, peritonite e pericardite por pneumococos.

Infecções estreptocócicas. A faringite estreptocócica e escarlatina são os acometimentos mais frequentes provocados pelo *S. pyogenes* (β -hemolítico do grupo A) e são tratadas satisfatoriamente com benzilpenicilina.

As infecções causadas por outros estreptococos do grupo β , como meningite e bacteremia, são medicadas com doses elevadas de benzilpenicilina parenteral. Os estreptococos do grupo viridans são a causa mais frequente de endocardite infecciosa e altamente sensível à benzilpenicilina.

Infecções estafilocócicas. A benzilpenicilina é muito ativa contra estafilococos que não produzam penicilinase. Entretanto, a maioria das infecções estafilocócicas (49 a 80%) é provocada por micro-organismos produtores de penicilinase. Neste caso, o tratamento exige o uso de penicilina resistente à penicilinase.

Infecções meningocócicas. A penicilina é o antibiótico eletivo no tratamento da doença meningocócica.

Infecções gonocócicas. Apesar de algumas cepas de gonococos produtores de penicilinase serem resistentes à administração de benzilpenicilina, ela ainda é o tratamento de escolha.

Sífilis. O tratamento da sífilis primária, da secundária ou da latente é efetuado com benzilpenicilina benzatina.

PENICILINAS SEMISSINTÉTICAS. As penicilinas semissintéticas foram desenvolvidas com a finalidade de superar desvantagens da benzilpenicilina em relação aos seguintes aspectos:

- A) Instabilidade no meio ácido do conteúdo gástrico;
- B) Rápida eliminação renal;
- C) Susceptibilidade à inativação pela penicilinase etc.

As penicilinas semissintéticas podem ser agrupadas em penicilinas resistentes a β -lactamases, penicilinas ácido e β -lactamases resistentes e penicilinas de amplo espectro de ação e penicilinas latentes.

Penicilinas resistentes a ácido. As penicilinas resistentes a ácido apresentam heteroátomo na cadeia lateral, impedindo o rearranjo ácido, que dá origem a ácido peniloico.

Fenoximetilpenicilina, ampicilina e amoxicilina são penicilinas de administração oral, por serem resistentes a ácido.

Penicilinas resistentes a β -lactamases. As penicilinas resistentes a β -lactamases caracterizam-se pela presença de grupo volumoso na cadeia lateral, que impede estericamente, a aproximação da enzima. Consistem nos antibióticos de escolha para a maioria das infecções estafilocócicas que ocorrem em ambientes hospitalares ou na comunidade de modo geral.

Esses fármacos não são hidrolisados pela ação da β -lactamase estafilocócica, embora existam achados de micro-organismos resistentes a esses antibióticos, cujo mecanismo de resistência é ainda desconhecido.

De modo geral, esses antibióticos são menos ativos que a benzilpenicilina, em relação às bactérias sensíveis à penicilina.

Meticilina. Esta penicilina possui ação bactericida sobre várias cepas de *Staphylococcus aureus*, sendo as cepas produtoras de β -lactamases mais sensíveis à meticilina do que à benzilpenicilina; entretanto, a meticilina é

menos ativa que a benzilpenicilina em relação a outros micro-organismos gram-positivos e praticamente ineficaz contra bactérias gram-negativas.

Seu emprego hoje é raro, em razão da incidência de micro-organismos a ela resistentes e pela ocorrência de nefrite intersticial alérgica.

Nafcilina. Esta penicilina é ativa contra pneumococos, estreptococos hemolíticos e estafilococos resistentes à benzilpenicilina. Não é ativa contra cepas resistentes à meticilina.

A absorção por via oral é baixa e a via parenteral é preferida.

Penicilina ácido e penicilinase-resistentes. Essas penicilinas são bastante resistentes à clivagem pela β -lactamase e são relativamente estáveis em meio ácido. São exemplos a oxacilina e seus análogos clorados – a cloxacilina e a dicloxacilina – e fluorados, como a flucloxacilina, além da nafcilina. Estas são denominadas isoxazolil-penicilinas.

Todas são menos ativas que a benzilpenicilina no tratamento de infecções sensíveis a esta.

Isoxazolil penicilinas (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina). As isoxazolil-penicilinas são ativas contra numerosas cepas de estafilococos produtores de β -lactamase. A dicloxacilina é a mais ativa contra *Staphylococcus aureus* em concentrações inibitórias de 0,05 a 0,8 g/mL, sendo este seu uso clínico válido.

Todas as isoxazolil penicilinas não são úteis no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Estas penicilinas apresentam atividade semelhante, mas absorção por via oral diferente, variando entre 30% e 80%.

Penicilinas de amplo espectro de ação. Esses antibióticos apresentam atividade antimicrobiana semelhante à das penicilinas já mencionadas anteriormente, com espectro de ação mais amplo. Contudo, são inativadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas produtoras de β -lactamases.

Em particular, são ineficazes no tratamento de infecções causadas por estafilococos produtores de β -lactamases. Apresentam, em relação à benzilpenicilina, grupo polar no carbono alfa em relação à carbonila, permitindo a entrada pelas porinas, abundantes nas gram-negativas.

São exemplos de penicilinas de amplo espectro: ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, carfecilina, carindacilina, metampicilina, hetacilina, fibracilina, bacampicilina e pivampicilina.

Ampicilina, amoxicilina e derivados. A ampicilina pode ser considerada o protótipo deste grupo. Esses medicamentos apresentam ação bactericida sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Os meningococos, os pneumococos e os gonococos são sensíveis aos antibióticos do grupo. Os estreptococos do grupo viridans e *H. influenzae* são geralmente sensíveis à ampicilina em baixas concentrações inibitórias. Numerosas cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella* são sensíveis; contudo, existe uma grande porcentagem destas espécies que são resistentes à ampicilina. Várias cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Proteus* indol-positivos são resistentes a este grupo de antibióticos.

A ampicilina é estável em meio ácido e bem absorvida por administração oral.

Amoxicilina. Esta penicilina semissintética é sensível à β -lactamase e farmacologicamente relacionada com a ampicilina.

O espectro de ação antimicrobiana da amoxicilina é semelhante ao da ampicilina, sendo menos eficaz que a ampicilina no tratamento de infecções por *Shigella*.

A amoxicilina apresenta absorção mais rápida e completa por via oral 75 a 90% que a ampicilina.

Hetacilina. Esta penicilina é latente, obtida por modificação molecular da ampicilina. É ácido-resistente e pode ser utilizada em formulações concentradas, com manutenção da estabilidade.

O espectro de ação antimicrobiana é semelhante ao da ampicilina.

Outras formas latentes da ampicilina. As ampicilinas de maior biodisponibilidade oral compreendem a *bacampicilina* e a *pivampicilina*, que são pró-ampicilinas.

Uma vez no sangue, estas pró-ampicilinas liberam, prontamente, por etapa enzimática e química, o antibiótico do qual derivam para exercer sua ação.

Carboxipenicilinas – carbenicilina e penicilinas correlatas. Esses agentes são ativos contra *Pseudomonas aeruginosa* e certas cepas de *Proteus* indol-positivas, que são resistentes à ampicilina e antibióticos correlatos. Entretanto, são ineficazes contra várias cepas de *Staphylococcus aureus* produtores de β -lactamases.

Numa comparação equivalente, a carbenicilina e derivados são menos ativos que a benzilpenicilina. A carbenicilina é sensível a β -lactamases. Não é absorvida pelo trato gastrointestinal e, conseqüentemente, deve ser administrada por via parenteral.

A *carindacilina* (indanil carbenicilina) é pró-fármaco na forma de éster indanílico da carbenicilina, que apresenta estabilidade em meio ácido, sendo adequado ao uso oral. O espectro de ação antibacteriano é semelhante ao da carbenicilina.

A *ticarcilina* é análoga da carbenicilina, mais ativa contra *P. aeruginosa*. Com a redução das doses, espera-se menor incidência de efeitos adversos e tóxicos.

Ureidopenicilinas – piperacilina, azlocilina e mezlocilina. Em razão de apresentarem espectro de ação mais amplo e menor conteúdo de sódio, essas penicilinas substituíram, em geral, as carboxipenicilinas.

A piperacilina é ativa, também, contra bactérias anaeróbias, como *B. fragilis*.

CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas constituem um grupo de antibióticos β -lactâmicos, estreitamente relacionados

com as penicilinas. Embora tenham amplo espectro de ação antimicrobiana, não são considerados antibióticos eletivos para o tratamento de nenhum tipo de infecção. Excepcionalmente, as cefalosporinas são preferidas às penicilinas.

Mecanismo de ação. As cefalosporinas inibem a síntese da parede celular de modo similar às penicilinas (ver Fig. 49-2).

Atividade antibacteriana. As cefalosporinas são ativas contra micro-organismos gram-positivos e gram-negativos. Os micro-organismos gram-negativos mais susceptíveis são *B. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella*. São classificadas em gerações com base no espectro contra bacilos aeróbicos gram-negativos, que aumenta da 1ª para a 4ª geração. Por outro lado, a atividade antiestafilocócica diminui da 1ª para a 4ª, sem perda, no entanto, da atividade antiestreptocócica. São mais ativas contra gram-negativos que a ampicilina e derivados e são estáveis às β -lactamases de estafilococos. Diferentemente das penicilinas, não apresentam atividade contra enterococos ou *L. monocytogenes* e, do mesmo modo que as penicilinas antiestafilocócicas, não são eficazes contra micro-organismos meticilina-resistentes.

Farmacocinética. As cefalosporinas variam de modo significativo no grau de absorção. Assim, a cefalexina e a cefradina são administradas por via oral, enquanto a cefazolina, e cefamandol, a cefoxitina e a cefaloridina são aplicadas por via intramuscular. Após absorção, as cefalosporinas se distribuem em todos os líquidos e tecidos do organismo. O grau de ligação com a albumina difere entre os vários agentes: cefalotina (cerca de 70% de ligação) e cefalexina e cefradina apresentam grau menor de ligação, cerca de 15%. As cefalosporinas atravessam a barreira placentária e penetram no líquido cefalorraquidiano (LCR) em concentrações não suficientes para o tratamento da meningite. A administração de dose 0,5 g de cefalotina por via intramuscular produz concentrações plasmáticas em 30 minutos. As cefalosporinas que possuem grupos metoxiacetilados na posição 3 do anel heterocíclico (cefalotina, cefarina, cefaloglicina e cefacetila) são metabolizados a derivados diacetil, os quais apresentam fraca atividade antimicrobiana e são eliminados pelo rim. As cefalosporinas são excretadas pelo rim através de filtração glomerular e secreção tubular. A probenecida bloqueia a secreção tubular desses antibióticos e com isso prolonga sua permanência no organismo.

Efeitos adversos. Conforme visto anteriormente, as cefalosporinas constituem um grupo de antibióticos β -lactâmicos estreitamente relacionado às penicilinas. Embora as cefalosporinas apresentem certo grau de alergenicidade cruzada com as penicilinas (de 5 a 10%), podem ser empregadas em pacientes alérgicos a esses antibióticos, excluindo casos de hipersensibilidade mediada por IgE, em que são proibidas.

Em indivíduos com reações alérgicas às penicilinas, não mediadas por IgE, podem ser utilizadas. Reações de sensibilidade ocorrem mais raramente do que com as penicilinas; só foram observadas reações anafiláticas após administração parenteral. Das manifestações gastrintestinais que podem ocorrer ocasionalmente, como anorexia, náusea, vômito e diarreia, esta última é a mais comum e sua gravidade pode determinar a descontinuidade do tratamento. Outras reações adversas às cefalosporinas incluem discrasias sanguíneas, como anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e neutropenia. O uso prolongado de cefalosporinas provoca frequentemente, proliferação de organismos não sensíveis dos gêneros *Pseudomonas* e *Candida*.

Usos terapêuticos. As cefalosporinas são eficazes para o tratamento de um grande número de infecções do trato respiratório, da pele e dos ossos, sendo de primeira escolha para infecção por *Klebsiella*. São medicamentos alternativos para pacientes alérgicos à penicilina, levando-se em conta, no entanto, as exceções comentadas anteriormente (ver Efeitos adversos). Por seu custo elevado, as cefalosporinas não são consideradas antibióticos eletivos para a maioria das infecções. Contudo, seu emprego é amplamente disseminado.

Classes de cefalosporinas

Cefalosporinas de primeira geração. Essas cefalosporinas são caracterizadas pelas seguintes propriedades:

A) Ação bactericida;

B) Amplo espectro de ação – estreptococos, estafilococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*;

C) Resistência variável às β -lactamases.

Essas cefalosporinas são úteis em infecções de pele e de tecidos moles, normalmente devidas a *Staphylococcus pyogenes* e/ou *S. aureus*. São comumente utilizadas em infecções pós-cirúrgicas.

Segundo a via de administração, as cefalosporinas de primeira geração podem ser classificadas em:

1. Administradas por via oral: cefadroxila e cefalexina;

2. Administradas por via parenteral: cefalotina, cefaloridina, cefazolina;

3. Administradas por via oral e parenteral: cefradina, cefalotina e cefapirina. A cefalotina sódica

é resistente às β -lactamases, sendo o antibiótico eletivo contra infecções estafilocócicas graves, quando o paciente é hipersensível à penicilina.

Cefalosporinas de segunda geração. As cefalosporinas de segunda geração apresentam as seguintes propriedades adicionais em relação às cefalosporinas anteriores:

- A) Maior resistência às β -lactamases;
- B) Espectro de ação antibacteriana mais amplo, sendo mais ativas contra a maioria das cepas de *H. influenzae*, *E. coli* (resistente às cefalosporinas), *Proteus* indol-positivo, *Enterobacter*, *Providencia*, *Serratia* e *B. fragilis*. A atividade é ligeiramente menor ou variável contra a maioria dos cocos gram-positivos;
- C) Concentrações líquóricas de eficácia clínica discutível.

Com base na atividade contra *H. influenzae* e *B. fragilis*, as cefalosporinas de segunda geração podem ser subdivididas em dois subtipos. No primeiro, estão compreendidas aquelas cefalosporinas que apresentam atividade contra *H. influenzae* produtoras ou não de β -lactamases. Não atingem, contudo, concentração adequada no líquido cefalorraquidiano para destruir o *H. influenzae*, como ocorre com as de terceira geração. São empregadas no tratamento empírico de infecções respiratórias possivelmente decorrentes de *S. pneumoniae* ou *H. influenzae*. Também empregam-se essas cefalosporinas para o tratamento empírico de infecções pediátricas nas quais o agente infeccioso pode ser estreptococos, *S. aureus* e *H. influenzae*. Exceção é feita nos casos de meningites. Fazem parte desse subgrupo as seguintes cefalosporinas: cefaclor, cefamandol, cefonicida, ceforanida, fecprozila, cefuroxima e cefuroxima axetil.

As cefalosporinas do *segundo subtipo*, que apresentam atividade contra *B. fragilis*, compreendem as cefalosporinas geralmente utilizadas em infecções mistas (aeróbios e anaeróbios), como as intra-abdominais e de pele isquêmica e de tecidos moles, como úlceras cutâneas das extremidades em pacientes diabéticos. Cefmetazol, cefotetam e cefoxitina fazem parte desse grupo.

Cefoxitina. A cefoxitina é altamente resistente às β -lactamases produzidas por bactérias gram-negativas. É importante destacar a sua eficácia maior que a do cefamandol em infecções provocadas por bactérias anaeróbias como *B. fragilis*. Entretanto, é menos ativa que o cefamandol em outras bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Cefalosporinas de terceira geração. As cefalosporinas de terceira geração apresentam maior espectro de atividade, por serem capazes de atuar contra bacilos aeróbios gram-negativos, particularmente *Enterobacteriaceae* e *H. influenzae*. São estáveis às β -lactamases produzidas por *H. influenzae* e *N. gonorrhoeae*, muitas produzidas por *Enterobacteriaceae*, com exceção daquelas induzidas mediadas pelo cromossoma tipo I, como as de *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescense* e *P. aeruginosa*. A concentração alcançada no líquido cerebrospinal e *P. aeruginosa*. No caso de infecções por esses micro-organismos, não se recomenda usá-las isoladamente, como monoterapia. Por outro lado, a atividade contra *S. aureus* é menor, se compara àquelas das primeira e segunda geração. A concentração alcançada no líquido cerebrospinal é adequada ao efeito bactericida contra *Enterobacteriaceae* e os três micro-organismos mais comumente envolvidos em meningite bacteriana, como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae*.

A pneumonia bacteriana causada por bacilos aeróbios gram-negativos contraída em ambiente hospitalar pode, também, ser tratada com essas cefalosporinas, especialmente nos casos em que aminoglicosídeos forem contraindicados. Fazem parte desse grupo: cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, moxalactama, cefepima, cefetamete pivoxila, cefixima e cefepodoxima proxetil.

Cefalosporinas de quarta geração. Sua estrutura química auxilia a penetração mais rápida nas células de micro-organismos gram-negativos. Em razão da baixa afinidade pelas β -lactamases do tipo I, a degradação enzimática é baixa, contribuindo para a maior estabilidade em relação às outras cefalosporinas. O espectro de ação é semelhante ao das cefalosporinas de terceira geração, apesar de mais amplo. No entanto, apresentam maior atividade contra estafilococos, enterococos, *Citrobacter* sp., algumas *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*. Fazem parte desse grupo a cefepima e a cefpiroma.

Cefepima. Constitui-se em análogo da cefotaxima com grupo tetraidropirrolidina quaternário. Apresenta vantagens em relação às cefalosporinas de terceira geração, mas não é mais eficaz do que, p. ex., ceftazidima e cefotaxima. A atividade contra micro-organismos gram-negativos é análoga à da maioria das cefalosporinas de terceira geração. Após a administração intramuscular, apresenta rápida absorção e distribui-se amplamente por tecidos e fluidos do organismo.

Cefpiroma. O espectro é bastante amplo e compreende as cepas bacterianas resistentes à cefotaxima e à ceftazidima.

A cefpiroma apresenta alta atividade, em baixas concentrações, contra bactérias gram-negativas aeróbias, comumente resistentes, como espécies de *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* e *Citrobacter*.

O antibiótico é administrado por via intravenosa e a distribuição nos líquidos orgânicos é rápida e abrangente. Observa-se sinergismo em micro-organismos gram-negativos e gram-positivos, quando associada a antibióticos aminoglicosídicos.

ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS NÃO CLÁSSICOS

Constituem-se em antibióticos que contêm anel β -lactâmico fundido ou não com anéis de 5 ou 6 membros. As propriedades biológicas são diferentes das penicilinas e cefalosporinas. As principais classes são as carbapenemas, as monobactamas e os inibidores de β -lactamases (**Fig. 49-5**).

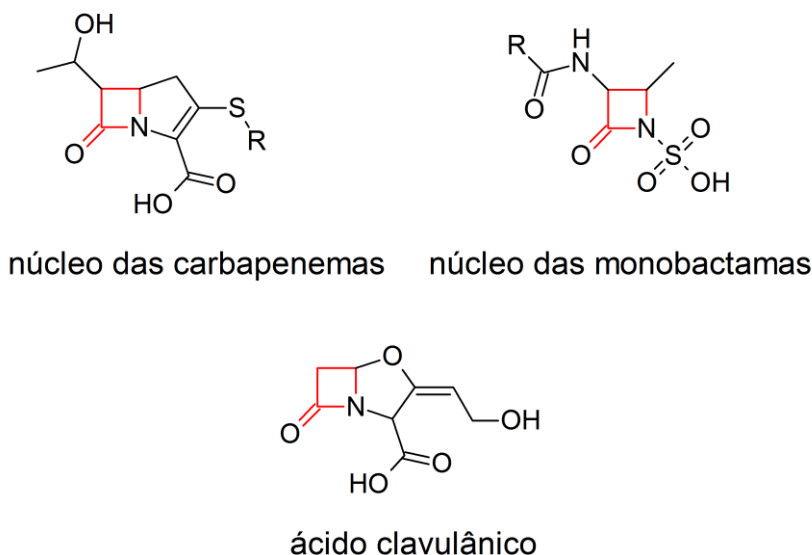


Fig. 49-5. Estrutura geral dos antibióticos β -lactâmicos não clássicos e do ácido clavulânico.

Carbapenemas. Compreende estruturas que contêm o núcleo penema. São antibióticos de espectro amplo de ação, em geral maior que a maioria dos outros antibióticos β -lactâmicos e estáveis à maioria das β -lactamases. Apresentam, pois, atividade contra estreptococos, estafilococos, Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *Haemophilus* e anaeróbios, incluindo o *B. fragilis*. São ativas contra muitas cepas de *Enterococcus faecalis*. Fazem parte desse grupo imipenem e meropenem.

Imipenem. Trata-se de derivado da tienamicina, dotado de potente atividade antibacteriana. O espectro de ação é o mais amplo dos antibióticos atuais. Apresenta atividade contra grande variedade de micro-organismo gram-positivos e gram-negativos. É resistente às β -lactamases, mas sensível à biotransformação pela desidropeptidase renal I. É administrada por via parenteral (intravenosa), por não ser absorvida por via oral. É de uso restrito a hospitais.

Meropenem. É análogo da imipenem. Apresenta maior resistência à desidropeptidase renal do que o imipenem. A modificação molecular permite maior ação contra *P. aeruginosa* e outras bactérias gram-negativas. Além disso, há redução da atividade pró-convulsante observada com o imipenem. É de aplicação parenteral (intravene intramuscular) e se distribui amplamente nos tecidos e líquidos orgânicos, incluindo o líquido cerebrospinal.

Monobactamas. O único antibiótico da classe disponível clinicamente é o *aztreonam*, ativo somente contra gram-negativos aeróbios, inclusive *P. aeruginosa*, mas sem atividade contra gram-positivos, tampouco contra anaeróbios. Tem boa atividade contra *H. influenzae* e *N. gonorrhoeae*. Propriedade importante é a falta de alergenicidade, o que a torna alternativa útil em casos de hipersensibilidade a penicilinas e cefalosporinas. A administração é unicamente parenteral e representa alternativa aos aminoglicosídeos ou cefalosporinas de terceira geração. O uso é restrito a hospitais. Seu mecanismo de ação difere dos demais antibióticos β -lactâmicos e assemelha-se ao mecanismo dos aminoglicosídeos, inibindo a síntese protéica.

Inibidores de β -lactamases. Embora contemham núcleo β -lactâmico, não apresentam atividade antibacteriana intrínseca. A ação se deve à interação covalente com a β -lactamase. Dessa forma, esses antibióticos são empregados exclusivamente em associação com penicilinas sensíveis a β -lactamases. Eles inibem as β -lactamases mais importantes, como as produzidas por estafilococos, gonococos, *H. influenzae*, *B. frágeis*, além de

algumas *Enterobacteriaceae*. As β -lactamases induzidas, mediadas pelo cromossoma tipo I, do tipo cefalosporinas, responsáveis pela inativação de cefalosporinas de qualquer geração, não são sensíveis. Fazem parte desse grupo ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam. Associações como amoxicilina-clavulanato, de administração oral, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato e piperacilina-tazobactam, todas essas de administração intravenosa, são úteis em infecções múltiplas, quando se torna necessária a administração de mais de um antimicrobiano. Infecções intra-abdominais, feridas infeccionadas e úlceras cutâneas infectadas constituem-se nas indicações principais para tais associações.

ANTIBIÓTICOS MACRODÍLEOS

A eritromicina é o representante dessa classe, que inclui mais que 49 compostos. Recentemente, outros macrolídeos foram introduzidos na terapêutica: claritromicina, azitromicina, diritromicina e roxitromicina (**Fig.49-6**). São, normalmente, administrados por via oral, embora algumas formulações intravenosas estejam disponíveis. Essa classe de antibióticos é empregada principalmente em infecções do trato respiratório, constituindo-se em alternativa no tratamento de faringite estafilocócica.

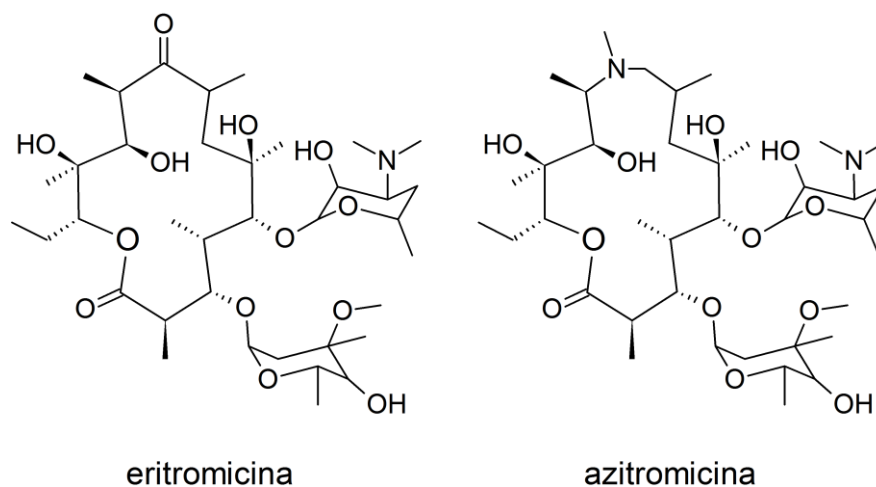


Fig. 49-6. Estrutura química dos antibióticos macrolídeos eritromicina e azitromicina.

Mecanismo de ação. Os antibióticos macrolídeos são bacteriostáticos e agem inibindo a síntese de proteína através de ligação reversível às subunidades ribossômicas 50 S. (**Fig. 49-7**). A eritromicina age provavelmente ao nível do t-RNA, impedindo que o complexo t-RNA-aminoácido seja formado, não havendo, desta forma, aminoácido disponível para que o m-RNA possa sintetizar os polipeptídeos. Bloqueiam, portanto, a etapa de translocação na biossíntese proteica.

Mecanismo de resistência. ♣ Entre os mecanismos de resistência aos macrolídeos, podem ser destacados o efluxo do fármaco por transporte ativo, proteção do ribossomo por enzimas metilases que resultam na diminuição da afinidade de ligação do fármaco, hidrólise por esterases e mutações da proteína ribossômica da subunidade 50S. ♣

Atividade antimicrobiana. São antibióticos de escolha em pneumonia não nosocomial, em razão de sua atividade contra pneumococos, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e *Legionella sp.* Em casos de infecções por *H. influenzae*, a claritromicina ou azitromicina são preferidas. A eritromicina é eficaz contra a maioria das bactérias gram-positivas (*streptococos*) – hemolíticas do grupo A, estafilococos e pneumococos e alguns micro-organismos gram-negativos.

Farmacocinética. A eritromicina básica absorvida no intestino delgado é inativada pelo conteúdo gástrico. Por essa razão, é apresentada em forma de comprimidos de liberação entérica. A eritromicina se distribui rapidamente para todos os líquidos intracelulares e todos os tecidos, com exceção do cérebro e do líquido. A eritromicina penetra no líquido prostático. O grau de ligação com proteínas plasmáticas é de aproximadamente 70% nas várias formas da substância. A eritromicina atravessa a barreira placentária e sua concentração no plasma fetal é cerca de 5 a 20% da presente na circulação materna. Após administração oral, a eritromicina é eliminada sob forma ativa (2 a 5%) na urina. Quando são administradas doses elevadas de eritromicina por via oral, o antibiótico é eliminado nas fezes.

Efeitos adversos. Quando administrada oralmente em doses elevadas 2 g ou mais ao dia, pode produzir manifestações gastrointestinais leves, como náuseas, vômitos e diarreia, o que a torna pouco tolerada por via oral. Reações de hipersensibilidade são relativamente raras, ocorrendo em 0,5% dos casos. O efeito adverso mais grave à eritromicina, dependendo da dose, é a hepatotoxicidade, caracterizada por icterícia, dor abdominal, náusea, vômito e febre.

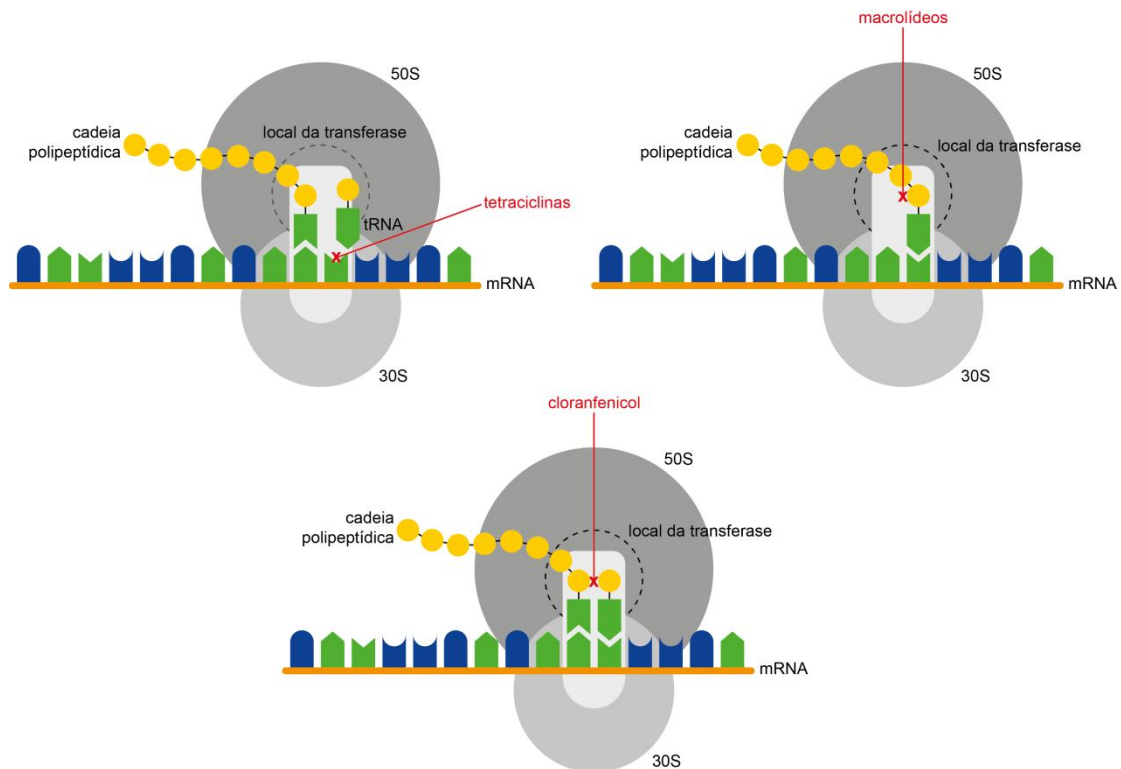


Fig. 49-7. Mecanismo de ação dos antibióticos macrolídeos, tetraciclínas e cloranfênicos como inibidores da síntese de proteínas.

Usos terapêuticos. A eritromicina é ativa em grande parte nas infecções causadas por bactérias gram-positivas e algumas bactérias gram-negativas; entretanto, atualmente é o antibiótico eletivo apenas em algumas infecções. A eritromicina pode ser usada nas infecções provocadas por bactérias gram-positivas resistentes à penicilina, no tratamento da sífilis e no tratamento profilático de febre reumática.

Azitromicina. O antibiótico é análogo semissintético da eritromicina e representa o primeiro membro da classe dos antibióticos azalídios. Características estruturais permitem maior difusibilidade tecidual e ampliação do espectro entre os micro-organismos gram-positivos. A difusão tecidual mais rápida e o aumento da meia-vida conduzem a esquemas de tratamento mais curtos 3 a 5 dias, na posologia atualmente empregada. Ademais, a estrutura condiciona maior estabilidade em meio ácido, comparativamente à eritromicina, o que permite administração por via oral. O espectro de ação é semelhante ao da eritromicina. É ativa contra o complexo *Mycobacterium avium*, em coinfeções com AIDS, contra *C. trachomatis* e única que pode curar, em dose única, uretrite e cervicite, causadas por esse micro-organismo. Apresenta, também, atividade contra *Toxoplasma gondii*.

Clarithromicina. Trata-se de análogo da eritromicina, mais estável em meio ácido. Constitui-se, pois, em macrolídeo de administração oral. Tem maior atividade contra gram-positivos e gram-negativos por ser mais básica que a eritromicina. Apresenta alta atividade contra *Helicobacter pylori*, sendo comumente utilizada no politratamento de úlcera duodenal causada por esse micro-organismo. Além disso, mostra atividade sobre *Toxoplasma sp* (em conjunto ou não com pirimetamina), *M. avium* (eficácia é maior que azitromicina), *M. chlonae*, *M. fortuitum* e *S. pneumoniae*.

Doritromicina. Consiste em análogo da eritromicina da classe dos azalídios, ativa contra micro-organismos gram-positivos e gram-negativos. Por ser mais hidrofílica, apresenta distribuição facilitada e melhor penetração tecidual, o que conduz a altas concentrações e ação prolongada, permitindo esquema de tratamento com dose única.

Roxitromicina. O antibiótico é análogo semissintético da eritromicina, que apresenta maior estabilidade em meio ácido. Seu espectro de ação é amplo que o da eritromicina e a atividade é equivalente ou menor que a desse antibiótico.

Outros antibióticos macrolídeos de interesse são espiramicina, que consiste em mistura de 3 antibióticos macrolídeos isolados de *Streptomyces aureofaciens*, com espectro semelhante ao da eritromicina e da clindamicina, e miocamicina, análogo semissintético da midecamamicina A1, indicado para amigdalites e outras infecções de micro-organismos sensíveis do trato respiratório.

Cetolídeos (telitromicina). Subclasse mais recente dos macrolídeos é a dos cetolídeos. Os cetolídeos têm propriedades antibacterianas similares aos macrolídeos. O primeiro membro da classe é a

telitromicina.

A **telitromicina** é ativa contra *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus spp*, *Moraxella catarrhalis* e *Legionella*. Os ribossomos são os alvos de ação dos cetolídeos e macrolídeos. A telitromicina é bem absorvida por via oral com biodisponibilidade de 49%. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, vômito e diarreia. A telitromicina é contraindicada em pacientes com miastenia grave devido à exacerbação da doença. A telitromicina é empregada em infecções do trato respiratório, incluindo bronquite crônica, sinusite aguda bacteriana e pneumonia.

ANTIBIÓTICOS LINCOSAMÍDICOS

Lincomicina e clindamicina. A lincomicina e a clindamicina pertencem ao grupo dos antibióticos lincosamídicos, cujos espectros antibacterianos, mecanismo de ação e usos clínicos são similares aos dos antibióticos macrolídeos (Fig. 49-8). Em razão de que a clindamicina é mais ativa e tem maior biodisponibilidade oral que a lincomicina, substituiu-a na terapêutica.

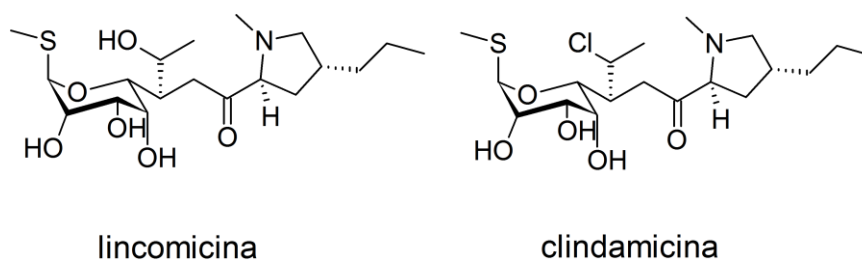


Fig. 49-8. Estrutura química dos antibióticos lincosamídicos lincomicina e clindamicina.

Mecanismo de ação. A clindamicina e a lincomicina inibem a síntese proteica por dificultarem a tradução de informação genética, portanto, bacteriostáticas para exercerem sua ação, dependem de que a bactéria se encontre em condições proliferativas. Embora a clindamicina, a lincomicina, a eritromicina e o cloranfenicol tenham estruturas químicas diferentes, eles se ligam em sítios próximos da subunidade ribossômica 50 S, sendo que a ligação de um deles pode inibir a interação dos outros.

Mecanismo de resistência. A resistência aos macrolídeos devido às enzimas metilases também pode resultar resistência à clindamicina.

Atividade antimicrobiana. Os antibióticos são semelhantes à eritromicina, com atividade em *Streptococcus pyogenes*, e do grupo viridans. A clindamicina é ativa em bactérias anaeróbicas do tipo *B. fragilis* e protozoários (*Plasmodium*).

Farmacocinética. A clindamicina é completamente absorvida após administração oral. A presença de alimentos interfere pouco na absorção oral. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos uma hora após administração de 150 mg. Pode ser administrada por via parenteral ou por via tópica, no tratamento de acne vulgaris.

Efeitos adversos e toxicidade. A toxicidade da lincomicina e clindamicina é muito baixa, e ambas são normalmente bem toleradas, mas podem acarretar distúrbios gastrointestinais graves.

Toxicidade gastrointestinal. É muito comum o aparecimento de diarreia durante o tratamento por esses antibióticos de 20 a 50% com lincomicina e cerca de 20% com clindamicina principalmente quando da administração oral. A seqüela mais grave decorrente do tratamento com esses antibióticos é a colite pseudomembranosa.

Outras reações adversas. Podem aparecer outras reações menos graves a lincomicina e clindamicina, como hipotensão, após administração intramuscular, alterações eletrocardiográficas, após a administração intravenosa em altas concentrações e de forma rápida. Reações de hipersensibilidade são muito raras e se manifestam na forma de prurido e urticária. Pode ocorrer superinfecção por linhagens resistentes de *Pseudomonas*, *Proteus* e *Staphylococcus* e mesmo por *Candida*.

Estreptograminas. (Quinupristina-dalfopristina). A quinupristina, uma estreptogramina B e dalfopristina, estreptogramina A são compostos semissintéticos derivados das pristamicinas usados em combinação numa proporção de 30: 70. A associação quinupristina - dalfopristina é ativa contra cocos Gram-positivos, incluindo *S. pneumoniae* e *Staphylococcus* (coagulase positiva). É também ativa contra *Moraxella catarrhalis* e *Neisseria* e micro-organismos causadores de pneumonia atípica, *M. pneumoniae*, *Legionella spp* e *Chlamydia pneumoniae*. A resistência para quinupristina é mediada por modificação do sítio de ligação do fármaco (MLS tipo B) e da inativação enzimática da dalfopristina, ou bomba de efluxo. A associação de quinupristina-dalfopristina é administrada apenas por infusão intravenosa dissolvida em solução aquosa de dextrose a 5%.

Os efeitos adversos mais comuns são relacionados ao local da infusão tais como dor e flebite como também

artralgias e mialgias. A quinupristina-dalfopristina foi aprovada para o tratamento de infecções causadas por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina e de infecções das vias respiratórias causadas por cepas de *S. aureus* resistentes à metilina.

Oxazolidinonas. (Linezolida). A linezolida é membro das oxazolidinonas, grupo recente de agentes antimicrobianos sintéticos. O fármaco é ativo contra micro-organismos gram-positivos, cocos anaeróbicos gram-positivos e bastonetes gram-positivos como *Corynebacterium* spp. e *Listeria monocytogenes*. O antibiótico apresenta atividade moderada *in vitro* contra *M. tuberculosis*.

Após administração oral é bem absorvida com biodisponibilidade de 100%. O fármaco parece ser bem tolerado com poucos efeitos adversos, tais como complicações gastrointestinais, cefaleia e erupção cutânea. Contudo, há relatos de distúrbios hematológicos, incluindo anemia, leucopenia e trombocitopenia. A linezolida foi aprovada para o tratamento de infecções causadas por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina e, pneumonia hospitalar causadas por cepas de *S. aureus* resistentes à metilina.

ANTIBIÓTICOS POLIPEPTÍDICOS

♣ Os antibióticos polipeptídicos possuem estrutura polipeptídica complexa e de natureza predominantemente cíclica (Fig. 49-9). ♣ Desses antibióticos, os mais usados na clínica são os seguintes: colistina, polimicina B, bacitracina, vancomicina, fusafungina, gramicidina, teicoplanina, tirotricina, que são antibacterianos; bleomicina e dactinomicina são antineoplásicos. Apesar da diversidade de estrutura, o seu mecanismo de ação antimicrobiana pode ser idêntico e sua atividade é muito específica. Alguns deles são tuberculostáticos, enquanto outros são antineoplásicos.

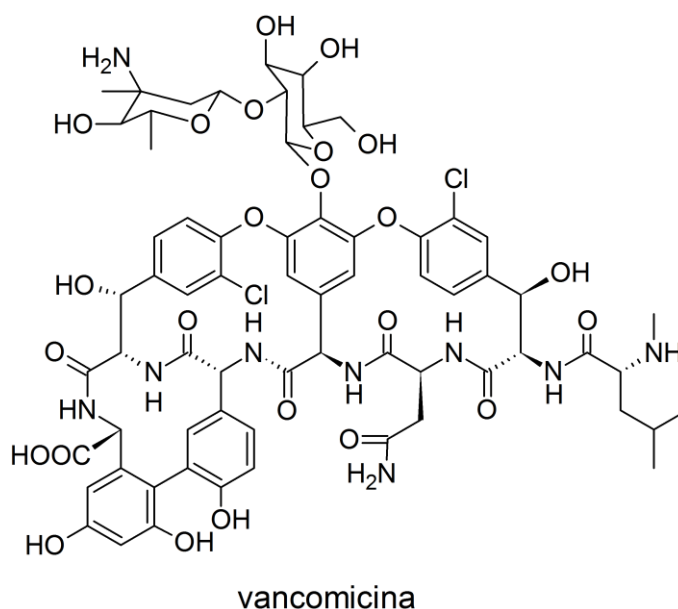


Fig. 49-9. Estrutura química da vancomicina.

Vancomicina. É um antibiótico da classe dos glicopeptídeos, com massa molecular aproximadamente de 1500. Devido à sua alta massa molecular, a vancomicina não penetra na membrana externa de bactérias gram-positivas. A vancomicina inibe a síntese da parede celular através do bloqueio da polimerização da parede celular de bactérias sensíveis devido sua alta afinidade com a porção terminal (D-ala-D-ala) dos precursores glicopeptídicos (Fig. 49-10).

Mecanismo de resistência. O mecanismo de resistência à vancomicina descrito ocorre devido à alteração do sítio de ligação D-ala-D-ala em D-ala-D-ser ou D-ala-D-lactato resultado pela ação de diversas enzimas.

Atividade antimicrobiana O espectro de ação inclui numerosas cepas de estreptococos, *Staphylococcus aureus*, inclusive as resistentes à metilina, além de *Clostridium difficile* e *Corynebacterium* sp. Por outro lado, várias espécies de bacilos gram-negativos e micobactérias são essencialmente resistentes à vancomicina. Resistência de *S. aureus* tem sido identificada mais recentemente apenas em alguns países.

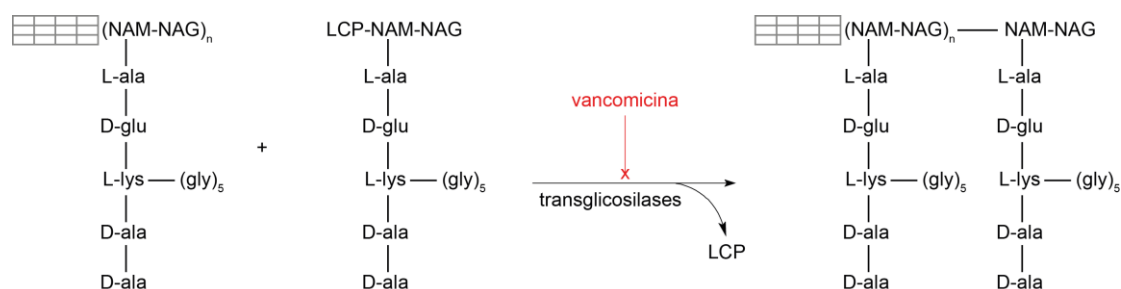


Fig. 49-10. Mecanismo de ação da vancomicina na inibição da polimerização da parede celular. NAM = N-ácido acetilmurâmico; NAG = N-acetilglicosamina; LCP = transportador de lipídeo bactoprenol; a parede celular é representada pelo retângulo branco.

Farmacocinética. O antibiótico é pouco absorvido por via oral, sendo a maior parte da dose ingerida eliminada pelas fezes. A administração oral é indicada em infecções por *Clostridium difficile* e a parenteral recomendada é por via intravenosa. A meia-vida da vancomicina é de seis horas, em média. A eliminação de maior parte do antibiótico íntegro, em torno de 90% ocorre pelos rins.

Efeitos adversos. Quando a infusão é rápida, há liberação de histamina, resultando em eritema circunscrito ao pescoço (síndrome do pescoço vermelho) e tórax superior e pode ser confundida com alergia. Nefro e ototoxicidade, além de dano hepático, encontram-se entre os principais efeitos indesejáveis.

Usos terapêuticos. A vancomicina é indicada no tratamento de infecções graves, ósseas e perioperatórias, abscesso cerebral, endocardite bacteriana, erisipelas, meningite estafilocócica, estreptocócica, septicemia bacteriana e na profilaxia da endocardite bacteriana. É especialmente indicada em processos infecciosos causados por estafilococos resistentes à meticilina e em indivíduos alérgicos à penicilina e às cefalosporinas. A oral de vancomicina é útil em pacientes com colite, provocada por bactérias produtoras de toxina com *S. aureus*.

Polimixinas B e colistina. Os antibióticos ciclopeptídicos (polimixinas, colistina, tirotricina) apresentam em sua constituição ácido metiloctanoico, que lhes conferem propriedades lipofílicas, e aminoácidos que se orientam junto aos grupos hidrofílicos e lipofílicos da membrana celular. Dessa forma, antibióticos atuam como tensoativos, desorganizando sua estrutura, o que promoverá, em última análise, modificações irreversíveis na função de barreira osmótica realizada pela membrana, com consequente liberação de aminoácidos e bases nitrogenadas.

As polimixinas são bactericidas ativas no combate às infecções causadas por bactérias gram-negativas. Geralmente, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* e *Shigella* são as mais sensíveis.

As polimixinas são administradas preferencialmente por via tópica. Seu uso parenteral é muito limitado, em razão da alta nefro e neurotoxicidade. Esse emprego só é efetuado quando os micro-organismos são resistentes aos demais antibióticos. É usada em associação com outros antibióticos pouco absorvidos e/ou com corticoides, em piодermatoses primária ou secundária. A polimixina B produz raramente reações sistêmicas, quando administrada topicamente, pela falta de absorção no local de aplicação. Por essa razão, pode ser utilizada durante a gravidez e a lactação. A hipersensibilidade não é comum na aplicação tópica.

O principal emprego das polimixinas é no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas, especialmente *Pseudomonas*, que sejam resistentes às penicilinas e aos aminoglicosídeos. São empregadas no tratamento de infecções do aparelho urinário, causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias gram-negativas. Os processos infecciosos de pele, olhos e ouvidos, que não são sensíveis à aplicação local de outros, podem ser tratados por polimixinas.

Bacitracina. É antibiótico produzido pelo *Bacillus subtilis* (cepa Tracy), isolado em tecidos lesionados e contaminados de uma paciente chamada Tracy – daí a denominação bacitracina. As bacitracinas são antibióticos polipeptídicos, constituídos na sua maior parte de bacitracina A e pequenas porções da variedade B, D, E e F (Fig. 49-11). A bacitracina atua impedindo a biossíntese de cadeias lineares do peptideoglicano da parede bacteriana.

Possui atividade contra a maioria dos micro-organismos gram-positivos, e *Neisseria*, *H. influenzae* e *Treponema pallidum* são sensíveis à bacitracina. Entretanto, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Candida* e *Nocardia* são resistentes a esse antibiótico. A bacitracina é empregada essencialmente em aplicações tópicas. Atualmente a administração parenteral está em desuso, especialmente pela alta incidência de nefrotoxicidade que provoca.

A aplicação tópica de bacitracina apresenta alguma valia na erradicação de bactérias sensíveis, que infectam eczemas e úlceras dérmicas e também nas infecções oculares, como blefarites, conjuntivites e ceratoconjuntivite, associada a corticoides e outros antibióticos pouco absorvidos, como polimixinas,

neomicina, para aumentar o espectro de ação. Não possui valor comprovado no tratamento de furunculose, de antraz e de impetigo.

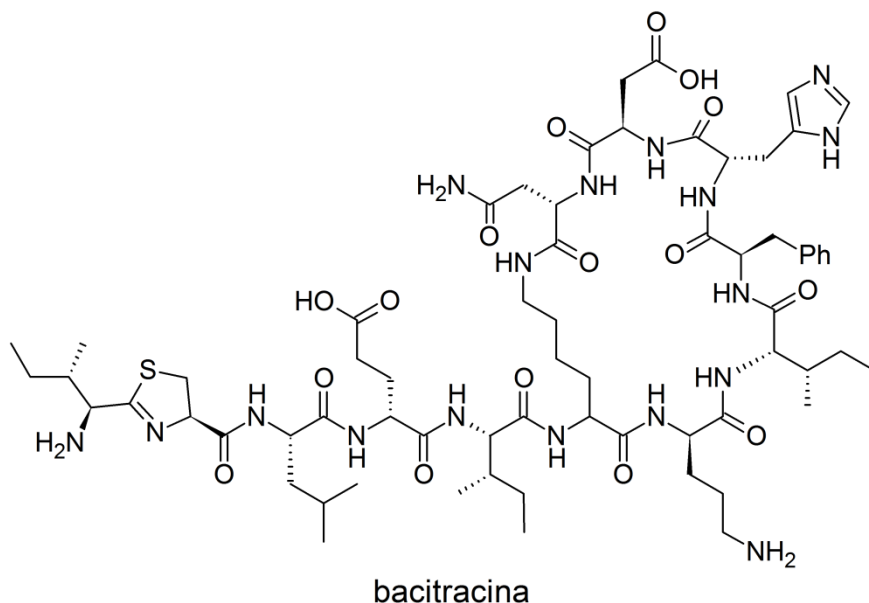


Fig. 49-11. Estrutura química da bacitracina.

Outros antibióticos polipeptídicos de interesse

Fusafungina. Isolada de *Fusarium lateritium*, apresenta apenas ação local e, também, propriedades anti-inflamatórias. É útil em infecções por estreptococos do grupo A, estafilococos, pneumococos, cepas de *Neisseria*, anaeróbios, *Candida albicans* e *M. pneumoniae*, em infecções do trato respiratório superior e brônquios.

Gramicidina. O antibiótico é muito tóxico para ser empregado sistemicamente, tendo utilidade em associação com outros polipeptídeos, em infecções tóxicas.

Teicoplanina. O fármaco é glicopeptídeo empregado em infecções por gram-positivos, principalmente estafilococos, e é utilizada como alternativa à vancomicina em infecções por gram-negativos.

Tirotricina. Isolada de *B. brevis*, consiste em mistura de, principalmente, gramicidina e tirocidina. É utilizada, especialmente, em infecções da pele e da boca, por via tópica. A exemplo de outros antibióticos polipeptídicos, o uso sistêmico é desaconselhado em razão da alta incidência de nefro e de ototoxicidade.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos constituem grupo de antibióticos de estrutura glicosídica (**Fig. 49-12**). Os de utilidade terapêutica são os aminociclitois. São bactericidas, dotados de espectro de atividade e toxicidade semelhantes e muito ativos, principalmente contra bacilos gram-negativos. Os principais componentes do grupo são: gentamicina, tobramicina, amicacina, estreptomina e neomicina. O mais novo é a netilmicina. A via de administração mais utilizada é a parenteral, sendo a absorção por via oral praticamente desprezível. O principal efeito adverso dos aminoglicosídeos é a ototoxicidade, que pode envolver tanto a função auditiva como a vestibular.

Mecanismo de ação. Os antibióticos aminoglicosídicos (neomicina, estreptomina, gentamicina, canamicina, viomicina, paromomicina e estreptomina) são bactericidas e, à semelhança dos anteriores, necessitam, para exercerem sua ação, que a bactéria se encontre em condições proliferativas. São transportados para o interior da célula bacteriana por meio de sistema de transporte dependente de oxigênio e unem-se, irreversivelmente, a uma ou mais proteínas receptoras da subunidade ribossômica bacteriana, 30S. Interferem, dessa forma, com o complexo de iniciação entre m-RNA e essa subunidade. Não só a leitura é comprometida, dando origem a proteínas anômalas, não funcionais, mas também toda a síntese proteica é bloqueada, resultando em ação bactericida. A hipótese mais aceita atualmente é de proteínas anômalas geradas que são incorporadas na membrana celular, com isso facilitando a penetração do antibiótico.

Por sua resistência às enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos, a amicacina é ativa contra numerosas cepas de bacilos gram-negativos aeróbicos, incluindo várias cepas de *Pseud. aeruginosa*, *Proteus* e *Serratia*. A amicacina é ativa contra numerosas cepas de micro-organismos resistentes à gentamicina, tornando-se assim o antibiótico preferido no tratamento de infecções hospitalares graves por bacilos gram-negativos.

Neomicina. Este aminoglicosídeo é considerado de amplo espectro de atividade e o mais tóxico. As bactérias gram-negativas bastante sensíveis são: *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* e *Shigella*. É administrada topicamente no tratamento de numerosas infecções cutâneas e de mucosas, decorrentes de queimaduras, ferimentos e úlceras.

Netilmicina. Trata-se de análogo semissintético da sisomicina. Apresenta resistência à maioria das enzimas inativantes dos aminociclitois.

É ativa contra bactérias gram-negativas aeróbicas e *S. aureus*. Pode apresentar atividade contra bactérias resistentes à gentamicina. Em associação com a carbenicilina, é utilizada em infecções graves por *P. aeruginosa*.

Espectinomicina. Antibiótico aminociclitol produzido por *Streptomyces spectabilis*, estruturalmente relacionado aos aminoglicosídeos.

Apesar de atividade da espectinomicina contra numerosas cepas de bactérias gram-negativas é considerada inferior aos antibióticos ativos contra tais microorganismos.

Assim, a espectinomicina é usada no tratamento alternativo da gonorreia causada por cepas de bactérias resistentes aos antibióticos de primeira escolha ou em contraindicações desses fármacos.

TETRACICLINAS

As tetraciclinas constituem classe de antibióticos de amplo espectro, ativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, e outros micro-organismos. A semelhança química entre os componentes desta classe determina propriedades farmacológicas, efeitos adversos, padrões de sensibilidade e resistência bacteriana semelhantes (Fig. 49-13). A doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina e tetraciclina são as mais utilizadas.

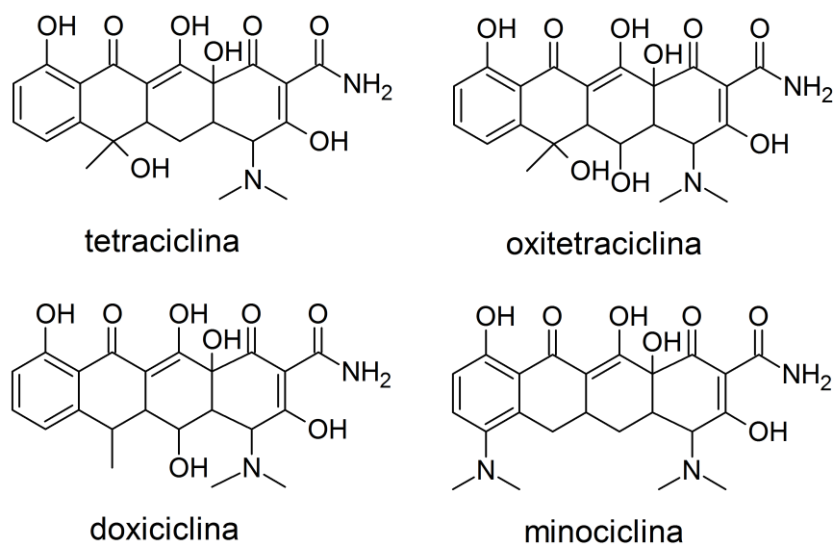


Fig. 49-13. Estrutura química dos principais antibióticos da classe das tetraciclinas.

Mecanismo de ação. As tetraciclinas inibem a síntese de proteína através de ligação reversível ao ribossoma 30 S bacteriano. Ligam-se, também, à subunidade ribossômica menor das células eucariotas. Bloqueiam, assim, a ligação do tRNA (RNA de transporte) no complexo mRNA-ribossomo, impedindo a ligação de novos aminoácidos e, portanto, o alongamento da cadeia polipeptídica.

Mecanismo de resistência. A resistência normalmente é devida à diminuição da concentração intracelular desses antibióticos, provocada por alterações no sistema de transporte (aumento de efluxo e/ou diminuição de influxo). Mecanismos de proteção ribossômica e mutações do ribossomo resultando na diminuição da afinidade das tetraciclinas também foram reportados. A resistência a uma tetraciclina corresponde à resistência a todas as outras.

Atividade antimicrobiana. As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro de ação antimicrobiana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, espiroquetas, riquetsias e grande vírus. Algumas são utilizadas como método alternativo, em associação, contra *malaria falciparum* resistente à cloroquina.

Farmacocinética. As tetraciclinas são absorvidas em grau variável pelo trato gastrointestinal. A absorção se processa em maior parte no estômago e intestino delgado. O grau de absorção de uma dose oral é de

cerca de 30% para clortetraciclina, de 49 a 80% para tetraciclina, bastante elevada para doxiciclina (95%) e minociclina (100%). O grau de absorção desses antibióticos é diminuído na presença de leite e produtos derivados e com administração simultânea de outros fármacos, como hidróxido de alumínio, bicarbonato de sódio, sais de cálcio e magnésio. A clortetraciclina, a oxitetraciclina e a tetraciclina são absorvidas de modo incompleto; após administração de dose oral única, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em duas a quatro horas. A doxiciclina e a minociclina são bem absorvidas e apresentam meias-vidas longas (17 a 20 horas) e, portanto, são administradas em doses orais diárias bem menores que as tetraciclinas mencionadas anteriormente. Todas as tetraciclinas são concentradas no fígado e eliminadas pela bile para o intestino, onde são reabsorvidas, estabelecendo, assim, o ciclo enteroepático. As tetraciclinas são eliminadas na urina e nas fezes, sendo os rins a via principal de eliminação por filtração glomerular.

Efeitos adversos e toxicidade. Todas as tetraciclinas possuem toxicidade relativamente baixa nas doses terapêuticas usuais. Já no tratamento de infecções agudas são necessárias doses mais elevadas e reações mais graves podem ocorrer.

Efeitos no tecido dentário e ósseo. As tetraciclinas apresentam grande afinidade por tecidos em atividade metabólica intensa e crescimento rápido, tendendo a localizarem-se no fígado, tumores e ossos em formação. Observa-se o aparecimento de manchas de descoloração nos dentes de crianças em tratamento ou nascidas de mães que receberam tetraciclina durante o último trimestre de gestação. Igualmente, a presença no leite materno pode acarretar efeitos análogos no recém-nascido. Por esse motivo, as tetraciclinas devem ser evitadas a partir do quarto mês de gravidez e na fase de amamentação. Não devem ser administradas a crianças menores de oito anos de idade.

Reações tóxicas. Esses antibióticos podem provocar hepatotoxicidade em graus variáveis. Observam-se distúrbios gastrintestinais como anorexia, náuseas, vômito, flatulência e diarreia em cerca de 10% dos pacientes com doses diárias superiores a 2 g. Esses sintomas tendem a aumentar com a administração prolongada. Podem ocorrer reações de fotossensibilização, manifestadas por eritema na pele.

Outras reações adversas. Podem ocorrer mais raramente fenômenos alérgicos, choque anafilático, estomatite com lesões vesiculopapulares locais, glossite, faringite, disfagia, enterocolite, proctite e discrasias sanguíneas. A superinfecção é fenômeno comum decorrente da terapia prolongada com tetraciclinas.

Usos terapêuticos. As tetraciclinas concentram-se intracelularmente e, dessa forma, são empregadas em infecções intracelulares. Utilizam-se nas infecções produzidas por riquetsias e bactérias e em infecções provocadas por alguns *Mycoplasma* e *Chlamydia*. Entre as infecções que são tratadas pelas tetraciclinas com valor comprovado estão o tifo epidêmico, o linfogranuloma venéreo, a brucelose, o granuloma inguinal e a sífilis.

Doxiciclina. É sintética e não sofre epimerização a epitetetraciclina inativa e, diversamente do que ocorre com outras tetraciclinas, apresenta menor afinidade pelo cálcio do leite e derivados. É considerada de escolha para doença inflamatória pélvica, exacerbação de bronquite crônica e em pacientes com insuficiência renal. Pode ser utilizada em malaria falciparum resistente à cloroquina, em associação com antimaláricos.

Minociclina. Trata-se de uma desoxitetetraciclina semissintética, que apresenta maior estabilidade em pH ácido e básico. É quase totalmente absorvida (95%) e sua absorção não é afetada pela ingestão conjunta de leite e derivados. Pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal, mas a toxicidade vestibular associada limita seu uso.

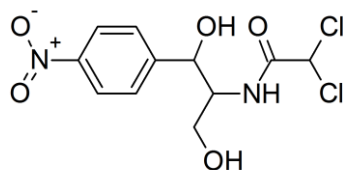
Oxitetraciclina. O fármaco apresenta absorção parcial, em torno de 58%. As propriedades são semelhantes às da tetraciclina, não devendo ser utilizada em pacientes com insuficiência renal.

Tetraciclina. É obtida por hidrogenólise da clortetraciclina. Apresenta 77% de absorção do trato gastrintestinal e é a mais amplamente utilizada.

ANFENICÓIS

Essa classe compreende antibióticos bacteriostáticos, nas concentrações normais, e de amplo espectro. O representante da classe é o cloranfenicol (**Fig. 49-14**).

Cloranfenicol. O cloranfenicol é um dos antibióticos mais antigos utilizados na prática médica, obtido na atualidade exclusivamente por síntese química. Seu espectro de atividade é amplo, sendo eficaz contra a maioria das bactérias gram-positivas e gram-negativas. Esse antibiótico é, ainda, o de primeira escolha para o tratamento da febre tifoide.



cloranfenicol

Fig. 49-14. Estrutura química do cloranfenicol.

Mecanismo de ação. O cloranfenicol liga-se reversivelmente à subunidade 50 S do ribossoma bacteriano, impedindo a ação da peptidiltransferase. Age bloqueando a incorporação de novos aminoácidos à cadeia polipeptídica e impede o movimento dos ribossomas ao longo da molécula do m-RNA.

Existem algumas evidências de que esse antibiótico age bloqueando, de forma reversível, a ação seletiva do m-RNA. Não atua nos m-RNA já unidos ao ribossoma, sendo que a inibição da síntese proteica pode ocorrer tanto no micro-organismo como também em tecidos de proliferação rápida do hospedeiro, como nos sistemas hematopoiético e linfático que, dependendo da dose e da susceptibilidade do paciente, podem levar a um quadro denominado de anemia aplásica.

Nesse particular, o **tianfenicol**, um derivado do cloranfenicol, por apresentar um grupo metilsulfônico ligado ao anel benzênico em substituição ao grupo nitro, não provoca esse tipo de anemia.

Mecanismos de resistência. A resistência ao cloranfenicol ocorre, basicamente, por meio de dois mecanismos: a diminuição da permeabilidade ao antibiótico e a produção de enzimas que inativam a estrutura, como a acetiltransferase.

Atividade antimicrobiana. *O cloranfenicol possui espectro de ação antimicrobiana bastante amplo. É um antibiótico que pode atuar como bacteriostático ou bactericida, conforme a concentração e o tipo de micro-organismo.*

*Constitui-se em alternativa aceitável em casos de meningite bacteriana em pacientes alérgicos às cefalosporinas. Pode, também, ser empregado em abscessos cerebrais, febre tifoide, embora haja muita resistência à *S. typhi*, disseminada em todo o mundo.*

Farmacocinética. *O cloranfenicol é absorvido rapidamente por via oral, e os níveis plasmáticos máximos são atingidos em uma a duas horas. O cloranfenicol se difunde bem pelos líquidos corpóreos.*

O antibiótico é biotransformado no fígado e inativado pela ação da glicouronil transferase, sendo eliminado com seus metabólitos na urina.

Na forma de ésteres cinamato, estearato, hemissuccinato, palmitato e succinato sódico, pró-fármacos que liberam, sob ação de enzimas do organismo, o cloranfenicol, alguns problemas são contornados como gosto amargo e hidrosolubilidade.

Efeitos adversos. Discrasias sanguíneas. *O cloranfenicol é capaz de provocar graves efeitos tóxicos no organismo por mecanismos ainda pouco esclarecidos.*

Assim, produz graves anomalias no sistema hematopoiético, as quais podem ser divididas em dois tipos: a primeira consiste em depressão medular reversível, progressiva e dependente da dose e ocorre em graus variáveis em todos os pacientes tratados.

Outras reações adversas. *As reações são raras as reações de hipersensibilidade ao cloranfenicol e a sensibilização é provocada por uso tópico.*

Podem ocorrer sintomas gastrintestinais como náuseas, vômitos, glossite, estomatite, diarreia e enterocolite. O efeito de altos níveis sanguíneos de cloranfenicol em crianças recém-nascidas ou prematuras é frequentemente a chamada “síndrome cinzenta”.

*O tratamento prolongado pode causar proliferação excessiva de bactérias não sensíveis e de agentes oportunistas, principalmente do gênero *Cândida* ou reações tóxicas.*

Usos terapêuticos. O uso terapêutico do cloranfenicol é limitado. O cloranfenicol é o antibiótico eletivo para o tratamento da febre tifoide e outros tipos de infecções provocadas por salmonelas.

O seu uso deve ser reservado para o tratamento de infecções causadas por riquetsias, meningite por *Haemophilus influenzae* e infecções estafilocócicas resistentes às penicilinas semissintéticas ou cefalosporinas.

RESUMO

■ As principais classes de antibióticos utilizadas na terapêutica atual são descritas quanto seu mecanismo de ação, resistência, atividade antimicrobiana farmacocinética, efeitos adversos e usos terapêuticos.

■ Os antibióticos β -lactâmicos são divididos em clássicos (penicilinas e cefalosporinas) e não clássicos.

■ Os antibióticos macrolídicos são abordados, dando destaque para os fármacos mais importantes da classe.

■ Uma descrição geral de antibióticos lincosamídicos (lincosamina e clindamicina) é dado destaque para os fármacos mais utilizados. E na classe dos antibióticos polipeptídicos é dado foco especial para a vancomicina.

■ Para os aminoglicosídeos os aspectos gerais e particulares são abordados dos fármacos mais utilizados da classe.

■ Os antibióticos de amplo espectro são comentados, dando ênfase as tetraciclínas e aos anfenicois, sendo cloranfenicol o representante da classe.

BIBLIOGRAFIA

- ACKERMANN, G.; RODOLF, A.C. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647)- the first cetolide. **J. Antimicrob. Chemother.**, v.51, p.497-511, 2003.
- AMATO NETO, V. (Ed.) **Antibióticos na prática médica**. 5 ed., São Paulo: Roca, 2000.
- BARRIERE, S.L. Bacterial resistance to beta-lactams, and its prevention with combination antimicrobial therapy. **Pharmacotherapy**, v.12, p.397-402, 1992.
- CHAMBERS, H.F. General principles of antimicrobial therapy.. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds). **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 9 ed., New York: McGraw-Hill, 2006, p.1095-1110.
- AMATO NETO, V. (Ed.) **Antibióticos na prática médica**. 5 ed., São Paulo: Roca, 2000.
- BARRIERE, S.L. Bacterial resistance to beta-lactams, and its prevention with combination antimicrobial therapy. **Pharmacotherapy**, v.12, p.397-402, 1992.
- BATES, D.E. Aminoglycoside ototoxicity. **Drugs Today**, v.39, p.277- 285, 2003.
- BUSH, K.; MACIELAG, M.J. New β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. **Expert. Opin. Ther. Pat.**, v.20, p.1277-1293, 2010.
- CHAMBERS, H.F. General principles of antimicrobial therapy.. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds). **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 9 ed., New York: McGraw-Hill, 2006, p.1095-1110.
- HÖGBERG, L.D.; HEDDINI, A.; CARS, O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. **Trends Pharmacol. Sci.**, v.31, p.509-515. 2010.
- MITSCHER, L.A. Antibiotics and antimicrobial agents. In: WILLIAMS, D. A.; THOMAS, L. L. (Eds.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**, 4 ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002, p.819-866.
- MACDOUGALL, C.; CHAMBERS, H.F. Aminoglicosídeos. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12^a Ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012, p. 1505-1520.
- MACDOUGALL, C.; CHAMBERS, H.F. Inibidores da síntese de proteínas e agentes microbianos diversos. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12^a Ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012, p. 1521-1547.
- MORAR, M.; WRIGHT, G.D. The genomic enzymology of antibiotic resistance. **Annu. Rev. Genet.**, v.44, p.25-51, 2010.
- PETRI JR., W.A. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos b-lactâmicos. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12^a Ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012, p. 1477-1505.

Capítulo 50

Sulfamídicos, Quinolônicos e Antissépticos Urinários

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Pedro F. Lara

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Desde a síntese da sulfanilamida em 1908 por Gelmo até nossos dias, houve grande interesse na síntese e no estudo de novos derivados, conhecendo-se certamente mais de 7 mil deles. Em decorrência das pesquisas relacionadas às sulfas, surgiram compostos com atividade diurética (como os tiazídicos), antidiabéticos (como as sulfonilureias) e fármacos inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida).

SULFAMÍDICOS

A classificação geral baseia-se em substituições na estrutura química da sulfanilamida (para-aminobenzeno-sulfonamida):

N₁ derivados. *Este grupo é o mais importante e nele estão os principais sulfamídicos de uso corrente. São fármacos mais ativos e mais solúveis que os N₄ derivados.*

N₄ derivados. *São menos ativos e menos solúveis que os N₁ derivados, razão pela qual estão praticamente abandonados na atualidade. Como exemplos, citamos a p-succinil-sulfanilamida, p-benzil-sulfanilamida e a carboxi-sulfamidocrisoidina, também chamada colubiazol.*

N₁ - N₄ derivados. *São sulfamídicos muito pouco solúveis, praticamente inabsorvíveis quando administrados por via oral. Como exemplos, citamos o ftalilsulfatiazol, a ftalilsulfacetamida e o succinilsulfatiazol. Um membro muito importante deste grupo é a sulfassalazina, bastante ativo no tratamento da retocolite ulcerativa (ver Capítulo 48).*

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação dos sulfamídicos? Porque a ação é seletiva para as bactérias?
2. Quais são os processos que podem estar relacionados a ocorrência de anemias hemolíticas e aplásticas causadas por sulfamídicos?
3. Comente a ação da trimetropina e os usos terapêuticos associados aos sulfamídicos?
4. Qual é o mecanismo de ação dos quinolônicos e fluoroquinolônicos e suas indicações terapêuticas?
5. Quais são indicações terapêuticas da nitrofurantoína e metenamina?

Mecanismo de ação. ♣ Há unanimidade entre os autores que os sulfamídicos são análogos estruturais e antagonistas competitivos do ácido para-aminobenzoico (PABA). ♣ Competem com o mesmo, inibindo a formação do ácido fólico, ou pteroilglutâmico, impedindo o crescimento bacteriano. Portanto, são quimioterápicos antimetabólitos e bacteriostáticos.

O mecanismo íntimo de ação envolve a inibição da formação do ácido diidropteroico por inibição da atividade enzimática da diidropteroato sintetase. ♣ Outro mecanismo de ação é a incorporação do sulfamídico à molécula de um diidropteroato não funcionante. Esta inibição é seletiva e afeta a bactéria, uma vez que as células de mamíferos podem assimilar ácido fólico exógeno pré-formado, enquanto que a bactéria, não tem esta capacidade de sintetizar o seu próprio ácido pteroilglutâmico. ♣

Farmacocinética. *Diversos sulfamídicos são de aplicação local em mucosas. A sulfacetamida (Albucid-colírio) é usada sobre a mucosa ocular, não sendo aconselhável seu uso conjunto com derivados da prata. Na faringe, a carboxissulfamidocrisoidina (Colubiazol) é usada em colutório, ou instilação, e na mucosa vaginal emprega-se a associação do sulfatiazol, da N-acetilsulfanilamida e da N'-enzoilsulfanilamida com a ureia (Vagi-Sulfa).*

Quando do uso tópico, a absorção é mínima, salvo se houver solução de continuidade nas mucosas. A absorção dos N1 derivados pelo trato gastrointestinal é rápida e se completa, em geral, após cerca de seis horas, para a maioria deles. O principal local de absorção é o intestino delgado.

Após a absorção, os sulfamídicos apresentam ampla e uniforme distribuição, levados pela corrente circulatória. Assim, atingem a bile, os vários líquidos digestórios, os líquidos pleural, peritoneal e sinoviais; também atravessam facilmente a placenta e, em menor intensidade, aparecem no leite lactante e atingem o feto. Algumas sulfamídicos como sulfisoxazol conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica, sendo úteis nas infecções das meninges. A distribuição dos sulfamídicos está relacionada a sua capacidade em ligar-se a proteínas plasmáticas após a absorção.

A maioria dos sulfamídicos é parcialmente acetilada (até 40%) em N4. A reação é de conjugação e se processa à custa de enzimas da fração solúvel do fígado. Alguns, como a sulfadimetoxina e a sulfametidina, são também parcialmente conjugados ao ácido glicurônico. Parte dos sulfamídicos não sofre qualquer processo de biotransformação.

A eliminação dos sulfamídicos, biotransformados ou não, é feita, principalmente, pelos rins. Outras vias menos importantes de eliminação incluem bile, suor, saliva, lágrima e suco gástrico.

Propriedades Farmacológicas. Sulfamídicos de ação sistêmica. *Estas podem ser divididas em derivados com ação curta, intermediária e prolongada. As classificações dos sulfamídicos quanto à duração do efeito são baseadas, fundamentalmente, na velocidade de excreção renal. A metabolização dos sulfonamídicos é um fator que interfere também na eliminação desses fármacos: o sulfisoxazol é o sulfamídico mais rapidamente absorvido e mais rapidamente eliminado. Os derivados da sulfadiazina (curta duração) podem permanecer por quase 20 horas no organismo, situações em que são inativos, porém potencialmente mais tóxicos. A velocidade de excreção, fator limitante de duração do efeito, é bastante variável dentro de uma mesma categoria. A sulfadoxina tem meia-vida biológica de aproximadamente 150 horas, e ela é o sulfamídico de efeito mais prolongado que se conhece. A sulfametopiridazina é um fármaco rapidamente absorvido e lentamente eliminado.*

Sulfamídicos de baixa absorção intestinal. *A classificação desses fármacos é baseada essencialmente na extraordinária velocidade de baixa absorção intestinal quando administrados por via oral.*

O principal representante deste grupo é sulfassalazina.

Sulfamídicos de ação local ou tópica. *Este grupo é constituído pela sulfacetamida sódica e argêntica - mafenida acetato e cloridrato - sulfisoxazol. Neste grupo estão os fármacos úteis quando aplicados localmente. Entre eles, a sulfacetamida (N1 derivado acetilado da sulfanilamida) que, em elevadas diluições, não exerce efeito irritante sobre a mucosa do globo ocular porque sua solução sódica com 30% tem pH 7,4, ao contrário de outras sulfas, cujos sais têm o pH muito elevado. Seu derivado argêntico libera prata lentamente, sendo de alguma utilidade em queimaduras ferimentos. É absorvido na forma livre, atingindo níveis plasmáticos elevados.*

A mafenida (α -amino-p-tolueno-sulfonamida) é útil quando localmente aplicada para reduzir a colonização de bactérias gram-positivas e gram-negativas, especialmente em áreas queimadas, não devendo, entretanto, ser utilizada em condições de infecção já estabelecida.

Quando do seu uso, a superinfecção por Candida deve ser considerada. Aplicada localmente, é absorvida e metabolizada (p-carboxibenzeno-sulfonamida).

Efeitos adversos. ♣ *A anemia hemolítica pode estar relacionada a processo de sensibilização do organismo ou a deficiência eritrocitária da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase. Também ocorre agranulocitose em 0,1% dos casos. Casos de anemia aplástica podem ocorrer pela não formação das hemácias e granulocitopenia pela ausência de formação dos glóbulos brancos. ♣ Mais raramente, observa-se trombocitopenia, isto é, a não formação das plaquetas. Vale lembrar que várias sulfas como sulfacetamida podem produzir meteglobinemia.*

A deposição de cristais de sulfamídicos nos túbulos gera a formação de agregados cristalinos que podem lesar o próprio tecido renal, impedindo seu funcionamento. A necrose tóxica intersticial, causada por hipersensibilidade ao fármaco, ocorre raramente. Para a prevenção da cristalúria e da obstrução, preconiza-se a ingestão de maior quantidade de água (pelo menos 1.200 mL ao dia) e a alcalinização da urina.

As reações de hipersensibilidade mais importantes são o aparecimento do eritema multiforme.

Desenvolve também reação de hipersensibilidade cutânea mais grave que é a dermatite esfoliativa, semelhante à que pode ocorrer com outros fármacos, como a penicilina, a dipirona: esse quadro clínico é conhecido como Síndrome de Stevens-Johnson.

A incidência de necrose hepática tem aumentado, sendo maior nos indivíduos que apresentam qualquer deficiência renal (ocasião, aliás, em que os sulfamídicos estão, em princípio, completamente contraindicados).

Com o uso de sulfamídicos pode ocorrer, mais raramente, a incidência de diversos outros efeitos, como: aparecimento de bócio, artrites, vários distúrbios do sistema nervoso central, visto que os sulfamídicos são altamente irritantes para esses tecidos (desde alterações neuropsiquiátricas até convulsões; estas, em geral, em crianças e desnutridos); polineurites periféricas e outras manifestações mais raras.

Interações medicamentosas e associações. Os sulfamídicos podem deslocar os barbitúricos, cumarínicos, tolbutamida e metotrexato de suas ligações às proteínas plasmáticas, ocorrendo o aumento do efeito pela maior oferta do fármaco livre. O uso dos sulfamídicos com ácido para-aminobenzoico (PABA) ou com anestésicos locais dele derivados (procaína, tetracaína e outros) deve ser evitado porque, com a liberação de PABA por esses fármacos, ocorre antagonismo ao efeito antibacteriano desejado (uma molécula do PABA pode antagonizar até 25.000 do sulfamídico).

Contraindicações. O uso tópico na pele é contraindicado em razão de que a sua união com proteínas da derme ou epiderme produz substância hipersensibilizante (antígeno formador de anticorpo pelo sistema imunitário, agindo o sulfamídico como hapteno). Em outras vias não se devem empregar os agentes sulfamídicos por via intratecal, intramuscular ou intravenosa: são soluções muito irritantes, podendo provocar dor, necroses teciduais, flebites e tromboflebites. Na administração intravenosa, as sulfas têm o seu potencial nefrotóxico aumentado.

TRIMETOPRIMA. A associação aos sulfamídicos de um fármaco inicialmente usado como antimalário, o trimetoprima (TMP), resultou em potenciação de grande interesse (Bactrin).

Entre as características farmacocinéticas do trimetoprima estão: excelente absorção após administração oral; ligação com proteínas plasmáticas 50-70%; meia-vida plasmática em torno de 11 horas e volume de distribuição de 1,2 a 1,81/kg. Cerca de 55% do fármaco absorvido é eliminado pelos rins sem sofrer alteração metabólica, e sua depuração é de $2,2 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

A atividade da TMP aumenta em pH urinário alcalino. O seu $t_{1/2}$ de eliminação está, portanto, em torno de 10 horas.

Mecanismo de ação. ♣ O mecanismo de ação está relacionado à inibição da diidrofolato-redutase pela trimetoprima, responsável pela transformação do ácido diidrofólico em tetraidrofólico. Assim, essa associação interrompe a formação do ácido tetraidrofólico em dois pontos diferentes, ação esta responsável pela potenciação de efeitos. ♣

Usos Terapêuticos: Sulfamídicos e Trimetoprima

Os efeitos adversos e aparecimento cada vez mais intenso de cepas resistentes a esses fármacos têm restringido sobremaneira os usos dos sulfonamídicos. ♣ Contudo, associação de sulfametoxazol e trimetoprima tem possibilitado o ressurgimento do uso dos sulfamídicos como fármaco de escolha em algumas situações clínicas. ♣

Infecções gastrintestinais. Apesar do aparecimento de cepas resistentes de bactérias causadoras das disenterias, continua sendo esta a maior aplicação para o uso de sulfametoxazol-trimetoprima.

A associação sulfametoxazol (800 mg) e de trimetoprima (149 mg) é indicada no tratamento de shigelose e salmoneloses.

Casos de diarreia aguda devida às cepas entero-patogênicas de *E. coli* podem ser tratados por trimetoprima ou associação de sulfametoxazol e trimetoprima.

Infecções do trato urinário. Grande parte das infecções urinárias é causada por bactérias resistentes às sulfonamidas.

A associação de sulfametoxazol ao trimetoprima e outros quimioterápicos (quinolônicos) é preferida. Outra opção é o sulfisoxazol (1-2 g/6 horas) por via oral durante 5 a 10 dias. A associação dos sulfamídicos com trimetoprima é largamente usada nos casos agudos. Uma das indicações é para infecções de próstata, onde o trimetoprima é o medicamento de escolha. Em prostatite bacteriana, a eficácia da terapia erradicadora depende da eficácia de penetração do medicamento e de sua atividade contra o germe patogênico. A trimetoprima é ativa contra G- e a eritromicina ativa contra G+.

Infecções do trato respiratório. A associação de sulfametoxazol-trimetoprima é eficaz nas manifestações agudas da bronquite crônica. A otite média aguda em crianças e a sinusite maxilar aguda em adultos causadas por *H. influenzae* e *S. pneumoniae* podem ser tratadas pela administração de sulfametoxazol (800-1.200 mg) mais trimetoprima (149 a 240 mg) duas vezes ao dia.

Infecções por *Pneumocystis jiroveci*. O tratamento com altas doses de trimetoprima (20 mg/kg/dia) e sulfametoxazol (100 mg/kg/dia) é indicado para esta grave infecção em pacientes com AIDS. ♣

Nocardiose. Sulfadiazina ou sulfixazol (6 a 8 g/dia) são eficazes no tratamento de infecções causadas por espécies de *Nocardia*. A associação de sulfametoxazol-trimetoprima é recomendada como fármaco de escolha.

QUINOLÔNICOS

Diversos quimioterápicos podem ser utilizados em substituição aos sulfamídicos. Modernamente, vêm sendo muito empregados com ação antibacteriana no trato urinário os fluoroquinolônicos (**norfloxacino**). Outros quimioterápicos de uso mais antigo e com indicação preferencial para o tratamento das infecções das vias urinárias incluem: os quinolônicos (ácido nalidíxico) e os análogos, nitrofurantoína e similares; metenamina etc.

Quinolônicos e fluoroquinolônicos. Os ácidos nadilíxico e pipemídico são os representantes da classe dos quinolônicos. Os derivados fluoroquinolônicos são representados por norfloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino. Os novos fluoroquinolônicos, tais como feroxacino, perfloxacino e levofloxacino, foram introduzidos mais recentemente no tratamento de uma ampla variedade de infecções microbianas.

Mecanismo de ação. ♣ Os quinolônicos são antibióticos bactericidas que atuam sobre as enzimas DNA girase e topoisomerase IV, inibindo a síntese de DNA das bactérias sensíveis. ♣

Espectro de ação. Os fármacos são ativos contra patógenos aeróbios gram-negativos e gram-positivos. A eficácia é bastante comprovada frente a *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp; alguns estafilococos e enterococos. A resistência aos fluoroquinolônicos desenvolve-se especificamente a *Pseudomonas* e estafilococos.

Absorção, destino e eliminação. Apresentam boa absorção após administração oral, sendo o pico da concentração plasmática atingido entre 1 e 3 horas. A meia-vida plasmática está entre 3-5 horas para ciprofloxacino e norfloxacina. Distribuem-se largamente pelo organismo, alcançando o sangue umbilical e o líquido amniótico. O norfloxacino é eliminado por leite, rim e fígado. A eliminação renal varia entre os quinolônicos, sendo predominante para ofloxacina, enquanto que para o ácido nadilíxico predomina a eliminação não renal.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns incluem anorexia, náusea, cefaleia e tontura, devendo ser usados com cautela em doentes com história de convulsão. Outras alterações incluem leucopenia, eosinofilia, elevação da bilirrubina.

Usos terapêuticos. ♣ O norfloxacino é indicado para o tratamento de infecções do trato urinário, como cistites, pielites e pielonefrites. Estudos clínicos comparativos indicam que norfloxacino, ciprofloxacino e ofloxacino têm eficácia equivalente no tratamento de infecções urinárias. Os fluoroquinolônicos são indicados no tratamento de prostatite e de doenças sexuais transmitidas. São eficazes em infecções gastrointestinais como diarreia do viajante, porém menos efetivas em casos de peritonites. Em alguns casos de osteomielite, os fluoroquinolônicos (ciprofloxacino) podem ser apropriadamente usados. O ciprofloxacino é contraindicado em crianças e mulheres grávidas. ♣

Ácido nalidíxico. É o membro mais antigo da classe dos quinolônicos. Foi usado por muito tempo no tratamento de infecções urinárias.

Ácido pipemídico. O quimioterápico do grupo das quinolonas que contém um anel piperazínico responsável pela sua ação antibacteriana. É indicado para o tratamento de infecções urinárias simples ou associadas a processos urológicos.

ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS

NITROFURANTOÍNA. É um derivado nitrofurânico sintético usado como antissépticos (ver adiante) para tratar e prevenir infecções urinárias.

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação não é bem estabelecido, envolve a inibição de várias enzimas bacterianas. Sua ação é maior quando o pH urinário é ácido, sendo que acima de 8,0 se inativa.

Espectro de ação. É bacteriostática e bactericida, sendo efetivo contra gram-positivos e gram-negativos. É um fármaco bastante ativo contra *E. coli*, sendo que várias bactérias desenvolvem resistência lentamente (*Proteus vulgaris* e praticamente todas as variedades de *Pseudomonas*). Sua maior efetividade é função inversa do número de bactérias presentes.

Absorção, destino e eliminação. O quimioterápico é um ácido fraco, pKa 7,2, absorvido de forma rápida e completa ao nível do trato gastrointestinal. Grande parcela, 50-70%, une-se às proteínas plasmáticas. A sua meia-vida plasmática varia entre 0,4 e 1,1 hora e a meia-vida de eliminação é de 0,50 hora, em média. É biotransformada no fígado, sendo 40% eliminados na forma in natura, dando à urina coloração amarelo-fluorescente. Em doses diárias médias de 400 mg/dia para adultos, a concentração da nitrofurantoína na urina alcança 200 g/mL e níveis significativos no tecido intersticial do rim. Frente à urina alcalina, sua eficácia bactericida se reduz.

Efeitos adversos e tóxicos. Entre os efeitos adversos, estão as mais variadas reações de hipersensibilidade (desde a erupção cutânea até a anafilaxia), reações gástricas (como náuseas e vômitos), formação de metemoglobina, efeitos sobre o SNC (cefaleia, tonturas etc.), neuropatia periférica, alopecia transitória (queda de cabelos) e hemólise em portadores de deficiência da glicose-6- fosfato-desidrogenase.

Usos terapêuticos. A nitrofurantoína é usada em infecções causadas por bactérias sensíveis a este fármaco:

METENAMINA. É utilizada na forma de mandelato de metenamina. A administração de 1,0 g/dia de metenamina gera formaldeído na concentração de 18 a 49 g/mL na urina, quando o volume urinário é de 1-1,5 L/dia e seu pH é 6,0. Como a maioria das bactérias é sensível ao formaldeído na concentra de doses médias de metenamina é suficiente para a atividade antisséptica urinária.

RESUMO

■ Os sulfamídicos são quimioterápicos derivados das “sulfas” que são geralmente usados terapêuticamente até os dias atuais em associação com a trimetropina.

■ A farmacologia dos sulfamídicos e a trimetropina são apresentados e suas indicações como fármaco de escolha em algumas situações clínicas.

■ Os quinolônicos e fluoroquinolônicos são comentados as propriedades farmacológicas e farmacocinética e suas indicações para tratamento de uma ampla variedade de infecções microbianas.

■ Dentre os antissépticos urinários são abordados a nitrofuratoína e a metenamina.

BIBLIOGRAFIA

ANDRIOLE, V.T. The quinolones: past, present, and future. **Clin. Infect. Dis.**, v.41, p.S113-119. 2005.

BUSHBY, S.R.; HIC THINGS, G.H. Trimethoprim, sulfonamide potentiator. **Br. J. Pharmacol.**, v.33, p.72-90, 1968.

HOOPER, D.C. Urinary tract agents: nitrofurantoin and methenamine. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R.(Eds.). **Mandell; Douglas; Bennett's Principles and practice of infectious disease** .Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p.404-423.

HOOPER, D.C.; WOLFONSO, N. Fluoroquinolone antimicrobial agents. **N. Engl. J. Med.**, v.324, p.384-394, 1991.

TOLMAN, K.G. Nitrofurantoin and chronic active hepa tits. **Ann .Intern Med.**, v.92, p.119-120, 1980.

ZINNER, S.H.; MAYER, K.H. Sulfonamides and trimethoprim. In: MANDELL; G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. (Eds.).**Mandell,Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious disease** .Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p.394-404.

Capítulo 51

Fármacos Usados no Tratamento da Tuberculose e Hanseníase

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A tuberculose continua ser causa primária mundial de morte por doenças infecciosas. O agente etiológico é a *Mycobacterium tuberculosis* que devido as suas características de crescimento lento e latência no hospedeiro por longo período faz da tuberculose doença crônica e de tratamento prolongado. Ademais, a infecção por *Mycobacterium avium –intracellulare* exige um tratamento rigoroso.

Os medicamentos empregados na quimioterapia da tuberculose podem ser classificados, de acordo com o grau de eficácia e toxicidade, em dois grupos principais. Os medicamentos de primeira escolha apresentam maior grau de eficácia e certo grau de toxicidade; entre eles a isoniazida é protótipo. Os medicamentos de segunda escolha são ocasionalmente empregados quando ocorre resistência bacteriana ou fatores relacionados com o paciente. Neste grupo estão incluídos, por exemplo, a pirazinamida. Na segunda parte do capítulo são apresentados os medicamentos empregados no tratamento da hanseníase que causa temores desde antigas civilizações.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Em que observações baseiam-se as hipóteses propostas para ação antimicrobiana da isoniazida? Qual é o medicamento de segunda escolha associado a isoniazida?
2. Qual é o mecanismo de ação da rifampicina e seus usos terapêuticos?
3. Qual é o plano terapêutico para o tratamento da tuberculose pulmonar específica? Como realizada a profilaxia a tuberculose?
4. Qual é mecanismo de ação da dapsona (sulfonas) e sua indicação terapêutica?
5. Quais são os medicamentos usados para o tratamento da hanseníase nas formas tuberculoide, lepromatosa e intermediárias?

MEDICAMENTOS DE PRIMEIRA ESCOLHA

ISONIAZIDA. A síntese de tiossemicarbozanas a partir do éster-metil do ácido isonicotínico deu origem à descoberta por acaso da isoniazida (ácido 4-piridinocarbonílico), substância intermediária da reação de síntese.

Atividade antimicrobiana. A isoniazida apresenta atividade tuberculostática e tuberculocida *in vitro*.
♣ Das várias micobactérias atípicas, apenas *M. kansasii* é sensível à isoniazida. ♣

Resistência bacteriana. O tratamento com a isoniazida desenvolve cepas resistentes *in vivo*. O aparecimento da resistência ocorre em algumas semanas após o início do tratamento.

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação da isoniazida é ainda desconhecido, entretanto foram propostas as seguintes hipóteses: a) isoniazida exerce efeitos sobre a biossíntese de lipídeos e ácidos nucleicos e sobre a glicólise; b) inibição da biossíntese de ácidos micólicos da parede celular do *M. tuberculosis*.

Absorção, destino e eliminação. A isoniazida é rapidamente absorvida tanto por via oral ou parenteral. As concentrações plasmáticas máximas de 3 a 5 mg/mL são atingidas uma a duas horas após a aplicação. O fármaco se difunde por vários líquidos e tecidos do organismo. O metabolismo da isoniazida apresenta variações genéticas que determinam nas populações humanas o aparecimento de indivíduos que acetilam rapidamente a substância, que são encontrados em esquimós e japoneses e os acetiladores lentos predominantes dos povos escandinavos, judeus e do norte da África (ver Capítulo 12). A meia-vida da isoniazida em acetiladores rápidos é em média de 1,5 hora, enquanto que nos acetiladores lentos é de três horas. A isoniazida é eliminada na urina sob forma de metabólitos acetilados e pequenos teores na forma conjugada.

Efeitos adversos. As principais reações adversas à isoniazida são hipersensibilidade, icterícia e neurite periférica. A hipersensibilidade à isoniazida pode resultar em febre e vários tipos de erupções cutâneas. As discrasias hematológicas podem também ocorrer e manifestam-se por granulocitose, eosinofilia e anemia.

Usos terapêuticos. A isoniazida é o medicamento mais importante no tratamento da tuberculose. O medicamento deve ser administrado com outro agente tuberculostático e profilaticamente pode ser empregado isoladamente.

RIFAMPICINA. A rifampicina é antibiótico semissintético do grupo macrocíclico das rifamicinas, tendo como derivados a rifapentina e a rifabutina.

Atividade antimicrobiana. O antibiótico inibe, in vitro, *M. tuberculosis* e as micobactérias atípicas, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum* e *M. intracellulare*. A rifampicina é ativa contra muitas bactérias gram-positivas e gram-negativas. A rifampicina tem ação bactericida contra *M. leprae*.

Mecanismo de ação. A rifampicina atua por inibição das RNA e DNA-polimerases das micobactérias, suprimindo a formação da cadeia na síntese de RNA.

Absorção, destino e eliminação. Após ingestão de rifampina na dose oral de 490 mg, ocorrem concentrações plasmáticas máximas em duas a quatro horas. O antibiótico se distribui por todo o líquido e nos tecidos do organismo em concentrações significativas, as quais determinam uma coloração amarelo-avermelhada na urina. A rifampicina é eliminada pela bile e sofre uma circulação enteroepática. A meia-vida da rifampicina varia entre uma e cinco horas. A substância é metabolizada por desacetilação, estando presente nessa forma desacetilada na bile. Aproximadamente 30% de uma dada dose do antibiótico é eliminada na urina, sendo que a metade desta pode ser na forma inalterada.

Efeitos adversos. O aparecimento de icterícia é a reação adversa à rifampicina mais preocupante, em virtude de terem ocorrido alguns casos fatais em pacientes tratados com o medicamento. Os efeitos adversos que apresentam maior incidência são erupção cutânea, febre e vômito. Vários outros efeitos relacionados com o SNC (fadiga, sonolência e ataxia) foram relatados, como também reações de hipersensibilidade à rifampina. Distúrbios gastrintestinais raros, p.ex., diarreia e vômitos determinam suspensão da terapia.

Usos terapêuticos. A rifampicina é sempre empregada em associação com a isoniazida no tratamento de tuberculose. O medicamento é também utilizado em certos processos infecciosos, não causados por micobactérias. A rifampicina associada a antibióticos como β -lactâmico ou vancomicina pode ser útil no tratamento de casos especiais de endocardite ou osteomielite estafilocócicas.

ETAMBUTOL. É isômero (L) ativo do etilenodiimino de butanol dicloridrato.

Atividade antimicrobiana. As cepas de *M. tuberculosis* e *M. kansasii* são sensíveis ao etambutol, sendo as outras micobactérias atípicas têm sensibilidade variável.

Mecanismo de ação. O etambutol tem ação tuberculostática e o mecanismo de ação é desconhecido. A resistência ao etambutol se desenvolve lentamente in vitro e o mesmo ocorre in vivo, quando o etambutol é administrado na ausência de outro fármaco eficaz.

Absorção, distribuição e eliminação. O fármaco é absorvido pelo trato gastrintestinal e promove concentrações plasmáticas máximas em duas ou quatro horas após a ingestão. Uma dose única de 15 mg/kg promove níveis plasmáticos de 5 μ g/mL. A meia-vida do etambutol é de três a quatro horas. Os principais metabólitos são um derivado do ácido dicarboxílico e um aldeído. Aproximadamente 50% de uma dose de etambutol é eliminada sob forma inalterada na urina.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais frequentes são: diminuição da acuidade visual, erupção cutânea e febre. Outros efeitos que foram relatados são: prurido, dor abdominal, cefaleia, confusão mental e alucinações. Durante a terapia com etambutol, 50% dos pacientes podem apresentar elevações nos níveis sanguíneos de uratos.

Usos terapêuticos. ♣ O etambutol é empregado em associação com a isoniazida no tratamento de vários tipos de tuberculose. ♣

AMINOGLICOSÍDEOS. ESTREPTOMICINA. É um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos (ver, Capítulo 49). A estreptomicina foi o primeiro fármaco eficaz empregado no tratamento da tuberculose, e no

período 1947 a 1952 foi o único medicamento disponível para tratar a enfermidade. Por problemas relacionados com sua toxicidade e o desenvolvimento de resistência, ocorreu uma limitação de seu emprego.

Atividade antimicrobiana. A estreptomicina é bactericida *in vitro* para as cepas de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* e outras micobactérias atípicas. A atividade *in vivo* da estreptomicina é do tipo supressora, e isso não determina erradicação do bacilo da tuberculose. A resistência bacteriana ao antibiótico abrange um grande número de populações de cepas dos bacilos da tuberculose, entretanto apenas 1 a 2% de *M. tuberculosis* são resistentes.

Usos terapêuticos. O emprego da estreptomicina no tratamento da tuberculose pulmonar é combinação com outros agentes mais eficazes, sendo de preferência empregar três medicamentos, dos quais a estreptomicina pode ser um, para os tratamentos mais sérios da tuberculose, como na forma disseminada ou meningite.

MEDICAMENTOS DE SEGUNDA ESCOLHA

PIRAZINAMIDA. A pirazinamida é derivado sintético da nicotinamida.

Atividade antimicrobiana. A pirazinamida possui atividade tuberculostática *in vitro* em meio levemente ácido. O fármaco inibe o crescimento *in vitro* do *M. tuberculosis* no interior de monócitos.

Absorção, distribuição e eliminação. O fármaco é bem absorvido por via oral e se distribui por todo organismo. A dose oral de 1 g de pirazinamida promove concentração plasmática de 4 µg/mL em duas horas após a ingestão. O seu principal metabólito é o ácido 5-hidroxipirazanoico. A pirazinamida é eliminada na urina por filtração glomerular.

Efeitos adversos. O efeito adverso mais frequente da pirazinamida é a lesão hepática. Outros efeitos adversos constatados com pirazinamida são artralgias, episódios de gota, anorexia, vômito e febre.

Usos terapêuticos. A pirazinamida é empregada em esquemas terapêuticos onde se verifica resistência primária a outros medicamentos de primeira escolha.

ÁCIDO AMINOSSALICÍLICO. É o ácido para-aminossalicílico, sigla (PAS).

Atividade antimicrobiana. O PAS possui atividade antibacteriana específica para *M. tuberculosis*. Várias micobactérias atípicas e outros micro-organismos não são sensíveis ao fármaco. O ácido aminossalicílico é um análogo do ácido para-aminobenzoico (PABA) e seu mecanismo é provavelmente semelhante ao dos compostos sulfonamídicos.

Absorção, distribuição e eliminação. O PAS é bem absorvido por via oral, sendo que a dose única de 4 g promove concentrações plasmáticas de cerca de 75 µg/mL em duas horas. A meia-vida do ácido aminossalicílico é de aproximadamente uma hora. A substância se distribui por toda água corpórea e atinge níveis significativos no líquido pleural. Aproximadamente 80% são excretadas na urina, sendo mais de 50% na forma de derivados acetilados.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos ao ácido aminossalicílico são relacionados a distúrbios gastrintestinais, como anorexia, náuseas, dor epigástrica e diarreia. As manifestações de hipersensibilidade ao ácido aminossalicílico são frequentes com episódios febris e vários tipos de erupções cutâneas. Entre as discrasias sanguíneas que já foram relatadas estão leucopenia, agranulocitose, eosinofilia e trombocitopenia. A anemia hemolítica pode ocorrer em alguns casos.

Usos terapêuticos. O PAS teve importância muito grande no tratamento da tuberculose pulmonar. Entretanto, o seu emprego diminuiu com os novos medicamentos no tratamento de tuberculose.

CICLOSSERINA. É um derivado isoxazolidônico (D-4-amino-3-isoxazolidona).

Atividade antimicrobiana. A ciclosserina inibe crescimento o *M. tuberculosis* em concentração de 5 a 20 µg/mL *in vitro* e de outros micro-organismos, com p.ex., *E. coli*. A ciclosserina inibe a síntese da parede celular bacteriana.

Absorção, distribuição e eliminação. A ciclosserina é absorvida rapidamente pelo trato gastrintestinal. A administração de dose oral de 750 mg promove concentrações plasmáticas de 50 mg/mL em três a quatro horas após a ingestão. O antibiótico se distribui amplamente em todos os líquidos e tecidos do organismo. A ciclosserina é metabolizada em cerca de 35% e os metabólitos são eliminados na urina.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns à ciclosserina envolvem o SNC e incluem as seguintes manifestações como: sonolência, cefaleia, irritabilidade, tremores e vertigens. A ingestão de álcool etílico aumenta o risco da ciclosserina de induzir convulsões.

Usos terapêuticos. A ciclosserina é indicada apenas em casos nos quais os medicamentos apresentam resistência ao bacilo de Koch ou em reações clínicas significativas.

Fluoroquinolônicos. Os quinolônicos apresentados no Capítulo 50 são altamente ativos contra *M. tuberculosis*. Os fluoroquinolônicos (*ofloxacino*, *cifloxacino*) são muito ativos, mas devem ser empregados com outros agentes antimicobacterianos. O moxifloxacino em fase avançada de estudo clínico como substitutivo da

isoniazida.

Interferon- γ . O interferon- γ ativa macrófagos para destruir *M. tuberculosis*. A forma de aerossol é usada para dispersão de interferon- γ nos pulmões de pacientes com multirresistência a *M. tuberculosis* (ver Capítulo 53).

Novos Agentes. O TMC-207 é um inibidor da bomba de prótons do *M. tuberculosis* que apresenta boa atividade contra *M. avium* e *M. leprae*. O PA-824 é um inibidor da síntese de proteína e de ácido micólico do *M. tuberculosis* que se encontra em estudo clínico.

TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O tratamento deve incluir pelo menos três medicamentos aos quais as micobactérias são sensíveis para se evitar o aparecimento de cepas resistentes. Neste esquema terapêutico, a associação de isoniazida, rifampicina e etambutol ou estreptomicina é o tratamento mais eficaz. Em casos mais graves, como na tuberculose renal, onde há risco de vida e de resistência, quatro medicamentos devem ser empregados inicialmente com o objetivo de que as micobactérias sejam sensíveis pelo menos a dois dos medicamentos.

♣ Na terapêutica específica da tuberculose pulmonar, emprega-se isoniazida (5 mg/kg até 300 mg ao dia), etambutol (15 mg/kg/dia) e mais pirazinamida (15 a 30 mg/kg até 2 g/dia). A suplementação de piridoxina (15 a 30 mg/dia) é necessária. Em casos mais graves, é preferível associação isoniazida, rifampicina e pirazinamida por um período de 2 meses, seguida de isoniazida e rifampina por 4 meses adicionais. ♣

Em pacientes infectados com o vírus HIV é necessário um período de tratamento mais prolongado (9 a 12 meses) e deve se utilizar pelo menos quatro medicamentos: isoniazida, rifabutina, pirazinamida e etambutol ou estreptomicina. Vale a pena ressaltar que no paciente com AIDS disseminada pode ocorrer infecção por micobactérias atípicas (*Mycobacterium avium*), a qual é tratada com rifabutina, antibiótico derivado da rifamicina, e outros agentes, tais como claritromicina, quinolonas (ciprofloxacino), clofazimina e ampicacina.

PROFILAXIA DA TUBERCULOSE

A terapêutica profilática da tuberculose tem como objetivo evitar o desenvolvimento de tuberculose ativa em determinados casos.

A profilaxia é aplicada em três tipos de pacientes: a) paciente sem evidência de infecção; b) paciente com reação de tuberculina positiva; c) paciente com passado de tuberculose com suspeita de doença “ativa”.

♣ A isoniazida é usada profilaticamente em adultos na dose de 300 mg/dia e nas crianças 10 mg/kg até no máximo 300 mg ao dia. A profilaxia de 12 meses com isoniazida mostrou uma redução de 75% do risco de tuberculose. Mais recentemente, o esquema diário de rifampicina e pirazinamida durante 2 meses mostrou ser efetivo, como a profilaxia clássica de isoniazida em pacientes infectados com o HIV. ♣

MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

Nos últimos anos, diversas iniciativas da OMS têm como objetivo a eliminação da hanseníase como problema público de saúde. O principal ponto da estratégia de eliminação mundial é o fornecimento gratuito de quimioterápicos como a dapsona, a rifampina e a clofazimina a todos pacientes hansenianos.

SULFONAS. As sulfonas são derivados da 4,4-diaminodifenilsulfona (DDS, **dapsona**). Há uma grande variedade de sulfonas, destacando-se a sulfona sódica e glucossulfona.

Atividade antimicrobiana. As sulfonas são bacteriostáticas *in vivo* para *M. leprae* e possuem um espectro de atividade antibacteriana semelhante ao das sulfonamidas.

Mecanismo de ação. As sulfonas possuem o mesmo mecanismo de ação das sulfonamidas, visto que ambos os fármacos são antagonizados pelo ácido para-aminobenzoico (PABA).

Absorção, destino e eliminação. A dapsona é absorvida lentamente por via oral. As concentrações plasmáticas máximas de dapsona são atingidas em uma a três horas. A meia-vida é em média de 28 horas. Aproximadamente 50% do fármaco se ligam às proteínas plasmáticas. As sulfonas se difundem por todos os líquidos e tecidos do organismo. A dapsona é metabolizada por acetilação no fígado e sofre processo de reabsorção enteroepática. Cerca de 80% da dapsona é eliminada na urina.

Efeitos adversos. O efeito adverso mais frequente é a hemólise que se desenvolve na maioria dos indivíduos tratados com doses de 200 a 300 mg de dapsona por dia. Doses inferiores a 100 mg em indivíduos

normais ou de 50 mg em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase não provocam hemólise. A incidência de metemoglobinemia e anemia hemolítica é incomum, a menos que haja distúrbios sanguíneos.

Outros efeitos relatados são anorexia, náuseas e vômitos. Em relação ao SNC, incluem-se as seguintes manifestações: cefaleia, insônia e neuropatia periférica.

Usos terapêuticos. As sulfonas são empregadas em doses adequadas no tratamento da hanseníase. Os pacientes devem receber inicialmente doses pequenas para depois, gradativamente, ocorrer um escalonamento das doses. Durante o tratamento, deve ocorrer supervisão clínica e laboratorial dos pacientes.

CLOFAZIMINA. A clofazimina é um derivado fenazínico empregado em pacientes infectados por *M. leprae* resistente às sulfonas e *M. avium*. O seu mecanismo de ação é por inibição da função de replicagem do DNA.

A clofazimina é bem absorvida por via oral e se acumula nos tecidos. Esse fato possibilita a terapia intermitente com o fármaco. Os indivíduos tratados com clofazimina podem desenvolver uma descoloração avermelhada da pele. Já foram relatados casos de enterite eosinofílica a este medicamento.

O medicamento é apresentado na forma de cápsulas de 100 mg e parece ser útil no tratamento de exacerbação na lepra lepromatosa e ulcerações crônicas da pele.

RIFAMPICINA. O emprego da rifampicina na tuberculose foi comentado anteriormente. A rifampicina pode ser empregada em associação com a dapsona em certos casos de lepra. O antibiótico parece ser bactericida, apesar da baixa capacidade de penetração no interior de células *M. leprae*. Essa ação pode persistir depois de prolongado período de tratamento com rifampicina. Não há evidências clínicas para afirmar que o tratamento da associação rifampicina mais dapsona seja superior ao de apenas dapsona no tratamento da lepra.

TRATAMENTO DA HANSENÍASE

Atualmente são reconhecidas as seguintes formas de lepra: tuberculoide, lepromatosa e as intermediárias, cujas características clínicas estão resumidas no Quadro 51-1.

A terapia tem como objetivo a cicatrização das ulcerações e lesões de mucosas num período de vários meses. Os nódulos cutâneos respondem mais lentamente, e as lesões oculares graves são pouco sensíveis a sulfonas.

Forma	Características
Tuberculoide	Máculas cutâneas bem delimitadas, geralmente anestésicas; raros <i>M. leprae</i> encontrados em esfregaços; ausência de células de Virchow; presença de células gigantes do tipo Langhans em focos não caseosos; respostas imunes do tipo celular normais; teste de lepromina positivo; remissões prolongadas com reativação periódica
Lepromatosa	Infiltração da pele sem delimitação; pele se torna espessa, lustrosa e enrugada; <i>M. leprae</i> encontrado em esfregaço; presença de células de Virchow; acentuada diminuição da imunidade do tipo celular; frequentes reações alérgicas; teste de lepromina negativo; atrofia da pele e da musculatura, envolvimento de troncos nervosos e anestesia podem acontecer com a evolução da moléstia
Intermediárias	Máculas cutâneas hipocrômicas e eritematosas, ausência ou raros <i>M. leprae</i> ; teste de lepromina: positivo ou negativo, predominância de células linfocitárias

A OMS (1998) recomenda terapia com múltiplos fármacos para reduzir o desenvolvimento de resistência e a duração do tempo de tratamento. ♣ Para os pacientes infectados com um grande número de micro-organismos, incluindo as formas lepromatosa e intermediárias, o tratamento é com dapsona (100 mg) mais clofazimina diariamente; mais rifampicina (490 mg) e clofazimina (300 mg), uma vez ao mês, e com supervisão médica durante 1 a 5 anos. Outro esquema para tratamento da lepra lepromatosa é associação de dapsona (100 mg) mais rifampicina (450 a 490 mg). O tempo mínimo para duração dessas terapias é de 2 anos, levando em consideração a não detecção do bacilo na lesão. ♣

Para os pacientes com lepra tuberculoide e intermediária, o esquema é a associação de dapsona (100 mg) mais rifampicina (490 mg), uma vez ao mês, com duração mínima de 6 meses.

Os pacientes com lepra tuberculoide podem desenvolver manifestações do tipo hipersensibilidade retardada aos antígenos do *M. leprae*. O aparecimento de ulcerações cutâneas e neuroplasias periféricas pode acontecer. O tratamento eficaz para essas reações na fase precoce é com corticosteroides ou clofazimina. ♣

As reações na forma lepromatosa são caracterizadas pelo aparecimento de nódulos intracutâneos, dolorosos e febre alta. Essas reações podem estar associadas à terapia ou outros fatores. O tratamento indicado é com talidomida ou clofazimina.

RESUMO

■ A tuberculose e hanseníase constituem graves problemas de Saúde Pública dentre as doenças infecciosas

■ Na primeira parte são apresentados a farmacologia e os usos terapêuticos dos medicamentos de primeira e segunda escolha empregados na quimioterapia da tuberculose.

■ Para o tratamento e a profilaxia da tuberculose são comentados os planos terapêuticos que incluem pelos menos três medicamentos.

■ Na segunda parte, são abordados a farmacologia e as indicações terapêuticas dos principais medicamentos utilizados na quimioterapia da hanseníase.

■ No tratamento da hanseníase são comentadas as recomendações da OMS do emprego de múltiplos fármacos para reduzir a resistência e a duração do tempo da terapia.

BIBLIOGRAFIA

GOULART, I.M.; GOULART, L.R. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. **Arch. Dermatol. Res.**, v.300, p.269-290, 2008.

HAAS, D.W. Mycobacterium tuberculosis. In: MANDELL, G.L.; DOLIN, R.; BENNETT, J.E. (Eds.). **Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, p.2576-2497.

HASTINGS, R.C.; FRANZBLAU, S.G. Chemotherapy of leprosy. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.28, p.231-245, 1988.

HAVIR, D.V.; BARNES, P.F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v.340, p.367-373, 1999.

ISEMAM, M. D. Treatment of multing-resistant tuberculosis. **N. Engl. J. Med.**, v.329, p. 784-791, 1993.

LEIBERT, E.; ROM, W.N. New drugs and regimens for treatment of TB. **Expert Rev. Anti Infect. Ther.**, v.8, p.801-813, 2010.

PELOQUIN, G.A. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.953, p.157-164, 2001.

WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY ELIMINATION PROJECT STATUS REPORT (2003). **World Health Organization**, Geneva, 2004.

Capítulo 52

Antifúngicos

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os agentes antifúngicos são fármacos empregados contra as infecções micóticas. Neste capítulo serão discutidos os agentes antifúngicos de aplicação local e as substâncias antimicóticas de ação sistêmica (Quadro 52-1).

<i>Quadro 52-1. Tratamento das principais infecções micóticas</i>		
<i>Agentes infecciosos</i>	<i>Tipo de infecção</i>	<i>Fármaco</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose	Anfotericina B Flucitosina Fluconazol
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose pulmonar disseminada	Itraconazol Anfotericina B, itraconazol
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicose	Anfotericina B Itraconazol, cetoconazol, fluconazol
<i>Blastomyces brasiliensis</i>	Paracoccidioidomicose	Anfotericina B Itraconazol, cetoconazol
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Blastomicose	Itraconazol
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilose invasiva	Anfotericina B, voriconazol, itraconazol
<i>Sporotrichium schenckii</i>	Esporotricose cutânea sistêmica	Iodeto de potássio, itraconazol Anfotericina B
<i>Candida albicans</i>	Candidíase cutânea Vulvovaginal disseminada	Nistatina, anfotericina B, miconazol, clotrimazol, econazol Butoconazol, miconazol, nistatina, fluconazol Anfotericina B
<i>Epidermophyton</i>	Tinha dos pés	Miconazol, terbinafina
<i>Trichophyton</i>	Tinha do couro	Haloprogrina,

<i>SP</i>	cabeludo	tolnaftato, itraconazol
<i>Microsporum SP</i>	Micoses de pele, cabelo e unhas	Griseofulvina
<i>Malassezia furfur</i>	Pitíriase versicolor	Hipossulfito de sódio e cetoconazol

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação da anfotericina B e seus usos terapêuticos ?
2. Quais são as indicações terapêuticas da griseofulvina e flucitosina ?
3. Qual é o mecanismo de ação do cetoconazol e suas indicações terapêuticas ?
4. Quais são os mecanismo de ação dos antifúngicos de aplicação tópica e suas indicações terapêuticas, como o miconazol, halopragina e nistatina.
5. Quais são antifúngicos de escolha para o tratamento da histoplasmose pulmonar disseminada, candidose cutânea e tinea dos pés ?

AGENTES ANTIFÚNGICOS

Agentes Antifúngicos de Administração Sistêmica

ANFOTERICINA B. A anfotericina B é um antibiótico poliênico. É insolúvel em água, porém foi formulada para infusão intravenosa, complexando anfotericina com o sal biliar de deoxicolato (DOC). Outra formulação é a vesícula unilamelar de anfotericina B (50 mg) combinada com 350 mg de lipídeo. A terceira formulação é o complexo de anfotericina B lipídeo (ABLC).

Mecanismo de ação. ❀ A atividade antifúngica da anfotericina B é dependente da sua ligação ao ergosterol, presente na membrana dos fungos e das leveduras sensíveis.

Esta interação do antibiótico com os esteróis da membrana celular resulta em aumento da permeabilidade da membrana, possibilitando a difusão de moléculas pequenas através de canais formados pela anfotericina. ❀

Atividade antifúngica. A anfotericina é um agente fungistático e fungicida, dependendo da sensibilidade do fungo e das concentrações de anfotericina.

Os fungos mais sensíveis são *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *B. brasiliensis* e espécies de *Candida* e algumas cepas *Aspergillus*. As alterações do pH influem no efeito antifúngico da anfotericina B.

Absorção, distribuição e eliminação. A anfotericina B é pouco absorvida por via oral. A dose de 3 g ao dia produz concentrações plasmáticas de 0,1 a 0,5 µg/mL. A dose intravenosa de 1 a 5 mg de anfotericina B ao dia, seguida de aumento da dose em cerca de 0,5 mg/dia, produz níveis plasmáticos máximos de 0,5 a 2 µg/L. O antibiótico se liga em cerca de 95% às lipoproteínas plasmáticas, e nos vários tecidos provavelmente a anfotericina B está ligada às membranas, contendo colesterol. Uma pequena fração da anfotericina B difunde-se no líquido e provavelmente a substância atravessa a barreira placentária. O agente antifúngico é eliminado lentamente na urina, e a anfotericina B pode ser detectada na urina durante 7 a 8 semanas após a interrupção da terapia

Efeitos adversos. Inúmeros são os efeitos adversos que se manifestam com emprego de anfotericina B, entre eles: febre, arrepios, cefaleia, convulsões, mialgias, artralgias, trombocitopenia, flebite, anorexia, anafilaxia e diminuição da função renal. Cerca de 80% de pacientes em tratamento com anfotericina B desenvolvem comprometimento da função renal. Quando a dose de 4 g é administrada por um período de 6 semanas, podem ocorrer prejuízos irreversíveis nas células dos túbulos renais. A administração intratecal de anfotericina B pode promover o aparecimento de parestesias, paralisia, cefaleia e meningite química.

Usos terapêuticos. ❀ A anfotericina B é fármaco de escolha no tratamento de algumas infecções micóticas graves. A duração de terapia com a anfotericina B depende da gravidade da infecção, da natureza e do desenvolvimento de efeitos adversos. Com exceção da Candidíase, o período de tratamento é aproximadamente de 6 a 10 semanas. De modo geral, os indivíduos que são medicados com a anfotericina B necessitam ser hospitalizados durante o período de tratamento.

GRISEOFULVINA. Dentre os antibiótico poliênicos a griseofulvina é o representanteda classe.

Atividade antifúngica. A griseofulvina é um agente fungistático para várias espécies de dermatófitos, *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Trichophyton*.

Mecanismo de ação. A griseofulvina interage com a polimerização de microtúbulos, resultando na ruptura do fuso mitótico. Essa interação se dá mediante a ligação ao RNA e consequentemente inibição da síntese de proteínas e ácidos nucleicos. O antibiótico interfere também com a síntese de constituintes da membrana celular.

Absorção, distribuição e eliminação. A griseofulvina é de difícil absorção intestinal, por sua

insolubilidade em água. A dose oral de 0,5 mg de griseofulvina produz concentrações plasmáticas máximas de 1 µg/mL em aproximadamente quatro horas. A griseofulvina tem elevada afinidade pela pele e deposita-se em células produtoras de queratina. Dessa forma, o antibiótico ligado à queratina exerce proteção à invasão micótica. Cerca de 50% da dose oral é detectada na urina num período de cinco dias, sendo na maior parte sob forma de metabólitos (6-metil-griseofulvina).

Efeitos adversos. A griseofulvina apresenta baixa incidência de efeitos considerados graves. A cefaleia é uma das principais manifestações do sistema nervoso central, que incluem também letargia, confusão mental, fadiga, vertigens e neurite periférica. Entre os efeitos gastrointestinais mais frequentes estão vômitos, diarreia, flatulência, pirose e xerostomia. Entretanto, não foram relatados efeitos hepatotóxicos.

Podem ocorrer discrasias sanguíneas durante a terapia prolongada, que recomendam a realização de hemogramas periódicos dos pacientes. As reações envolvendo a pele são urticárias, fotossensibilidade, eritema e erupções vesiculares e morbiliformes.

A griseofulvina produz elevação de porfirinas fecais, o que resulta na sua contraindicação em casos de porfíria aguda intermitente. As interações medicamentosas ocorrem com bebidas alcoólicas exacerbando os efeitos depressores.

Usos terapêuticos. ♣ A griseofulvina apresenta bons resultados no tratamento de dermatofitoses da pele, unha e cabelos causadas por *Microsporum*, *Trichophyton* ou *Epidermophyton*. As tinhas de cabelo, da pele glabra e das mãos têm uma rápida melhora com o tratamento de griseofulvina. No caso de infecções micóticas das unhas, é necessária terapia prolongada de quatro a seis meses para unhas das mãos e de seis a 12 meses para as dos pés, pois as unhas das mãos crescem em quatro meses e as do pé em torno de seis meses. A griseofulvina é indicada no tratamento do pé-de-atleta ou epidermofitoses envolvendo pele e unhas. ♣

FLUCITOSINA. É um derivado pirimidênico (5-fluorocitosina).

Atividade antifúngica. A flucitosina tem atividade contra *Cryptococcus neoformans* e algumas cepas de *Candida albicans*. Não é ativa contra *Spor. schenckii*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *Coccidioides immitis* e bactérias.

Mecanismo de ação. A flucitosina é transformada nas células fúngicas a fluorouracil, pela ação enzimática de citosina desaminase. O fluorouracil é convertida em uridina trifosfato que inibe a timidilato sintetase, conseqüentemente ocorre inibição da síntese de DNA, enquanto que a produção de RNA e proteínas continua. Dessa maneira, ocorre um desequilíbrio funcional que é incompatível com a sobrevivência da célula.

Absorção, distribuição e eliminação. A flucitosina é bem absorvida por via oral. A dose de 37,5 mg/kg produz concentrações plasmáticas de 70 a 80 µg/L após uma a duas horas da ingestão. O fármaco se distribui amplamente pelo organismo e se liga muito pouco às proteínas plasmáticas. A substância penetra no líquido cefalorraquidiano em concentração, em média, de 80% da plasmática. A flucitosina é eliminada pela urina por filtração glomerular, sendo que 80% eliminada sob forma inalterada na urina.

Efeitos adversos. Em pacientes tratados com flucitosina, que apresentam propensão para distúrbios hematológicos, a depressão da medula óssea pode acarretar anemia, leucopenia e trombocitopenia. Entre os efeitos gastrointestinais, estão náuseas, vômitos e diarreia. Ainda pode ocorrer hepatomegalia em 50% dos pacientes.

Usos terapêuticos. A flucitosina é usada em associação com a anfotericina no tratamento de infecções fúngicas, como a meningite criptocócica. Pode ser menos tóxica que a anfotericina e é indicada no tratamento de monilíases crônicas.

CETOCONAZOL. É um derivado imidazo-dioxolânico da piperazina.

Atividade antifúngica. O *cetoconazol* é ativo contra vários fungos como *Candida sp*, *Trichophyton sp*, *Microsporum sp*, *Blastomyces dermatitides*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* etc.

O *cetoconazol* em doses que não ocasionam alterações subcelulares é de cerca de 100 vezes mais potente que o *miconazol* na inibição do crescimento de pseudomicélias. Há sinergismo entre *cetoconazol* e macrófagos. Essas células inibem *in vitro* apenas transitatoriamente o crescimento das micélias da *C. albicans*, que é a fase patogênica. No entanto, em presença do *cetoconazol*, que inibe prolongadamente o crescimento de hifas a partir de leveduras, a atividade fagocitária dos macrófagos é completa. Esta ação conjunta macrófago-fármaco seria responsável pelo efeito sobre as mucosas profundas.

Mecanismo de ação. ♣ O *cetoconazol* induz alterações metabólicas e morfológicas responsáveis pela morte celular. Metabolicamente, ele inibe a síntese do ergosterol: esterol de importância fundamental na parede celular do fungo por bloqueio da desmetilação em C₁₄ do lanosterol, seu precursor. Com isso, há acúmulo de lanosterol, o qual não tem a mesma eficiência do ergosterol na membrana, que conseqüentemente perde sua capacidade funcional. ♣

Absorção, distribuição e eliminação. É administrado por via oral, ocorrendo boa absorção quando o pH gástrico é ácido, visto ser o fármaco um composto dibásico. A eficiência da absorção neste pH está relacionada a fenômenos biofarmacêuticos, especialmente a dissolução da forma farmacêutica. A biodisponibilidade é alcançada

dentro de 1-2 horas e o pico da concentração é função da dose administrada. A meia-vida varia entre 8,1 e 9,6 horas após ingestão de 200 e 400 mg, respectivamente. Após metabolização, gera compostos inativos. É bastante eliminado pelas fezes e urina.

Efeitos adversos. O quimioterápico é potencialmente oligospérmico, hepatotóxico, teratogênico e, em elevadas concentrações, deprime a atividade adrenal em resposta ao ACTH e produz ginecomastia. Outras reações adversas incluem febre, náusea, vômito, dores abdominais e fezes com coloração alterada. É contraindicado em gestantes.

O cetoconazol reduz o nível plasmático da rifampicina e pode potencializar o efeito hepatotóxico da griseofulvina devido ao seu efeito inibidor de enzima metabolizadora (CYP2B6).

Usos terapêuticos. ♣ O cetoconazol é eficaz na blastomicose, coccidiodomicose, histoplasmose, paracoccidiodomicose, *tinea versicolor* e candidíases. Nas formas de creme, gel ou xampu é usado topicamente para o tratamento de dermatofitoses cutâneas. As vezes, o cetoconazol é empregado para inibir o excesso de corticosteroides em pacientes com síndrome de Cushing (ver Capítulo 62). ♣

FLUCONAZOL. É um derivado triazólico (bis-triazol fluorado).

Atividade antifúngica. O fluconazol tem atividade contra *C. albicans*, *C. neoformans*, *B. dermatitidis*, *H. capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*.

Mecanismo de ação. O fármaco inibe a esterol-14- α -desmetilase, enzima do sistema citocromo microssômico. Com isso, a biossíntese do ergosterol da membrana citoplasmática é prejudicada como também o transporte de elétrons e de outras enzimas como ATPases, resultando, assim, em inibição do crescimento do fungo.

Absorção, distribuição e eliminação. O fluconazol é rapidamente absorvido por via oral e atinge um pico de concentração plasmática de 4 a 8 $\mu\text{g/mL}$, após administração repetitiva de 100 mg. Sua meia-vida é de 25 a 30 horas. Cerca de 90% da dose de fluconazol é excretada na urina. No líquido cefalorraquidiano, o fluconazol está presente em concentrações de 50 a 90% daquelas simultaneamente encontradas no plasma.

Usos terapêuticos. O fluconazol é usado no tratamento de candidíases orofaríngea e vaginal. É eficaz em outras micoses como criptococoses, histoplasmose e blastomicose.

ITRACONAZOL É um derivado triazólico com estrutura química semelhante à do cetoconazol.

Mecanismo de ação. É semelhante ao do fluconazol.

Absorção, distribuição e eliminação. A absorção oral do itraconazol é dependente das formulações (cápsula oral) e dos estados de alimentação ou jejum. O itraconazol é biotransformado no fígado pela isoenzima CYP3A4 do sistema citocromo, dando origem ao metabólito ativo, hidróxi-itraconazol. O itraconazol e seu metabólito ligam-se às proteínas plasmáticas em cerca de 99%. Nenhum dos dois aparece na urina. A meia-vida do itraconazol é de cerca de 30 a 40 horas.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns do itraconazol em doses diárias de 50 a 400 mg são náusea, vômito, hipertrigliceridemia, hipocalemia e erupção da pele. Muitos efeitos adversos do itraconazol decorrem das interações com outros fármacos.

Usos terapêuticos. O itraconazol na forma de cápsula é fármaco de escolha no tratamento de infecções causadas por *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* e *C. immitis*. Nesta formulação é efetivo no tratamento da aspergilose. A formulação intravenosa é utilizada no tratamento inicial da blastomicose e histoplasmose. Pacientes infectados com HIV com histoplasmose disseminada têm diminuição de recaídas com administração prolongada de itraconazol (terapia de manutenção). A solução de itraconazol é eficaz no tratamento de candidíose orofaríngea.

Voriconazol. O voriconazol é derivado triazólico similar ao fluconazol e com maior espectro de atividade fúngica. O voriconazol apresenta biodisponibilidade oral de 96% e a ligação as proteínas plasmáticas é 55%. A biotransformação é através do sistema CPY hepático, particularmente as isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4. A meia-vida de eliminação é 6 horas. Cerca de 80% da dose de voriconazol é excretada na urina na forma de metabólitos inativos e apenas 2% in natura. É potencialmente hepatotóxico, teratogênico e, causa as alterações eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QTc) que pode ser relevante em pacientes com outros fatores de risco para torsades de pointes. Outros efeitos adversos incluem visão turva, alucinações visuais e reações anafilatoídes.

Usos terapêuticos. O voriconazol é usado no tratamento de aspergilose invasiva. É eficaz em outras micoses como a candidose esofageana e infecções por *Fusarium*.

Posaconazol. O posaconazol é um derivado do itraconazol com amplo espectro antifúngico e atividade contra *Candida* e *Aspergillus* semelhante ao voriconazol.

EQUINOCANDINAS. As equinocandinas são produtos de fermentação fúngica com atividade contra *Cândida*. A atividade biológica é relacionada diretamente a inibição da formação β (1,3) D-glucanas na parede celular. A caspofungina foi aprovada para uso clínico e outros compostos foram também aprovados como

micafungina e anidulafungina para o tratamento da candidose esofageana.

Capsfungina. É um lipopeptídeo semissintético obtido a partir de produto da fermentação de *Glarea lozoyensis*. A capsfungina produz lise em leveduras susceptíveis e pode causar ruptura de hifas em *Aspergillus*. A capsfungina não é absorvida por via oral. Após administração intravenosa é metabolizada por hidrólise e N-acetilização, sendo que os metabólitos são excretados na urina e fezes. Aproximadamente 97% do fármaco no plasma é encontrado unido à albumina. A capsfungina é bem tolerada, mas causa flebite no local de infusão e reações similares a histamina durante rápida infusão. É usada no tratamento da Aspergilose invasiva quando os pacientes são intolerantes a anfotericina B ou variconazol.

TERBINAFINA. A terbinafina é um derivado alilamina com estrutura química similar à da naftilina. Seu mecanismo de ação é o bloqueio da biossíntese do ergosterol através da inibição da esqualeno epoxidase. A terbinafina é bem absorvida por via oral e o fármaco liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 99%. A terbinafina sofre metabolismo hepático de primeira passagem com redução de 40% da biodisponibilidade. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, erupção da pele e desconforto gastrointestinal. Na forma de comprimido de 250 mg/dia é eficaz no tratamento de onicomicose das unhas, com duração típica de três meses. Na forma de creme é eficaz no tratamento de muitas micoses cutâneas, tais como tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea versicolor e candidose.

AGENTES ANTIFÚNGICOS DE APLICAÇÃO TÓPICA

NISTATINA. A denominação de *nistatina* é derivada do Estado de New York, EUA. A nistatina e a anfotericina B são antibióticos poliênicos de estrutura semelhantes.

A nistatina é agente fungistático e fungicida. Numerosos fungos como *Candida*, *Cyptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* são sensíveis *in vitro*. As alterações de pH influem acentuadamente na atividade antifúngica da nistatina.

A nistatina é pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, e a substância é eliminada nas fezes. A dose oral de 8 milhões de unidades produz concentrações plasmáticas máximas de apenas 1 a 2,5 µg/mL em indivíduos com a função renal normal.

Após administração oral, os efeitos adversos mais frequentes são náuseas, vômitos e diarreia. Não ocorrem relatos de irritação da pele e das mucosas na aplicação tópica de nistatina. Reações de hipersensibilidade ou discrasias sanguíneas são incomuns.

Usos terapêuticos. ♣ A nistatina é utilizada no tratamento de infecções de pele, mucosas e trato intestinal causadas por *Candida*. A vaginite e estomatite (sapinho) provocadas por *Candida* são beneficiadas pela aplicação tópica. A ingestão oral de nistatina parece ocasionar bons resultados no tratamento de candidose intestinal, acometimento raro que pode ser responsável pelo aparecimento de cólicas abdominais e diarreia. ♣

DERIVADOS IMIDAZÓLICOS E TRIAZÓLICOS. Os antifúngicos imidazólicos têm o mesmo espectro de ação e mecanismo de ação. Os principais agentes imidazólicos são clotrimazol, miconazol, butoconazol, econazol e oxiconazol.

Miconazol. O miconazol é derivado imidazólico (imidazonil do éter bis- 2,4 diclorobenzol). ♣ Age por inibição da desmetilação da biossíntese do ergosterol, constituinte da membrana da célula fúngica. Em consequência disso, ocorre aumento da permeabilidade da membrana celular às substâncias intercelulares. ♣

Após aplicação sobre a pele, o miconazol penetra rapidamente no stratum corneum e permanece durante 4 dias. Sua absorção para o sangue é menos que 1% a partir da pele. A absorção é 1,3% a partir da vagina.

Os efeitos adversos resultantes da administração tópica de miconazol são queimadura, urticária, erupções e espasmos pélvicos após administração intravaginal.

♣ O miconazol é empregado topicamente no tratamento de infecções micóticas como as tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolor, dermatofitoses, onicomicoses e candidose cutânea. A candidose vulvovaginal responde à terapia tópica de miconazol. ♣

Clotrimazol. O clotrimazol é derivado imidazólico semelhante ao miconazol. Seu espectro de ação antifúngico e antibacteriano e seu mecanismo de ação são idênticos aos do miconazol.

O clotrimazol é menos eficaz que o miconazol no tratamento de epidermatofitoses e candidose. A aplicação sobre a pele causa eritema, edema, urticária e prurido. Por via oral foi utilizado no tratamento de candidíase pulmonar e urinária com resultados satisfatórios, apesar da irritação gastrointestinal e dos baixos níveis plasmáticos. O seu uso oftalmológico é restrito ao tratamento de micoses oculares de difícil controle, como no caso de aspergilose, por seu efeito irritante sobre a conjuntiva.

Econazol. É derivado desclorado do miconazol que é usado na forma de creme a 1% para aplicação duas vezes ao dia.

Butoconazol. O creme vaginal de butoconazol a 2% é usado na hora de dormir durante três dias em mulheres não grávidas. Durante a gravidez, recomendam-se seis dias de aplicação durante o segundo e terceiro semestres da gravidez.

Oxiconazol. Nas formas de creme e loção, o oxiconazol é usado no tratamento tópico de infecções

causadas por *Triconophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. Outros compostos de ação tópica semelhante ao oxiconazol são o **sulconazol** e **sertaconazol**.

Tolnaftato. É um agente fungicida de aplicação tópica. Este composto atua por inibição de várias enzimas da membrana celular fúngica, provavelmente formando complexos catiônicos sobre os grupos metálicos das enzimas.

O tolnaftato é ativo contra *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *M. gypseum* e *E. floccosum*. Entretanto é ineficaz contra *Candida* e bactérias.

O tolnaftato é eficaz no tratamento de micoses cutâneas, sendo recomendada a associação com ácido salicílico a 10% em lesões hiperqueratóticas. Não há relatos de reações de hipersensibilidade e tóxicas ao tolnaftato.

Haloprogina. A haloprogina é quimicamente um éter fenólico halogenado. ♣ Seu mecanismo de ação é a desnaturação de proteínas, as quais apresentam grupos funcionais de natureza tiólica que reagem com a haloprogina. ♣

É um agente fungicida contra várias espécies *Epidermophyton*, *Malassezia*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Candida*.

Durante a terapia com a haloprogina podem ocorrer prurido, irritação, sensações de ardência e vesiculação. A haloprogina é empregada principalmente no tratamento da *tinea pedis* e sua eficácia é igual ao tolnaftato. É também empregada no tratamento de *tinea cruris*, *tinea corporis*, *tinea versicolor* e *tinea capitis*. Apresenta a mesma eficácia da nistatina no tratamento de candidose cutânea.

A **naftinina** e **butenafina** são agentes tópicos com espectro de atividade antifúngica similar ao da **terbinafina**.

DIVERSOS AGENTES ANTIMICÓTICOS

ÁCIDOS E DERIVADOS. Há muito tempo já se conhecia a atividade fúngica dos ácidos graxos e seus sais, daí seu largo emprego no tratamento das infecções micóticas.

Ácido undecilênico. É o ácido undecenoico, insaturado. Inicialmente, o ácido undecilênico possui atividade fungistática, após exposição prolongada pode-se observar ação antifúngica em elevadas concentrações. Seu espectro de ação inclui numerosos fungos, que são comuns em micoses superficiais. O ácido undecilênico sob forma de sal de zinco deve ser usado em concentrações até 10% na pele e de 1% em mucosas para não provocar irritação. O emprego principal é em dermatomicoses, especialmente a *tinea pedis*.

Ácido salicílico e derivados. O ácido salicílico tem ação fungicida e principalmente ação queratolítica, que facilita a descamação do estrato córneo infectado. A associação do ácido benzoico e ácido salicílico é empregada no tratamento de *tinea pedis*.

NATAMICINA. A natamicina é um antibiótico macrolídeo com espectro de ação antimicótica mais amplo que o da anfotericina B e bem menos irritante para olhos e por isso é empregada em infecções oculares causadas por fungos com micélio. É o medicamento de escolha em infecções causadas por *Fusarium solani*.

RESUMO

■ Os agentes antifúngicos constituem numerosos fármacos de ação sistêmica e tópica utilizados para o tratamento de infecções micóticas.

■ Os principais agentes antifúngicos de administração sistêmica são abordados os mecanismos de ação, atividade antifúngica, farmacocinética e efeitos adversos e usos terapêuticos.

■ Diversos agentes antifúngicos de aplicação tópica são comentados principalmente para o tratamento de micoses causada por *Candida* e outras espécies.

BIBLIOGRAFIA

BALKIS, M.M.; LEIDICHI, S.D.; MUKHERJEE, P.K.; GHANNOUM, M.A. Mechanisms of fungal resistance: an overview. **Drugs**, v.62, p.1025-1040, 2002.

KRISHNAN-NATESAN S. Terbinafine: a pharmacological and clinical review. **Expert Opin. Pharmacother.**, v.10, p.2723-2733, 2009.

LEWIS, R.E.; KONTIYIANNIS, D.P. Rationale for combination antifungal therapy. **Pharmacotherapy**, v.21, p.149S-164, 2001.

MARTINEZ, R. An update on the use of antifungal agents. **J. Bras. Pneumol.**, v.32, p.449-449, 2006.

SEVERO L.C. Micoses. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veroseni. Tratado de Infectiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.1273-1304.

Capítulo 57

Quimioterapia Antiviral

Armando M Ventura

Professor doutor do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

O notável progresso da quimioterapia contra agentes infecciosos de tamanho e complexidade maiores que vírus (bactérias, fungos, protozoários) contrasta com o lento avanço da terapêutica antiviral. O motivo é a dificuldade de se obter toxicidade seletiva, o que se aplica também à quimioterapia antineoplásica, mas apesar disso podemos dizer que houve considerável progresso na quimioterapia antiviral.

Histórico. *Após a descoberta dos primeiros fármacos antivirais como a metizazona e a iododuxurina, em torno de 1960, o progresso na descoberta de novos agentes antivirais eficazes e seguros prosseguiu lento. A dificuldade deve-se à necessidade de os vírus usarem os processos metabólicos da célula infectada para sua replicação, e da compreensão parcial da relação parasita-hospedeiro. Com o acúmulo do conhecimento, impulsionado principalmente pela necessidade de combater vírus patogênicos, alvos terapêuticos foram sendo identificados. As atividades enzimáticas de replicação e transcrição, envolvendo proteínas codificadas pelo genoma viral, foram das primeiras exploradas na busca de alvos específicos. O desenvolvimento de fármacos eficientes como o aciclovir contra herpes (1970s) e AZT contra HIV (1980s), consolidou essa opção na busca de antivirais como a mais produtiva. Deve-se frisar, porém, que não são isentos de efeitos adversos.*

Outras categorias de antivirais foram mostrando potencial, e sendo incorporadas à lista de antivirais em uso. Os interferons envolvidos na resposta imune inata, fármacos com vários alvos como a ribavirina, peptídeos modificados inibidores de proteases virais, peptídeos que interagem com proteínas virais ou celulares bloqueando etapas como a penetração do vírus na célula, e mesmo, oligoribonucleotídeos antissenso para silenciar genes virais chave no processo de replicação.

Pelo fato dos vírus serem muito diversos, e membros de uma mesma família apresentarem características próprias em relação aos demais, o desenvolvimento dos antivirais acabou sendo feito “sob medida” para cada gênero, ou vírus individualmente. Antivirais de amplo espectro, no entanto, são uma possibilidade atraente apesar de apresentarem um maior risco de toxicidade. Alguns inibidores de polimerases têm essa característica, mas a possibilidade de interferir com vias celulares que os vírus necessitam vem sendo explorada mais recentemente, com alguns candidatos promissores. A ideia é de que uma intervenção ainda que tóxica para o hospedeiro, se aplicada a um tecido específico ou por um tempo limitado, pode resultar num retardo da replicação viral suficiente para a reação do hospedeiro.

Características dos vírus. *Para entender melhor como agem os antivirais, devemos recordar alguns conceitos. Em primeiro lugar, é importante frisar que os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios. Dentro das células a expressão do seu genoma cria uma rede complexa de interações que resulta na replicação e liberação de novas partículas virais. Em algumas famílias de vírus as células não são necessariamente destruídas (Retrovírus), em outras pode haver um estado de latência com reativação por estímulos (Herpes), e ainda há casos em que a replicação pode não se concretizar levando a transformação oncogênica (Papilomavírus). Mas para todos é necessário haver o tecido alvo no hospedeiro, cujas células sejam liberadas partículas virais viáveis com a capacidade de interagir com novos hospedeiros, infectar seus tecidos e reiniciar o ciclo de multiplicação.*

Essas partículas virais capazes de permanecer viáveis fora das células apresentam estrutura básica constituída por um genoma de DNA ou RNA associado a uma camada de proteínas (capsídeo). Dependendo da

família, esse conjunto pode ser envolto por um envelope (herpes, influenza, retrovírus), ou não (adenovírus, enterovírus, papilomavírus). Esse envelope é obtido a partir de membranas celulares, em que são inseridas proteínas virais, num processo chamado brotamento. Seja o vírus na sua forma extracelular envelopado ou não, essa partícula funcional (também chamada de vírion) tem que ter a habilidade de permanecer viável (ex.: suspensa em gotículas, ou em superfícies, ou secreções) e ser capaz de infectar células presentes num tecido do próximo hospedeiro. As células desse tecido têm que apresentar receptores, que serão reconhecidos por antirreceptores constituídos por proteínas virais presentes na superfície do capsídeo ou do envelope viral. Esse reconhecimento é necessário para que o vírus consiga penetrar na célula.

A complexidade das partículas virais é variável, indo de menos de uma dezena de proteínas diferentes no caso de um poliovírus a várias dezenas no caso de um herpesvírus. Isso é reflexo do tamanho e do tipo dos genomas desses vírus; os poliovírus têm RNA de fita simples com aproximadamente 7.500 bases, enquanto os herpes podem ter perto de 230.000 pares de bases de DNA fita dupla. As características dadas pelo tipo e capacidade codificadora do genoma viral vão se refletir em modos variados de replicação e de interação com os hospedeiros. Assim, analisando o modo de replicação de um vírus podemos definir alvos de ação dos antivirais.

Estágios da infecção viral e alvos da ação antiviral. A replicação de um vírus pode ser descrita genericamente como consistindo das etapas de: adsorção/ligação, penetração, desnudamento (liberação do genoma), síntese dos componentes virais (proteínas e ácidos nucleicos), montagem, maturação e liberação (Fig.53-1) No entanto, a compreensão detalhada do modo de replicação viral é necessária para definir os pontos em que é possível fazer uma intervenção. Isso depende do tipo de genoma e segundo a classificação de Baltimore temos sete categorias, descritas a seguir indicando o tipo de genoma (+ indica polaridade positiva, como o mRNA, e o seu complemento) e exemplos de famílias de vírus:

1. DNA fita dupla (Adenovírus; Herpesvírus; Poxvírus, Papilomavírus)
2. DNA fita simples (+) (Parvovírus)
3. RNA fita dupla (Reovírus; Birnavírus)
4. RNA fita simples (+) (Flavivírus; Togavírus; Picornavírus)
5. RNA fita simples (-) (Orthomixovírus, Paramixovírus; Rhabdovírus)
6. RNA fita simples (+) com intermediário de DNA (Retrovírus)
7. DNA fita dupla com intermediário de RNA (Hepadnavírus)

Ao invés de descrever aqui essas categorias de replicação em sua totalidade, apenas uma descrição da etapa da replicação alvo da quimioterapia será abordada a ação de uma classe de antiviral, visando fundamentar o mecanismo de ação.

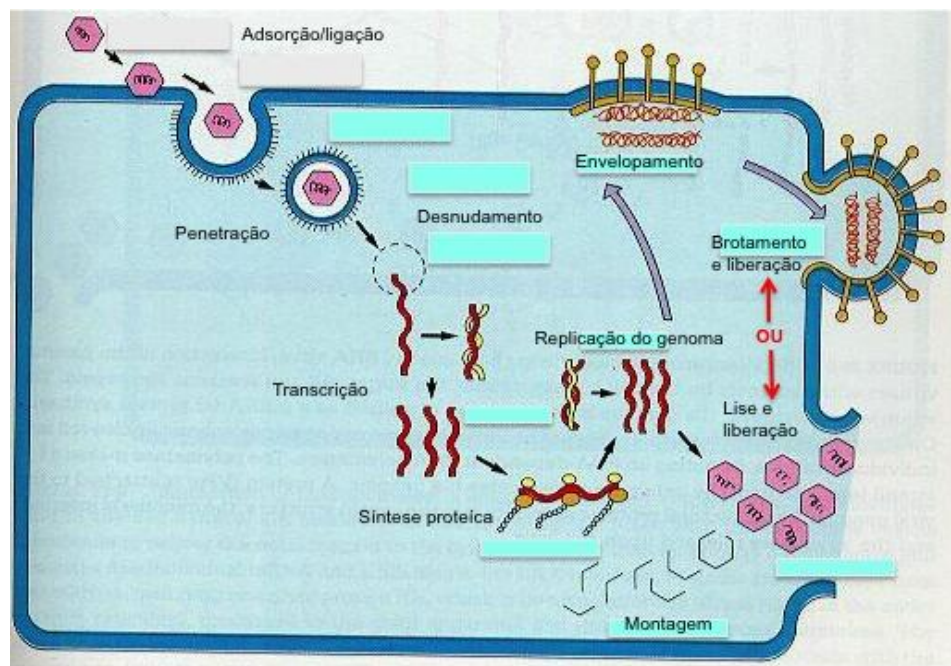


Fig. 57.1 Representação esquemática das etapas da replicação viral e os locais de ação de agentes antivirais

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Em indivíduos infectados por HIV ocorrem um fenômeno de evolução desse vírus ao longo do desenvolvimento da doença. Um caso radical em que a variabilidade do vírus inicialmente encontrada é baixa, e quando da explosão da síndrome de imunodeficiência, comenta-se em quase espécies, ou um

número espantoso das variantes, muitas vezes com resistência aos antirretrovirais utilizados durante o tratamento desse indivíduo. Pergunta-se: Que alvos terapêuticos virais foram sendo explorados para contrapor o fenômeno da resistência aos antirretrovirais?

2. Quais são as classes de fármacos usadas em combinações de AZT mais eficazes no tratamento de infecções por HIV. E no coquetel de segunda geração de agentes antirretrovirais?

3. Qual é o mecanismo de ação antiviral do anti-herpético protótipo e o mecanismo mais comum de resistência ao fármaco?

4. Qual é vantagem do uso de oseltamivir sobre o zanamivir no tratamento e prevenção da infecção por cepas sensíveis de Influenzas A e B.

5. Qual é a indicação terapêutica da associação de interferon alfa-2b e ribavarina? Qual é o agente anti-hepatite B usado também no tratamento de infecção pelo HIV?

AGENTES ANTIVIRAIS

Atualmente existem mais de 50 agentes antivirais aprovados ou em fase de experimentação para o uso clínico. Os principais representantes são: agentes antirretrovirais indicados no tratamento da AIDS; antivirais indicados para várias infecções sistêmicas, locais e oculares causadas pelos Herpesvírus; antivirais indicados na profilaxia e no tratamento da infecção pelos vírus da influenza A e B; antivirais e interferons indicados para o tratamento das hepatites B e C.

AGENTES ANTIRRETROVIRAIS

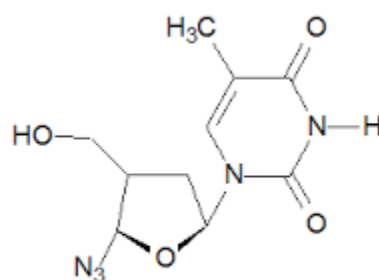
Inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa

Mecanismo de ação. O primeiro alvo a ser considerado, com sucesso para inibição do HIV-1 (e outros retrovírus humanos) foi a etapa de transcrição reversa. Após a penetração na célula, a transcriptase reversa associada ao genoma viral incorpora dioxinucleotídeos, utilizando o genoma viral, RNA de fita simples de polaridade positiva, como molde. O cDNA gerado é complementado, e esse DNA de fita dupla (pró-vírus) é integrado ao genoma celular em pontos aleatórios. Vários análogos de nucleosídeos e nucleotídeos mostraram atividade inibitória da replicação viral. De forma geral são convertidos a trifosfato e incorporados ao DNA pela transcriptase reversa, interrompendo a elongação da cadeia.

Atividade antiviral. Os mais utilizados na clínica são apresentados a seguir. Ao se referir adiante em atividade contra HIV, estão sendo considerados HIV-1 e 2, que possuem considerável divergência genômica. Além dos retrovírus (categoria 6 de Baltimore), também os HepaDNA vírus (HBV, categoria 7), utilizam atividade de transcrição reversa no processo replicativo, podendo ser suscetíveis a esses inibidores.

Zidovudina (Protótipo)

A zidovudina (3'-azido 3'-deoxitimidina, AZT) é um análogo sintético da timidina.



azidovudina (AZT)

Mecanismo de ação. No interior da célula, o AZT é fosforilado por timidina quinases celulares a 5'-trifosfato de zidovudina, e incorporado na cadeia DNA pela transcriptase reversa do HIV. Esta substituição impede o processo de alongamento da cadeia do DNA. A forma trifosfatada de AZT inibe fracamente a DNA polimerase celular e a polimerase mitocondrial- γ .

Atividade antiviral. A zidovudina é ativa contra HIV-1, HIV-2 e vírus linfotrópicos de célula T (HTLV I e II). O AZT é ativo em linhagens de células linfoblásticas e monocíticas.

Farmacocinética. O fármaco é bem absorvido após administração oral, sendo o pico de concentração plasmática atingido em uma hora. Atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária, é metabolizado no fígado pela conversão a 5-glucoronil zidovudina e excretado pelos rins.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns do AZT consistem em anorexia, fadiga, cefaleia, mialgia, náusea e insônia. A mielossupressão é o mais grave, e anemia pode se desenvolver em 7% dos pacientes com HIV em estágio avançado. Neutropenia também pode ocorrer nas primeiras semanas de tratamento com AZT. A administração crônica de AZT pode causar miopatia, hiperpigmentação da unha, hepatotoxicidade e acidose láctica.

Uso terapêutico. A AZT é indicada no tratamento de infecções por HIV em adultos e crianças, como monoterapia ou associado a outros fármacos antivirais. É também indicado na prevenção da transmissão do vírus em mulheres grávidas infectadas com HIV e na redução de risco de infecção em profissionais de saúde expostos. As combinações de AZT com inibidor de protease e nucleotídeo análogo ou com não nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa e nucleosídeo análogo são os mais eficazes esquemas de tratamento.

Didanosina. A didanosina (2', 3'-dideoxi-inosina, ddi) é um análogo de nucleosídico purínico. A atividade antiviral e o mecanismo de ação assemelham-se aos do AZT. A ddi é um ácido fraco, sendo degradada no baixo pH estomacal. Algumas preparações orais como comprimido incluem tampões para minimizar a degradação.

A diarreia é o efeito adverso mais frequente, enquanto a neuropatia periférica e a pancreatite são os mais graves. A ddi é indicada para o tratamento de adultos e crianças com infecção pelo HIV em combinação com outros agentes antirretrovirais (AZT e inibidores da protease).

Zalcitabina. A zalcitabina (2', 3'-dideoxicitidina, ddC) é um análogo da citosina. A ddC tem alta biodisponibilidade oral e grande parte inalterada é recuperada na urina.

Os principais efeitos adversos consistem em neuropatia, estomatite e pancreatite.

A ddC é indicada em infecções pelo HIV em combinação com AZT e inibidor de protease (saquinavir).

Estaduvina. A estaduvina (2', 3'-didehidroxi-2', 3'-dideoximidina, d4T) é um análogo da timidina. A d4T tem elevada biodisponibilidade oral e atinge pico de concentração plasmática em aproximadamente uma hora.

A neuropatia periférica é o principal efeito adverso, podendo ocorrer pancreatite e acidose láctica.

O uso de d4T é aprovado no tratamento de pacientes com infecção pelo HIV, sendo recomendado em combinação com outros agentes antivirais.

Lamiduvina. A lamiduvina (2'-dideoxi-3-tiacitidina, 3TC) é um análogo pirimidínico. É ativo contra HIV-1, HIV-2 e HBV. O 3TC, enantiômero (-) é menos citotóxico e mais ativo que o enantiômero (+). Seu mecanismo de ação é a inibição do alongamento da cadeia de cDNA viral, pela formação de composto trifosfatado que inibe a transcriptase reversa.

A 3TC possui alta biodisponibilidade oral e o pico de concentração plasmática ocorre em cerca de uma hora. Os efeitos adversos são raros, sendo cefaleia e náusea os mais relatados.

Como a monoterapia da 3TC é pouco eficaz, a combinação com outros agentes antivirais é aprovada no tratamento de infecção pelo HIV em adultos e crianças.

Abacavir. O abacavir é um análogo de guanosina ativo contra HIV, apresentando alta biodisponibilidade na presença ou ausência de alimentos.

Os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, vômito, diarreia, cefaleia, insônia e hipersensibilidade.

O abacavir em combinação com AZT e 3TC tem eficácia antirretroviral em pacientes adultos e pediátricos.

Tenofovir. O tenofovir é um análogo da adenosina. Por ação de quinases celulares, forma-se o tenofovir difosfato, metabólito ativo que é um inibidor competitivo da transcriptase reversa viral e incorporado na cadeia do DNA viral causa sua interrupção. Pode ocorrer resistência específica ao tenofovir e como também resistência cruzada a outros agentes antirretrovirais como a zidovudina.

O fármaco é bem tolerado, sendo que as queixas gastrointestinais (flatulência, náusea e diarreia) constituem os principais efeitos adversos. O esquema posológico de dose única ao dia de tenofovir é conveniente para sua indicação em associação a outros agentes antirretrovirais no tratamento de infecções por HIV em pacientes adultos.

Entricitabina. É um análogo da citosina relacionado quimicamente com lamivudina. O mecanismo de ação é similar a outros inibidores da transcriptase reversa viral, sendo a entricitabina 5'-trifosfato, o metabólito ativo que é responsável pela interrupção da cadeia de DNA viral. Pode ocorrer resistência específica e como também a cruzada com outros inibidores da transcriptase reversa tais como, zidovudina, lamivudina e zalcitabina.

O fármaco é rapidamente absorvido por via oral e tem biodisponibilidade oral de 93%

A entricitabina é um dos mais seguros agentes antirretrovirais com poucos efeitos adversos. A exposição prolongada tem sido associada à hiperpigmentação da pele, especialmente nas áreas de exposição solar. Casos de hepatite e pancreatite foram relatados quando a entricitabina é usada em associação com outros fármacos conhecidos por estas toxicidades.

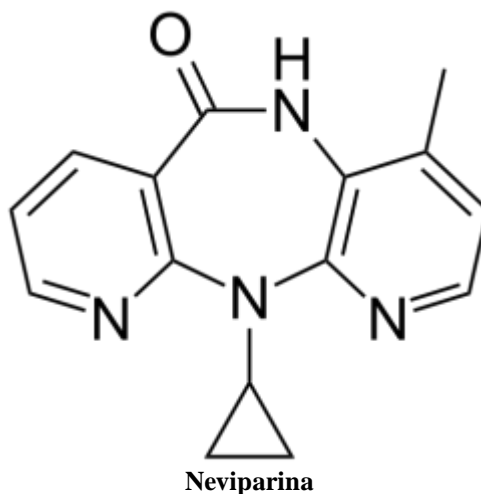
O uso de entricitabina é aprovado em associação a outros agentes antirretrovirais no tratamento de infecções por HIV em pacientes adultos. Também mostra atividade contra HBV.

Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa

Essa classe de inibidores age por ligação a uma região diferente do sítio catalítico da

transcriptase reversa de HIV-1, induzindo alterações conformacionais que inibem a atividade da enzima. A resistência está associada a mutações em aminoácidos dessa região.

Neviparina (protótipo)



Mecanismo de ação. A neviparina (dipiridodiazepinona) foi o primeiro inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa desenvolvido.

Atividade antiviral. É ativo contra HIV-1 em várias linhagens de células como linfócitos T e macrófagos.

Farmacocinética. O fármaco é bem absorvido no trato gastrointestinal sem sofrer influência de alimentos, e oxidada por isoformas do sistema citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2B6), produzindo vários metabólitos que são excretados na urina. A neviparina é indutor enzimático da CYP3A4, a qual pode diminuir a meia-vida plasmática de dois dias para um dia.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais frequentes consistem em febre, fadiga, exantema, cefaleia, sonolência e náusea.

Uso terapêutico. A neviparina é aprovada no tratamento da infecção HIV-1 em adultos e crianças em combinação com outros agentes antirretrovirais como AZT e didanosina. Não é efetivo contra o HIV-2 devido às diferenças na estrutura da transcriptase reversa.

Delavirdina. A delavirdina é uma heteroarilpiperazina com o perfil de atividade antiviral e de mecanismo de ação similares à neviparina. Pode ocorrer resistência específica, como também a cruzada com outros inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

A erupção cutânea é o efeito adverso mais comum que ocorre em 18% a 36% dos pacientes. Há relatos de exantemas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson.

Outros efeitos adversos podem incluir fadiga, cefaleia e náusea.

A delavirdina não é empregada amplamente em associação com outros agentes antirretrovirais devido a meia-vida curta e o esquema posológico de três doses diárias.

Efavirenz. O efavirenz é um inibidor não competitivo da transcriptase reversa com mecanismo de ação, perfil de toxicidade e resistência similares aos da neviparina.

Erupção cutânea ocorre frequentemente em 27% dos pacientes. Os efeitos adversos mais importantes envolvem o sistema nervoso central (sonolência, insônia, tontura, disforia, depressão, alucinações) e são relatados em mais de 50 % dos pacientes. É contraindicado em mulheres grávidas. O efavirenz foi primeiro agente antirretroviral aprovado para uso em dose única diária.

A monoterapia inicial de curto prazo mostrou substancial redução da carga viral. É utilizado em associação com outros agentes como componente importante de algumas formulações de terapia antirretroviral altamente ativa.

Etravirina. A etravirina é ativa contra o HIV-1 e inativa contra o HIV-2. Difere de outros inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa pela sua capacidade de não ser afetado pelas mutações que conferem elevado grau de resistência à neviparina. Foi desenhado para inibir essas formas mutantes da transcriptase reversa, sendo considerado um inibidor não nucleosídeo de segunda geração.

O único efeito adverso relatado é exantema, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson. A etravirina é indutor de enzimas CYP3A4 e glicorunil transferase e inibidor de CYP2C9 e 2C19, o que merece atenção especial em relação as possíveis interações medicamentosas envolvidas com fármacos combinados. O fármaco é indicado apenas para o tratamento de adultos infectados com HIV-1.

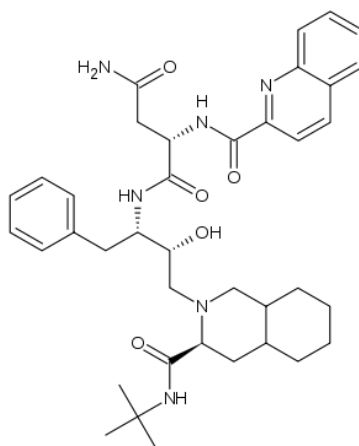
Inibidores da protease

Mecanismo de ação. Todos os retrovírus têm no seu genoma três regiões codificadoras: **gag**,

pol e **env**. Gag (*group antigens*) codifica para as proteínas estruturais internas ao envelope como a de matriz e capsídeo; pol para transcriptase reversa e integrase; e env para as proteínas de envelope. Gag apresenta-se como uma poliproteína com uma protease específica nela incluída. Para alguns retrovírus essa poliproteína inclui pol (gag-pol), para os HIVs temos gag e pol traduzidas a parte. Na fase de montagem das partículas virais a protease cliva a poliproteína precursora nos polipeptídeos funcionais levando à maturação, fundamental para a funcionalidade do vírus.

Saquinavir (protótipo)

O saquinavir é um peptídeo mimético da classe da hidroxietilamina.



Saquinavir

Mecanismo de ação. O fármaco liga-se ao sítio da protease do HIV impedindo o processo de maturação viral, sendo a resistência ao saquinavir associada a mutações na protease.

Atividade antiviral. O agente antiviral é ativo contra HIV-1 e HIV-2.

Farmacocinética. A biodisponibilidade oral em cápsulas de gelatina é apenas de 4%. O saquinavir é metabolizado pelas isoformas hepáticas CYP3A4, sendo o fármaco e seus metabólitos eliminados primariamente pela bile e pelas fezes. A excreção urinária é de apenas 3% da dose administrada.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, vômito, diarreia e desconforto abdominal.

Uso terapêutico. O saquinavir foi o primeiro inibidor de protease aprovado para o tratamento de infecção por HIV. Doses altas (1.200 mg/ 8 horas) e a combinação com ritonavir são recomendações para obtenção de resultados clínicos mais efetivos. Historicamente, a entrada em uso do saquinavir em associação com outros antirretrovirais levou a uma queda significativa no número de óbitos por AIDS.

Ritonavir. O ritonavir foi o segundo peptídeo mimético a entrar em uso, desenhado para ligar-se ao sítio ativo da protease do HIV, sendo efetivo contra HIV-1 e HIV2.

A absorção oral do ritonavir é rápida e dependendo da formulação pode ser levemente influenciada por alimentos.

Os efeitos adversos mais comuns consistem em distúrbios gastrintestinais (anorexia, paladar alterado, diarreia, dor abdominal e náusea), parestesias perioral e periférica, hipercolesteremia e hipertrigliceridemia.

Entre pacientes com cepas susceptíveis de HIV-1, o ritonavir como um agente único mostrou-se eficaz, contudo passou a ser empregado em associação com outros agentes antirretrovirais. devido à toxicidade gastrintestinal. Posteriormente verificou-se que inibe eficientemente CYP3A4 e que age elevando a potencia de outros inibidores de protease, e melhorando muito a eficiência da terapia por coquetéis altamente ativos (HAART). No entanto, essa propriedade acaba interferindo com a eficácia de outros medicamentos, o que tem que ser acompanhado cuidadosamente na clínica.

Amprenavir. O amprenavir é um inibidor de protease não peptídico da classe N, N – di-substituído (hidroxietil) amino sulfonamida. O fosamprenavir é o pró-fármaco do amprenavir e tem a vantagem de aumentar a solubilidade e melhorar a biodisponibilidade oral.

Os efeitos adversos mais comuns associados ao amprenavir são gastrintestinais e incluem náusea, diarreia e vômitos. Hiperglicemia, fadiga, parestesias e erupção cutânea são também relatadas.

Estudos clínicos demonstraram benefício terapêutico em pacientes tratados com amprenavir associado à

zidovudina e lamivudina, como também na associação com ritonavir.

Lopinavir. O lopinavir é um peptídeo mimético que é estruturalmente semelhante ao ritonavir, mas de 3 a 10 vezes mais potente contra HIV-1 *in vitro*. Vários estudos clínicos demonstraram melhora da eficácia na associação aprovada de lopinavir e ritonavir em doses subterapêuticas. O lopinavir é rapidamente absorvido após administração oral.

Os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, vômito e diarreia.

Estudos clínicos comparativos mostram que o lopinavir tem atividade antirretroviral comparável a outros potentes agentes antirretrovirais. Recentemente verificou-se que o lopinavir tem atividade contra os papilomavírus humanos associados ao desenvolvimento de câncer da cérvix uterina, havendo a perspectiva de desenvolvimento de uma formulação para uso tópico.

Atazanavir. O atazanavir é um azapeptídeo, inibidor das proteases HIV-1 e HIV2, aprovado mais recentemente.

A absorção oral do atazanavir é rápida, ocorrendo pico de concentração máxima em 2 horas após administração, e um aspecto importante é que há necessidade de apenas uma dose diária. Como o indinavir, o atazanavir causa hiperbilirrubinemia não conjugada.

Os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, vômito e diarreia.

Estudos clínicos randomizados mostram que os efeitos terapêuticos atazanavir foram similares àqueles do nelfinavir e do lopinavir. Outros estudos clínicos recomendam a associação de atazanavir com baixas doses de ritonavir para aumentar a eficácia. A coadministração de inibidores de transportadores de prótons como omeprazol, esomeprazol e rabeprazol reduz a absorção e efeitos do atazanavir devido ao aumento do pH estomacal.

Indinavir. O indinavir é um peptídeo mimético da classe do hidroxietileno.

O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral, atingido pico de concentração máxima em 1 hora, sendo necessária administração a cada 8 horas. Há restrição com relação ao tipo de alimentação concomitante.

Os efeitos adversos mais comuns consistem em cristalúria e nefrolitíase. Outros efeitos adversos foram também relatados, tais como hiperbilirrubinemia indireta, trombocitopenia, complicações dermatológicas e distúrbios gastrintestinais.

Numerosos estudos clínicos mostraram a eficácia da associação do indinavir com zidovudina e lamivudina como também com outros inibidores da transcriptase reversa.

Nelfinavir. O nelfinavir é um inibidor da protease não peptídico que é ativo contra HIV-1 e HIV-2. O seu modo de ligação ao sítio ativo é diferente dos demais inibidores, dificultando o surgimento de resistência cruzada.

A absorção oral do nelfinavir é lenta, atingindo o pico de concentração entre 2 a 4 horas. É recomendada a ingestão de comida durante a administração o que contribui para melhor absorção e diminuição dos efeitos adversos, sendo que os mais comuns consistem em diarreia e flatulência.

O nelfinavir é indicado para o tratamento de infecções de HIV em adultos e crianças em associação com outros agentes antirretrovirais. Foi observado que tem potencial antitumoral e de inibição da produção do fator de virulência streptolisina S.

Darunavir. O darunavir é inibidor de protease não peptídico ativo contra o HIV-1 e HIV2. É considerado um fármaco de segunda geração, ligando-se ao sítio ativo da protease com alta afinidade, impedindo também a dimerização da enzima.

O fármaco é administrado em dose única diária, sendo os efeitos adversos menos intensos, e aumentados devido ao uso combinado com o ritonavir. Pela presença do grupo sulfamídico em sua estrutura química foram relatados exantemas em pacientes medicados. Pacientes com diabetes e problemas hepáticos devem ser acompanhados com mais cuidado. Limitações devido à interação medicamentosa foram reduzidas.

O darunavir é aprovado em associação com ritonavir para o tratamento de adultos infectados pelo HIV.

Inibidores da entrada (Fusão)

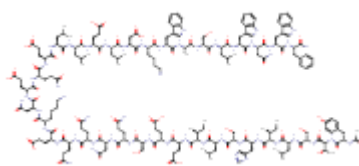
Mecanismo de ação. O primeiro passo da entrada dos HIVs nas células alvo é a interação entre o antirreceptor gp120 (glico-proteína de 120 kDa) do envelope viral e o marcador CD4 em membranas de células do sistema imune. A gp120 é ligada à gp41, que está ancorada ao envelope através de um domínio transmembrana (essas duas proteínas são derivadas do mesmo precursor, a gp160). Após a ligação de gp120 a CD4, há um passo de aproximação mediado pela interação com um correceptor viral, o CXCR4 ou o CCR5 (receptores de quimiocinas). A ligação a um desses coreceptores estimula a aproximação entre envelope viral e membrana celular, disparando o mecanismo de fusão executado pela gp41. Assim o capsídeo é liberado no citoplasma da célula.

Enfuvirtida (protótipo)

Mecanismo de ação. A enfuvirtida é um inibidor da entrada com mecanismo de ação singular.

Atividade antiviral. É um peptídeo sintético de 36 aminoácidos com alto grau de conservação de sequência entre cepas de HIV-1. Em razão disso, foi inicialmente desenvolvida como um possível componente de vacina. A enfuvirtida interage com a gp41, impedindo as mudanças conformacionais necessárias para fusão entre membrana celular e envelope viral. O HIV pode desenvolver resistência à

enfuvirtida através de mutações em gp41.



Enfuvirtida

Farmacocinética. A biodisponibilidade subcutânea da enfuvirtida é de 84% comparada com a intravenosa. O pico de concentração após administração subcutânea é de 4 horas em média, sendo que a meia-vida de eliminação é de 3,8 horas. A enfuvirtida liga-se em 98% às proteínas plasmáticas, principalmente albumina. O metabolismo parece ocorrer sem a participação do sistema citocromo P450, sendo apenas detectado um metabólito desamidado.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais frequentes consistem em reações nos locais da injeção, incluindo dor e eritema.

Uso terapêutico. O uso da enfuvirtida foi aprovado em associação com outros agentes antirretrovirais em pacientes previamente tratados que evidenciam replicação persistente do HIV-1 apesar da terapia. Contudo, o custo e a toxicidade cutânea do fármaco, reservam o uso clínico da enfuvirtida para pacientes que tiveram insucesso terapêutico com outros agentes antirretrovirais.

Maraviroque. O maraviroque apresenta um mecanismo de ação distinto da enfuvirtida, sendo um fármaco não peptídico. É antagonista do receptor de quimiocinas CCR5 da célula-alvo do hospedeiro, impedindo a ligação à gp120 do envoltório do HIV e o disparo do mecanismo de fusão.

O maraviroque apresenta boa segurança, apenas com relatos não significativos de hepatotoxicidade.

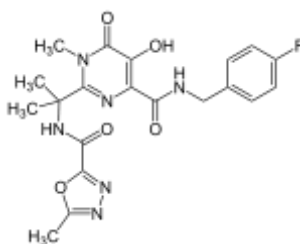
O uso terapêutico de maraviroque está aprovado para o tratamento de pacientes adultos infectados pelo HIV que apresentam vírus com tropismo predominante por CCR5. Recomenda-se o ajuste posológico quando associado com indutores e inibidores da CYP3A.

Inibidores da integrase

Mecanismo de Ação. Após o passo de transcrição reversa, comentado acima, os HIVs inserem seu genoma como DNA pró-viral no genoma celular através da integrase. Essa enzima tem a propriedade de formar um complexo de pré-integração com o DNA viral e transportá-lo através dos poros da carioteca. Com os conhecimentos acumulados sobre a estrutura da integrase e seu mecanismo de ação foi possível o desenvolvimento de inibidores dessa etapa da replicação viral.

Raltegravir (protótipo)

O raltegravir foi o primeiro inibidor da integrase do HIV aprovado para uso, em 2007.



Raltegravir

Atividade antiviral. É ativo contra o HVI-1 e HIV-2 e permanece ativo contra vírus que se tornaram resistentes a outros agentes antirretrovirais.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náuseas e fadiga.

Uso terapêutico. O raltegravir está aprovado para o tratamento de pacientes adultos infectados pelo HIV na administração oral de duas vezes ao dia. Para crianças foi desenvolvida uma formulação em goma de mascar. Em estudos clínicos envolvendo pacientes virgens e pré-tratados portadores de HVI-1 resistente a diversos agentes antirretrovirais, o raltegravir se mostrou eficaz. A adição do raltegravir ao coquetel elevou a eficiência da terapia antirretroviral altamente ativa, inclusive havendo estudos clínicos sobre a possível eliminação dos reservatórios latentes antes inacessíveis.

Novos fármacos antirretrovirais.

A busca de novos fármacos antirretrovirais continua para os inibidores de transcriptase reversa, protease, da fusão e da integrase. Para esta, a busca é em especial importante devido ao aumento da efetividade do coquetel com a adição **raltegravir**. Deve ser mencionado que há outro fármaco com características similares, o **elvitegravir**, mas cujo uso que não é tão disseminado. Outros inibidores da integração vêm sendo testados apresentando características promissoras como a S/GSK1349572, e outra considerada de segunda geração a MK-2048.

Dentre as novas classes de fármacos que se encontram em fase de investigação estão os **antagonistas de proteínas virais reguladoras**. Os retrovírus humanos entram numa classificação informal chamada de retrovírus complexos. Isso se deve ao fato de que além das proteínas estruturais e atividades enzimáticas mencionadas acima, o genoma desses vírus tem um conjunto adicional de mRNAs gerados pelo processamento alternativo de seus transcritos primários. Esses mRNAs são traduzidos num conjunto de proteínas reguladoras: TAT (fator de ativação de transcrição do genoma viral), REV (regulador do transporte dos mRNAs do envelope e de gag), NEF (fator de regulação negativa), VPR (proteína viral R), e VIF (fator de infectividade viral). O resultado da ação conjunta dessas proteínas é a replicação eficiente do HIV a partir de uma célula em que há o genoma viral integrado, quando é estimulada a expressá-lo por fatores externos (ex.: estímulo antigênico à expansão clonal de linfócitos de memória).

Os mais estudados como alvos terapêuticos foram TAT e REV, tendo sido desenvolvidas ferramentas de silenciamento gênico principalmente por RNA antissenso, chegando até ensaios clínicos de terapia gênica com vetores virais. A aplicação clínica dessas estratégias, no entanto, ainda é distante. Verificou-se que a **proteína VIF** antagoniza a atividade antiviral da enzima humana APOBEC (uma deaminase de citidina que mutageniza ácidos nucleicos virais), marcando-a para ubiquitinação e consequente degradação. A partir da resolução da estrutura de VIF, vêm sendo buscados inibidores da sua atividade.

A **ativação do sistema imune** contra o HIV em indivíduos soropositivos é uma possível forma adicional de terapia. O restauro da população de linfócitos TCD4 aos níveis normais pela administração das **interleucinas-2 e 7**, tem sido testado mas o benefício clínico a longo prazo não é evidente. Essas **citocinas** promovem tanto a proliferação de células não infectadas quanto dos reservatórios havendo uma retomada da multiplicação viral após um efeito inibitório inicial. A manutenção da terapia antirretroviral altamente ativa (**HAART**, coquetel de fármacos de segunda geração) em paralelo às citocinas, com regimes de interrupção da HAART, está sendo testada como uma estratégia promissora de mobilizar os HIVs dos reservatórios, e eliminá-los na retomada subsequente de HAART.

*Outra forma de ativar o sistema imune contra os HIVs é pela **imunização**. Assim uma formulação vacinal com o propósito de prevenção pode ser também utilizada como vacina terapêutica em soropositivos. Devido à biologia desses vírus, temos uma série de questionamentos quanto à efetividade dessa estratégia, principalmente devido ao fato de que já existe nos soropositivos uma resposta humoral com anticorpos neutralizantes e uma resposta celular contra vários epítomos de células T dos vírus. Apesar disso, várias formulações foram testadas. Vetores virais (baseados principalmente em poxvírus e adenovírus) carregando genes de antígenos de HIV foram utilizados, gerando grande expectativa devido aos bons resultados prévios em modelos animais. Além de vetores virais, também foram testadas **vacinas de subunidade** e vacinas de **DNA**. Os resultados comprovaram o reestímulo da resposta contra epítomos de células B e T, porém o benefício terapêutico não ficou claro. Outra estratégia que tem mostrado resultados mais promissores é o estímulo de células dendríticas do paciente com os antígenos virais, mas essa abordagem é muito trabalhosa e dificilmente será aplicada em larga escala.*

*Mais recentemente, o conceito de **vacina terapêutica** foi reavivado com estratégia similar à mencionada acima para as **citocinas**. O novo desafio com antígenos virais num indivíduo soropositivo, mesmo submetido por longo tempo à terapia antirretroviral, acaba por atingir e estimular camadas mais profundas de reservatórios. Esse estímulo associado à intermitência de aplicação da HAART está sendo testado com resultados promissores por vacinas baseada em poxvírus aviários carregando os genes env, gag, tat, rev, nef e da transcriptase reversa.*

*Finalmente, verificou-se que os fármacos **inibidores da deacetilase de histonas**, como ácido **valproico** e o **varinostat**, que levam à liberação da expressão gênica em regiões silenciadas da cromatina são um estímulo adicional à manifestação dos vírus em reservatórios profundos, podendo ser associadas às citocinas e a vacinas terapêuticas, em combinação com HAART intermitente. Esse quadro de novos fármacos e novas estratégias imunológicas gera uma expectativa da possibilidade de cura da AIDS.*

AGENTES ANTI-HERPÉTICOS

Herpesvírus. Os Herpesvírus humanos estão na categoria 1 da classificação de Baltimore tendo genoma constituído de DNA de fita dupla, com até 230 mil pares de bases. Esse genoma extenso possibilita a codificação de cerca de 200 genes, sendo que a replicação dos herpesvírus ocorre no núcleo, e está dividida nas etapas precoce, intermediária e tardia. A expressão dos genes virais é feita coordenadamente, e uma característica marcante desse processo é a grande quantidade de enzimas virais envolvidas em metabolismo de ácidos nucleicos,

expressas na etapa intermediária.

Quando disparado o ciclo replicativo, há necessidade de uma grande quantidade de desoxinucleotídeos trifosfato para a síntese dos novos genomas virais pela DNA polimerase viral. Para suprir essa demanda os herpesvírus recorrem a um mecanismo de degradação do DNA celular e utilização dos desoxi nucleosídeos obtidos, havendo a necessidade das vias de recuperação para transformá-los em nucleotídeos. Alguns membros da família herpes, têm sua própria timidina quinase (TK), que em conjunto com a DNA polimerase viral constituem um alvo de ação de antivirais, como veremos adiante.

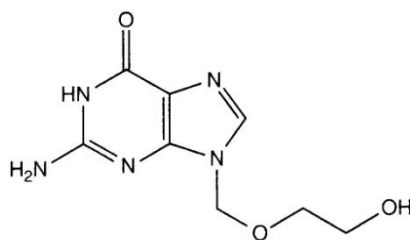
É muito frequente que o ciclo replicativo dos herpesvírus humanos não tenha prosseguimento, dependendo da célula que infectam. Todos os membros da família Herpesviridae têm a capacidade de ficar latentes num tipo celular, com o genoma presente sem que seja expresso (há poucos genes virais ativos nesse estado, característicos da latência). Assim, pode-se dizer que há uma grande complexidade da interação entre os herpesvírus e seus hospedeiros.

Numa nomenclatura mais moderna temos os herpesvírus humanos numerados de 1 a 8 (HHV1 a 8), sendo: HSV1, HSV2 e Varicela Zoster (VZV) os HHV1 a 3; Epstein-Barr (EBV) o HHV4; Citomegalovírus (CMV) o HHV5. Para os HHV6 a 8 não foram dados nomes especiais.

Os Herpes simplex 1, 2 (herpes labial e genital, principalmente), e o Varicela Zoster (catapora e zoster) fazem latência em neurônios em gânglios sensoriais; os Epstein-Barr em linfócitos B (mononucleose infecciosa, linfoma e sarcoma); os Citomegalovírus em monócitos (citomegalia, pode afetar diversos órgãos); HHV6 (exantema súbito) e 7 (sem doença caracterizada) em células T; HHV8 (sarcoma de Kaposi) em linfócitos B. Todos podem sair do estado de latência e provocar sintomatologia, ou não, o que depende das características individuais e de estímulos externos.

Aciclovir (protótipo)

O aciclovir é o 9-2 (2-hidroxietoximetil) guanina; acicloguanosina ou ACV. O **valaciclovir** é o pró-farmaco (éster L-valil do aciclovir), sendo seus efeitos similares aos do aciclovir.



Aciclovir

Mecanismo de ação. A ação do aciclovir envolve duas enzimas, a timidina-quinase e a DNA polimerase virais, o que o torna mais “vírus específico” que os fármacos anteriores. O ACV é 300 a 3.000 vezes mais tóxico para os Herpes simplex que para as células normais. O fármaco é fosforilado dentro da célula mais rápida e efetivamente pela timidina-quinase viral, chegando ao ACV monofosfato 40 a 100 vezes mais aumentado nas células infectadas que nas não infectadas. A fosforilação subsequente por enzimas celulares leva ao seu derivado ACV trifosfato que serve como substrato à DNA polimerase viral. O HSV1, o HSV2 e o VZV são providos de sua timidina-quinase, o que não ocorre com o citomegalovírus (CMV) e o EBV, embora esse último potencialmente deva responder ao fármaco, pela sua DNA polimerase altamente sensível (100 vezes mais sensível ao ACV trifosfato que a DNA polimerase α celular).

Resistência. A resistência ao fármaco pode surgir por diversos mecanismos, o que é observado *in vitro*, e mais comumente em indivíduos imunocomprometidos, em cepas de HSV1, HSV2 e VZV. O mais comum para o HSV é a mutação, levando à produção diminuída de TK. Mutantes também podem levar à produção de DNA polimerase menos sensível ao ACV trifosfato, embora essa forma não tenha sido ainda observada clinicamente. Resistência do HSV ao ACV surge rapidamente *in vitro*, e considerando-se mutações em TK e DNA polimerase, torna-se possível a resistência cruzada com outros antivirais, como PFA, F₃T e IDU, comentados a seguir.

Atividade antiviral. As concentrações plasmáticas após administração oral ou intravenosa (IV) excedem a CIM *in vitro* para HSV1 e HSV2 (média de 1,2 μ M) e para muitas cepas de VZV (média de 5,2 μ M). O ACV inibe o EBV *in vitro*, mas não tem efeito no genoma viral latente. Embora algumas cepas de CMV se mostrem sensíveis *in vitro*, os estudos clínicos são desapontadores.

Os níveis terapêuticos adequados são obtidos após administração intravenosa (sem os problemas de solubilidade e administração de grandes quantidades de líquido) e oral, assim como concentrações inibitórias são encontradas em lesões genitais externas e humor aquoso após tratamento tópico.

Efeitos adversos. O ACV tem baixa toxicidade e não tem potencial sensibilizante; preparações dérmicas e oftálmicas são bem toleradas. A toxicidade se manifesta principalmente após injeção IV rápida, em altas doses (bolus), o que causa alteração transitória da função renal e nefropatia obstrutiva, pela formação de cristais de ACV nos túbulos renais e/ou ductos coletores, por sua baixa solubilidade na urina, como demonstram os estudos em animais.

Usos terapêuticos. A eficácia do ACV tem sido testada em indivíduos humanos, para o HSV labial e genital, encefalite pelo HSV, ceratite herpética, infecções pelo CMV, pelo EBV e pelo VZV.

Infecções por HSV. Na primo-infecção pelo HSV, o ACV pode prevenir o estabelecimento do vírus latente nos gânglios sensoriais, se o tratamento for precoce. Se o tratamento for mais tardio, pode reduzir o número de neurônios infectados de forma latente.

O ACV tópico ocular (unguento a 3%) mostrou-se tão efetivo quanto o Ara A e o IDU na úlcera de córnea dendrítica epitelial pelo HSV, mesmo recorrente, e naquelas provocadas pelo vírus VZ. O ACV tópico (5% diluído em propilenoglicol) mostrou-se ineficaz em reduzir a severidade do herpes labial, mesmo se iniciado em fase precoce do surto (fase de pródromos e eritema). Parece reduzir a excreção dos vírus, porém sem benefício clínico evidente. Em relação ao herpes genital primário, é usualmente causado pelo HSV2 e dura aproximadamente duas semanas.

Outras viroses. Em relação ao EBV, o ACV inibe sua replicação em células linfoblastoides em concentrações não tóxicas ao crescimento celular. O ACV tópico (unguento a 2,5%) mostrou-se também eficaz na cura de alguns tipos de papilomavírus humano.

Ganciclovir. O ganciclovir (9-[1, 3 dihidroxi-2-propoximetil] guanina) é um análogo do ACV. O **valganciclovir** (éster valil) é um pró-farmaco do ganciclovir. É ativo contra HSV-1 e 2, e especialmente contra o CMV. O ganciclovir inibe a síntese do DNA viral e, a exemplo do ACV, é fosforilado pela timidina-quinase do HSV e pela fosfotransferase do CMV.

A pesar da baixa biodisponibilidade oral (menos que 10%), o ganciclovir é indicado para reduzir o risco de doença por CMV em receptores de transplante hepático.

A mielossupressão é a principal toxicidade do ganciclovir, sendo que a neutropenia ocorre em cerca de 15 a 40% dos pacientes. Entre os efeitos adversos centrais destacam-se cefaleia, alterações comportamentais, convulsões e coma.

O ganciclovir é eficaz para o tratamento da retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos e na profilaxia da doença por CMV em pacientes transplantados.

Cidofovir. O cidofovir (1-[(S)-3-hidroxi-2(fosfonometoxi)-propil] citosina) é um análogo de nucleosídeo com atividade inibitória contra os vírus humanos herpes, papiloma, polioma, varicela-zóster e adenovírus. É um inibidor da síntese de DNA viral e, em contraste com aciclovir e ganciclovir, a metabolização do cidofovir para difosfato ativo não é dependente de enzimas virais. O difosfato age como inibidor competitivo e como substrato alternativo das DNA polimerases virais, inibindo competitivamente a síntese de DNA viral.

A biodisponibilidade oral é muito baixa em pH fisiológico devido à natureza iônica do cidofovir, no entanto, uma nova formulação com éster lipídico é capaz de aumentá-la significativamente.

A nefrotoxicidade é o principal efeito adverso dose-dependente da administração intravenosa de cidofovir. Outros efeitos adversos incluem cicloplegia, uveíte e reações de hipersensibilidade relacionadas ao uso associado com probenecida para reduzir a sua secreção glomerular.

O cidofovir por via intravenosa é eficaz no tratamento de retinite por CMV em pacientes infectados com HIV, e também em pacientes imunocomprometidos em que o CMV apresenta resistência ao ganciclovir. Pelo fato da ativação do cidofovir não depender de quinases virais, ele é ativo contra CMV e HSV com mutações em UL97 e TK, respectivamente. A resistência ao cidofovir ocorre quando os vírus desenvolvem mutações no gene da DNA polimerase. O cidofovir também é disponível para uso tópico de na forma de gel em lesões provocadas pelos vírus mencionados acima.

Penciclovir. O penciclovir (9-[4-hidroxi-3-hidroximetilbutil] guanina) é um análogo guanínico. O **fanciclovir** (éster diacetil do deoxi-penciclovir) é o pró-farmaco do penciclovir que é usado por via oral.

O fármaco é ativo contra HSV e CMV e com potência similar ao ACV. É um inibidor menos potente da DNA polimerase viral que o ACV, porém na forma de trifosfato está presente em maior concentração e por um período de tempo mais prolongado nas células infectadas.

O penciclovir tem baixa biodisponibilidade oral. O fanciclovir na forma oral e o penciclovir tópico são bem tolerados, sendo comparáveis ao ACV. Na forma de creme a 1% o penciclovir é usado no tratamento da infecção de HSV labial recorrente.

O penciclovir administrado intravenosamente tem eficácia comparável ao ACV no tratamento da infecção mucocutânea pelo HSV.

Docosanol. O docosanol é um álcool de cadeia longa saturada que é usado no tratamento da herpes orolabial recorrente.

O fármaco é ativo contra o HSV através de bloqueio da fusão entre a membrana celular e o envelope viral, inibindo, assim, a entrada do vírus no interior da célula.

O docosanol tópico é eficaz e bem tolerado quando administrado durante os sintomas prodrômicos da infecção pelo HSV.

Fomiverseno. O fomiverseno é o primeiro oligonucleotídeo complementar (antissense) aprovado para a terapia CMV antiviral.

A ligação complementar do fomiverseno ao RNA mensageiro resulta na inibição da síntese de proteínas da região precoce imediata do CMV, inibindo, assim, a replicação viral. O fomiverseno é ativo contra cepas do CMV resistentes a ganciclovir, cidofovir e foscarnet.

Os efeitos adversos oculares consistem em vitrite, cataratas, como também aumento da pressão intraocular.

A injeção intravítrea de fomiverseno é empregada no tratamento de retinite por CMV em pacientes infectados com HIV. Recomenda-se, o uso intravenoso de fomiverseno no tratamento de pacientes aidéticos com retinite por CMV refratárias a outros fármacos.

Foscarnet (PFA). *O foscarnet (ácido fosfonofórmico) é um análogo não nucleosídico.*

O fármaco é ativo contra todos herpesvírus e HIV. O PFA interage com o sítio de ligação do pirofosfato inibindo DNA polimerases virais (especialmente de HSV, CMV e hepatite B) mais eficientemente que a DNA polimerase- α da célula hospedeira. Inibe também a síntese de DNA complementar pela transcriptase reversa do HIV. Os HSV resistentes ao PFA apresentam mutações na DNA polimerase viral.

O PFA tem baixa biodisponibilidade oral, sendo que a infusão intravenosa (60 mg/kg/8 horas), que produz pico de concentração plasmática entre 450 e 575 μ M, é a utilizada.

A nefrotoxicidade e a hipocalcemia são importantes toxicidades dose-dependentes. Entre os efeitos adversos centrais estão cefaleia, tremor, convulsões e alucinações. Outras manifestações do PFA são febre, náusea, disfunção hepática, anemia e alterações eletrocardiográficas.

A administração intravenosa do PFA é usada no tratamento da retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos e nas infecções por HSV e VZV resistentes ao ACV e ganciclovir.

Idoxuridina. *Trata-se da 5-iodo-2-desoxi-uridina (IDU). A IDU inibe a replicação de vários DNA-vírus, incluindo herpesvírus e poxvírus.*

A IDU é convertida enzimaticamente em nucleotídeo análogo da timidina, sendo incorporada ao DNA viral e celular (foi desenvolvida inicialmente como fármaco antitumoral). O efeito antiviral da IDU resulta das mutações pelo bloqueio do pareamento de bases, que pode resultar em quebra cromossômica e alterações na síntese de proteínas virais. A resistência para o IDU desenvolve-se rapidamente in vitro e em pacientes com ceratite pelo HSV.

Pela administração IV, mostra vida média de 30 minutos com 20% de excreção urinária. Portanto, no homem é rapidamente excretado e metabolizado.

Os efeitos adversos do IDU incluem dor, prurido e edema nos olhos e pálpebras. A incorporação ao DNA hospedeiro limita a aplicação do IDU, que deve ser restrita a uso tópico. Atualmente, pela sua eficácia, é utilizada apenas no tratamento tópico da ceratite pelo HSV.

O uso cutâneo do IDU é controverso. Diluído em dimetilsulfóxido (DMSO) pode ser obtido em altas concentrações (20 a 50%) e se aplicado na pele, tem efeito contra lesões pelos HSVs (inclusive herpes genital) e pelo VZV.

Vidarabina. *O agente antiviral é a adenosina-arabinosídeo (Ara A) ou 9 β -D-arabinofuranosil-adenina.*

A vidarabina, um análogo de nucleosídeo, é ativa contra vírus de DNA como herpesvírus, poxvírus e hepadnavírus. Sua atividade antiviral é principalmente devida ao bloqueio da síntese de DNA, tanto na célula hospedeira como no vírus. Dentro da célula, o Ara A é fosforilado ao correspondente nucleotídeo trifosfato, que age como inibidor da DNA polimerase viral por competição seletiva, sendo incorporado ao DNA viral e celular. O fármaco tem atividade também pela inibição da ribonucleotídeo redutase e da poliadenilação dos mRNAs. A resistência é devida a mutações na DNA polimerase viral, que podem ser selecionadas também in vitro.

Ara A é relativamente insolúvel e, para sua administração sistêmica, utilizam-se grandes volumes de líquido, via intravenosa, em cerca de 12 horas, numa diluição de 0,45 mg/mL.

Doses usuais de Ara A (até 15 mg/kg/dia) estão associadas a leve toxicidade como inapetência, náuseas, vômitos e diarreia em 20% dos casos. Maiores concentrações se associam em 2 a 10% dos pacientes à toxicidade neurológica com tremores, parestesias, alucinações, disartria, mioclonias, alterações de eletroencefalograma, confusão mental, ataxia, convulsões e encefalopatia grave acompanhada de coma.

Ara A em solução oleosa para uso tópico a 3% é altamente eficaz na ceratite herpética, com menor toxicidade que o IDU ou o F₃T (comentado a seguir). Faz-se referência à eficácia do Ara A intravenosa no tratamento da encefalite por HSV, herpes neonatal e nas infecções pelo vírus VZV (especialmente no herpes zoster em indivíduos imunossuprimidos). Entretanto, nessas indicações tem sido substituído pelo ACV.

Trifluridina. *A trifluridina (5-trifluorometil-2'-deoxiuridina, F₃T) tem ação semelhante ao IDU, sendo o monofosfato fosforilado em trifosfato, o qual se incorpora ao DNA viral, causando uma transcrição defeituosa do RNA mensageiro viral e a produção de proteínas virais incompetentes.*

A F₃T apresenta menor toxicidade quando utilizada no tratamento de úlceras dendríticas e úlceras ameboides causadas pelo HSV e num tempo relativamente curto. Muito embora a concentração de F₃T (1% nas gotas oculares) seja 10 vezes maior que a do IDU, constitui uma alternativa altamente satisfatória, pois sua efetividade é também maior e com relativa ausência de efeitos adversos.

Raramente causa hipersensibilidade, muito embora sensação de queimadura, edema palpebral e dermatite de contato em pálpebras possam surgir. Daí se indicar seu uso até oito vezes ao dia, por não mais que 21 dias apenas no herpes ocular.

AGENTES ANTI-INFLUENZA

Virus da Influenza. *Os vírus da Influenza constituem a família dos Ortomixovírus (categoria 5 pela classificação de Baltimore), tendo como genoma RNA de fita simples de polaridade negativa, e causam doença*

respiratória que pode ser letal dependendo da cepa viral.

Uma característica importante desses genomas é que são segmentados, e cada um dos oito segmentos é incorporado à partícula viral envelopada associado à nucleoproteína formando um nucleocapsídeo helicoidal. Esses nucleocapsídeos entram e são multiplicados no núcleo das células pela RNA polimerase RNA-dependente viral a eles associada. Isso ocorre depois que o vírus penetra na célula por endocitose e posterior liberação dos nucleocapsídeos no citoplasma pela fusão do envelope viral com a membrana do endossomo.

Esse processo de fusão é mediado por uma das glicoproteínas do envelope viral a hemaglutinina (reconhece os receptores celulares), que muda de conformação pela acidificação do pH no interior da partícula viral. Isso ocorre pela ação de outra proteína do envelope, a M2, que funciona como um canal para os prótons provenientes do ambiente ácido do endossomo. Uma terceira proteína do envelope dos Influenza também uma glicoproteína, a neuraminidase, é importante em termos de patogenicidade. Ela cliva os polímeros de ácido N-acetil-neuramínico (siálico) constituintes do muco do epitélio respiratório abrindo caminho para que o vírus chegue às células epiteliais, e delas seja libertado após o brotamento.

Os Influenza são subdivididos em grupos A, B e C, sendo apenas A e B envolvidos em epidemias, com predominância do A. A nomenclatura dos Influenza reflete a variabilidade das cepas portando diferentes hemaglutininas e neuraminidasas (ex.: AH1N1, AH5N1, BH3N2).

Amantadina. É uma amina primária de estrutura simétrica (1-adamantanamina), usada clinicamente como cloridrato. A rimantadina é um derivado α -metil (α -metil-1-adamantina cloridrato). A amantadina inibe a replicação do vírus da influenza A em baixas concentrações (0,03 a 1,0 $\mu\text{g/mL}$) *in vitro*.

O seu mecanismo de ação é pela interação com a proteína M2, bloqueando o fluxo de prótons e impedindo a fusão do envelope viral com a membrana endossômica, e a liberação dos nucleocapsídeos. Essa intervenção específica explica a relativa ausência de toxicidade na célula hospedeira. No entanto, mutações em M2 fazem com que uma grande quantidade de cepas de Influenza sejam resistentes.

Por administração oral é quase inteiramente absorvido via gastrointestinal. Efeitos adversos são notados em alguns pacientes. Doses usuais podem levar a sintomas neurológicos menores em 20% dos pacientes, a saber: cefaleia, tonturas, insônia, nervosismo, dificuldade em concentração e desorientação.

Os estudos indicam que o uso profilático da amantadina resulta em elevada proteção para a infecção provocada por cepas a ela sensíveis do vírus influenza A. No tratamento, mesmo iniciado 24 a 48 horas após o início dos sintomas, em metade dos casos, reduz a duração total da doença, o tempo de febre e eliminação do vírus, sem reduzir significativamente as complicações da doença. A amantadina em altas doses (superiores a 300 mg/dia) é útil na doença de Parkinson (ver Capítulo 28).

Zanamivir. O zanamivir (ácido 4-guanidino-2, 4 dideoxi-2,3-deidro-N-acetil neuramínico) é um é um análogo do ácido siálico que é inibidor seletivo da neuraminidase dos vírus influenza A e B. O fármaco foi o primeiro inibidor desenvolvido com base na elucidação da estrutura cristalográfica do sítio ativo da neuraminidase. A interação do zanamivir com a neuraminidase causa alteração conformacional no sítio ativo da enzima e inibindo-a. Por conseguinte, acarreta agregação viral na superfície celular e reduz a difusão viral no trato respiratório.

A biodisponibilidade oral do zanamivir é baixa (< 5%), sendo administrado por meio de inalação oral na forma de pó seco (veículo de lactose).

O zanamivir é bem tolerado por adultos e crianças, no entanto, não se recomenda o uso de zanamivir em pacientes asmáticos ou com doenças pulmonares obstrutivas crônicas, o que acaba limitando seu uso. Outro fator de limitação é a detecção de surtos epidêmicos com cepas resistentes, contendo mutações na neuraminidase.

O zanamivir inalado é eficaz no tratamento e prevenção das infecções do vírus da influenza A e B. A dosagem (10 mg/ 3x dia/ durante 5 dias) é empregada no tratamento de adultos e crianças de 5 anos. Na profilaxia da influenza é usado zanamivir uma inalação ao dia, mas não por via intranasal.

Oseltamivir. O oseltamavir [(3R, 4R, 5R, 5S)-4acetilamino-5-amino-3(1-etil-propoxil)-1ciclohexeno-1-ácido carboxílico] é um análogo do ácido siálico e inibidor seletivo da neuraminidase dos vírus influenza A e B.

O fármaco é um dos inibidores desenvolvidos com base na elucidação da estrutura cristalográfica do sítio ativo da neuraminidase, e tem o mesmo mecanismo de ação descrito para o zanamivir. A resistência ao oseltamavir *in vitro* está associada a mutações na neuraminidase e hemaglutinina viral. Nas cepas circulantes resistentes, observam-se mutações de substituição de um dos aminoácidos do sítio ativo.

A administração oral de oseltamavir é vantajosa sobre o **zanamivir**, sendo eficaz no tratamento e prevenção da infecção por cepas sensíveis de Influenzas A e B. Os efeitos adversos são desconforto abdominal e vômito. No tratamento de adultos com influenza aguda é empregado oseltamavir (75 mg/ 3X dia, durante 5 dias) e para crianças a dosagem é ajustada ao peso corpóreo. Na profilaxia da influenza é usado oseltamavir (75mg /dia).

AGENTES ANTI-HEPATITES

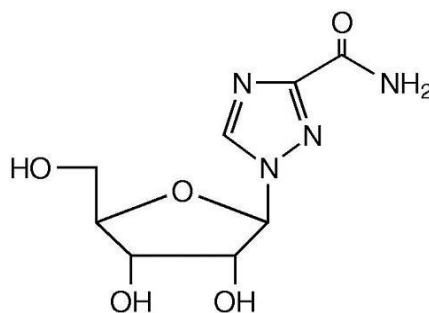
Virus da Hepatite. As infecções hepáticas podem ser causadas por vírus de diferentes famílias. No entanto, pode ser feita uma distinção para os vírus que têm no fígado o seu órgão alvo final e intitulá-los como causadores de hepatites virais.

À medida que vão sendo caracterizados, são nomeados em ordem alfabética, vírus da hepatite A, B, etc. Os três principais são o da Hepatite A (Picornavirus, classe 4 pela classificação de Baltimore), Hepatite B (Hepadnavirus, classe 7) e Hepatite C (Flavivírus, classe 4).

O vírus da Hepatite A, ou hepatite infecciosa, após replicação e dano hepático, normalmente são eliminados pela resposta imune do hospedeiro, havendo uma vacina disponível que é aplicada em indivíduos ou populações suscetíveis apenas em situações de risco. Já os vírus das hepatites B e C estabelecem interações de longo prazo com os hospedeiros, requerendo tratamento e acompanhamento da evolução da doença.

Interferons. Os interferons são citocinas que apresentam ações antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas. O interferon é produzido pelas células em resposta a infecções virais e por outros parasitas intracelulares facultativos ou obrigatórios.

Os três tipos de interferon, com estruturas moleculares e propriedades diferentes, são: o alfa (α) produzido por leucócitos no sangue periférico (linfócitos), baço, células linfóides e linhagens linfoblastoides; o beta (β) produzido por linhagens diploides de fibroblastos humanos; e o gama (γ), conhecido inicialmente como interferon imune, produzido por linfócitos sensibilizados em resposta a mitógenos, antígenos e citocinas específicas. Os α e os β são agrupados em interferons do tipo I, e o γ do tipo II.



Interferon alfa-2b

Mecanismo de ação. Os mecanismos de ação dos interferons são complexos. Os interferons ligam-se a receptores celulares específicos que sinalizam a produção de várias proteínas antivirais. As principais proteínas induzidas pelos interferons do tipo I são duas enzimas: 2'-5'-oligoadenilil sintetase, que sintetiza uma série de oligonucleotídeos a partir do trifosfato de adenosina e uma proteína-quinase, que fosforila e inativa o fator 2 de iniciação síntese de proteínas eucariótico (eIF-2). Os oligonucleotídeos ativam as endorribonucleases celulares a clivarem o RNA mensageiro viral, enquanto que eIF-2 inativado não promove a síntese de proteínas. De forma geral os interferons atuam na resposta imune modulando a produção de anticorpos, a ação dos linfócitos, e a ativação dos macrófagos e da atividade dos linfócitos T killer. Os interferons podem ser obtidos purificados através de diversas estratégias, incluindo a produção através de técnicas biotecnológicas, e formulados para administração como antivirais.

Farmacocinética. O interferon alfa desaparece da circulação após administração intravenosa, e a sua meia-vida é de cerca de 40 minutos. A meia-vida do interferon alfa aplicado via intranasal é de 20 minutos. A formulação tanto do interferon alfa, quanto dos interferons α -2 β em associação a polietilenoglicol (interferons pegilados) leva ao aumento das concentrações plasmáticas e da meia-vida.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos do interferon alfa incluem febre, cefaleia, dor local, anorexia, fadiga, confusão, mal-estar e linfocitopenia, que surgem geralmente duas a quatro horas após administração de doses altas. Outros efeitos podem ocorrer, como distúrbios gastrointestinais, perda de peso, parestesias e supressão de medula óssea (linfocitopenia, granulocitopenia e trombocitopenia). As alterações hematológicas são usualmente reversíveis e dose-dependentes. A administração prolongada (mais de dois meses) se associa à perda de cabelo (alopecia). Dos efeitos adversos, é preocupante o estado

letárgico que aparece após uma semana de administração, com profunda anorexia e sonolência. Pode ainda ser detectada a diminuição de anticorpos no organismo e da atividade de enzimas hepáticas.

Uso terapêutico. Os interferons são usados no tratamento de várias infecções virais, como HBV, HCV e AIDS; na hepatite crônica pelo vírus B, cuja terapia a longo prazo mostrou benefício no sentido de limitar a transmissibilidade pelo portador e a erradicar a infecção crônica. Os interferons α -2 β e α mistos são aprovados no tratamento da hepatite C crônica. Como agente antiviral também mostra certo benefício em pacientes com rinovírus tipo 4, com varicela, com herpes zoster e herpes simples. Mas é no tratamento do câncer com interferon que as maiores esperanças estão concentradas desde 1971 (ver Capítulo 58).

Ribavirina. A ribavirina (1- β -D-ribofuranosil – 1-2-4-triazol-3-carboxamida) é um nucleosídeo sintético análogo à guanosina, convertido em sua forma ativa por fosforilação. É um fármaco derivado da pirazomicina, antibiótico obtido de cepas de *Streptococcus candidus*, de amplo espectro.

A ribavirina inibe a replicação de vários vírus DNA e RNA, incluindo herpesvírus, poxvírus e retrovírus. Dentro da célula é metabolizado por fosforilação, deribosilação e hidrólise, dando origem a ribavirina 5'-monofosfato, que inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase, interferindo com a biossíntese dos nucleotídeos da guanosina, dos quais depende a síntese de RNA mensageiro viral. Em outras palavras, inibe a síntese de RNA e de DNA e a síntese proteica, impedindo a produção de partículas virais infecciosas, por inibir precocemente a replicação. Por outro lado, a inibição da RNA polimerase do vírus da influenza ocorre após conversão da ribavirina em seu derivado 5-trifosfato. Tem toxicidade mínima na síntese de DNA celular. Ainda não foi atribuída resistência viral ao fármaco. Outro inibidor da inosina monofosfato desidrogenase que devemos mencionar é o **ácido micofenólico**. Também pode ser utilizado em conjunto com o interferon alfa, mas não o é tão amplamente quanto à ribavirina.

A ribavirina é rapidamente absorvida por via oral e distribuída aos tecidos.

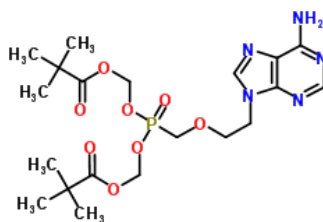
Quanto a toxicidade, o fármaco é bem tolerado, embora doses maiores de 900 a 1.200 mg/dia ou terapia prolongada possam condicionar queda da hemoglobina e dos glóbulos vermelhos, além de dobrar a contagem de bilirrubina não conjugada. Essas complicações são, em geral, reversíveis com a suspensão do fármaco, mas há uma extensa lista de efeitos colaterais sendo cefaleia frontal, cólicas abdominais e fadiga observadas com maior frequência. Dentre os de menor frequência, a correlação com formação de tumores é preocupante.

A associação de ribavirina em com o interferon alfa-2b por via SC é eficaz para o tratamento de hepatite C crônica. A terapia através do aerossol parece ser eficaz para diminuir os sintomas e as manifestações da influenza A. Da mesma forma, a utilização em aerossol tem mostrado efeito no tratamento da parainfluenza e vírus sincicial respiratório (Paramixovírus, classe 5 de Baltimore). No entanto, deve ser apontado que há controvérsia quanto à eficácia versus riscos da ribavirina em pacientes pediátricos. Já os estudos no herpes simples genital, hepatite B e influenza A e B, utilizando-se a ribavirina por via oral, têm-se mostrado inconclusivos.

Agentes anti-hepatite B

Vírus da Hepatite B. Os vírus da Hepatite B constituem a família Hepadnaviridae, classe 7 de Baltimore e têm um ciclo replicativo em seu genoma de DNA presente na partícula viral é levado ao núcleo da célula e expresso a partir de uma forma circular epissômica. A replicação do genoma é feita pela DNA polimerase viral no citoplasma das células a partir de um longo RNA com toda a sequência genômica num processo de transcrição reversa. Esse processo gera cópias de genoma de DNA de dupla fita com pareamento incompleto que são internalizadas nas novas partículas virais sendo produzidas. Ou seja, a replicação dos Hepadnavírus também utiliza um processo de transcrição reversa como os Retrovírus, com a diferença de que isso ocorre no momento da saída dos vírus da célula.

Adefovir. O adefovir dipivoxil (9-[2-bis[(pivaloiloxi) metoxil]etil]etil adenina) é um pró-fármaco do adefovir, um nucleotídeo fosfonato acíclico.



Adefovir

O agente antiviral é inibitório *in vitro* contra vírus DNA e RNA, mas o uso clínico é limitado ao vírus da hepatite B (HBV). Como análogo da adenosina monofosfato, o adefovir é convertido no interior das células por cinases a difosfato que inibe competitivamente a DNA polimerase do HBV durante o processo de transcrição reversa e determina a interrupção da síntese do DNA genômico viral.

A biodisponibilidade oral do adefovir é de 30 a 60%. A nefrotoxicidade e disfunção tubular são efeitos adversos dose-dependentes. Outros efeitos adversos consistem em cefaleia, desconforto abdominal e diarreia.

O adefovir foi aprovado para o tratamento de infecções crônicas de HBV. Estudos clínicos recentes mostraram que o adefovir (10 mg/dia) produziu redução dos níveis séricos de DNA viral, melhora na histologia hepática e normalização de aminotransferase. Ademais, ocorreu a regressão de cirrose em alguns pacientes.

Entecavir. *O entecavir é um análogo nucleosídico da guanosina que inibe seletivamente a polimerase do HBV (transcriptase reserva). Para exercer a sua ação inibitória é requerida fosforilação intracelular que dá origem ao trifosfato de entecavir. A substituição M184V (entre outras mutações) na polimerase leva a perda de sensibilidade ao entecavir.*

Os efeitos adversos comuns incluem cefaleia, tontura e fadiga.

Recomenda-se a monitorização da função hepática durante os vários meses que em que o entecavir é utilizado para o tratamento de infecção crônica pelo HBV em adultos.

Lamivudina. *A lamivudina é um análogo nucleosídico que já foi descrito anteriormente como inibidor da transcriptase reversa do HIV. Em células infectadas por HBV, a lamivudina é convertida por enzimas celulares a trifosfato que inibe competitivamente a DNA polimerase/transcriptase de HBV e causa a interrupção da cadeia. A meia-vida do trifosfato intracelular é de 17 a 19 horas. O perfil farmacocinético já foi descrito anteriormente.*

A lamivudina é bem tolerada nas doses orais (100 mg/dia) empregadas para o tratamento de infecções crônicas de HBV. A terapia com lamivudina mostrou supressão do DNA viral, melhora na fibrose hepática e normalização dos níveis de aminotransferase. O aparecimento de cepas mutantes de HBV resistentes à lamivudina limita a terapia crônica em pacientes que interromperam a terapia anti-HBV, devido ao risco de exacerbações agudas da hepatite B.

Telbivudina. *O telbivudina é um análogo nucleosídico da timidina que inibe a DNA-polimerase do HBV. A ação inibitória do fármaco requer fosforilação intracelular, dando origem ao trifosfato de telbivudina. A telbivudina não inibe as DNA polimerases α , β e γ de células humanas.*

O telbivudina apresenta boa segurança e seus efeitos adversos são resultantes da interrupção do tratamento. O uso terapêutico é similar a outros agentes anti-HBV orais para o tratamento de infecção crônica pelo HBV, sendo administrada em dose única diária de 600 mg.

Tenofovir. *O tenofovir é um análogo nucleotídeo que já foi estudado como agente contra o HIV (ver antirretrovirais). É indicado para o tratamento da infecção de HBV em adultos.*

OUTROS AGENTES

Imiquimod. O imiquimod [1-(2-metilpropil)-1 H-imidazol [4,5-c] quino-lin-4 amina] é um agente imunomodulador que é eficaz para o tratamento tópico de condiloma acuminado (verrugas provocadas por Papilomavírus, incluindo os de alto risco em desenvolver carcinoma de cérvix uterina como HPVs 16 e 18) e outras condições dermatológicas.

O mecanismo de ação do imiquimod envolve a ativação do receptor toll-like 7 o que leva as células a produzirem IFN- α , - β , e TNF- α . A aplicação tópica de creme a 5% em verrugas genitais externas induz a resposta local dessas citocinas, causando redução da carga viral e de tamanho das verrugas.

Os efeitos adversos mais comuns consistem de eritema, prurido e queimação. O imiquimod é aplicado topicamente (3x/semana, durante 16 semanas) para o tratamento de verrugas genitais externas e periorais produz eliminação completa das verrugas em 50% dos pacientes.

Inibidores da S-adenosil-homocisteína (SAH) hidrolase. A SHA é essencial para reações de metilação que dependem da S-metil adenosina como doador do grupo metil, sendo requerida para a maturação dos mRNAs, incluindo os virais. A inibição da SAH hidrolase é um alvo celular, mas que afeta profundamente a replicação viral, e seus inibidores como a 3-deazaadenosina carbocíclica, neplanocina A, e 3-deazaneplanocina A, são capazes de inibir poxvírus, reovírus, e em especial vírus com genoma RNA simples fita de polaridade negativa (classe 5 de Baltimore). Esses testes foram *in vitro* ou modelos animais, e a atividade contra o vírus Ebola (um Filovírus) em especial, chama a atenção. Fica a expectativa de que o desenvolvimento para aplicação em humanos venha a ocorrer.

NOVOS AGENTES ANTIVIRAIS

Alguns agentes antivirais que se encontram em desenvolvimento clínico, excluindo aqueles que já foram descritos para infecções por HIV podem ser agrupados em: a) HBV (clevudina, entricitabina); b) HCV (viramida, BILN 2061 e NM 283); c) Herpes simples (resiquimod, isatin- β -thiosemicarbazonas); d) Citomegalovírus (maribavir); e) Vírus da influenza (peramivir e R-118958); f) rinovírus (pleconaril e sICAM-1).

Como mencionado na introdução, o desenvolvimento de antivirais de amplo espectro é uma perspectiva interessante, e esses fármacos podem ser divididos em categorias. Inibidores de replicação gerais têm na ribavirina

o protótipo mais antigo, no entanto, uma nova geração de inibidores nucleosídicos tem apresentado resultados promissores. Podemos mencionar o BCX4430, que inibe mais de 20 vírus de nove famílias (incluindo o Ebola em modelo animal); o favipiravir ativo contra várias famílias de vírus com genoma de RNA (incluindo Influenza e Ebola); e o brincidofovir ativo contra vírus com genoma de DNA (incluindo Herpes e Papiloma).

Outra categoria de antivirais de amplo espectro em desenvolvimento tem como alvo funções celulares. Aqui também se têm fármacos testados há algum tempo, os **inibidores da S-adenosil-homocisteína (SAH) hidrolase** mencionados acima como protótipos dessa estratégia. Mais recentemente têm sido testados **inibidores da ciclofilina A** como DEB025 (**alisporivir**) e SCY-635 (afetam o enovelamento das proteínas e aumentam resposta imune). Foi mostrado que bloqueiam a replicação de vírus como HCV, Dengue, Influenza e SARS-CoV, tanto in vitro como em modelos animais, e além disso vêm sendo testados em humanos contra HCV. Outra enzima celular explorada é a **α -glucosidase**, importante para a glicosilação das proteínas de envelope, e o seu **inibidor celgosivir** mostrou atividade contra grande variedade de vírus in vitro e em modelos animais.

Finalmente, uma possibilidade com relação a intervenção em funções celulares para bloquear replicação viral é testar fármacos desenvolvidos para outras finalidades. Os fármacos antitumorais **erlotinib, sunitinib, imatinib, inibidores da quinase** associada a **ciclina G**, inibem vários flavivírus, HCV, Ebola e HIV (testes em humanos para Dengue e Ebola estão em andamento).

PERSPECTIVAS

O arsenal terapêutico evoluiu ao longo dos últimos anos e está rapidamente expandindo, com novos antivirais substituindo os mais clássicos ou sendo utilizados conjuntamente em novos regimes posológicos. Os vírus são entidades dinâmicas e evoluem constantemente pela pressão seletiva natural ou a imposta pelo homem com os antivirais. Assim, as novas cepas virais resistentes são um constante e grande desafio. A perspectiva importante é apontada para o desenvolvimento de uma nova geração de antivirais de “amplo espectro”, baseado no conhecimento mais aprofundado da complexa rede de interações da biologia da relação vírus-homem. ■ A consolidação do conhecimento (adquirido com as modernas metodologias laboratoriais) e do entendimento dessa rede intrincada, vem sendo possibilitada por ferramentas de análise computacional cada vez mais efetivas.

RESUMO

- Os mecanismos de ação, atividade antiviral, farmacocinética e os usos terapêuticos dos agentes antivirais são apresentados para o tratamento das infecções virais.
- Primeiramente são comentados os agentes antiretrovirais para o tratamento da AIDS.
- Os agentes anti-herpéticos, cujo protótipo é o aciclovir são comentados em suas indicações terapêuticas em infecções pelo HSV.
- Na profilaxia e tratamento das infecções do vírus da influenza A e B são abordados os agentes-anti-influeza.
- Os agentes anti-hepatite B são apresentados para o tratamento de infecção pelo HBV

BIBLIOGRAFIA

- DE ARAÚJO, E.S.; MENDONÇA, J.S.; BARONE, A.A.; GONÇALES, F.L.; Jr, FERREIRA, M.S.; FOCACCIA, R.; PAWLOTSKY, J.M. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases on the management and treatment of hepatitis C. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.11, p.446-450, 2007.
- BEKERMAN, E.; EINAV, S. Combating emerging viral threats. **Science**, v.348(6232), p.282-283, 2015.
- BOLTZ, D.A.; ALDRIDGE, J.R. Jr; WEBSTER, R.G.; GOVORKOVA, E.A. Drugs in development for influenza. **Drugs**, v.70, p.1349-1362, 2010.
- CANCERLAIN, G.; AUTRAN, B. Immune interventions in HIV infection. **Immunological Reviews**, v.254, p.355-371, 2013.
- DeCLERCQ, E. Strategies in the design of antiviral drugs. **Nature Reviews in Drug Discovery**, v.1, p.13-25, 2002. DOI: 10.1038/nrd703
- RAFFANTI, S.; HAAS, D.W. Antiretroviral agents. In: HARDMAN, J.G. LIMBIRD, L.E. (Eds.). **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 10 th ed, New York: McGraw Hill, 2001, p.1349-1380.
- RAZONABLE, R.R. Antiviral Drugs for Viruses Other than human immunodeficiency virus. **Mayo Clin Proc.** V. 86, p.1009-1026, 2011.
- WILKIN, T.J.; SHALEV, N.; TIEU, H.V.; HAMMER, S.M. Advances in antiretroviral therapy. **Top HIV Med.**, v.18, p.66-92, 2010.

Capítulo 54

Fármacos Antineoplásicos

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

O termo câncer abrange mais de cem distintas entidades de doença, diferentes em sua apresentação clínica, história natural, impacto no hospedeiro e possibilidade de cura ou controle. Essa grande variabilidade biológica dificulta a melhor abordagem terapêutica para o paciente. O êxito terapêutico depende, então, do conhecimento clínico de cada neoplasia e da habilidade em formular um esquema básico apropriado para cada situação clínica. Embora o objetivo a ser atingido no tratamento do câncer seja a cura, na maioria das vezes ela ainda não é possível, porém frequentemente podem-se obter efeitos paliativos e prolongamento da sobrevida.

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Os avanços na quimioterapia de doenças neoplásicas foram obtidos não só pela identificação de novos agentes, mas também por ter sido observado que combinações de fármacos, planejadas racionalmente, apresentam alta potencialidade curativa. Esses agentes antineoplásicos intervêm, ao nível patogênico e nas aberrações da divisão celular.

Ciclo celular. As características do ciclo celular, bem como da cinética celular, transmitem várias e importantes propriedades para a atividade dos agentes quimioterápicos. A mais importante delas é a chamada ciclo-dependência dos fármacos.

- *Classe 1:* ♣ fármacos ciclo-independente são aqueles que podem destruir tanto as células que estão em divisão quanto as que estão em repouso (G_0) ao tempo da exposição. P. ex. mostarda nitrogenada, nitrosureias, radiação gama. ♣
- *Classe 2:* agentes fase-específica são aqueles que destroem as células numa fase específica do ciclo celular. Não afetam as células em G_0 . ♣ Os fármacos dessa classe incluem a vinblastina e o metotrexato. ♣ Apresentam especificidade para um estágio particular do ciclo celular.

- *Classe 3:* fármacos ciclo-dependente, porém não dependente de fase, são aqueles que destroem as células que estão em ciclo celular no momento da exposição ao agente quimioterápico, independentemente da fase em que se encontram. ♣ Por exemplo, alquilantes, antraciclinas, actinomicina. ♣

Com esses conhecimentos, a quimioterapia antitumoral conseguiu alicerçar melhor seus fundamentos, podendo então reconhecer em bases científicas que os diferentes grupos de fármacos têm sua ação preferencial em uma ou outra fase do ciclo celular, ou ainda em todas as fases, havendo a necessidade de se utilizar vários fármacos em conjunto, o que denominamos de poliquimioterapia, em ciclos, descontínuos, respeitando sempre os intervalos necessários para recomposição das populações celulares normais.

Uso racional de antineoplásicos. Os vários agentes quimioterápicos podem interferir em muitos desses processos celulares essenciais.

Resumiremos a seguir os fármacos antineoplásicos disponíveis na terapia do câncer, suas

dosagens e as necessárias precauções na sua administração (Quadro 54-1). ♣

As dosagens indicadas são aquelas comumente utilizadas quando os fármacos são empregados como monoquimioterapia em pacientes abaixo dos 70 anos com boa *performance*, *status* e adequada função medular, hepática e renal.

Em pacientes submetidos a tratamentos anteriores com radioterapia (p. ex. de tórax, coluna vertebral, pélvis) ou previamente tratados com quimioterapia por longos períodos de tempo ou naqueles com metástases ósseas disseminadas, a dose do fármaco precisa ser adaptada individualmente, devendo geralmente ser reduzida para cerca de 2/3 da dose convencional. A dosagem dos medicamentos necessita também ser reajustada nos casos onde haja prejuízo da função de certos órgãos, isto é, naqueles onde ocorre alteração do metabolismo ou eliminação de fármacos.

Para a maioria dos fármacos antitumorais, o principal fator dose-limitante é a mielossupressão, tanto para a mono como para poli quimioterapia.

Sabe-se que, tanto com a mono como com a poli quimioterapia, são obtidos melhores resultados quando a dose total permitida é administrada. Portanto, é melhor, se houver necessidade, aumentar o intervalo entre as administrações do que reduzir as quantidades dos fármacos por ciclo (redução da dose média). ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. No ciclo celular, mencione os agentes quimioterápicos de classes 1, 2 e 3?
2. Quais são as considerações gerais para o uso racional de fármacos antineoplásicos?
3. Qual é o mecanismo comum dos agentes alquilantes? Quais são os usos terapêuticos da mecloretamina?
4. Como são classificados os antimetabólicos? Quais são as indicações terapêuticas do metotrexato?
5. Em relação aos produtos naturais mencione os agentes quimioterápicos dos grupos, alcaloides da vinca, antibióticos e enzimas?
6. Dê exemplos de fármacos antineoplásicos pertencentes aos grupos dos inibidores da tirosina quinase, inibidores do receptor do fator de crescimento da epiderme, inibidores da angiogênese e modificadores da resposta terapêutica?

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Tradicionalmente, esses fármacos são divididos em agentes alquilantes, antimetabólitos, produtos naturais (que englobam os antibióticos antineoplásicos, os alcaloides e as enzimas), fármacos diversos e hormônios e análogos. Esta classificação permite distinguir tanto a origem do composto como seu mecanismo de ação.

Classificação	Fármaco	Mecanismo de ação	Indicações	Posologia
Agentes alquilantes	Mecloretamina	Ligação cruzada com o DNA	Doenças de Hodgkin	0,4 mg/kg ou 10 mg/m ² IV em dose única ou dividida
	Ciclofosfamida	Ligação cruzada com o DNA	Leucemias, linfomas, câncer de mama, pulmão, neuroblastoma, tumor de Wilms	2 a 3 mg/kg/dia VO ou IV 4 a 8 mg/kg/dia IV por seis dias, seguida de 1 a 5 mg/kg/dia VO
Agentes alquilantes	Clorambucila	Ligação cruzada	Leucemia linfática	0,1 mg/kg VO por

(continuação)		com o DNA	crônica	três a seis semanas (4 a 10 mg/dia em dose única)
	Melfalana	Ligação cruzada com o DNA	Mieloma múltiplo, mama e ovário	6 mg/dia VO por duas a três semanas
	Bussulfano	Ligação cruzada com o DNA	Leucemia mieloide crônica	2 a 8 mg/dia VO (1 a 3 mg/dia doses de manutenção)
	Dacarbazina	Ligação cruzada com o DNA	Melanoma maligno, doenças de Hodgkin, sarcoma de partes moles	3,5 mg/kg/dia IV por 10 dias
	Carmustina	Ligação cruzada com o DNA	Doenças de Hodgkin, linfomas, tumores cerebrais primários	100 a 200 mg/m ² IV em dose única a cada seis semanas
	Lomustina	Ligação cruzada com o DNA	Doenças de Hodgkin, outros linfomas	130 mg/m ² VO em dose única a cada seis semanas
	Semustina	Ligação cruzada com o DNA	Gliomas malignos, adenocarcinoma no trato digestório, hipernefomas	200 mg/m ² VO em dose única a cada seis semanas
Agentes alquilantes (continuação)	Estreptozocina	Ligação cruzada com o DNA	Carcinoma pancreático metastático	500 mg/m ² IV em dose única durante cinco dias
	Cisplatina	Ligação cruzada com o DNA	Tumores de testículos, carcinomas de ovário, bexiga, osteossarcomas	100 mg/m ² IV uma vez a cada quatro semanas
Antimetabólitos	Metotrexato	Inibe a síntese de purinas Inibe a redutase fólica	Leucemias agudas, linfomas malignos, coriocarcinomas, sarcoma	0,2 a 0,5 mg/kg IV duas vezes por semana

			osteogênico	
	Mercaptopurina	Inibe a síntese de purinas Inibe as interconversões de nucleotídeos	Leucemias agudas	12 mg/kg/dia IV por quatro dias, ou 15 mg/kg semanalmente por seis semanas
	Fluorouracil	Inibe a enzima timidilato sintetase e a síntese de DNA	Carcinoma de mama, ovário, bexiga, pâncreas, cabeça e hematomas	100 a 200 mg/m ² /dia IV por cinco a sete dias 30 mg/m ² IT a cada quatro dias
	Citarabina	Inibe a síntese de DNA e a função do RNA	Leucemias agudas e linfomas	2,5 mg/kg/dia
	Gemcitabina	Inibe a síntese de DNA	Câncer pancreático e ovariano	1.000 a 1.200 mg/m ³
Produtos naturais	Vincristina	Inibe a função dos microtúbulos	Doença de Hodgkin, outros linfomas, leucemia linfática aguda, tumor de Wilms, rabdomioma	0,01 mg/kg IV para adultos 2 mg/m ² semanalmente para crianças
	Vinblastina	Inibe a função de microtúbulos	Tumores de testículos, doença de Hodgkin, neuroblastoma, carcinoma de mama	0,1 a 0,6 mg/kg IV em dose única
	Paclitaxel	Inibe a função de microtúbulos	Câncer de ovário, mama, cabeça	Esquema posológico não definido
	Etoposida	Bloqueio da topoisomerase	Câncer testicular	50 a 100 mg/m ² /5 dias
	Topotecano	Bloqueio da topoisomerase	Câncer do ovário	1,5 mg/m ³ /dia
	Daunorrubicina	Inibe a síntese de RNA	Leucemias agudas linfocíticas e	30 a 49 mg/m ² /dia IV por três

		Intercala-se com o DNA	granulocíticas	dias ou uma vez por semana 0,8 a 1 mg/kg/dia IV por três a seis dias
	Bleomicina	Quebra na cadeia e fragmentação do DNA	Carcinomas espinho celulares de cabeça e pescoço, esôfago, pele, testículo, doença de Hodgkin e outros linfomas	10 a 20 unidades/m ² semanalmente ou duas vezes por semanas
	Mitomicina	Ligação cruzada com o DNA	Adenocarcinoma gástrico, de cólon, reto e bexiga	2 mg/m ² /dia por cinco dias (repetir após dois dias)
Fármacos diversos	Hidroxiureia	Inibe a síntese do DNA	Leucemias agudas, leucemia mieloide crônica	80 mg/kg VO em dose única a cada três dias ou 20 a 30 mg/kg/dia VO em dose única
	Procarbazina	Inibe a síntese de RNA e proteínas	Doença de Hodgkin, mieloma, melanoma	2 a 4 mg/kg/dia VO por sete dias (depois dose de 4 a 6 mg/kg/dia)
	Mitoxantrona	Inibe a síntese de DNA e RNA	Carcinoma de mama, leucemias agudas, linfomas malignos	100 mg/m ² IV (dose máxima)
Hormônios e inibidores	Prednisona	Correção do balanço hormonal devido ao hiperestrogenismo e competição com estrógenos ao nível do	Leucemia linfocítica aguda e crônica, doença de Hodgkin, câncer de mama	20-100 mg/dia VO 50-100 mg/cada dois dias VO

		receptor		
	Medroxiprogesterona	Idêntico à prednisona	Câncer de mama e endométrio	100-200 mg/dia VO 200-490 mg/dia vezes por semana VO
Hormônios e inibidores	Dietilestilbestrol	Inibição da produção de andrógeno	Câncer de mama e próstata	1,5 mg/três vezes ao dia VO
	Tamoxifeno	Competição com o estradiol ao nível do receptor	Câncer de mama	20 a 40 mg VO por 4 a 10 semanas
	Aminoglutetimida	Bloqueia a secreção de cortisol e inibe parcialmente a produção de testosterona, progesterona etc.	Câncer de mama	250 mg/quatro vezes/dia VO com 40 mg hidrocortisona
	Danazol	Inibição da esteroidogênese adrenal e gonadal Ligação com receptores de progesterona e andrógenos	Câncer de mama	490-1.800 mg/dia VO

AGENTES ALQUILANTES

Os agentes alquilantes com reconhecida eficácia clínica são os seguintes:

- A) *Derivados da mostarda nitrogenada (mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucila, melfalana);*
- B) *Derivados das etileniminas (altetramina, TEM, tiotepa);*
- C) *Alquil-sulfonados (bussulfano);*
- D) *Derivados do triazeno (dacarbazina, temozolamida);*
- E) *Nitrosureias (carmustina, lomustina, semustina, bem como o antibiótico estreptozocina);*
- F) *Cisplatinum (cisplatina).*

Mecanismo de ação. ♣ Estas substâncias têm a capacidade de formar ligações covalentes com os ácidos nucleicos. Os fármacos alquilantes são compostos altamente reativos, possuidores de radicais alquil-eletrofílicos ($R-CH_2-CH_2^+$), que reagem formando ligações covalentes (alquilação) com várias substâncias nucleofílicas, incluindo também grupos biologicamente importantes, tais como: fosfatos, amino, sulfidrilas, hidroxilas, carboxílicos e imidazólicos. A alquilação produz quebra na molécula do DNA e ligação cruzada em seu duplo filamento. Esses agentes interferem, portanto, com a duplicação do DNA e transcrição do RNA, impedindo a divisão celular. A citotoxicidade e outros efeitos dos agentes alquilantes estão diretamente relacionados com a alquilação de componentes do DNA.

Como sua atividade não depende da síntese de DNA, eles podem afetar células que estão em qualquer fase do ciclo celular. Todos os compostos desse grupo apresentam um mecanismo de ação comum, porém diferem em suas características farmacocinéticas, lipossolubilidade, reatividade química, metabolismo e toxicidade. De um modo geral, se um tumor é sensível e torna-se resistente a um agente alquilante, ele provavelmente não será sensível a outro fármaco da mesma classe. Mas isso nem sempre é verdadeiro. ♣

Assim, as nitrosureias e a ciclofosfamida não apresentam resistência clínica cruzada no tratamento de linfomas e no mieloma múltiplo. Não aparece necessariamente resistência cruzada entre a ciclofosfamida e o melfalan

DERIVADOS DA MOSTARDA NITROGENADA. A mostarda nitrogenada pode ser considerada um análogo da mostarda sulfurada. Sua atividade biológica está baseada na presença do grupo bis (2-cloroetil).

Mecloretamina. *A mecloretamina foi a primeira mostarda nitrogenada a ser introduzida na prática clínica. O principal efeito tóxico consiste no aparecimento de mielossupressão e de sintomas gastrintestinais como náuseas e vômitos. Em altas doses, podem ser observados efeitos colinérgicos, que incluem lacrimejamento e diarreia. É um fármaco altamente vesicante e, por essa propriedade, deve-se evitar o extravasamento do mesmo na pele e no tecido subcutâneo, porque podem ocorrer danos teciduais graves. A mecloroetamina é utilizada principalmente no tratamento de linfomas Hodgkin, sendo também eficaz, em solução tópica, na terapêutica da micose fungoide.*

Ciclofosfamida. *O fármaco é virtualmente inativo in vitro, sendo ativado no fígado pelo sistema de oxidasas de função mista (citocromo P450) do retículo endoplasmático liso, produzindo então os compostos ativos mostarda fosforamida e acroleína. A ciclofosfamida pode ser administrada por via oral, intramuscular, intravenosa, intrapleurar e intraperitoneal, sendo geralmente utilizada por via oral e intravenosa. Os efeitos adversos mais comuns são: aparecimento de náuseas, vômito, mielossupressão, alopecia e cistite hemorrágica estéril (em 5 a 10% dos pacientes).*

A ciclofosfamida apresenta um amplo espectro de atividade clínica, sendo um dos mais comuns agentes antineoplásicos utilizados. É também um componente essencial em muitas combinações efetivas de fármacos, como, p. ex., no tratamento dos linfomas, leucemias, câncer de mama, pulmão, assim como em neuroblastoma, retinoblastoma e em outras neoplasias da infância.

Ifosfamida. *A ifosfamida é um análogo da ciclofosfamida. Para se tornar ativo, o composto também requer alteração metabólica no fígado, onde é transformado em 4-hidroxiifosfamida, a qual está em equilíbrio com a aldofosfamida. A toxicidade da ifosfamida é patenteada pelo aparecimento de náuseas, vômitos, alopecia e moderada mielossupressão, elevação das enzimas hepáticas e nefro e urotoxicidade.*

O fármaco apresenta um amplo espectro de atividade antitumoral quando usado só ou em combinação com outros fármacos citostáticos, especialmente em pacientes refratários a outros regimes terapêuticos. Os melhores resultados foram observados em tumores de testículo, câncer de pulmão, ovário, sarcomas de partes moles e também em linfomas.

Clorambucila. *É um derivado aromático da mecloretamina. Após administração oral, a sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 90 minutos. O clorambucila produz efeitos supressores, tanto nos leucócitos como nas plaquetas, mas poucos outros efeitos adversos são observados. É o fármaco de escolha no tratamento da leucemia linfática crônica.*

Melfalano. *Esta fenilalanina, derivada da mostarda nitrogenada, é também conhecida como L-sarcolisina. Esta substância é bem absorvida quando administrada por via oral e parece ser igualmente eficaz se administrada por via intravenosa. A toxicidade clínica do melfalano é principalmente hematológica. Embora o espectro geral de ação do melfalano seja semelhante ao das outras mostardas nitrogenadas, a substância é utilizada principalmente no tratamento do mieloma múltiplo. Efeitos benéficos foram também descritos no tratamento do câncer de ovário e no melanoma maligno.*

Bendamustina. *A bendamustina é um recente agente alquilante aprovado para o tratamento de linfomas. É administrada na forma de infusão intravenosa de duração de 30 min em ciclo de 28 dias. A toxicidade clínica semelhante ao padrão clássico de agentes alquilantes, com mielossupressão e mucosite reversíveis.*

DERIVADOS DAS ETILENAMINAS E METILAMINAS. Os principais representantes destas classes são a **tiotepa** (trietilena), que é usada como agente intravesicular no câncer de bexiga, e a **altretamina** (hexametilmelamina) usada no câncer ovariano avançado. Embora ainda estejam à

disposição para uso clínico, esses fármacos são hoje em dia raramente empregados como agentes terapêuticos, tendo sido substituídos por mostardas nitrogenadas selecionadas.

ALQUIL-SULFONADOS. Bussulfano. Os alquil-sulfonados são agentes alquilantes representados pelo bussulfano. É bem absorvido após administração por via oral e desaparece do sangue rapidamente após infusão intravenosa. Quase toda a substância é excretada na urina como ácido metano-sulfônico. Os principais efeitos tóxicos do bussulfano estão relacionados às suas propriedades mielossupressivas. Uma depressão seletiva da granulocitopoiese é evidente com a utilização do composto em baixas doses. O bussulfano pode causar outros efeitos adversos pouco frequentes, como o aparecimento de fibrose pulmonar difusa (pulmão-do-bussulfano) e um quadro semelhante à síndrome de Addison, caracterizado pelo aparecimento de hiperpigmentação cutânea e fraqueza, porém sem anormalidades da função adrenal. Pode ocorrer hiperuricemia, com conseqüente lesão renal, devida à precipitação de uratos. O maior uso desse composto está no tratamento da leucemia mieloide crônica, porém não tem valor na terapêutica da crise blástica da leucemia mieloide crônica.

DERIVADOS DO TRIAZENO. Dacarbazina (DTIC). A DTIC foi sintetizada inicialmente como um inibidor da biossíntese das purinas, mas de fato funciona como um agente alquilante após ativação metabólica no fígado por enzimas microsômicas. A dacarbazina é administrada por via intravenosa. A toxicidade inclui aparecimento de náuseas e vômitos em mais de 90% dos pacientes. Mielossupressão moderada pode ocorrer durante a segunda ou terceira semana após o início do tratamento. Outros efeitos tóxicos incluem a hepatotoxicidade, que é incomum e geralmente transitória. A dacarbazina é empregada principalmente no tratamento do melanoma maligno. Respostas benéficas são também descritas em pacientes com doença de Hodgkin (quando utilizada em combinação com outros fármacos) e em pacientes portadores de sarcomas de partes moles (em combinação com a adriamicina).

Temozolamida. A temozolamida é um triazeno que é usado em associação com radioterapia no tratamento de pacientes com glioma maligno.

NITROSUREIAS. As cloroetilnitrosureias formam grupo estruturalmente distinto dos agentes alquilantes. As nitrosureias utilizadas na clínica são:

A) Derivados da 2-cloroetilnitrosureia (CNU): carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) e semustina (metil-CCNU);

B) Derivados da nitrosureia com glicose 2-substituída: estreptozotocina.

Carmustina (BCNU). Este composto foi o primeiro desta série a receber intensivos estudos clínicos. A principal toxicidade clínica é a mielossupressão de aparecimento tardio. O uso prolongado dessas substâncias leva ao aparecimento de mielotoxicidade cumulativa, que pode chegar até aplasia de medula óssea em alguns pacientes. Raramente são observadas fibrose pulmonar intersticial e toxicidade renal e hepática. O espectro de ação da carmustina é semelhante ao dos outros agentes alquilantes. Respostas significativas são observadas na doença de Hodgkin e em outros linfomas. Por sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, a substância tem sido utilizada no tratamento de tumores cerebrais primários e metastáticos.

Estreptozocina. O antibiótico é derivado do *Streptomyces acromogenes*. A estreptozocina é administrada por via parenteral.

Náuseas e vômitos podem ser observados em quase todos os pacientes tratados com esta substância. Em dois terços dos casos pode ocorrer toxicidade hepática e renal.

Toxicidade hematológica, que se traduz pelo aparecimento de anemia, leucopenia e plaquetopenia, ocorre em 20% dos pacientes. Este composto é utilizado principalmente no tratamento de pacientes com carcinoma de pâncreas metastático.

CISPLATINA E ANÁLOGOS. O cisdiaminoplatinum (II) (cisplatina) é um complexo inorgânico e hidrossolúvel que contém platina. O (II) indica a valência da platina.

A cisplatina não é eficaz quando administrada por via oral. Após infusão intravenosa rápida, o fármaco apresenta meia-vida plasmática inicial de 25 a 50 minutos.

Por seu potencial nefrotoxicidade, este fármaco pode ser administrado em períodos diferentes (ver Capítulo 13).

A hipomagnesemia assintomática é um achado comum em pacientes tratados com cisplatina, porém perdas importantes de magnésio podem levar ao aparecimento de tetania. Náuseas e vômitos acentuados ocorrem em quase todos os pacientes. A mielossupressão provocada pelo uso da cisplatina é moderada.

A toxicidade manifesta-se pelo aparecimento de zumbidos e por uma progressiva perda da audição de alta frequência (4.000 a 8.000 Hz).

A cisplatina é particularmente eficaz no tratamento dos tumores de testículo, quando utilizada como terapêutica isolada ou, de preferência, em associação com outros fármacos (bleomicina e vinblastina). Efeitos benéficos também são observados nos carcinomas de ovário, bexiga, cabeça e pescoço e nos osteossarcomas.

Carboplatina e oxaliplatina. São fármacos análogos que foram desenvolvidos para diminuir a toxicidade causada pela cisplatina.

Por exemplo, a carboplatina causa menos náusea, neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade que a cisplatina.

ANTIMETABÓLITOS

♣ Os antimetabólitos são classificados em:

1. Análogos dos folatos: metotrexato;
2. Análogos das purinas: 6-mercaptopurina e 6-tioguanina, fludarabina, pentostatina e cladribina;
3. Análogos das pirimidinas: fluorouracil, citarabina e gemcitabina. ♣

Em contraste com os agentes alquilantes, os antimetabólitos são dependentes da síntese de DNA para serem ativos. Eles são considerados agentes fase-específicos do ciclo celular.

ANÁLOGOS DO ÁCIDO FÓLICO. Metotrexato. O metotrexato apresenta uma grande semelhança estrutural com o ácido fólico, na biossíntese das purinas. Por sua vez, a timidina pode ser convertida em timidilato pela enzima timidina-quinase, desviando assim a reação catalisada pela timidilato-sintetase (TS) e fornecendo o precursor necessário para a síntese de DNA. Estes fatos, possibilitaram o desenvolvimento de novos agentes inibidores da TS (**antimetabólitos**).

O metotrexato é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal em doses menores que 25 mg/m². Os efeitos adversos se manifestam em relação à medula óssea e ao trato gastrointestinal (mucosites) e ocorrem por volta de 5 a 14 dias após o início da terapêutica. Uma toxicidade mais prolongada pode ser observada em pacientes que falham em eliminar o fármaco normalmente. O metotrexato também pode levar ao aparecimento de hepatotoxicidade aguda e crônica, com elevação aguda das enzimas hepáticas e, nos pacientes que recebem tratamento oral por tempo prolongado, fibrose hepática.

O metotrexato, quando utilizado em altas dosagens, acarreta o aparecimento de nefrotoxicidade aguda, a qual pode ser prevenida com pré-hidratação adequada e alcalinização da urina. Raramente podem ser observadas pneumonite aguda e anafilaxia. Em mais de 30% dos pacientes que recebem Mtx intratecal podem ocorrer várias manifestações de neurotoxicidade, que incluem disfunção motora, paralisia de nervos cranianos, convulsões e coma.

Esse fármaco é útil no tratamento de manutenção das leucemias agudas, linfomas malignos, coriocarcinomas e tumores trofoblásticos correlatos de mulheres, tumores de mama e, atualmente, quando utilizado em altas doses com resgate pelo leucovorin, no tratamento do sarcoma osteogênico.

Permetrexede. O permetrexede é um novo análogo do ácido fólico que é rapidamente transformado no interior da célula a poliglumato, reponsável pela inibição da diidrofolato redutase, timidilato sintetase e glicina amida ribonucleotídeo transformilase, relacionadas a síntese de precursores do DNA (timidilato e purinas) e RNA (purinas). A toxicidade do permetrexede é semelhante ao metotrexato com a presença de exantema que pode ser atenuado pela administração de dexametasona. O permetrexede apresentou atividade antineoplásica em adenocarcinomas de células pequenas pulmonares, câncer de ovário e mesotelioma.

ANÁLOGOS DAS PURINAS. Mercaptopurina (6-MP). A 6-MP e seu derivado azatioprina são agentes antineoplásicos muito importantes e são os mais utilizados clinicamente nesta classe.

Esse composto é rapidamente absorvido após administração oral, com 50% da dose atingindo a circulação sistêmica. O principal efeito tóxico do fármaco é a depressão da medula óssea, embora esta se desenvolva mais gradualmente do que com os antagonistas do ácido fólico. Hepatotoxicidade reversível pode ser observada ocasionalmente. É utilizada principalmente no tratamento de manutenção das leucemias agudas.

Tioguanina (6-TG). A síntese da tioguanina foi descrita em 1955. As manifestações tóxicas incluem mielossupressão e efeitos gastrointestinais semelhantes aos causados pela 6-MP. Este composto é usado no tratamento das leucemias agudas. Associado à citarabina e à daunomicina, forma um dos mais efetivos esquemas utilizados na indução da remissão das leucemias granulocíticas agudas.

Pentostatina (2'-deoxicoformicina). A pentostatina é um composto isolado de cultura de *Streptomyces antibioticus*. A pentostatina é administrada por via intravenosa, e sua meia-vida de eliminação é de 5,7 horas. Os efeitos tóxicos mais frequentes são mielossupressão, sintomas gastrointestinais e urticária. A pentostatina é eficaz em vários tipos de leucemia e linfomas.

Fludarabina. O fosfato de fludarabina é um análogo da vidarabina (9-β-D-arabinofuranosil-adenina). Após administração intravenosa, é rapidamente convertida em fludarabina. As principais manifestações tóxicas são mielossupressão, febre, náusea, anorexia e fraqueza. A fludarabina é usada no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica e linfomas.

Cladribina (2-cloro deoxiadenosina, 2-CdA). A cladribina é um análogo resistente da adenosina desaminase. A 2-CdA é administrada por via intravenosa e sua meia-vida plasmática é bimodal, que varia entre 35 minutos e 6,7 horas. A mielossupressão é um efeito adverso dose-dependente. Entre outros efeitos adversos incluem-se náusea, febre, cefaleia e fadiga. A cladribina é fármaco de escolha na leucemia de células velosas, sendo usada em outros tipos de leucemia e linfomas.

ANÁLOGOS DA PIRIMIDINA. Os compostos pertencentes a esse grupo têm em comum a capacidade de impedir a biossíntese dos nucleotídeos da pirimidina ou de assemelhar-se a estes metabólitos naturais. Eles interferem, portanto, com as atividades celulares vitais, assim como na síntese e função dos ácidos nucleicos.

Fluorouracil (5-FU) e Floxuridina (FUdR). O 5-FU é usualmente administrado por via intravenosa,

como também pela via oral, intra-arterial e mesmo intraperitoneal. conversão. O fluorouracil difunde-se rapidamente no líquido cerebrospinal; concentrações de cerca de 7 mM são obtidas 30 minutos após administração intravenosa.

A principal toxicidade do 5-FU e da floxuridina advém de seus efeitos sobre o epitélio gastrointestinal e a medula óssea, podendo-se observar aparecimento de mielossupressão, estomatites e diarreia. Eventualmente podem ocorrer sintomas neurológicos agudos (ataxia cerebelar) e isquemia miocárdica.

O 5-FU é amplamente utilizado no tratamento de tumores sólidos, incluídos os de mama e tubo digestório. Efeitos benéficos foram reportados em hepatomas, carcinomas de ovário, bexiga, pâncreas e cabeça e pescoço. No tratamento de pacientes com metástases hepáticas, foram observados resultados favoráveis após infusão do fármaco nas artérias hepática. Este composto também pode ser aplicado topicamente em lesões pré-cancerosas ou malignas de pele. A floxuridina tem indicações semelhantes às da 5-FU.

Capecitabina. A capecitabina (N4-pentoxicarbonil-5'-fluorocitidina) é um análogo do 5-FU, que é ativa contra câncer de mama e cólon. É bem absorvida por via oral com biodisponibilidade de 70 a 80%. A capecitabina é empregada no tratamento do câncer de mama metastático isoladamente ou em combinação com o docetaxel.

A capecitabina foi aprovada para uso no tratamento de câncer de colorretal metastático como monoterapia.

ANÁLOGOS DA CITIDINA. Citarabina (citosina arabinosídeo, Ara-C). Um dos mais interessantes antimetabólitos utilizados é a citarabina, mais adequadamente denominada 1-B-D-arabinofuranosilcitosina. Esse composto é pouco absorvido no trato gastrointestinal, sendo administrado por via parenteral subcutânea ou intravenosa; também administrado por via intratecal. O efeito tóxico mais comum é o aparecimento de mielossupressão. Outras manifestações tóxicas incluem alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e, menos frequentemente, estomatites e hepatotoxicidade, representada por elevações brandas das enzimas hepáticas, que não obrigam à descontinuidade da terapêutica. Em altas doses, o Ara-C pode provocar disfunção cerebral, ataxia e conjuntivites, toxicidades estas não observadas com as doses usuais.

É um dos principais fármacos utilizados no tratamento das leucemias agudas de crianças e adultos, particularmente quando associado a 6-tioguanina e daunorrubicina. Efeitos benéficos também foram observados no tratamento de linfomas.

5-Azacitidina (5-Aza-C). É um análogo da citidina. A 5-AZA-C é administrada por via intravenosa, frequentemente por infusão contínua. Náuseas, vômitos e diarreia podem ser intensos, principalmente se o composto for administrado por injeção intravenosa rápida. Hepatotoxicidade pode ocorrer particularmente em pacientes com disfunção hepática prévia. Raramente podem surgir febre, rash cutâneo e hipotensão. É fármaco de segunda escolha no tratamento das leucemias mielóides agudas. Não apresenta resistência cruzada com o Ara-C.

Gemcitabina (2, 2 difluorodeoxicitidina, dFdC). O dFdC é um importante antimetabólito. A dFdC é administrada por infusão intravenosa. A dFdC acarreta o aparecimento de mielossupressão, principalmente se o composto for administrado por infusões prolongadas. Astenia e alterações das transaminases hepáticas podem ocorrer em mais de 40% de pacientes. Raramente pode surgir pneumonite intersticial. É fármaco de primeira linha no tratamento de pacientes com metástases de câncer pancreático e pulmonar.

PRODUTOS NATURAIS

ALCALOIDES DA VINCA. ♣ O fracionamento do extrato da *Vinca rosea* resultou em quatro alcaloides diméricos ativos: vinblastina, vincristina, vinleurosina e vinrosidina, sendo que os dois primeiros têm importância clínica. Um terceiro análogo, a vindesina (diacetilvinblastina), que é também um produto do metabolismo da vinblastina no homem, tem entrado em ensaios clínicos e apresenta atividade contra várias doenças malignas hematológicas.

Vincristina. A substância é administrada por via intravenosa. A principal manifestação adversa que se observa com o uso de vincristina é o aparecimento de neurotoxicidade, um tipo de toxicidade dose-limitante. A vincristina causa discreta mielotoxicidade, tornando-se, dessa forma, ímpar em relação à grande maioria dos agentes antineoplásicos. Pode também ser observado aparecimento de alopecia. Raramente essa substância pode provocar liberação de hormônio antidiurético, com um quadro de hiponatremia dilucional sintomática.

A vincristina é um fármaco efetivo na doença de Hodgkin e outros linfomas, particularmente quando utilizada em associação com outros fármacos. É uma substância de escolha no tratamento de indução de remissão em crianças portadoras de leucemia linfática aguda, quando administrada em associação com a prednisona. Efeitos benéficos são também reportados em várias outras neoplasias, como tumor de Wilms, neuroblastoma e rabdomyosarcoma.

Vinblastina. O fármaco é administrada por via intravenosa. A principal toxicidade da vinblastina é a mielossupressão. A leucopenia é normalmente dose-limitante. Mucosites e alterações gastrointestinais que incluem náuseas, vômitos e diarreia podem ser encontradas. Extravasamentos durante a injeção da substância provocam danos teciduais severos. Outro efeito tóxico da vinblastina inclui manifestações neurológicas, como depressão mental passageira, perda dos reflexos tendinosos profundos, convulsões e psicose, e também disfunção do sistema nervoso autônomo semelhante à encontrada com a vincristina. Essa neurotoxicidade raramente é observada quando se usam as doses convencionais.

O mais importante uso clínico da vinblastina é na terapia dos tumores de testículo, associada à cisplastina e à bleomicina. Respostas benéficas são observadas no tratamento dos linfomas, em particular na doença de

Hodgkin. Também é ativa no coriocarcinoma da mulher, neuroblastoma e carcinoma de mama.

Vinorelbina. É um novo alcaloide da vinca, recentemente introduzido na prática clínica. É ativa contra o câncer de pulmão e de mama.♣

EPIPODOFILOTOXINAS. Etoposida. Esse composto pode ser administrado por via oral e intravenosa. A toxicidade dose-limitante é a depressão medular. Náuseas, vômitos e, menos frequentemente, diarreia são os sintomas gastrintestinais que ocorrem nos pacientes tratados com a etoposida. Pode haver também anorexia durante o tratamento. Alopecia ocorre em cerca de 90% dos pacientes. Raramente surgem manifestações de toxicidade aguda, como febre, calafrios e hipotensão. Essa substância é eficaz no tratamento do carcinoma de pequenas células do pulmão (Oat-cell), nas leucemias mielomonocíticas e monocíticas agudas, nos linfomas, nos tumores de testículo não seminomatosos e também nos coriocarcinomas das mulheres.

Teniposida. A absorção gastrintestinal é irregular. É administrada por via intravenosa lenta. Raramente podem ocorrer rash cutâneo, secundário à liberação de histamina, e quadros de alopecia reversível. Atualmente, a principal indicação da teniposida como agente isolado é no tratamento dos tumores primitivos do sistema nervoso central, porém, quando utilizado em combinação com BCNU e CCNU, são observados melhores efeitos. Resultados promissores foram obtidos também na terapia dos linfomas Hodgkin e não Hodgkin e em leucemias linfocíticas agudas e câncer de bexiga.

ANTIBIÓTICOS ANTITUMORAIS. ♣ Os compostos utilizáveis clinicamente são a actinomicina D, daunorrubicina, doxorrubicina, 4-epidoxorrubicina, bleomicina, mitomicina C e mitramicina.♣

Actinomicina D. A ação antitumoral desse antibiótico levou ao descobrimento de um crescente número de antibióticos com atividade contra tumores e leucemias de roedores e que, posteriormente, mostraram atividade contra tumores humanos.

A actinomicina D é administrada por via intravenosa. A toxicidade dose-limitante mais comum para esse agente é o aparecimento de mielossupressão. Outras manifestações tóxicas incluem anorexia, náuseas e vômitos (que se iniciam usualmente dentro de poucas horas após a administração do fármaco), diarreia, estomatites, queilites, glossites e proctites. Podem ocorrer também alopecia e hiperpigmentação de pele, especialmente em áreas previamente irradiadas. A substância é irritante local se injetada no tecido subcutâneo.

O mais importante uso clínico da dactinomicina D é no tratamento do rabdomiossarcoma e do tumor de Wilms na criança. Essa substância também é utilizada no tratamento dos sarcomas de Ewing e de partes moles, no coriocarcinoma da mulher e nos tumores de testículo.

Antraciclina. Os antibióticos daunorrubicina e doxorrubicina e seus derivados estão entre os mais importantes agentes antitumorais introduzidos na quimioterapia do câncer.

Daunorrubicina. As manifestações tóxicas da daunorrubicina incluem depressão da medula óssea, estomatites, alopecia e alterações gastrintestinais. É irritante local se injetada por via subcutânea. Cardiotoxicidade é um efeito adverso peculiar, caracterizado pelo aparecimento de taquicardia, arritmias, dispneia, hipotensão e insuficiência cardíaca congestiva, não responsiva aos digitálicos.

A daunorrubicina é utilizada no tratamento das leucemias agudas linfocíticas e granulocíticas. Associada à citarabina e à 6-tioguanina, é o tratamento de escolha das leucemias granulocíticas agudas do adulto.

Doxorrubicina. O antibiótico é administrado por via intravenosa, podendo ser também por via intra-arterial. A doxorrubicina causa mielossupressão e mucosites, as quais representam as toxicidades agudas dose-limitantes desse agente. Ocorre também aparecimento de alopecia, frequentemente universal. Além destas, a maior toxicidade dose-limitante das antraciclina é representada pelo aparecimento de cardiotoxicidade. A cardiomiopatia pode ser detectada através de eletrocardiograma e de medidas da fração de ejeção.

A doxorrubicina é efetiva no tratamento das leucemias agudas e dos linfomas malignos. Em contraste com a daunorrubicina, é extremamente ativa em numerosos tumores sólidos, como carcinoma de mama, ovário, bexiga, tireoide e carcinoma de pequenas células do pulmão. O fármaco também é benéfico no tratamento dos sarcomas osteogênico, de Ewing, de partes moles e no neuroblastoma.

Análogos da doxorrubicina. A 4-L-epi-doxorrubicina (epirubicina) foi o primeiro dos novos análogos a receber estudo clínico. Outro análogo é a valrubicina, que é usada no tratamento do carcinoma de bexiga.

Epirubicina. A epirubicina é administrada por via intravenosa. Os efeitos adversos são representados pelo aparecimento de alopecia, mucosites, distúrbios gastrintestinais, toxicidade hematológica e cardíaca. Experimentalmente, a epirubicina demonstrou ser eficaz contra os mesmos tipos de tumor que são sensíveis à doxorrubicina. Clinicamente, foram obtidas respostas ativas no carcinoma mamário, linfoma maligno, nos sarcomas de partes moles e carcinomas gástricos e de ovário.

Bleomicinas. As bleomicinas constituem um importante grupo de agentes antitumorais descobertos por Umezawa e colaboradores. A bleomicina é absorvida rapidamente após a administração intramuscular, resultando em concentrações plasmáticas de 1/3 a 1/2 daquelas obtidas após administração intravenosa rápida. Além das vias convencionais de administração, a bleomicina pode ser injetada no espaço pleural ou peritoneal no controle das efusões malignas. Em contraste com a maioria dos agentes antineoplásicos, a bleomicina causa apenas uma discreta mielotoxicidade. A toxicidade pulmonar provocada pela bleomicina caracteriza-se pelo aparecimento de uma pneumonite subaguda ou crônica que progride para fibrose intersticial, podendo ser fatal.

A bleomicina também provoca frequentemente uma toxicidade cutaneomucosa. Quase 50% dos pacientes desenvolvem eritema, endureção, aumento da espessura da pele e eventualmente lesões ulcerativas sobre as áreas de

maior pressão do corpo. Além disso, vários pacientes desenvolvem na pele hiperpigmentação em estrias e um escurecimento geral. Raramente os pacientes podem desenvolver o fenômeno de Reynaud durante a terapia com a bleomicina. As reações cutaneomucosas incluem também mucosites e alopecia.

A bleomicina é efetiva no tratamento dos tumores de testículo, especialmente quando associada à vimblastina e à cisplatina. Efeitos benéficos são também observados no tratamento de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço, esôfago, pele e trato geniturinário, na doença de Hodgkin e em outros linfomas.

Mitomicina C. Este antibiótico foi isolado do *Streptomyces caespitosus* por Wakaki em 1958. A mitomicina é administrada por via intravenosa, desaparecendo rapidamente da circulação sanguínea após a injeção. A toxicidade dose-limitante da mitomicina C é a mielossupressão, que surge em torno da 4ª à 6ª semana, e é cumulativa. Náuseas, vômitos, estomatites, diarreias, dermatites e febre são também observados. Pneumonite intersticial e nefrotoxicidade (dano glomerular) raramente ocorrem. A mitomicina C potencia a cardiotoxicidade provocada pelas antraciclínicas. É irritante local se injetada subcutaneamente. A mitomicina C é utilizada no tratamento paliativo de adenocarcinoma gástrico (associada ao 5-FU e à adriamicina), de cólon, reto, pâncreas e bexiga. Respostas temporárias são também observadas no carcinoma de mama, cabeça, pescoço e pulmão.

ENZIMAS. ♣ O crescimento das células normais e malignas depende da disponibilidade de nutrientes específicos que são utilizados na síntese de ácidos nucleicos, proteínas e lipídeos. Alguns destes nutrientes podem ser sintetizados dentro da célula, porém outros são requeridos de fontes externas, p. ex. de outros órgãos (como o fígado) ou dos alimentos (aminoácidos essenciais).

L-asparaginase. A enzima é responsável pela cisão da L-asparagina em ácido L-aspartico e amônia.. Após a administração da L-asparaginase, os níveis plasmáticos da L-asparagina caem rapidamente para níveis indetectáveis. As principais toxicidades provocadas pela L-asparaginase estão relacionadas com a sensibilização imunológica provocada por uma proteína estranha e com aquelas resultantes da diminuição da síntese de proteínas. Evidências bioquímicas de disfunção hepática estão presentes em mais de 50% dos pacientes tratados, e muitos exibem substancial elevação da amônia sanguínea. Também são frequentemente observadas desordens da função pancreática, que incluem diminuição da produção de insulina com hiperglicemia e, em 5% dos casos, aparecimento de pancreatite, que pode evoluir para a forma hemorrágica e morte. Por outro lado, a L-asparaginase causa alterações mínimas da medula óssea e não provoca danos na mucosa gastrintestinal e nos folículos pilosos.

Clinicamente, o fármaco é utilizado quase que exclusivamente na indução de remissão em pacientes portadores de leucemia linfática aguda. Ocasionalmente, respostas benéficas são vistas em pacientes portadores de linfomas do tipo não Hodgkin. ♣

Paclitaxel. Este composto é um diterpenoide contendo no núcleo um anel taxano. O paclitaxel é um inibidor mitótico que impede a formação de microtúbulo. Após administração intravenosa, a concentração do fármaco decai no compartimento plasmático e a sua meia-vida de eliminação foi estimada em uma faixa de 0,2, 2 e 20 horas. Os efeitos tóxicos na medula óssea causam neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e anemia. Outros efeitos adversos são reações de hipersensibilidade, neuropatia periférica, mialgia e mucosite. O uso do paclitaxel em pacientes com câncer metastático do ovário e de mama está em fase de investigação.

Análogos da camptotecina. As camptotecinas são uma nova classe de compostos isolados de uma árvore chinesa, *Camptotheca acuminata*, em 1966. A irinotecana e a topotecana são os análogos da camptotecina mais amplamente usados na clínica.

Topotecano. O princípio ativo é derivado semissintético da camptotecina [(S)-9-dimetilaminoetil-10-hidroxi-camptotecina]. Após administração intravenosa, a meia-vida é de 2-3 horas, sendo que se ligam a proteínas plasmáticas cerca de 35%. Os efeitos adversos mais comuns são neutropenia, leucopenia e trombocitopenia e anemia. Outros efeitos menos comuns são náusea, vômito e febre. O topotecano é ativo no carcinoma metastático de ovário.

Irinotecana. A irinotecana (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carboniloxicamptotecina ou CPT11 difere da topotecanina na formação de pró-fármaco. Os efeitos adversos mais frequentes são diarreia e mielossupressão. A irinotecana é usada no tratamento do carcinoma colorretal avançado.

AGENTES DIVERSOS

Hidroxiureia. No homem, a hidroxiureia é rapidamente absorvida através do trato gastrintestinal, e concentrações máximas plasmáticas são atingidas após 2 horas. Depressão hematopoiética com aparecimento de leucopenia, eventualmente trombocitopenia e anemia megaloblástica são os maiores efeitos tóxicos. A recuperação da medula óssea é rápida após a retirada do fármaco. Outras reações adversas incluem alterações gastrintestinais, náuseas, vômitos, alopecia e reações dermatológicas. Nefro e neurotoxicidade são relatados, porém raras.

O principal uso clínico da hidroxiureia é para se obter uma rápida queda na contagem de glóbulos brancos. Com esse propósito, é utilizada no tratamento da leucemia mieloide crônica e também em pacientes portadores de leucemias agudas, com uma alta contagem leucocitária, tendo valor na prevenção da leucoestase.

Procarbazina. Os derivados da metilidrazina constituem um grupo de agentes antitumorais que foram descobertos durante a pesquisa de novos inibidores da monoaminoxidase.

A procarbazina é absorvida quase que totalmente através do trato gastrintestinal. Os mais comuns efeitos tóxicos incluem aparecimento de melodepressão, náuseas e vômitos. Em 5 a 10% dos casos, manifestações neurológicas e dermatológicas são observadas. A procarbazina é utilizada principalmente no tratamento da doença

de Hodgkin, especialmente quando associada à mecloretamina, à vincristina e à prednisona. Também demonstra ter alguma atividade contra linfomas não Hodgkin, mieloma, melanoma e tumores cerebrais.

Mitotano. Esse fármaco assemelha-se quimicamente aos inseticidas DDT e DDD. A substância é administrada por via oral, e, segundo indicam estudos clínicos, cerca de 40% da dose administrada é absorvida. O uso clínico do mitotano leva ao aparecimento de náuseas e vômitos em quase 80% dos pacientes. Observa-se ainda sonolência, letargia e dermatites em 20 a 30% dos casos. Já que o fármaco provoca a destruição do córtex da suprarrenal, a administração de adrenocorticosteroides está indicada se houver evidência de insuficiência adrenal, choque ou trauma severo.

A principal aplicação clínica do mitotano é no tratamento paliativo de carcinomas inoperáveis do córtex suprarrenal (ver Capítulo 62).

Mitoxantrona. As antracenedionas, das quais a mitoxantrona foi o primeiro fármaco a receber avaliação clínica. O fármaco é administrado por via intravenosa, distribuindo-se rapidamente. A toxicidade dose-limitante da mitoxantrona é a mielossupressão. A série branca é mais sensível, e a trombocitopenia ocorre em menor frequência. Outras toxicidades incluem náuseas e vômitos. Alopecia é incomum. Aparecimentos de estomatites são infrequentes nas doses prescritas para os tumores sólidos, porém quando se utilizam altas doses do fármaco, ela pode se tornar uma toxicidade dose-limitante. A mitoxantrona é ativa contra carcinoma de mama, leucemias agudas e linfomas malignos.

Retinoides. A **tretinoína** (trans-ácido retinoico) é o fármaco mais importante dos retinoides para o tratamento do câncer que induz remissões em pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA). Nas células LPA, a tretinoína desloca o repressor, produzindo diferenciação terminal, e promovendo degradação da fusão do gene PML – receptor nuclear α - do ácido retinoico. Em razão disso, os promielocíticos leucêmicos perdem a sua capacidade de proliferar. A tretinoína é usada em associação com antraciclina como parte do esquema curativo da LPA. Todavia, os efeitos adversos são graves e consistem em cefaleia, febre, ressecamento da pele e a síndrome do ácido retinoico com febre, dispnéia, hiperlipidemia, infiltrado pulmonar e derrame pleural e confusão mental. Outros retinoides como a isotretinoína continua em observação na quimioterapia do câncer.

Trióxido de arsênico. O trióxido de arsênico (As_2O_3) é empregado no tratamento da recaída de leucemia promielocítica aguda (LPA). O mecanismo de ação do trióxido de arsênico é ainda incerto. O fármaco causa diferenciação de células LPA in vitro e no uso clínico promove apoptose. Além disso, o trióxido de arsênico promove degradação da proteína da fusão (PML-receptor nuclear α - do ácido retinoico) e também a degradação do NF- κ B, fator de transcrição que estimula angiogênese e a resposta apoptótica. O trióxido de arsênico é administrado por infusão intravenosa em doses de 0,15 mg/kg/dia durante de 49 dias de tratamento. Os efeitos adversos consistem em hiperglicemia, fadiga e aumentos de enzimas hepáticas, podendo ocorrer efeitos graves como alterações eletrocardiográficas com prolongamento QT e arritmias.

INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE

As proteínas quinases são componentes importantes das vias de transdução do sinal que transmitem as informações citoplasmáticas ou extracelulares para o núcleo, onde exercem influência na síntese do DNA. As tirosinas quinases são proteínas quinases que são subdivididas em receptores da tirosina quinase e enzimas localizadas no citoplasma e/ou núcleo das células. A ativação anormal de tirosina quinases específicas foi demonstrado em várias neoplasias, fazendo delas um alvo atrativo para quimioterapia do câncer.

Imatinibe e correlatos. ❀ O **imatinibe** é um inibidor de domínio da tirosina quinase que foi desenvolvido pela combinação de métodos de triagem e modificação molecular. Sua indicação clínica é no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC).

O fármaco tem atividade contra oncoproteínas ABL e seus derivados, BCR-ABL, v-ABL e EVT6-ABL. Possui atividade similar contra PGDFR (platelet-derived growth factor receptor) e c-KIT (receptor tyrosine cinase).

O imatinibe inibe especificamente a proliferação de cepas de células mieloides que expressam a proteína de fusão BCR-ABL, agente etiológico associado com 95% de pacientes LMC.

O imatinibe é bem absorvido por via oral, atingindo pico de concentração plasmática dentro de 2 a 4 horas. Os efeitos adversos mais frequentes consistem em náusea, vômito e edema. Neutropenia e trombocitopenia ocorrem em pacientes leucêmicos tratados com dose > 750 mg.

O imatinibe tem eficácia no tratamento da LMC e em outras doenças como os tumores de estroma gastrintestinais que expressam a tirosina cinase c-KIT.

O **desatinibe** e **nilotinibe** são compostos correlatos que diferem em potencia de inibição, especificidade de ligação e mutações de resistência na tirosina quinase. ❀

INIBIDORES DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO DA EPIDERMIE.

Mais recentemente foram aprovados inibidores do receptor do fator de crescimento da epiderme (epidermal growth factor receptor, EGFR) pertencentes a uma família de quatro receptores da tirosina quinase e os anticorpos monoclonais.

❀ O **gefitinibe** e o **erlotinibe** são inibidores específicos da tirosina quinase do receptor EGFR e são usados para o tratamento de câncer pulmonar de células não pequenas.

Os anticorpos monoclonais **cetuximabe** e **panitumumabe** inibem a sinalização do receptor EGFR e apresentam um perfil de atividade antineoplásica diferente dos inibidores específicos do receptor. O **cetuximabe** foi aprovado para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e de colón metastático. A melhora de sobrevivência em pacientes com carcinoma de colonrretal metastático foi evidenciada também no tratamento de **panitumumabe**. ♣

Inibidores do HER/neu. O **trastuzumabe** é um anticorpo monoclonal, que se liga ao domínio externo da glicoproteína HER2/neu, cujo o domínio interno codifica uma tirosina quinase. Primeiramente, foi aprovado para tratamento de tumor sólido e recentemente o **trastuzumabe** foi aprovado no tratamento de câncer de mama metastático com hiperexpressão de HER/neu em associação com agentes citotóxicos.

O **lapatinibe** é um inibidor do receptor de tirosinas ErbB2 (HER/neu) e, é usado no tratamento de câncer de mama com HER2 amplificado, refratário ao **trastuzumabe**.

INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE

A angiogênese é uma característica fundamental dos tumores cancerígenos. As células neoplásicas secretam fatores angiogênicos que são responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos, determinando o aporte de nutrientes para crescimento das células tumorais. Entre os fatores angiogênicos mais estudado destaca-se o VEGF (fator de crescimento vascular endotelial). ♣ Os inibidores da angiogênese pertencem a duas classes os anticorpos que impedem a interação do VEGF com seu receptor e os agentes que abolem a atividade de tirosina quinase no receptor-2 do VEGF.

O **bevacizumabe** é um anticorpo contra o VEGF que é usado no tratamento do carcinoma de células renais e associado a agentes citotóxicos para o tratamento de câncer de mama, pulmão e colonrretal. Uma alternativa experimental ao **bevacizumabe** é o **alibercepte**, molécula recombinante, que atua no domínio do receptor para sequestrar o VEGF

O **sunitinibe** e o **sorafenibe** apresentam como alvo a proteína de tirosina quinases no receptor-2 do VEGF e de outras proteínas quinases. O **sunitinibe** foi aprovado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado. O **sorafenibe** foi primeiro fármaco aprovado para o tratamento do carcinoma hepatocelular e também se mostrou efetivo para o câncer de células renais metastático.

Uma classe a parte de agentes com atividade antiangiogênica são os análogos imunomoduladores representados pela **talidomida** e **lenalidomida** em estudo clínico no câncer e especialmente contra o mieloma múltiplo. ♣

OUTROS INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE

Inibidor de proteassoma. O **bortezomibe** inibe atividade do proteassoma, interrompendo várias cascatas de sinalização intracelulares, que resulta em morte celular (apoptose). Desta forma, o fator NF- κ B é bloqueado pelo **bortezomibe**, resultando no impedimento da atividade transcricional, que pode explicar em parte os efeitos de inibição do proteassoma. O **bortezomibe** foi aprovado para o tratamento mieloma maligno e de linfoma de células do manto.

Inibidores da P13 quinase (mTOR). Os imunossuppressores **rapamicina** (**sirolimo**) e os congêneres (**everolimo** e **tensirolimo**) possuem ação inibitória em uma serina/treonina proteína quinase, considerada como alvo da **rapamicina** em células de mamíferos, ou P13 quinase (mTOR). O **everolimo** e **tensirolimo** foram aprovados para o tratamento do câncer renal e possuem atividade antitumoral em linfomas de células do manto.

MODIFICADORES DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

♣ Os agentes modificadores da resposta terapêutica do paciente para determinada neoplasia incluem os anticorpos monoclonais ou citocinas que estão em uso na prática clínica (Ver Capítulo 58).

Anticorpos monoclonais. O **rituximabe** é anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao antígeno CD 20 das células B de linfomas. Essa ligação gera sinalização transmembrana que produz autofosforilação e ativação de uma serina/tirosina proteína quinase, como também induz a eliminação de c-myc (oncogene) e a expressão molecular da histocompatibilidade (classe II). O **rituximabe** foi aprovado para o tratamento de linfomas indolentes e melhora a resposta quando associado a quimioterapia para o tratamento inicial de linfoma de células B.

O **ofatumumabe** é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno CD20 em sítio distinto do **rituximabe**. O **ofatumumabe** foi aprovado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC).

O **alemtuzumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado IgG- κ que se liga ao antígeno CD50 presente na maioria de linfomas de células B e células T e de outras células. O fármaco mostrou atividade clínica para linfomas de células B e T.

Conjugado anticorpo monoclonal-agente citotóxico. O **gentuzumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a **ozogamicina**, derivado semissintético da caliqueamicina, um potente antibiótico antitumoral.

O **gentuzumabe** é dirigido contra o antígeno CD33, presente na maioria de células hematopoéticas, que após sua ligação ao CD33 inibe a proliferação das células da leucemia mielóides. O conjugado **gentuzumabe** **ozogamicina** sofre endocitose e no interior do lisossomo ocorre clivagem do conjugado liberando a toxina que penetra no núcleo, onde produz quebra do DNA e apoptose.

Recentemente, o conjugado anticorpo- fármaco foi aprovado para o tratamento de leucemia mieloide aguda em pacientes com idade > 49 anos.

Radioconjugados. Os radionucleotídeos mais usados em terapia são o ^{131}I , e ^{32}P , ^{89}Sr e ^{90}Y que são ligados anticorpos monoclonais, possibilitando a liberação em alvos específicos (células tumorais) (ver Capítulo 71). Os radioconjugados disponíveis contra CD 20 são ^{131}I -**Tixitumomabe** ou ^{90}Y -**ibritumomabe**, ambos são usados nas recaídas de linfomas (ver Capítulo 70).

Interleucina-2 (IL-2). A IL-2 é uma glicoproteína produzidas pelas células T e células NK ativadas, que estimula a proliferação de células T ativadas e a produção de citocinas pelas células NK. (Ver Capítulo 58).

A forma recombinante **aldesleucina** possui as atividades da IL-2 nativa humana. O fármaco é utilizado para o tratamento do câncer de células renais metastático e no melanoma maligno.

A **denileucina diftotox** é uma forma recombinante da IL-2 e a toxina diftérica que possibilita múltiplas ações nas células como ribosilação do ADP e inibição da síntese de proteínas e levando a morte celular. O fármaco foi aprovado para o tratamento de linfomas de células T cutâneas.

Vale lembrar o **interferon-alfa** que é usado para o tratamento de leucemia da célula vilosa e no sarcoma de Kaposi associado a AIDS (ver Capítulos 53 e 58).

Fatores de crescimento de colônias. Em razão dos efeitos adversos de muitos agentes utilizados na quimioterapia do câncer que atingem diversos tipos de células hematopoéticas e a supressão da medula, se fez necessário o uso de fatores de crescimento que aumentam a capacidade de terapia de associação ou quimioterapia de altas doses.

Entre os fármacos disponíveis, a **filgrastima**, fator de estimulação de colônias usada na profilaxia da neutropenia induzida pelo tratamento de câncer e a **sargramostima** na recuperação de neutrófilos em paciente com leucemia mielogênica.♣

HORMÔNIOS E TERAPIAS ENDÓCRINAS RELACIONADAS

A manipulação dos sistemas endócrinos constitui uma estratégia terapêutica que precede, inclusive, em algumas situações, a introdução dos agentes quimioterápicos discutidos anteriormente. A eficácia da hormonoterapia está bem estabelecida em certos tipos de doenças malignas (câncer da mama, endométrio e próstata). Porém, até o presente momento, o papel da terapia hormonal é apenas paliativo, podendo ser utilizada concomitantemente a outros tipos de tratamento (radioterapia e quimioterapia).

O momento de interesse observado em relação às terapêuticas hormonais está relacionado com os seguintes fatores:

A) Maior conhecimento das ações fisiológicas dos vários agentes hormonais;

B) Uma aparente estagnação na eficácia dos esquemas quimioterápicos utilizados.

Além dos estrógenos (utilizados em câncer de próstata e de mama e que não respondem a outras formas de terapêutica hormonal), progesterona (utilizada em câncer de mama e endométrio, (ver Capítulo 64) e andrógenos (utilizados também em câncer de mama, (ver Capítulo 63). Atualmente, vários outros agentes hormonais são incluídos como antiestrógeno tamoxifeno e derivados (utilizado em câncer de mama), aminoglutetimida e fármacos de outras gerações (inibidor de esteroides da adrenal, utilizado em câncer de mama e de próstata), hormônios que liberam o hormônio luteinizante (leuprolida), utilizados em câncer de mama.

Adrenocorticosteroides. A farmacologia dos hormônios adrenocorticosteroides é discutida no Capítulo 62. A aplicação desses hormônios como agentes citostáticos no tratamento de neoplasias está relacionada a sua capacidade de suprimir a mitose em linfócitos. Os adrenocorticosteroides são usados no tratamento da leucemia aguda em crianças e linfomas malignos. A **prednisolona** e outros glicocorticoides, como a **dexametasona**, podem ser usados em associação com outros agentes antineoplásicos (**melfano**, **vincristina bortezumibe**) e a radioterapia no tratamento do linfoma de Hodgkin e de leucemia linfocítica crônica.

Aminoglutetimida. A aminoglutetimida foi inicialmente introduzida como um agente anticonvulsivante; posteriormente, demonstrou-se que o fármaco inibia os esteroides da adrenal. Ocorre bloqueio da conversão do colesterol em pregnenolona na adrenal e atuando na biossíntese dos esteroides, nas vias que envolvem a enzima hidroxilase. A aminoglutetimida também bloqueia o sistema aromatase, responsável pela conversão extraglandular da androstenediona em estrona, que é a principal fonte de produção de estrógenos na mulher pós-menopausa ou castrada. A aminoglutetimida é usada no tratamento do carcinoma adrenocortical e síndrome de Cushing.

Outros inibidores da aromatase. Os novos inibidores da aromatase, enzima que converte andrógenos em estrógenos, têm importante função no tratamento do câncer de mama (ver Capítulos 62 e 63).

Os inibidores da aromatase pertencem a duas classes:

A) Análogos esteroidais da androstenediona: **formestana** e **exemestana**;

B) Inibidores imidazólicos: **anastrozola** e **letrozola**.

Moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERM) e antiestrogênicos

Tamoxifeno. O tamoxifeno é um estrógeno sintético que parece competir com o estradiol nos receptores citoplasmáticos dos estrógenos, produzindo um complexo substância-receptor que não é capaz de interagir adequadamente com o específico genoma para o complexo estrógeno-receptor (ver Capítulo 63). O tamoxifeno é fármaco de primeira escolha para terapia hormonal do câncer de mama. Recentemente, o tamoxifeno e um relacionado antiestrogênico, raloxifeno, têm reduzido a incidência do câncer de mama em mulheres de alto risco.

Toremifeno. O toremifeno é um derivado tamoxifeno e tem perfil farmacológico similar. É indicado no tratamento do câncer de mama em mulheres com tumores que são receptor-estrógeno positivo.

Fulvestranto. O fulvestranto é o primeiro regulador para baixo do receptor de estrógeno pertencente à classe (Selective estrogen-receptor down regulators, SERD) ou antiestrógenos puros. Recentemente, o fulvestranto foi aprovado para o tratamento do câncer de mama metastático em mulheres com receptor-estrógeno positivo.

Análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)

Os análogos do GnRH são usados no tratamento do câncer prostático e de mama (ver Capítulo 59). Os principais representantes desta classe de agonistas GnRH são: leuprolida, goserelina, histrelina, triptorelina e busserelina. Esta classe de agentes libera o hormônio LH-RH e seus análogos, os quais foram estudados em pacientes portadores de câncer de mama. Essas substâncias, em condições fisiológicas, atuam liberando o hormônio luteinizante e o hormônio folículo-estimulante. Entretanto, em altas doses, parece que ela inibe a função gonadal. Em doses farmacológicas provoca inicialmente uma hipersecreção de hormônio luteinizante pela pituitária, posteriormente ocorrendo uma inibição da esteroidogênese gonadal. O tratamento com antagonistas GnRH (abarelix, cetorelix, ganirelix e degarelix) reduzem rapidamente os níveis séricos de testosterona em humanos, sem o aumento transitório inicial observado após administração de agonistas de GnRH. Contudo, a terapia com os antagonistas de GnRH não é vantajosa em relação aos agonistas GnRH, sendo apenas disponível em formulação de depósito para 1 mês.

Danazol. O danazol é o derivado 2,3-isoxazol da etisterona (17-etinil testosterona). A ação farmacológica do danazol é complexa: provavelmente, atuaria por inibição do hormônio que libera a gonadotrofina ou a secreção de gonadotrofina; inibição de esteroidogênese adrenal e gonadal; ligação com receptores de progesterona e andrógenos; ligação a globulinas que transportam os hormônios sexuais e corticosteroides.

Antiandrógenos

Os antiandrógenos são inibidores que competem com os andrógenos na ligação ao receptor e apresentam atividade própria contra o câncer prostático (ver Capítulo 63).

Esses compostos pertencem a duas classes:

- A) Antiandrógenos esteroidais: acetato de ciproterona e acetato de megestrol;
- B) Antiandrógenos não esteroidais: flutamida, nilutamida e bicalutamida.

RESUMO

■ Os avanços obtidos na quimioterapia de doenças neoplásicas são devidos aos agentes antineoplásicos tradicionais e pelo desenvolvimento novos agentes.

■ As classes de fármacos antineoplásicos são organizadas, segundo as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, a saber agentes alquilantes, antimetabólicos, produtos naturais, inibidores da tirosina quinase, inibidores do receptor do fator de crescimento, inibidores da angiogênese, modificadores da resposta terapêutica e hormônios e terapias endócrinas relacionadas.

■ É dado destaque as indicações e contraindicações, efeitos adversos e toxicidade dos principais agentes antineoplásicos utilizados na quimioterapia do câncer.

BIBLIOGRAFIA

BAKER, S.J.; REDDY, E.P. Targeted inhibition of kinases in cancer therapy. **Mt. Sinai J. Med.**, v.77, p.573-586, 2010.

CHABNER, B.A.; BERTINO, J.; CLEARY, J. et al. Cytotoxicity agents. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. (Eds.) **Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics**. 12th ed. New York: McGraw Hill, 2011, p. 1677-1729.

CHEN, Y.; CLEGG, N.J.; SCHER, H.I. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. **Lancet Oncol.**, v.10, p.981-991, 2009.

GRUNEWALD, V.; HIDALGO, M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.95, p.851-867, 2003.

MAKIN, G. Targeting apoptosis in cancer chemotherapy. **Expert Opin. Ther. Targets**, v 6, p.73-84, 2002.

MASER, R.S.; DEPINHO, R.A. Connecting chromosomes, crisis, and cancer. **Science**, v.297, p 565-569, 2002.

ROBERTSON, J.F.; Estrogen receptor downregulators: new antihormonal therapy for advanced breast cancer. **Clin. Ther.**, v.59, p.A17-30, 2002.

SHABBITS, J.A.; KRISHNA, R.; MAYER, L.D. Molecular and pharmacology strategies to overcome multidrug resistance. **Expert Rev. Anticancer Ther.**, v.1, p.595-495, 2001.

Capítulo 55

Fármacos Usados no Tratamento Helmintíases

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os maiores índices de prevalência das verminoses (doenças causadas por vermes ou helmintos) aparecem vinculados às condições precárias de saneamento básico e ao baixo nível educacional da população. Estima-se cerca de 2 bilhões de pessoas infestadas com helmintos no mundo inteiro.

Dados apresentados pelo antigo Departamento Nacional de Endemias Rurais (1969) apresentam ascaridíase como verminose presente em 63,4% de brasileiros dos diversos estados.

Ao lado das verminoses intestinais referidas, a esquistossomose mansônica ocupa, sem dúvida, lugar à parte, integrando juntamente com a doença de Chagas, a malária e as leishmanioses o grupo das grandes endemias parasitárias.

Atualmente, a situação no Brasil não é muito diferente, haja vista que 20% da população humana mundial está parasitada por ascaris e ancilostomídeos.

Histórico. *Dados apresentados pelo antigo Departamento Nacional de Endemias Rurais (1969) apresentam ascaridíase como verminose presente em 63,4% de brasileiros dos diversos estados. Na virada do século XXI, a prevalência da ascaridíase foi aproximadamente 30% de brasileiros, significativa redução pela metade dos casos.*

Ao lado das verminoses intestinais referidas, a esquistossomose mansônica ocupa, sem dúvida, lugar à parte, integrando juntamente com a doença de Chagas, a malária e as leishmanioses o grupo das grandes endemias parasitárias.

Atualmente, a situação no Brasil não é muito diferente, haja vista que 20% da população humana mundial estão parasitadas por ascaris e ancilostomídeos.

Neste capítulo, são comentados os fármacos dotados das seguintes características: eficácia, baixa toxicidade, amplitude de espectro, baixo custo, ao lado de permitirem o uso em esquemas posológicos mais simples, sempre que possível em dose unitária. Posteriormente, serão apresentados as principais helmintíases e os respectivos tratamentos farmacológicos.

Classificação dos helmintos. O conhecimento da taxionomia dos vermes é importante, pois cada tipo diferente de infecção verminótica demanda condutas específicas não só no que respeita à terapêutica instituída, mas aos cuidados relacionados com a transmissão do parasita e profilaxia da doença (Ver adiante).

Os vermes de interesse médico agrupam-se em dois grandes filios da escala zoológica: platelmintos, onde se incluem os vermes achatados dorsoventralmente, com simetria bilateral e na maioria hermafroditas, e nematelmintos, vermes filiformes em geral com sexos separados e dimorfismo sexual.

■ *Os platelmintos se distribuem por duas principais classes: os cestódeos e os trematódeos. Os primeiros, abrangendo as tênias (solitárias) e outros vermes congêneres, têm a forma de “fita”, são segmentados e sem aparelho digestório. Os trematódeos, cujo principal representante entre nós é o Schistosoma mansoni, apresentam por sua vez corpo não segmentado e são providos de ventosas e em geral são também hermafroditas.*

■ *Os nematelmintos de interesse médicos abrangem: estrogilidíase, tricuriase, enterobiase e as filariases.*

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Em paciente adulto, portador de ancilostomíase com anemia ancilostomótica. Indique um fármaco de escolha para medicação anti-helmíntica e os cuidados de correção da anemia /

2. Qual é o medicamento de restrição atual usado no tratamento da oclusão ou suboclusão intestinal por *Ascaris lumbricoides* ?
3. Quais são as formas farmacêuticas disponíveis da oxamniquina na terapêutica da esquistossomose mansoni ? Porque é considerado um fármaco de segunda escolha para o praziquantel?
4. Qual é o agente casual quase que exclusivo da cisticercose ? Em caso de neurocisticercose qual é o tratamento indicado?
5. Qual é o mais novo derivado benzimidazólicos? Quais são as indicações terapêuticas

FÁRMACOS ANTI-HELMÍNTICOS

Os fármacos anti-helmínticos são capazes de livrar o organismo de vermes parasitas (helmintos). O termo é bastante geral e abrange fármacos de estrutura química muito variada que atuam tanto ao nível do aparelho digestório quanto sistemicamente no combate a infecções causadas por vários tipos de vermes que penetram os tecidos. São também conhecidos como vermícidias ou vermífugos quando atuam destruindo ou promovendo a expulsão dos vermes, respectivamente, não obstante possa o mesmo anti-helmíntico exercer ambos os efeitos.

BENZIMIDAZÓLICOS. Os principais representantes do grupo dos benzimidazólicos são: tiabendazol, mebendazol, cambendazol e albendazol.

Tiabendazol. É o derivado benzimidazólico bastante conhecido por sua ação anti-helmíntica em medicina veterinária.

Ação anti-helmíntica. Além da ação comprovada sobre o verme adulto, demonstrou também que o fármaco atua sobre formas larvárias e ovos dos helmintos. O mecanismo de ação principal parece ser a inibição da polimerização dos microtúbulos por meio da sua ligação à β -tubulina. O tiabendazol tem ação inibitória sobre a atividade enzimática fumarato-redutase e redução do transporte de glicose nos helmintos.

Farmacocinética. O fármaco é bem absorvida por via oral, atingindo concentração plasmática máxima em torno de uma ou duas horas após a administração. A quase totalidade da substância é eliminada pela via urinária na forma de sulfato ou glucuronato do seu 5-hidroxi-derivado.

Efeitos adversos. Os mais frequentemente relatados após o uso do tiabendazol são anorexia, náuseas, vômitos, vertigens e cefaleia. Menos frequentemente é referidas dor epigástrica, diarreia e zumbidos. Cuidados especiais são exigidos pelos efeitos indesejáveis no SNC e hepatotóxicos.

Usos terapêuticos. Atualmente, o tiabendazol é pouco usado na clínica, sendo substituído pela ivermectina no tratamento da estrogiloidíase. Usado topicamente, o fármaco tem ação como medicação antiescabiótica no tratamento de dermatomicoses e da dermatite serpiginosa.

Mebendazol. Como o tiabendazol, pertence ao grupo químico dos benzimidazóis.

Atividade anti-helmíntica. O mebendazol é anti-helmíntico de largo espectro, altamente ativo na ascaridíase, enterobíase, tricuriase, ancilostomíase e teníase. Age menos eficazmente contra *Strongyloides stercoralis*. É ativo sobre formas larvárias de alguns parasitas, sendo preconizado também no tratamento de hidatidose.

Tem ação vermícida, por inibir a captação ou a utilização da glicose pelo parasita, além de reduzir a produção e o nível do ATP e a respiração, resultando daí imobilização e morte lenta do parasita. Além disso, inibe o metabolismo anaeróbico fundamental para muitos helmintos. O fármaco é mais efetivo quando administrado fora dos períodos prandiais. Seu derivado fluorado fenobendazol é também polivalente anti-helmíntico.

Farmacocinética. Na administração por via oral é pouco absorvido. Apenas cerca de 10% da dose total é recuperada na urina dentro de 24 ou 48 horas da administração, sendo o maior contingente excretado na forma de metabólito descarboxilado. A maior parte do medicamento é eliminada, in natura, por via digestória.

Efeitos adversos. A virtual ausência de absorção responde pela inocuidade do fármaco no que respeita à toxicidade sistêmica. Raramente notam-se sintomas passageiros de dor abdominal e diarreia no caso de infecções grandes com morte maciça aos vermes. Não deve ser administrado durante a gravidez ou a pacientes com hipersensibilidade ao fármaco. Efeitos teratogênicos e embriotóxicos são descritos em animais, razão pela qual é contraindicado durante o período de gestação.

Usos terapêuticos. É altamente eficaz contra infecções e nematódeos intestinais (enterobiose, ascaridíase, ancilostomíase e tricuriase) e particularmente em infecções mistas.

Cambendazol. Quimicamente, é um derivado do tiabendazol, mais ativo que seu antecessor, menos tóxico e mais bem tolerado, além de permitir esquema posológico com dose única.

Atividade anti-helmíntica. O fármaco é utilizado no tratamento da estrogiloidíase, agindo também sobre formas larvárias de helmintos, sendo útil em especial na estrogiloidíase generalizada. Seu mecanismo de ação, por analogia a compostos benzimidazólicos semelhantes como o tiabendazol.

Farmacocinética. Administrado por via oral é em parte absorvido, alcançando concentrações máximas após cerca de quatro horas, persistindo sua presença durante oito horas. A eliminação da substância inalterada no

decorso de 24 horas ocorre por via urinária, na proporção de apenas 4,3% da dose ingerida, sendo o restante excretado na forma de metabólitos.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos incluem alguns casos de tonturas, sonolência, astenia, cefaleia e irritação gástrica, com náuseas, vômitos e dor epigástrica, efeitos estes leves e passageiros.

O cambendazol é contraindicado para pacientes hipersensíveis aos benzimidazólicos ou nas hepatopatias e insuficiência renal graves. Não deve ser usado durante a gestação.

Usos terapêuticos. É utilizado no tratamento da estrogiloidíase como fármaco de segunda escolha.

Albendazol. É o mais novo derivado benzimidazólico, usado amplamente no tratamento de infecções intestinais e teciduais causadas por nematódeos e, em alguns, cestoides.

Atividade anti-helmíntica. O espectro de ação anti-helmíntica é semelhante ao do mebendazol, sendo mais efetivo na estrogiloidíase generalizada, hidatidose e neurocisticercose.

Farmacocinética. O albendazol apresenta absorção oral errática, sendo rapidamente biotransformado no fígado em albendazol sulfóxido (metabólito ativo) e excretado na urina.

Efeitos adversos. Como o mebendazol, possui poucos efeitos adversos. O albendazol é teratogênico em animais, por isso não deve ser administrado em mulheres grávidas.

Tratamento. O albendazol é utilizado contra infecções mistas de *Ascaris*, *Trichuria* e *Ancylostoma*. O albendazol é fármaco de escolha no tratamento do cisto hidático devido ao *E. granulosus*. É o fármaco preferido no tratamento da neurocisticercose.

CLOROSSALICILANILIDA OU NICLOSAMIDA. A niclosamida quimicamente é uma salicilanilida halogenada introduzida na terapêutica em 1949.

Atividade anti-helmíntica. A atividade está voltada essencialmente contra os cestoides parasitas do homem (*Taenia sp* e *Hymenolepis nana* e *H. diminuta*). É fármaco com ação vermífuga, que atua por inibição da produção anaeróbica, do ATP, mais especificamente da fosforilação oxidativa ao nível das mitocôndrias dos parasitas (inibição da incorporação anaeróbica do P no ATP) levando-as à morte e digestão pelas enzimas proteolíticas do hospedeiro.

Farmacocinética. O fármaco é insolúvel em água e praticamente não absorvida quando administrada por via oral.

Efeitos adversos. A niclosamida é bem tolerada, sendo praticamente isenta de efeitos adversos indesejáveis, com exceção de leve irritação da mucosa gastrintestinal e manifestações alérgicas, ligeira cólica e diarreia. Não tem praticamente contraindicação.

Usos Terapêuticos. Após o emprego terapêutico nas teníases, o uso de purgativo salino é necessário, visando à eliminação do parasita e do excedente do fármaco. Contudo, existe o risco de cisticercose durante o tratamento com niclosamida.

DIETILCARBAMAZINA (DEC). A DEC é o fármaco de escolha para o tratamento da filariose linfática causada por *W. bancrofti* (bancroftose). O mecanismo da DEC é ainda na esclarecido, parece que fármaco atua diretamente sobre as filárias causando danos nas organelas e apoptose. A DEC é bem absorvida por via oral, sendo metabolizada rapidamente e excretada pelos rins e outras vias. Recomenda-se cautela para o tratamento das infecções graves do parasita pelas complicações causadas pela rápida destruição de grandes quantidades de microfíliarias.

IVERMECTINA. Quimicamente a ivermectina é um análogo semissintético da avermectina B_{1a}, um dos membros de uma nova classe de lactonas.

Ação anti-helmíntica. O fármaco imobiliza os vermes através de paralisia tônica da musculatura, que é resultante da ação nos canais de Cl⁻ acoplado ao glutamato. A ivermectina liga-se também aos canais de Cl⁻ acoplado ao GABA, sendo, sua afinidade maior em invertebrados que em mamíferos. A ivermectina é efetiva contra filariose linfática como também em *A. lumbricoides* e *S. stercoralis*.

Farmacocinética. Após absorção oral, a ivermectina atinge um pico de concentração plasmática entre 4 e 5 horas. O fármaco liga-se a proteínas plasmáticas cerca de 93% e tem uma longa meia-vida de 57 horas. É biotransformado no fígado por isoenzimas CYP3A4 e seus metabólitos hidroxilado e desmetilado são excretados na urina.

Efeitos adversos. Após o tratamento da *O. volvulus*, os efeitos adversos comuns são prurido e inchaço, que são aliviados por anti-histamínicos ou aspirina. Raramente ocorrem febre, taquicardia, hipotensão, cefaleia, artralgia e diarreia. O uso de ivermectina não é aprovado em crianças com menos de 5 anos de idade e mulheres grávidas.

Usos terapêuticos. A ivermectina é dotada de amplo espectro de ação, atuando em infecções causadas por parasitas como oncocercose, filariose linfática, estrogiloidíase e ascariíase.

OXAMNIQUINA. É derivado metabólico (hidroxilação microbiológica) de 2-aminometiltetraidroquinoleína, fármaco esquistossomicida.

Ação anti-helmíntica. O fármaco é ativo contra *Schistosoma mansoni*. O exato mecanismo para esses efeitos são desconhecidos.

Farmacocinética. Administrado por via oral é rapidamente absorvido, atingindo concentração máxima no plasma dentro de aproximadamente três horas. Administração por via intramuscular determinou níveis plasmáticos mais baixos do que por via oral. A principal via de excreção é a urinária; somente uma pequena proporção do fármaco é eliminada in natura, sendo a maior parcela excretada na forma de metabólitos 6-carboxilados, destituídos de ação esquistossomocida.

Efeitos adversos. Nas primeiras horas após a administração podem surgir efeitos adversos representados por sonolência, tonturas, cefaleia, náuseas, vômitos e perturbações neuropsiquiátricas indo até a convulsão. É dotada de efeitos tóxicos sistêmicos especialmente para as células hepáticas, miocárdio e para o SNC.

A oxamniquina é contraindicada na gestação, insuficiência hepática, renal ou miocárdica. Deve ser administrado com precaução em pacientes epiléticos.

Usos terapêuticos. O anti-helmíntico é considerado como fármaco de segunda escolha para o praziquantel no tratamento da esquistossomose.

PAMOATO DE PIRANTEL. Do ponto de vista químico, o pirantel é um derivado pirimidínico, usado na forma de pamoato em medicina e de tartarato em veterinária.

Atividade anti-helmíntica. O mecanismo de ação é semelhante ao dos curares despolarizantes (tipo succinilcolina). O fármaco bloqueia a transmissão neuromuscular por despolarização prolongada, ocasionando paralisia espástica do verme, o qual é posteriormente eliminado pelo peristaltismo retal do hospedeiro.

Farmacocinética. Tratando-se de sal pouco solúvel, é pouco absorvido no trato gastrointestinal. A pequena parte absorvida é excretada pelos rins e bile na forma original ou metabolizada, sendo a maior parte administrada recuperada nas fezes na forma inalterada.

Efeitos adversos. O fármaco é administrado por via oral, sendo bem tolerado, ocasionando raramente distúrbios digestórios (vômito, diarreia e dor abdominal), além de cefaleia, vertigens passageiras e febre. É contraindicado na gravidez e para crianças com menos de um ano de idade.

Usos terapêuticos. É dotado de largo espectro de ação, atuando como fármaco alternativo para o albendazol na ascariíase e enterobíase. É um fármaco eficaz nas ancilostomíases.

Pamoato de oxipirantel. Quimicamente é o m-oxifenol, derivado do pirantel.

A atividade anti-helmíntica é semelhante ao seu análogo pirantel, age por bloqueio da transmissão neuromuscular do verme (despolarização), ocasionando paralisia da mesma.

Do ponto de vista farmacodinâmico, também se assemelha ao pirantel. O fármaco dotado de boa tolerância, apresentando como contraindicação principal a gravidez. É usado em dose única no tratamento da tricocéfalíase.

PAMOATO DE PIRVÍNIO. O pamoato de pirvínio é um corante cianínico.

Atividade anti-helmíntica. O fármaco é eficaz no tratamento da oxiuríase, a exemplo de outros corantes cianínicos. O pamoato de pirvínio bloqueia os sistemas enzimáticos do verme inibindo a absorção exógena da glicose e o seu metabolismo oxidativo, além de, em formas aeróbicas, inibir a respiração.

Farmacocinética. Administrado por via oral, praticamente não é absorvido ao nível da mucosa gastrointestinal; exerce sua ação na luz do intestino e é excretado pelas fezes, corando-a de vermelho intenso.

Efeitos adversos. Não sendo absorvido, apresenta boa tolerância. Por vezes alguns efeitos secundários leves relacionados com o aparelho digestório são observados: náuseas, vômitos, principalmente quando se usa o fármaco em forma de suspensão.

Usos terapêuticos. No tratamento da oxiuríase é considerado fármaco de escolha.

PIPERAZINA. A piperazina ou dietilenodiamina foi usada no início do século para o tratamento da gota.

Atividade anti-helmíntica. O efeito predominante é a paralisia flácida que resulta na expulsão do verme por atividade peristáltica intestinal.

A piperazina atua como agonista no receptor GABA, conseqüentemente aumenta a condutância ao íon cloreto, que acarreta hiperpolarização na membrana do músculo do *Ascaris*, provocando relaxamento muscular e paralisia flácida. O fármaco também inibe a atividade enzimática redutora do fumarato, que origina a formação do ácido succínico, e com isso diminui o fornecimento de energia necessária a contrações musculares do verme.

Farmacocinética. Administrada por via oral é prontamente absorvida ao nível do trato gastrointestinal. É parcialmente metabolizada e tanto os metabólitos quanto a fração remanescente são excretados pela urina.

Efeitos adversos. A piperazina é praticamente atóxica. Os sintomas tóxicos, quando presentes, dependem de superdosagem ou de insuficiência renal que determine eliminação precária do fármaco.

Nesses casos, comumente ocorrem náuseas, vômitos, dores abdominais e outros efeitos aparentemente relacionados com ação sobre o SNC, tais como incoordenação motora, distúrbios do equilíbrio e do psiquismo.

Usos terapêuticos. O fármaco é eficaz e seguro para o tratamento de ascariíase e oxiuríase. Contudo, atualmente seu uso se restringe ao tratamento medicamentoso de suboclusões intestinais causadas pelo *Ascaris*.

PRAZIQUANTEL. Quimicamente é um derivado isoquinolínico-pirazínico.

Atividade anti-helmíntica. O fármaco é ativo contra todas as espécies de esquistossomose parasitas do homem. Age também nas cestodíases humanas; entre elas, teníase e himenolepidíase, e inclusive sobre formas larvárias das tênias: o cisticerco.

O praziquantel em doses baixas causa contrações musculares e paralisia flácida acarretando migração do verme para o fígado. Em maiores doses produz lesão tegumentar de vermes adultos que se correlaciona com a eficácia clínica do fármaco.

Há relatos, em diferentes espécies animais, que o praziquantel poderia diminuir a captação da glicose e elevar a excreção de lactato, interferindo assim no metabolismo dos carboidratos.

Adicionalmente, o praziquantel aumenta a permeabilidade da glicose, fazendo com que o verme seja depletado de carboidratos.

Farmacocinética. O fármaco é administrado por via oral em dose única variável conforme a verminose.

O praziquantel é prontamente absorvido, alcançando concentrações plasmáticas máximas em torno de uma ou duas horas após a administração. Pela rápida metabolização, sua meia-vida plasmática é curta, cerca de uma hora. Seus metabólitos, entretanto, têm permanência mais duradoura, sendo 70% eliminados pela urina durante o primeiro dia seguinte à administração.

Efeitos adversos. Nas doses utilizadas no tratamento das teníases (10 mg/kg de peso) e da himenolepidíase causada por *H. nana* (25 mg/kg de peso), os efeitos adversos são geralmente leves e passageiros, representados acima de tudo por diarreia leve, náuseas, dor abdominal ligeira, tonturas, sonolência e raros casos de erupção cutânea tipo urticariforme.

Usos terapêuticos. É considerado o fármaco de escolha no tratamento da esquistossomose.

TETRAMISOL- LEVAMISOL. O tetramisol, do ponto de vista químico, pertence ao grupo dos benzimidazóis. O isômero levógiro levamisol é dotado de atividade contra *Ascaris lumbricoides* sensivelmente superior ao tetramisol.

Atividade anti-helmíntica. O tetramisol exerce ação anti-helmíntica através do bloqueio tipo despolarizante ao nível das junções neuromusculares (ou ganglionares) do verme, inibindo paralelamente a acetilcolinesterase e trazendo como resultado paralisia do verme. A ação paralisante é devida também à inibição da enzima succino-desidrogenase ao nível do músculo do áscaris, diminuindo a energia para contração muscular e paralisando a atividade contrátil em poucos minutos. O isômero levógiro é dotado de ação estimulante da imunidade.

Farmacocinética. Particularmente, levamisol é facilmente observado ao longo do tubo digestório; possui vida média plasmática de quatro horas e é eliminado inalterado ou em forma de metabólitos através da urina e das fezes.

Efeitos adversos. O fármaco apresenta boa tolerância, raramente ocasionam desconforto abdominal após administração, não havendo contraindicações formais ao seu uso.

Usos terapêuticos. É considerado fármaco de segunda escolha no tratamento da ancilostomíase. A observação de risco agranulocitose fatal determinou a sua retirada do mercado nos EUA

TRATAMENTO DAS HELMENTÍASES

Estrongiloidíase. O agente etiológico é o *Strongyloides stercoralis*, nematelminto de pequena dimensão, cerca de 1 e 2 mm, cujo parasitismo é exercido, ao que se admite, apenas por exemplares fêmeas.

O parasita infesta mais de 200 milhões de pessoas no mundo, mais frequentemente em países tropicais, lugares quentes e úmidos.

Na Era atual, com emprego de terapêutica imunodepressora cada vez mais intensa inclusive como preparo para os transplantes de órgãos, esse verme vem despertando muita atenção de especialistas por seu caráter tipicamente oportunista.

Tratamento. Para o tratamento da estrongiloidíase, dispõe-se atualmente dos seguintes fármacos: **ivermectina** e **cambendazol**.

Ancilostomíase. Em regiões onde essa parasitose assume caráter endêmico, as alterações por ela provocadas (anemia) têm profunda repercussão de ordem econômico-social pela acentuada redução da capacidade física e intelectual dos parasitados.

Na década de 80, vários autores mostraram estimativas elevadas de parasitados por ancilostomídeos em algumas regiões brasileiras. Segundo estimativas da OMS no final do século passado, 151 milhões de pessoas sofrem de ancilostomíase no mundo.

Esse parasitismo é devido, na região neotropical em que habitamos, a duas espécies de hematelmintos: *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*.

Tratamento. Os fármacos de escolha no tratamento dessa helmintíase são: **mebendazol**, **albendazol** e **pirantel**. Observação: a correção da anemia ancilostomótica, ao lado da medicação anti-helmíntica específica, depende de dieta adequada associada ou não ao fornecimento de **sais de ferro**.

Teníases. O termo teníase designa o parasitismo no homem por duas espécies de vermes cestódeos em sua fase adulta; respectivamente *Taenia solium* e *T. saginata*, ambas vulgarmente conhecidas por “solitárias”. No Brasil, predomina o parasitismo pela *T. saginata*.

Tratamento. É realizado com os seguintes fármacos: **praziquantel, niclosamida e mebendazol**.

Ascaridíase. O agente etiológico da infecção é o *Ascaris lumbricoides*, vulgarmente conhecido por lombriga, nematelminto de distribuição cosmopolita porém mais encontrado nas regiões tropicais e subtropicais.

Na década de 70, estatísticas acusam cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo e 54 milhões de brasileiros infectados por esse verme, em sua maioria crianças em condições precárias de higiene e saneamento. Atualmente, os níveis do parasitismo continuam elevados, sendo que 1,4 bilhões da população mundial estão infectados por este helminto.

Tratamento. Os fármacos de escolha no tratamento desta parasitose atualmente são: **albendazol, mebendazol, pamoato de pirantel, e ivermectina**.

Himenolepiase. Corresponde ao parasitismo por duas espécies de cestódeos: *Hymenolepis nana* e *H. diminuta*. O primeiro deles é verme cosmopolita e representa papel importante em parasitologia humana, acometendo principalmente crianças, sendo imputado, muitas vezes, como o responsável por alterações neurológicas graves, como crises convulsivas.

Já o *H. diminuta* é parasita habitual de roedores, raramente atingindo o homem, mesmo assim com infecção em geral assintomática.

Tratamento. O tratamento da himenolepiase pode ser realizado com o concurso dos seguintes fármacos: **praziquantel e albendazol**.

Tricocefalíase ou tricuriíase. O nome dado a infecção causada pelo nematelminto *Trichocephalus trichiuris* ou *Trichuris trichiura*. Trata-se de parasita mais amplamente distribuído em região tropical, sendo um geo-helminto com exigências no meio exterior e um mecanismo de transmissão semelhante ao do *Ascaris lumbricoides*, o que os coloca em faixas muito próximas nas diversas estatísticas sobre prevalência das verminoses.

Tratamento. Os fármacos utilizados são: **mebendazol e albendazol**.

Enterobíase ou oxiuriíase. O agente causal é o *Enterobius vermicularis* (*Oxyurus vermicularis*).

Ao contrário de outras enteroparasitoses, de distribuição cosmopolita, atingem altos índices de prevalência em países de clima temperado, mesmo aqueles que oferecem boas condições sanitárias.

Tratamento. Os fármacos de escolha são: **pamoato de pirvínio, pamoato de pirantel, mebendazol e albendazol**

Esquistossomíase mansoni. Estimativas do Ministério da Saúde, datadas de 1977, apontavam como situado entre 8 e 18 milhões o número de portadores dessa parasitose no Brasil. É considerada como a principal área de sua distribuição no mundo.

A parasitose figura como uma endemia de inegável significado médico, econômico e social, justificando-se, portanto, todas as medidas que visam ao seu combate tanto no âmbito da terapêutica individual como no campo da educação sanitária, do saneamento básico e da melhoria de condições e hábitos de vida da população.

A parasitose está distribuída por todas as unidades da Federação, com exceção dos estados de Amazonas, Roraima, Amapá, Acre, Rondônia, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.

O agente etiológico *S. mansoni* é trematódeo de sexos separados e de nítido dimorfismo sexual.

Tratamento. Na terapêutica da esquistossomose mansoni, os fármacos disponíveis atualmente são: **oxamniquina e praziquantel**.

Dermatite serpigínea ou larva migrans cutânea. É o parasitismo por formas larvárias de ancilostomídeos, principalmente no próprio homem: *Ancylostoma braziliense*.

Tratamento. O tratamento é realizado tanto por via sistêmica ou tópica. Por via oral, o **albendazol** é o fármaco de escolha. A **ivermectina**, por via oral é indicada para o tratamento da larva migrans cutânea. O **tiabendazol** é usado na forma tópica.

Cisticercose. Trata-se de infecção do organismo humano pela forma larvária (cisticerco) da *Taenia solium*, podendo atingir vários setores da economia, mas principalmente o sistema nervoso central

(*neurocisticercose*), olhos e anexos, pele e tecido celular subcutâneo.

O agente causal quase que exclusivo é o *Cysticercus cellulosae*, forma larvária da tênia do porco, *Taenia solium*.

Tratamento. Na terapêutica realizada por neurologistas, são indicados **albendazol** associado comumente a **corticosteroides**.

Filariose linfática. Os agentes etiológicos são representados por nematódeos genericamente conhecidos como filarias. Destacando-se três espécies em países africanos, asiáticos e americanos pela importância médica das doenças que podem ocasionar:

Wuchereria bancrofti,
Brugia malayi e
B. timor.

Tratamento. A filariose causada por *W. bancrofti* (**bancroftose**) é usada no tratamento associação de **dietilcarbamazina** e **albendazol** ou **dietilcarbamazina** e **ivermectina**.

Oncocercose. Popularmente, é conhecida como cegueira dos rios. A oncocercose é transmitida pelos mosquitos e o *O. volvus infecta habitantes de países latino-americanos, inclusive o Brasil. As microfilarias causam reações inflamatórias que afetam os tecidos subcutâneos, os linfonodos e os olhos.*

Tratamento. A ivermectina é considerado o fármaco de escolha para o controle e o tratamento.

Hidatidose. O nome é reservado ao parasitismo desenvolvido pela larva do cestóide *Ecchinococcus granulosus*: as hidátides ou cistos hidáticos.

Tratamento. O tratamento é essencialmente cirúrgico, consistindo na remoção do cisto hidático.

Do ponto de vista medicamentoso, tem-se usado derivados benzimidazólicos em doses elevadas e por tempo prolongado. Em especial, o **albendazol** é empregado com essa finalidade.

RESUMO

■ De modo geral, as helmintíases devido a maiores índices de prevalência podem ser consideradas problema de Saúde Pública no mundo inteiro, em particular no Brasil.

■ Inicialmente são comentados os aspectos farmacológicos dos mais proeminentes fármacos adotados de eficácia, baixa toxicidade e amplo espectro de ação anti-helmíntica.

■ As principais helmintíases em nosso meio são abordadas, a princípio os agentes etiológicos por habitat e a importância médica que são alvos de tratamento medicamentoso de baixo custo e de esquema posológico mais simples, sempre que possível em dose unitária.

■ Tomando em conjunto os dados comentados se faz necessário desenvolver novos fármacos para tratamento e controle de infecções helmínticas, visto que grande parte delas é considerada como doenças negligenciadas. Embora, se sabe do custo elevado para descoberta de novos fármacos, uma alternativa promissora é testar fármacos de eficácia e segurança comprovada em outras infecções com novos propósitos terapêuticos, em particular as helmintíases.

BIBLIOGRAFIA

BENNETT, A.; GUYATT, H. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazol. **Parasitol. Today**, v.16, p.71-74, 2000.

DE SILVA, N.; GUYATT, H.; BUNDY, D. Anthelmintics. A comparative review of their clinical pharmacology. **Drugs**, v.53, p.769-788, 1997.

HAGEL, I.; GIUSTI, T. *Ascaris lumbricoides*: an overview of therapeutic targets. **Infect. Disord. Drug Targets**, v.10, p.349-367, 2010

HORTON, J. Global anthelmintic chemotherapy programs: learning from history. **Trends Parasitol.**, v.19, p.405-409, 2003.

KATZ, N.; COELHO, P.M. Clinical therapy of schistosomiasis mansoni: the Brazilian contribution. **Acta Trop.**, v.108, p.72-78, 2008.

PEIXOTO, C.A.; ROCHA, A.; AGUIAR-SANTOS, A.; FLORENCIO, M.S. The effects of diethylcarbamazine on the structure of *Wuchereria bancrofti* in vivo and in vitro. **Parasitol.**, v.92, p.513-517, 2004.

PESSOA, S. B.; VIANNA MARTINS, A. **Parasitologia médica**. 11ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara. 1982.

PRATA, A. *Esquistossomose mansoni*. IN: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veroseni. Tratado de infectiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.1695-1720.

Capítulo 56

Antimaláricos

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A malária (maleita, impaludismo, etc.) é até os dias de hoje a doença parasitária que maiores danos causam à humanidade por sua ampla distribuição geográfica por mais de 100 países, alta mortalidade (900.000 morte/ano, OMS, 2009), prejuízos econômicos (pela incapacidade ao trabalho daqueles que a contraem) e pelas dificuldades encontradas na sua erradicação ou mesmo controle.

Agentes etiológicos da malária. Os agentes etiológicos da malária humana são cinco: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (não existem casos autóctones no Brasil), *P. malariae*, e *P. knowlesi* pertencentes ao subphylum apicomplexa, do Phylum protozoa.

Em outros continentes, plasmódios de macacos podem atingir o homem e, além disso, plasmódio de roedores (p. ex. *P. berghei*) e de aves (p. ex. *P. gallinaceum*) despertam interesse como modelos experimentais para estudo da biologia, fisiopatogenia e experimentação de novos fármacos.

Aspecto atual do combate à malária. Após a Segunda Guerra Mundial, a OMS desencadeou campanhas para erradicação da doença, em tempos predeterminados, objetivando a eliminação total dos parasitas através da terapêutica maciça e combate ao vetor. Tal campanha obteve sucesso em algumas regiões, não obteve em outras.

Dados mais recentes da OMS (2009) estimam em mais de 250 milhões de pessoas afetadas no mundo inteiro. Em 2003, 404.806 casos de malária foram registrados no Brasil, sendo a maioria deles (99,8%) na Amazonia Legal.

Em 2010 (janeiro- maio), dados do Serviço de Vigilância em Saúde revela que o número de casos notificados aumentou na Amazônia Legal.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os fármacos antimaláricos classificados nas classes 1, 2 e 3 ?
2. Quais são os fármacos com atividade profilática, curativa, supressiva e gametocida ? Existe fármaco eficaz com atividade esporonticida?
3. Qual é ação antimalárica da atovaquona e os usos terapêuticos?
4. Quais são os usos terapêuticos da cloroquina, quinina e mefloquina?
5. Quais são os usos terapêuticos da primaquina, proguanil e pirimetamina

FÁRMACOS ANTIMALÁRICOS

A mais recente classificação baseada no perfil clínico dos antimaláricos estabelece três classes gerais:

• **Classe I:** fármacos que não são eficazes contra os estágios hepáticos latentes ou primários ou contra os gametócitos de *P. falciparum*. ♣ Incluem-se nessa classe, cloroquinina, mefloquina, quinina, pirimetamina, sulfadoxina e tetraciclina. ♣ Os fármacos que atuam diretamente sobre formas eritrocitárias assexuais são usados para tratar ou prevenir sintomas da malária. Quando usado profilaticamente são necessárias várias semanas de exposição para completar o ciclo biológico do parasita.

• **Classe II:** fármacos que atuam tanto nas formas eritrocitárias assexuais com também nos estágios hepáticos primários do *P. falciparum*. ♣ Os representantes dessa classe são a atovaquona e o proguanil. ♣

• **Classe III:** ♣ A primaquina é o único fármaco que é eficaz contra os estágios hepáticos latentes ou primários como também sobre os gametócitos. ♣ É usada na erradicação de hipnozoítos que são responsáveis pela recaída de *P. vivax*, e *P. ovale*.

Tradicionalmente, os antimaláricos possuem diversos tipos de atividades (Quadro 56-1) e, portanto, são utilizados com diferentes finalidades:

Quadro 56-1. Fármacos antimaláricos e fases do ciclo do parasita		
Fase do ciclo	Tipo de atividade	Grupos de fármacos
Exoeritrocítico primário (CEP)	Profilática; erradicação de formas primárias (hepáticas)	Antifólicos, primaquina, atavaquona e proguanil (só no caso de <i>P. falciparum</i>)
Exoeritrocítico secundário (CES)	Curativa (radical); erradicação dos hipnozoítos hepáticos	Primaquina
Eritrocítico assexuado (CEA)	Supressiva, ação esquizonticida	Esquizonticidas sanguíneos; 8-aminoquinolinas, atavaquona, proguanil, antifólicos, tetraciclina
Eritrocítico sexuado	Gametocida	Primaquina, 8-aminoquinolinas (<i>P. falciparum</i> ; não incluído)
Esporozoítos	Esporonticida	Não há fármaco eficaz

• **Atividade profilática:** não existe fármaco que atue sobre os esporozoítos. Por atividade “profilática causal” entende-se a utilização de fármacos de ação no CEP. ♣ Por exemplo, a atavaquona e o proguanil são usados na profilaxia causal da malária causada por *P. falciparum*. ♣

• **Atividade curativa:** a “cura clínica” suprime o acesso febril, mas não evita as recaídas tardias; a ação dos fármacos se faz sobre o CEA. ♣ Para a obtenção da “cura radical” tem-se que lançar mão de fármacos como primaquina de ação sobre os hipnozoítos (CES; desnecessários para *P. falciparum*). ♣

• **Atividade supressiva:** é obtida pelo uso prolongado de fármacos que atuam sobre o CEA, evitando-se assim o aparecimento da sintomatologia. ♣ Os agentes são divididos em dois grupos: a) esquizonticidas sanguíneos rápidos (cloroquinina, quinina, mefloquina, atavaquona e artemesinina) e b) esquizonticidas sanguíneos lentos (tetraciclina e antifolatos). ♣

• **Atividade gametocida:** a ação do fármaco se faz sobre os gametócitos, impedindo a disseminação da doença. ♣ Por exemplo, a cloroquinina e a quinina têm atividade gametocida contra *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. ♣

• **Atividade esporonticida:** é obtida pela inibição da formação do zigoto no anofelino, e os resultados são iguais aos obtidos após a ação gametocida. Não há fármacos eficazes para eliminar os esporozoítos ou evitar a infecção.

ARTEMISININA E DERIVADOS. Propriedades químicas. Quimicamente é uma lactona sesquiterpênica, extraída da planta qing hao (*Artemisia annua*) em 1972.

Ação antimalárica. ♣ Inicialmente, a artemisinina atua sobre o ferro heme do eritrócito infectado catalisando a ruptura da ponte endoperoxídica. A seguir, ocorre rearranjo intramolecular para produção de radicais livres que modificam e danificam proteínas do plasmódio. Esses compostos atuam rapidamente sobre os estágios eritrocíticos do *P. vivax* e de espécies resistentes de *P. falciparum*. ♣

Farmacocinética. Existem poucos dados farmacocinéticos disponíveis sobre artemisinina e derivados. O pico da concentração plasmática desses compostos depende da via de administração e das formas farmacêuticas. O artemeter e artesunato sódico são biotransformados em diidroartemesinina (produto reduzido), que é responsável pela ação antimalárica desses compostos. A artemisinina induz a isoenzima CYP2C19 em humanos, podendo assim interagir com outros medicamentos.

Efeitos adversos. A artemisinina é administrada em doses terapêuticas apresenta boa margem de segurança em humanos. Diminuição da contagem de neutrófilos e reticulócitos e aumento transitório da atividade de

aspartato aminotransferase sérica foram relatados, porém não foi estabelecida a significância clínica desses efeitos. Em doses tóxicas produz neurotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e depressão da medula óssea.

Usos terapêuticos. ♣ A artemisinina e derivados são rápidos e efetivos em casos graves de malária, incluindo a malária cerebral. Contudo, não são indicados na profilaxia e no tratamento de crises maláricas brandas. Esses agentes podem ser usados isoladamente, porém aparece frequente recaída da infecção, quando o tratamento não é prolongado até 5 ou 7 dias. A associação desses agentes com mefloquina ou doxiciclina previne as recaídas e atrasa o desenvolvimento de resistência. A lumefantrina associada artemeter foi aprovada em casos não graves de *P. falciparum*. ♣

ATOVAQUONA. Derivado sintético que foi desenvolvido com base nos antiprotozoários hidroxi-naftoquinônicos.

Ação antimalárica. ♣ A atovaquona tem alta potência (IC_{50} 0,7 a 4,3 nM) contra malária em roedores e *P. falciparum* em cultura. Esse composto é um análogo lipofílico da ubiquinona que interfere seletivamente com o transporte mitocondrial bc_1 de elétrons e processos relacionados, tais como ATP e biossíntese de pirimidina dos plasmódios susceptíveis. ♣

Farmacocinética. A absorção oral da atovaquona é irregular e lenta, podendo ser aumentada pela presença de alimentos gordurosos. O fármaco liga-se fortemente às proteínas plasmáticas em cerca de 99%. A atovaquona apresenta dois picos de concentração plasmática, o primeiro entre 1 a 8 horas e o segundo entre 1 a 4 dias após administração de dose única. Esse perfil farmacocinético sugere uma circulação enteroepática do fármaco. A biotransformação da atovaquona não é significativa; o fármaco é excretado na bile, sendo mais que 90% recuperado inalterado nas fezes, e traços aparecem na urina.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns da atovaquona são erupção da pele, febre, cefaleia, vômitos e diarreia, os quais podem determinar a retirada da terapia. A atovaquona é contraindicada em pacientes com histórico de alergias e reações de pele.

Usos terapêuticos. ♣ A atovaquona é administrada na forma de comprimido contendo 250 mg do fármaco e 100 mg de proguanil, durante 3 dias, para o tratamento de malária causada por *P. falciparum* multirresistente. Geralmente, essa associação não é indicada na profilaxia da malária. O sinergismo da associação de atovaquona e proguanil é utilizada para o tratamento da malária não complicada de *P. falciparum*. ♣

CLOROQUINA. Pertencem a este grupo de esquizotomicidas sanguíneos a cloroquina e outros fármacos, como a hidroxicloroquina, amodiaquina, mepacrina (quinacrina). Embora a cloroquina seja o fármaco mais utilizado deste grupo, os outros também são úteis.

Propriedades químicas. A cloroquina é derivado 4-aminoquinolínico; o sal mais utilizado por via oral é o difosfato (Aralem[®]), enquanto que para uso intramuscular dá-se preferência ao cloridrato.

Ação antimalárica. O fármaco atua de modo semelhante a quinina, nos vacúolos digestórios do parasita, impedindo a proteólise da hemoglobina. Esta incapacidade de destruir o heme e maior toxicidade do complexo cloroquina-heme é capaz de destruir os parasitas por lesão oxidativa das membranas e proteases digestórias. Outras teorias sobre o mecanismo de ação da cloroquina e seus congêneres admitem interferência na síntese do DNA e do RNA, por se intercalarem e interagirem através do seu 2-aminogruppo entre os pares de bases purínicas adenina e guanina da dupla hélice do DNA. Dessa forma permanece bloqueada a síntese de ácidos nucleicos e de proteínas, tanto nos esquizontes que estão em divisão ativa como em gametócitos (exceção aos de *falciparum*).

Farmacocinética. A cloroquina é rápida e quase completamente absorvida pelo intestino. Une-se à proteína sérica e ao ácido nucleico; deposita-se em vários órgãos (fígado, baço, rim, pulmão, leucócitos, retina, íris e plexo coroide), particularmente nos tecidos ricos em melanina.

A meia-vida plasmática é de aproximadamente 120 horas; os fármacos que inibem a atividade enzimática de (CYP) prolongam ainda mais essa meia-vida. Cerca de 10% do fármaco é eliminado, não transformado através das fezes. Os rins eliminam a maior quantidade, 49 a 70% representados por metabólitos que são aminas primárias e secundárias. A desacetilação da cloroquina resulta em um metabólito que é ativo em malária de aves.

Efeitos adversos. Com as doses utilizadas no ataque agudo de impaludismo, podem ocorrer cefaleia, perturbações visuais, tontura e distúrbios gastrintestinais. A cloroquina não descora a pele como a quinacrina, mas exerce esse efeito sobre o leito ungueal e em mucosas. Também é relatado descolorimento dos cabelos.

Queratopatias, ototoxicidade; anormalidade cocleovestibular fetal e retinopatias são observadas com doses elevadas administradas durante longo tempo (p. ex. 300 mg/dia, durante 10 anos). Os sintomas de toxicidade visual incluem visão borrada e diplopia. Descrevem-se também achatamento da onda T do ECG, cefaleia e perda de peso.

Usos terapêuticos. ♣ Apesar de a cloroquina ser um fármaco seguro e barato, o uso declinou em diversas partes do mundo devido surgimento da resistência nas infecções por *P. falciparum*. Exceto em áreas, onde há espécies resistentes de *P. vivax*, a cloroquina continua sendo o fármaco de escolha para a fase eritrocitária do *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malarie* e *P. knowlesi*.

As outras 4-aminoquinolinas, hidroxicloroquina (plaquinol) e amodiaquina (camoquin), e a

quinacrina (mepacrina), têm indicações semelhantes. ♣

QUININA E QUINIDINA. Na casca de diversas plantas do gênero Cinchona (planta da família das rubiáceas) encontra-se uma mistura de 20 alcaloides, sendo os principais a quinina e a quinidina.

Ação antimalárica. O mecanismo da ação antimalárica da quinina se deve à sua concentração nos vacúolos do parasita, onde se liga ao heme resultante da degradação e sequestração da hemoglobina. A deficiência na inativação do heme ou aumento de produtos tóxicos derivados do heme, podem causar a morte do parasita por meio de proteases digestórias ou oxidação das membranas do parasita.

Farmacocinética. O fármaco é facilmente absorvida por via oral, ao nível do intestino delgado, e o pico de sua concentração plasmática é atingido após uma a três horas. A meia-vida é curta, devendo ser administrada a cada seis a oito horas. A quinina se distribui largamente por todo o organismo, difunde-se através da placenta e não se acumula nos tecidos.

A metabolização é hepática, onde sofre inicialmente hidroxilação, sendo os metabólitos excretados pelos rins (apenas 5% do fármaco é excretado por essa via sem sofrer alterações).

Efeitos adversos. A quinina compromete a audição e a visão. Em razão do envolvimento do VIII par nervoso, ocorrem tontura, zumbido e queda da acuidade auditiva. O comprometimento visual se caracteriza por visão borrada, cegueira noturna, diplopia, escotomas, distúrbios na percepção de cores, miíriase e diminuição do campo visual. A retina torna-se isquêmica, podendo ocorrer atrofia óptica.

Quando usada em altas doses durante muito tempo, a quinina produz sintomatologia denominada “cinchonismo”, caracterizada pela redução na audição e na visão.

Usos terapêuticos. ♣ Sua indicação atual se restringe aos casos graves de malária por *P. falciparum* ou naqueles em que essa espécie se mostra resistente a outros fármacos. Essencialmente esquizonticida, atua também sobre os gametócitos das demais espécies. No caso do Brasil, é recomendada associação bastante eficaz de quinina com doxiciclina no tratamento de malária não grave. ♣

MEFLOQUINA. A mefloquina é derivado quinolinometanol.

Ação antimalárica. O exato mecanismo de ação da mefloquina é ainda desconhecido, mas produz alterações estruturais intra eritrocíticas semelhantes às produzidas pela cloroquina. Também compete pelo acúmulo de cloroquina nos eritrócitos infectados, sendo altamente eficaz como esquizonticida sanguíneo. Contudo, essa ação pode ser secundária, devido as evidências de estudos em cepas transgênicas de *P. falciparum* que expressam cópias do gene *pfmd*. A suscetibilidade diminuída do parasita à mefloquina está associado ao aumento de cópias *pfmd* e aumento da entrada de soluto para o interior do vacúolo digestório, mediada por *PfMDR1*.

Farmacocinética. A mefloquina é utilizada na forma de cloridrato, por via oral (comprimidos 250 mg), sendo bem absorvida. O fármaco, administrado parentalmente, se liga extensamente às proteínas plasmáticas, sendo a concentração máxima atingida dentro de poucas horas. O fármaco possui $t_{1/2}$ plasmático grande no homem, de aproximadamente duas a três semanas. Distribui-se largamente no organismo, acumulando-se em pulmões, fígado, estômago, rins, músculo, tecido adiposo e glândula lacrimal. É excretada pelas fezes, por bile e suco gástrico. No segundo dia após sua administração, aumenta a excreção fecal e a eliminação renal de seus metabólitos.

Efeitos adversos. Náuseas e tonturas passageiras podem eventualmente ocorrer. Experimentalmente, doses de 30 mg/kg por via oral ou mais, repetidas diariamente, podem lesar os tecidos hepático e linfóide. gástrico, náusea, dor, vômito e diarreia.

Usos terapêuticos. ♣ O uso de mefloquina é reservado para prevenção e tratamento da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes. A associação de mefloquina com artemisinina é empregada em áreas, onde a malária é devido a cepas de *P. falciparum* resistentes a diversos fármacos. ♣

PRIMAQUINA. A primaquina é a 8-aminoquinolina atualmente mais utilizada por ser menos tóxica e duas a quatro vezes mais eficaz que as demais.

Atividade antimalárica. Pouco sabe sobre a ação antimalárica, possivelmente a primaquina age impedindo a síntese de pirimidina (acelerando a oxidação de substâncias essenciais no eritrócito sensível), através de seu metabólito com atividade oxirredutora, cuja estrutura é semelhante à ubiquinona do parasita. Os efeitos antimaláricos podem resultar da produção de espécies reativas de oxigênio ou interferência no transporte de elétrons do parasita.

Farmacocinética. O sal empregado por via oral em malarioterapia é o difosfato. É rapidamente absorvido, atingindo o pico de concentração plasmática entre meia e uma hora após administração. Sua meia-vida no plasma é de aproximadamente quatro horas; possui pequena fixação tecidual, sendo que 24 horas após sua administração praticamente não é detectável no plasma. O fármaco é rapidamente metabolizado e uma pequena fração é eliminada in natura.

Efeitos adversos. Os efeitos secundários mais comumente observados são anorexia e dores abdominais. O efeito adverso mais grave do metabólito é anemia hemolítica intravascular aguda (que exige interrupção do tratamento) e está ligado à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase nas hemácias, mais comum em negros e caucasianos. A superdosagem pode determinar metemoglobinemia.

Lesão hepática ou renal, infecções concomitantes, medicação com fármacos hemolisantes (sulfonamidas, nitrofurantoínas, certos analgésicos, análogos da vitamina K, certos vegetais, etc.) contraindicam a utilização da

primaquina.

Usos terapêuticos. ♣ O difosfato de primaquina está indicado na profilaxia e cura radical da malária por *P. vivax* e nas recaídas de *P. ovale*. O fármaco é administrado com esquizonticida, geralmente a cloroquina na erradicação de estágios eritrocitários dos plasmódios. Alguns trabalhos mostram ação profilática da primaquina em *P. falciparum*. ♣

ANTIFÓLICOS. De relevância para a compreensão do papel dos antifólicos como antimaláricos, é a posição do tetraidrofolato no metabolismo intermediário do plasmódio. Pontos de ataque para fármacos antimaláricos nesse contexto são a inibição da formação do ácido pteróico e a inibição da diidrofolato redutase.

Proguanila (Cloroguanida). A proguanila é um pró-fármaco que se transforma no fígado num metabólico ativo, que é a cicloguanila.

Ação antimalárica. A proguanila e a cloroproguanila se convertem no organismo, sob ação de enzimas hepáticas, no metabólico triazínico cicloguanila, que é inibidor ativo da enzima diidrofolato redutase, causando inibição da síntese de DNA e depleção de folato do parasita.

Como esquizonticidas sanguíneos, têm ação lenta e induzem facilmente à resistência, quando a doença já se manifestou. Admite-se que a proguanila atue bloqueando a divisão nuclear de esquizontes bem como a formação de merozoítos.

Farmacocinética. Lentamente, porém bem absorvida no tubo digestório, a proguanila atinge concentração máxima no plasma após quatro horas, a qual se reduz à metade em 12 horas e desaparece em 24 horas.

A proguanila se concentra nos rins, fígado, baço e pulmões, sendo que nos eritrócitos atinge elevadas concentrações. Cerca de 49% excretam-se pelos rins e 10% pelas fezes, ambos na forma inalterada. Aproximadamente 30% se excretam pelos rins na forma do metabólito cicloguanil (2,3-diamino-clorofenil-1,6-diidro-6, 6-dimeti-1,3,5-triazina) produzido no fígado, e que é a forma atuante sobre o plasmódio.

Efeitos adversos. Vômitos, dor epigástrica, hematúria e cilindrúria só ocorrem com doses elevadas (1 g/dia). Em alguns casos de administração prolongada, observam-se perda do apetite, redução do peso corpóreo e adinamia, talvez consequentes à inibição da secreção gástrica.

Usos terapêuticos. ♣ A ação mais importante dos derivados da biguanida é sobre as formas exoeritrocíticas de *P. falciparum*.

A proguanila é usada em associação com atovaquona no tratamento de ataque da malária causada por cepas de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes à cloroquina.

A resistência desenvolvida a proguanila e a cloroproguanila (bem como à pirimetamina) é atribuída à mutação de genes que controlam a síntese da diidrofolato redutase. Pelo fácil aparecimento de cepas resistentes induzidas pela cicloguanila, ela atualmente é utilizada apenas no tratamento da leishmaniose cutaneomucosa. ♣

Pirimetamina. Em 1951, Russe e Hitching sintetizaram várias diaminopirimidinas, quimicamente semelhantes à cloroguanida, e duas delas mostraram ser úteis: o trimetoprim e o daraprim.

O daraprim é um derivado 2,4-diaminopiridínico oficializado na USP como pirimetamina.

Ação antimalárica. Tal como a cloroguanida e o trimetoprima, a pirimetamina atua por inibir competitivamente a diidrofolato redutase do plasmódio, impedindo assim a transformação catalítica NADPH-dependente da diidrofolato para tetraidrofolato, passo de importância vital para a síntese de purinas e pirimidinas.

Em especial, a timidina, que é sintetizada de novo pelo parasita. As concentrações que inibem a diidrofolato redutase de diversas origens são apresentadas no quadro 56-2.

Fonte de diidrofolato redutase	Pirimetamina IC ₅₀ (nM)	Trimetoprima IC ₅₀ (nM)
Fígado de rato (mamífero)	700	249.000
<i>P. berghei</i> (plasmódio)	~ 0,5 (1.400)	70 (3.700)
<i>E. coli</i> (bactéria)	2.500 (0,3)	5 (52.000)

(*) O número entre parênteses indica a potência relativa do fármaco, isto é, a relação entre a concentração de fármaco para inibição de 50% da atividade diidrofolato redutase de micro-organismo e a IC₅₀ para diidrofolato redutase de mamífero. Note-se que a pirimetamina inibe mais eficazmente a enzima hepática que a enzima de *E. coli*.

Farmacocinética. O fármaco puro é utilizado por via oral. Absorvido lentamente ao nível intestinal liga-se a proteínas plasmáticas e a vários tecidos. A pirimetamina é excretada lentamente pela urina e pelo leite, tanto na forma original como na forma de seus metabólitos. Possui meia-vida plasmática de aproximadamente 80 horas, e os níveis sanguíneos eficazes oscilam entre 250 e 750 mg/litro.

Efeitos adversos. Intoxicações agudas determinam hiperexcitabilidade, convulsões, dores abdominais, náuseas, vômitos, hematêmese e insuficiência respiratória.

Sulfonamidas e sulfonas. Os plasmódios são incapazes de utilizar os ácidos fólicos ou folínicos exógenos. Para a síntese de diidrofolato é necessária inicialmente a existência de PABA, e as sulfonamidas e sulfonas atuam por competir com esse ácido, pela união com a enzima diidropteroato sintetase.

As sulfonamidas de ação rápida são utilizadas nos acessos palúdicos (atividade curativa) e as de ação lenta, também, como profiláticos ou supressivos.

A associação com outros antifólicos tem ação aumentada especialmente na infecção com *P. falciparum* resistente à cloroquina. ♣ A associação sulfadoxina-pirimetamina é amplamente utilizada (Fansidar®). É recomendado o esquema de uma cápsula/semana (ou duas, quando se tratar de área com *P. falciparum* resistente) durante estadia em zonas malarígenas, continuando-se a terapêutica durante um mês após a saída.

No tratamento radical da malária produzida por essa espécie deve ser usado o seguinte esquema: 50 mg de **pirimetamina** e 1 g de **sulfadoxina** no primeiro dia; 500 mg da **sulfonamida** no segundo; 45 mg de **primaquina** no terceiro dia (atividade gametocida). No Brasil já existem cepas resistentes tanto à cloroquina como a essa associação. ♣

No presente, o estudo das sulfonas vem merecendo maior atenção. Entre elas citam-se a **DDS** (ou dapsona) e derivados, como a **diformildapsona** (DFD) e **acedapsona**, que é uma sulfona de depósito.

ANTIBIÓTICOS. Tetraciclina. Alguns antibióticos são esquizontocidas sanguíneos de ação lenta, atuando também sobre o ciclo pré-eritrocítico do plasmódio.

Tal qual aos sulfonamídicos, apresentam o inconveniente de induzir resistência bacteriana, estando o seu uso limitado a casos especiais (cepas altamente resistentes, indivíduos hipersensíveis à sulfá).

Os empregados para o tratamento curativo, o **cloridrato de tetraciclina**, a **doxiciclina** e a **minociclina**, durante sete dias, sempre após o uso de quinina durante dois dias. A malária

RESUMO

■ A malária é a doença parasitária que causa maiores danos à humanidade por sua ampla distribuição geográfica, prejuízos econômicos e pelas dificuldades encontradas na sua erradicação ou mesmo controle.

■ Os fármacos antimaláricos são classificados de acordo com o perfil clínico em três classes I, II e III.

■ Tradicionalmente, os antimaláricos possuem diversos tipos de atividades no ciclo do parasita e, são utilizados em diferentes finalidades.

■ Os principais antimaláricos são apresentados pelas suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas e usos terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

BOULOS, M. Malária: Tratamento. IN: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veroseni. Tratado de infectiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.1623-1627.

CARMARGO, L.; DE OLIVEIRA, S.; BASANO, S.; GARCIA, C.R. Antimalarials and the fight against malaria in Brazil. **Ther. Clin. Risk Manag.**, v.5, p.311-317, 2009.

De VRIES, P.J.; DIEN, T.K. Clinical pharmacology and therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. **Drugs**, v.52, p.816-836, 1996.

FERREIRA, E.I. **Malária: aspectos gerais e quimioterapia**. São Paulo: EDUSP, 1982.

SHAPIRO, T.A.; GOLDBERG, D.E. Chemotherapy of protozoal infections: malaria. In: BRUNTON, L.L. *et al.* **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 2006, p.1021-1047.

TRAVASSOS, M.A.; LAUFER, M.K. Resistance to antimalarial drugs: molecular, pharmacologic, and clinical considerations. **Pediatr Res.**, v.65, p.64-70R, 2009.

Capítulo 57

Fármacos Utilizados no Tratamento das Protozooses

Gustavo H. G. Trossini

Professor Doutor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da USP

Drielli G. Vital

Doutoranda pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia da USP

INTRODUÇÃO

As infecções por protozoários em seres humanos têm emergido como um ônus para milhões de indivíduos que vivem em grandes aglomerados com inadequada infraestrutura de saúde pública.

Os trabalhos realizados por Louis Pasteur (1861) e por Robert Koch (1876) foram importantes para a compreensão de que doenças específicas eram causadas por organismos específicos. Com base nesses trabalhos, diversos micro-organismos foram identificados e caracterizados juntamente com seus mecanismos patogênicos, com isso, foi possível a introdução de fármacos que após um considerável tempo de uso pode-se identificar interações medicamentosas, toxicidade e mecanismos de resistência.

♣ Os seres humanos são hospedeiros de uma variedade de protozoários que são transmitidos por insetos vetores, por mamíferos ou por outros seres humanos. Como esses protozoários se multiplicam rapidamente, não há vacinas disponíveis e o tratamento é realizado somente com medicamento, sendo que a maioria desses fármacos já são utilizados por vários anos, e para algumas doenças como a Doença de Sono (*Trypanosomíase Americana*) e a Doença de Chagas ainda não existem fármacos efetivos. ♣ Neste capítulo são abordados os fármacos utilizados no tratamento de doenças causadas por protozoários patogênicos como amebíase, giardíase, tricomoníase, leishmanioses, toxoplasmose, tripanossomíase e ectoparasitoses.

QUESTÃO INTEGRATIVA

1. Qual a relação do entre insetos e doenças parasitárias e os tratamentos dessas doenças?
2. Como agem os fármacos usados para o tratamento da amebíase? Qual é o mecanismo de ação do metronidazol ?
3. Quais são os fármacos usados para o tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral ?
4. Qual é o mecanismo de ação tripanomicida do nifurtimox ?
5. Quais são os fármacos usados para o tratamento toxoplasmose ?
6. Quais são os fármacos utilizados para o tratamento da tungíase, escabiose pediculose e ptirose ?

AMEBÍASES. Dentre as “amebas” (*E. histolytica*, *E. díspar*, *E. moshkovskii*) que habitam o intestino do homem, apenas a *Entamoeba histolytica* (Shaudin, 1903) é potencialmente patogênica.

Estima-se que amebíase provoque 500 milhões de infecções por ano, sendo que 50 milhões de pessoas desenvolvem sintomas de disenteria amebiana ou abscesso hepático. No Brasil, a amebíase ocorre com maior frequência na Amazônia.

FÁRMACOS DE AÇÃO AMEBICIDAS. A terapia da amebíase é realizada principalmente com compostos nitroimidazóis (metronidazol) e análogos como tinidazol e ornidazol. É importante ter em mente que os fármacos de ação amebicida atuam em dois níveis:

1. Fármacos com ação extraintestinal atuam nas formas invasivas, com predominância de trofozoitos do parasita localizadas no interior dos tecidos intestinal, hepático, pulmonar etc. São indicados nos tratamentos da

amebíase invasiva grave.

2. **Fármacos com ação intestinal**, atuantes nas formas de trofozoítos e cistos presentes na luz intestinal e indicados nos indivíduos assintomáticos para impedir o desenvolvimento da doença invasiva no futuro e para impedir a disseminação do parasita no meio ambiente.

Derivados nitroimidazólicos. Os fármacos mais utilizados no tratamento da amebíase intestinal e extraintestinal são os derivados nitroimidazólicos. Ademais, são eficazes também contra trichomonas e giardia.

Metronidazol. Trata-se de um derivado nitroimidazólico ativo contra diversas classes de protozoários e bactérias anaeróbicas.

Ação antiparasitária e antimicrobiana. A ação amebicida também ocorre *in vitro* em concentrações tão baixas quanto 1-2 µg/mL, nas quais culturas de *E. histolytica* são completamente dizimadas em 24 horas. Ação bactericida é observada contra bacteroides, anaeróbios e micro-aeróbios. Tem ação tricomonocida direta estabelecida *in vitro* e *in vivo* tanto em homem como mulher.

Mecanismo de ação. ♣ O mecanismo de ação envolve a depleção de equivalentes redutores necessários patógenos anaeróbicos (*E. histolytica*) e alteração na atividade templada do DNA. Sob ação do metronidazol, a síntese de NADH e NADPH está diminuída. O metronidazol reduzido na forma nitro-radical aniônico, altamente reativo que atua ao nível de DNA determinando a perda da sua estrutura helicoidal devido à ruptura de cadeia, causando paralelamente dano de sua função como modelo (templado). Esta ação parece ser devida à presença de bases alteradas ou à formação de complexos entre bases e o fármaco. ♣

Resistência. Ainda não foi demonstrada resistência de *E. histolytica* para o metronidazol *in vivo*, porém foi demonstrada resistência de trofozoítos *in vitro* pelo aumento gradual da dose, e esta resistência se dá pelo aumento da expressão da superóxido dismutase e peroxirredoxina no trofozoíto.

Farmacocinética. O metronidazol é administrado por via oral ou localmente aplicado na mucosa vaginal para tratamento da tricomoníase. Por via entérica é bem absorvida (embora haja pacientes resistentes) e sua meia-vida plasmática é de oito a 12 horas. É metabolizado principalmente no fígado através de oxidação da sua cadeia lateral seguida de conjugação com ácido glicurônico. Cerca de 30 a 50% do fármaco são eliminados pela urina em 24 horas.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos raramente obrigam a interrupção da medicação. Podem ocorrer náuseas, vômitos, dor abdominal, tonturas, cefaleia, depressão, ataxia, erupção cutânea, secura vagina, cistite, sensação de pressão pélvica, disúria, xerostomia, glossite e estomatite podem estar presentes e associadas à intensificação da monilíase. Leucopenia transitória é ainda mais rara.

O metronidazol é contraindicado em alcoolistas devida ação semelhante ao dissulfiran (Antabuse®) e discrasias sanguíneas (ver Capítulo 31). É contraindicado nos três primeiros meses de gestação.

Usos terapêuticos. ♣ O metronidazol está indicado em todas as formas de amebíase. Na colite amebiana, o metronidazol é usado associado com fármacos de ação intraluminal como a paromomicina e o iodoquinol.

Fármacos Alternativos. Cloroquina. O fármaco possui alta atividade na hepatite amebiana aguda, no pseudo-abscesso amebiano, bem como no abscesso pulmonar. Entretanto, não tem efeito nas formas invasivas localizadas na parede intestinal.

A cloroquina tem rápido início de ação, sendo útil no diagnóstico e no tratamento de pacientes com suspeita de amebíase hepática.

Nitrosoxanida. O fármaco é usado para o tratamento da giardiase e ativo também contra *E. Histolytica*.

Paromomicina. A paromomicina é um aminoglicosídeo de ação dual, isto é, ela atua tanto diretamente sobre a ameba como sobre a flora intestinal normal, sendo bastante útil nas amebíases intestinais graves. Após administração, sua ação é favorecida pela baixa taxa de absorção no trato gastrintestinal, razão pela qual é pouco tóxica. Nesta situação, os efeitos adversos se restringem ao aparelho digestório e podem se manifestar de forma mais comum como diarreia.

Furoato de Diloxanida. Derivado da dicloroacetamida, é bem efetivo como agente luminal contra *E. histolytica*, mas não é mais comercializado nos EUA.

8-hidroxiquinolinas. Iodoquinol e clioquinol são usados como agentes luminais contra colonização intestinal por *E. histolytica*. O Iodoquinol é o mais seguro entre os dois, por isso é o único fármaco disponibilizado nos EUA. Porém doses acima de 2g/dia por um tratamento acima de 20 dias (adultos) também leva a riscos de toxicidade. Por esse motivo, é usado somente como forma alternativa, sendo preferido o uso da paromomicina. Em casos de colite amebiana ou abscesso hepático amebiano, o iodoquinol é utilizado em combinação com o metronidazol.

GIARDÍASE. Outro parasito intestinal, cosmopolita (com maior prevalência em regiões temperadas e em crianças) e patogênico (duodenite e jejunité) para o homem é o flagelado *Giardia lamblia* (Stiles, 1915).

Tinidazol. O tinidazol (Pletil®, Fasigyn®, Trinizol®), por sua eficiência (92% de cura, inclusive em casos não curados pelo metronidazol) e tolerância.

Outros fármacos. Alguns parâmetros de eficácia e segurança orientam a segunda escolha de fármacos como o **paramomicina** e a **nitrosoxanida** para o tratamento da giardiase.

TRICOMONÍASE. O gênero *Trichomonas* tem duas espécies principais de flagelados parasitam o homem: *Trichomonas tenax* (O.F. Muller, 1773, Dobell, 1938) e *Trichomonas vaginalis*: Donné, 1837) O número de pessoas infectadas é mais de 200 milhões no mundo. A infecção com *Trichomonas* está associada ao aumento de risco de adquirir infecção HIV.

Nidazóis. O metronidazol continua ser o fármaco de escolha no tratamento tricomoníase, apesar de casos de resistência mais frequentes. A potente atividade antitricomonas do tinidazol, associada a pouca frequência de efeitos adversos, faz deste fármaco o eleito no tratamento da tricomoníase vaginal. O fármaco também é disponível sob a forma de óvulos vaginais para uso concomitante.

Para o tratamento da tricomoníase intestinal existem poucos fármacos específicos e os resultados obtidos são contraditórios. Em casos de resistência do *T. vaginalis* a esses fármacos, vem sendo avaliado o antibiótico paramomicina.

LEISHMANIOSE. Dentre os gêneros pertencentes à família Trypanosomatidae, o gênero *Leishmania* reúne os parasitas que agridem o homem. A leishmaniose se apresenta em duas formas:

Forma cutânea, mucocutânea e cutânea difusa. Leishmaniose tegumentar americana cujo agente etiológico é *Leishmania* (*V.*) *braziliensis*. Causa leishmaniose superficial que, em cerca de 80% dos casos, provoca lesões mutilantes por metástase, invadindo mucosas, principalmente a nasobucofaringiana e laringiana.

Forma visceral (calazar). A maior incidência da doença no nosso meio ocorre nos estados nordestinos, na região Leste. O ciclo evolutivo é idêntico ao da *L. (V.) braziliensis*.

Compostos antimoniais. Os medicamentos comumente usados são antimoniato de meglumina e o estibogliconato de sódio.

Antimoniato de meglumina. Ação leishmanicida. Trata-se de fármaco indicado no tratamento das leishmanioses visceral e cutânea. O mecanismo de ação do estibogliconato de sódio está aberto para novos estudos. Acredita-se que o antimônio pentavalente (Sb^{5+}) é reduzido (Sb^{3+}) mais ativa pela ação enzimática da As^{5+} redutase. A sensibilidade da leishmânia ao fármaco (Sb^{3+}) é mais expressiva nas formas amastigotas do que nas promastigotas. É interessante chamar a atenção para o fato de que o aumento da concentração de antimônio pela incorporação do fármaco nos lipossomas estimula a destruição do parasita. Estudos recentes, sugerem que o fármaco (Sb^{3+}) interfere no sistema redox da tripanotioma.

O fármaco é administrada intravenosamente ou por via intramuscular. O composto é rapidamente absorvido e se distribui principalmente no fígado e baço. A eliminação se faz pela urina rapidamente em relação aos demais compostos antimoniais pentavalentes. Há relato de resistência ao fármaco.

Usos terapêuticos (para a forma tegumentar) ♣. Atualmente, os antimoniais são mais usados no tratamento da forma tegumentar de leishmaniose. ♣

Anfotericina B. Ação leishmanicida. A anfotericina é o único leishmanicida ativo para as formas promastigotas e amastigotas. O mecanismo para sensibilidade da leishmânia, relaciona-se à sua ação a afinidade com esteroides da membrana do parasita.

Usos terapêuticos (para a forma tegumentar. ♣ A anfotericina B (Fungizon®) é fármaco de segunda escolha no tratamento, sendo reservada a pacientes que não respondem aos antimoniais. ♣

Fármacos Alternativos (para forma visceral). ♣ Na década de 90 foram introduzidos fármacos alternativos na terapêutica da Leishmaniose visceral em substituição aos antimoniais pentavalentes e a anfotericina clássica. Os fármacos alternativos são: a miltefosina, a paramomicina e as novas formulações da anfotericina B (ver Capítulo 52). ♣

Miltefosina. O fármaco é um análogo da aquilfosfocolina desenvolvida originalmente como antineoplásico. A miltefosina é altamente eficaz contra o parasita, embora o seu mecanismo de ação é ainda desconhecido. Estudos em leishmania sugerem que o fármaco pode alterar o metabolismo éter-lipídico e a sinalização celular ou glicosilfosfatidilinositol.

A miltefosina é bem absorvida por via oral e se distribui por todo organismo humano. A sua meia-vida é de 6 a 8 dias. Os efeitos adversos mais comuns são vômito e diarreia. Devido ao efeito teratogênico é contraindicado em mulheres grávidas. A miltefosina oral é usada na dose de 100 mg/dia (para pacientes pesando acima de 25k) durante 28 dias.

Anfotericina B (novas formulações). Por exemplo, a anfotericina é administração em nova formulação lipídica por via intravenosa, em perfusão lenta (gota a gota), a partir de doses progressivas de 0,25 mL/kg de peso em solução glicosada a 5%. As doses totais de 15 a 25 mg/kg produzem resultados satisfatórios. Outra nova forma de anfotericina B é a lipossômica (Ambisome®).

Paromomicina. Há relatos de cura de 89% de paromomicina administrada isoladamente e de 94% quando em terapia associada com pentamida.

DOENÇAS DE CHAGAS. A moléstia de Chagas constitui, pela sua larga distribuição, pelas altas porcentagens de populações infectadas e pela gravidade da evolução, um dos problemas médico-sanitário mais importantes para vários países latino-americanos (Brasil, Argentina, Uruguai, Chile e Venezuela). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, estima-se em cerca de 2,5 a 3 milhões de pessoas infectadas.

Os medicamentos empregados no tratamento da doença de Chagas são o nifurtimox e o benzonidazol.

Nifurtimox. É derivado nitrofurânico que se mostrou mais promissor no tratamento da doença de Chagas. O nifurtimox (Lampit, Bayer 2502) foi sintetizado no período de 1967 a 1972.

Ação tripanomicida. ♣ O nifurtimox é ativo para ambas as formas amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi*. Recentemente, foi proposta a redução por ação de nitrorredutase mitocondrial a um nitro radical aniônico para explicar a ação tripanomicida do nifurtimox. ♣

Apesar de ser bem absorvida por administração oral, a substância promove níveis de concentração baixos do sangue, tecidos e urina. O processo de biotransformação se desenvolve rapidamente, e a ação tripanomicida dos metabólitos é desconhecida.

Efeitos Adversos. Os efeitos adversos são atribuídos aos efeitos no SNC, como cefaleia, nervosismo, convulsões e fraqueza. No trato gastrointestinal, os efeitos são transitórios e incluem anorexia, náuseas e vômitos. Recomenda-se não ingestão de bebidas alcoólicas em virtude do efeito “antabuse” dos nitrofuranos.

Usos terapêuticos. O medicamento é administrado por via oral nas doses de 8 a 12 mg/kg/dia para adultos.

Benzonidazol. O fármaco é um derivado nitroimidazólico com ação mais efetiva nas infecções aguda de que as crônicas da Doença de Chaga.

Ação tripanomicida. A ação tripanomicida do benzonidazol manifesta-se tanto na fase aguda quanto na fase crônica da tripanossomíase de Chagas. É possível que seu efeito tripanomicida dependa da produção de nitro radicais aniônicos.

Absorção e destino. Após administração por via oral, distribui-se pelos tecidos e atravessa a barreira hematoencefálica. Sofre metabolização hepática e seus metabólitos são eliminados principalmente na urina.

Efeitos adversos. Os principais efeitos adversos observados são: agitação, astenia, mialgia, erupção cutânea, febre, náusea, polineuropatia periférica, vertigem e vômito.

Usos terapêuticos. O fármaco é administrado por via oral, em doses médias de 5 mg/kg de peso ao dia para adultos, durante um período de 60 dias.

Novos estudos. O benzonidazol está em estudos farmacocinéticos para uma nova formulação de benzonidazol pediátrico, tem sido avaliada a possibilidade de eliminação da infecção em recém-nascidos e em crianças com infecção crônica recente.

Posaconazol. O fármaco é inibidor da biossíntese do ergosterol e está em estudos de fase clínica II para o tratamento específico da Doença de Chagas. O **ravuconazol** é também um inibidor da biossíntese do ergosterol, pró-fármaco do posaconazol, se encontra em estudos de triagem de fase II.

K777. O novo fármaco é um inibidor da protease cruzipáina com ação antitripanosoma e está em estudo pré-clínicos.

TOXOPLASMOSE. Dentre os estudos comparados de patologia humana e veterinária, a toxoplasmose ocupa um lugar de suma importância, por se constituir numa das zoonoses de maior difusão no mundo.

Segundo Frenkel, “pelo menos três quartos da humanidade é atingida pela infecção toxoplásmica, embora na maioria assintomaticamente”. De fato, com os resultados dos estudos clínicos verificou-se que 75% dos casos são assintomáticos e 25% apresentam a doença, dos quais 5% são de gravidade mais severa em termos de transmissão congênita. No Brasil, a prevalência de anticorpos na população adulta varia de 50% a 80% como maiores índices em alguns estados do Norte e Sul.

♣ Atualmente os fármacos mais utilizados para o tratamento da toxoplasmose são as sulfonamidas e a pirimetamina (ver Capítulo 56). ♣

Sulfonamidas (sulfadiazina). Para adultos, recomenda-se a dosagem de (500- 1000 mg/ 2-4 x/dia) nos três primeiros dias e 25-50 mg no quarto dia em diante; para crianças 25 mg/kg/4x/dia nos três primeiros dias e quarto dia em diante.

Pirimetamina. O fármaco é administrado em associação com sulfonamídicos na dosagem de 75- 100 mg, nos primeiros 3 dias, e a seguir 25-50 mg/dia; para crianças recomenda-se 2mg/kg (3 dias) e 1mg/kg no quarto dia em diante. A trombocitopenia e a leucopenia observadas ocasionalmente durante a quimioterapia podem ser impedidas pela administração de ácido fólico (Leucovorin) e levedo de cerveja.

Fármacos alternativos. ♣ Nos casos de encefalite toxoplasmótica, o tratamento principal consiste de piritamina e sulfadiazina. Contudo, o tratamento pode ser interrompido devidos aos efeitos adversos principalmente da sulfadiazina que pode ser substituída por **clindamicina**. Outras alternativas são associações de **claritromicina**, **atovaquona** ou **dapsona** com antifolatos.

A **espiramicina** é utilizada em casos de toxoplasmose aguda para prevenir a transmissão para o feto. Em casos de infecção fetal os antifolatos são administrados à mãe apenas nas primeiras semanas da gestação. ♣

ECTOPARASITÓSES. Os artrópodos apresentam grande importância em medicina humana e mais especificamente em saúde pública, comportando-se como vetores biológicos ou mecânicos.

Tungíase e Miíase. No tratamento da tungíase preconiza-se a extirpação asséptica da pulga ou o uso de termocautério, após anestesia local com **lidocaína** ou outro anestésico.

No caso da miíase, quando em pequeno número, as larvas podem ser retiradas por compressão do tumor,

após asfixia das mesmas (uso local de esparadrapo), ou cirurgicamente, após anestesia local, quando apresentam tamanho maior. Nas “bicheiras” a retirada é feita por meio de uma pinça, após uso tópico de anestésico local (neotutocaína ou lidocaína).

Escabiose, Pediculoses e Ptirose. ♣ O benzoato de benzila, melsufem e monossulfiran, são os fármacos que possuem ação letal sobre o agente da escabiose. ♣

Benzoato de benzila. Trata-se do princípio ativo do “bálsamo do Peru”, óleo-resina obtida do *Myroxylum balsamum* ou também obtido sinteticamente. Em humanos é utilizado topicamente sob diversas formulações, sendo preconizadas as formas de loções e emulsão alcoólica ou aquosa, a 10 e 33%. O benzoato de benzila pode produzir ligeira sensação de queimação, havendo sido relatados casos de hipersensibilidade.

Uso terapêutico. O tratamento da escabiose, da pediculose e da ptirose deve ser realizado da seguinte forma: banho, aplicação tópica do medicamento, que deve secar espontaneamente e agir durante 24 horas, após o que se deve tomar novo banho; repetir a operação durante duas noites (alguns autores recomendam cinco). Após uma semana: repetir a medicação, pois ela não age sobre os ovos.

Compostos sulfurados. As pomadas e loções à base de enxofre precipitado ou sulfetos metálicos não oferecem resultados satisfatórios. O bissulfeto de dimetildifenileno (**mesulfen**) e o monossulfeto de tetraetiluram (**monossulfiram**) são bastante superiores a estes no tratamento da escabiose e pediculose.

Ivermectina. Agente de ação sistêmica usado no tratamento das pediculoses. A administração oral de ivermectina na dose 200 mg/kg é capaz de destruir as ninfas e adultos, mas não os ovos, sendo portanto, uma segunda dose para ser administrada 7 a 10 dias após a primeira. A ivermectina oral é também usada no tratamento da escabiose na forma clínica (sarna crostosa).

INSETICIDAS. Permetrina. A permetrina é um derivado sintético do piretrum, inseticida obtido originalmente da planta *Chrysanthemum cinerariaefolium*. A permetrina é pouco absorvida através da pele e rapidamente biotransformada em metabólitos inativos, os quais são excretados na urina. Na forma de creme a 5% é usada no tratamento da escabiose.

A **deltametrina** é um análogo de menor eficácia e baixa toxicidade usado em nosso meio.

BHC. O hexaclorohexano (BHC) é uma mistura de isômero alfa, beta, gama e delta. O isômero gama penetra mais pela cutícula que os outros e atua sobre o SNC dos artrópodos. Topicamente, está indicado no tratamento da escabiose, sendo utilizado na forma de pomada ou na de base em creme absorvente, com 0,5% de isômero gama. Na pediculose pubiana, é indicada a emulsão aquosa a 0,2%.

Outros agentes tópicos. O **crotamiton** é um escabicida apresentado nas formas de creme ou loção a 10%. O tratamento consiste de aplicação diária durante 5 a 7 dias. A efetividade é inferior à dos inseticidas, sendo indicado naqueles casos que o BHC ou a permetrina são contraindicados.

RESUMO

■ Os fármacos utilizados para o tratamento de doenças causadas por protozoários patogênicos são abordados, destacando-se amebíase, giardíase, tricomoníase, leishmanioses, toxoplasmose, tripanossomíase e ectoparasitoses.

■ Destaca-se abordagem sobre a farmacologia dos nitroimidazóis, como agente contra amebíase, giardíase e tricomoníase.

■ Os aspectos gerais das Leishmanioses são abordados e os fármacos utilizados para o tratamento.

■ Os aspectos gerais da doença de Chagas são apresentados e os fármacos tradicionais e as novas iniciativas terapêuticas usadas para o tratamento da doença.

■ Os usos terapêuticos de fármacos são abordados para tratamento da toxoplasmose e ectoparasitoses.

BIBLIOGRAFIA

ANDRADE, D.R.; ANDRADE Jr, D.R. Amebíases. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veronesi. Tratado de infectiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.1446-1459.

FALQUETO, A.; SESSA, P.A. Leishmaniose tegumentar americana. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veronesi. Tratado de infectiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.1543-1557.

GEORGIEW, V.S. Management of toxoplasmosis. **Drugs**, v.48, p.179-188, 1994.

LALLE, M. Giardiasis in the post genomic era: treatment, drug resistance and novel therapeutic perspectives. **Infect. Disord. Drug Targets**, v.10, p.283-294, 2010.

MARINHO, L.A.C. Ectoparasitoses. In: FOCACCIA, R. (Ed.). **Veronesi. Tratado de infectiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005, p.1880-1888.

TUON, F.F.; AMATO, V.S.; GRAF, M.E.; SIQUEIRA, A.M.; NICODEMO, A.C. AMATO NETO, V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. **Int. J. Dermatol.**, v.47, p.109-124, 2008.

Capítulo 58

Imunomodulação. Imunossuppressores e Imunoestimulantes

Roberto DeLucia

Professor Titular de Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os agentes imunomoduladores que suprimem ou estimulam a resposta imune desempenham um papel no tratamento de certas doenças associadas a distúrbios da imunidade e nos procedimentos de transplante de órgãos. Embora o mecanismo imune geral permaneça incerto em algumas etapas, uma apresentação abrangente é importante para o entendimento dos efeitos terapêuticos e adversos dos agentes imunomoduladores.

A descoberta das agamaglobulinemias (Bruton, 1952) levantou muitas questões críticas e focalizou a necessidade de melhor conhecimento do desenvolvimento do sistema linfóide e sua função. Do estudo das imunoglobulinas, levantam-se no momento questões como:

1) O papel de plasmócitos e centros germinativos no sistema de síntese de anticorpos; 2) o papel crítico do timo no desenvolvimento e na manutenção da resposta imune; 3) a relação entre autoimunidade e deficiência de função imunológica; 4) o aparecimento concomitante de fenômenos autoimunes e imunodeficiências com o envelhecimento; 5) o papel da vigilância imunológica na economia orgânica e o papel da imunidade na defesa contra determinadas neoplasias; 6) o papel crucial do sistema imune local na defesa do corpo; 7) a base molecular de transporte de moléculas através do epitélio no sistema de anticorpos locais.

As lições a serem aprendidas desses experimentos da natureza, representados por imunodeficiências primárias e secundárias, mais o desenvolvimento extenso do estudo em modelos experimentais tornam claro atualmente que a tarefa imunológica é dividida em pelo menos dois grandes setores linfóides, dos quais cada um se mostra extremamente complexo e composto por subconjuntos celulares. Resumindo, o sistema imunológico está habilitado a reconhecer elementos estranhos ao organismo e a elaborar, através desse reconhecimento, uma resposta imunológica autorregulável e eliminar o perturbador da ordem interna orgânica.

QUESTÕES ALTERNATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação do efeito imunossupressor dos corticosteroides. Em que situações clínicas são empregados ?
2. Qual é o mecanismo de ação da ciclosporina e seus usos terapêuticos ?
3. Quais são os usos terapêuticos dos agentes antiproliferativos e antimetabólicos: sirolimo, azatioprina e micofenolato de mofetila?
4. Quais são os usos terapêuticos de anticorpos monoclonais e policlonais: globulina antitimócitos, anticorpos monoclonais anti-CD3, anakira e efalizumbe ?
5. Quais são os usos terapêuticos dos imunoestimulantes: levamisol, BCG, interferons, e aldesleukin ?

IMUNOSSUPRESSORES

GLICORTICOSTEROIDES

A introdução dos glicorticosteroides como agentes imunossuppressores na década de 49, tornou

possível os transplantes de órgãos. Os aspectos químicos, farmacocinéticos e farmacológicos foram comentados nos Capítulos 39 e 62.

♣ Os mecanismos de ação do efeito imunossupressor dos corticosteroides foram descritos no Capítulo 62. Admite-se que, agudamente, os corticosteroides diminuem a contagem dos linfócitos no sangue periférico através da indução de redistribuição dessas células. Ao longo prazo, os corticosteroides ligam-se aos receptores no interior das células que regulam a transcrição de vários genes. Além disso, reduzem a ativação de NFκB que resulta em aumento da apoptose de células ativadas. Os corticosteroides inibem a produção das citocinas IL-1 pelos monócitos e também IL-2 e interferon-γ. A ativação citotóxica do linfócito T é inibida pelos corticosteroides. Nos neutrófilos e monócitos, os corticosteroides reduzem a quimiotaxia e diminuem a liberação de enzimas lisossômicas. ♣

Os corticosteroides são usados em várias situações clínicas pelas suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, incluindo as doenças autoimunes como a anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso disseminado e polimiosite. Doses elevadas de metilprednisolona são usadas para reverter crises de rejeição de transplante de órgãos. Além disso, os corticosteroides modulam reações alérgicas e são usados rotineiramente no tratamento da artrite reumatoide e da asma brônquica (ver Capítulo 39). Entretanto, o uso prolongado de corticosteroides causam efeitos adversos como hiperglicemia, hipertensão, osteopenia e aumenta o risco de infecções bacterianas, virais e micóticas (ver Capítulo 62).

INIBIDORES DA CALCINEURINA

Ciclosporina. A ciclosporina é um agente imunossupressor de grande eficácia no transplante de órgãos humanos. Quimicamente, a ciclosporina A é um antibiótico polipeptídico consistindo de 11 aminoácidos e produzido por fungos da espécie *Beauveria nivea*.

Mecanismo de ação. ♣ *Os mecanismos de ação da ciclosporina relacionam-se a supressão da imunidade humoral e da imunidade de célula T-dependente, as quais estão envolvidas na rejeição do transplante e de certas doenças autoimunes. A ciclosporina age na transdução do sinal estimulado por antígeno no linfócito T, bloqueando a transcrição gênica de IL-2, IL-3 e IFN-γ. A ciclosporina forma um complexo com ciclofilina que se liga a calcineurina, inibindo a desfosforilação Ca⁺⁺ estimulada do componente citosólico NFAT (fator nuclear de ativação das células T). Desse modo, não permite a translocação do NFAT para o interior do núcleo, onde é necessário para transcrição da IL2 e de outras linfocinas.* ♣

Farmacocinética. A ciclosporina é administrada por via oral ou intravenosa. A absorção oral da ciclosporina é incompleta e depende da formulação usada e da individualidade do paciente. Por sua lipossolubilidade, o fármaco se distribui intensamente pelo compartimento extravascular. A ciclosporina é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 3A (CYP3A), sendo os metabólitos eliminados na bile, nas fezes e na urina. A meia-vida de eliminação é de 5 a 18 h após administração oral.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos principais são disfunção renal, tremor, hipertensão e hiperplasia gengival. A nefrotoxicidade é limitante e ocorre na maioria dos pacientes.

Uso terapêutico. ♣ A ciclosporina é indicada em transplante de órgãos como fígado, rim, coração e outros. É usada em associação com corticosteroides, azatioprina, micofenolato de mefilita e sirolimus. Na dermatose atópica e a psoríase, a ciclosporina é indicada. ♣

Tacrolimo. O tacrolimo é um antibiótico produzido por *Streptomyces tsukubaensis*. O mecanismo de ação é similar ao da ciclosporina bloqueio da ativação da célula T por inibição da calcineurina. O tacrolimo é disponível na forma oral de cápsulas (0,5, 1, e 5 mg) e injetável (5 mg/mL). Seus efeitos adversos assemelham-se aos da ciclosporina – nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipertensão e hiperglicemia. É indicado em transplante de fígado, coração, rim e pâncreas e na terapia de emergência contra rejeição de pacientes tratados com ciclosporina.

Novos agentes. Em desenvolvimento clínico como imunossupressor, o ISATX247, novo análogo semissintético da ciclosporina de uso oral. Os inibidores de Janus cinase (receptores de citocina) são uma classe de agentes que inibem as tirosinas quinase citoplasmática relacionada a sinalização celular. O CP-690550 inibe a JAK3 de células hematopoiéticas e tem mostrado em estudo pré-clínico boa segurança e o mesmo padrão de tratamento de imunossupressores em ensaios clínicos. Outra classe é dos inibidores de proteína quinase C (PKC) e suas isoformas, que são relacionadas ao receptor de célula T. O AEBO71 é novo agente que bloqueia a ativação das células T/via inibição da PKC, resultando em imunossupressão. O novo fármaco se encontra em estudos clínicos.

ANTIPROLIFERATIVOS E ANTIMETABÓLICOS

Sirolimo. O sirolimo (*rapamicina*) é um antibiótico produzido por *Streptomyces hygroscopicus*. Quimicamente, é uma lactona macrocíclica que inibe a resposta de células T às citocinas. O sirolimo,

como a ciclosporina, atua formando complexo com a imunofilina (FKBP-12), o qual inibe a quinase, enzima-chave na progressão do ciclo celular, sem interferir com atividade da calcineurina. ♣ O fármaco é indicado para evitar a rejeição de aloenxertos de rim e coração. ♣

Everolimo. O everolimo é composto quimicamente e clinicamente semelhante ao sirolimus, que difere principalmente no perfil farmacocinético. A meia-vida é mais curta e conseqüentemente mais curto é o tempo para atingir o estado de equilíbrio de concentrações do fármaco. A toxicidade e os efeitos adversos do everolimus parecem ser os mesmos do sirolimus.

Azatioprina. A azatioprina é um antimetabólito purínico, quimicamente é um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina (ver capítulo 54). O fármaco é clivado para 6-mercaptopurina, que dá origem a outros metabólitos que inibem a síntese de novo das purinas. A azatioprina é bem absorvida por via oral, atingindo concentração plasmática máxima dentro de 1 a 2 horas após administração. O fármaco é rapidamente removido do sangue por oxidação ou metilação no fígado e/ou eritrócitos. O principal efeito adverso da azatioprina é mielossupressão com leucopenia, trombocitopenia e anemia. ♣ A azatioprina é indicada como auxiliar na profilaxia da rejeição de transplante e manutenção de aloenxertos renais e no tratamento da artrite reumatoide grave. ♣

Micofenolato de mefetila. O micofenolato de mefetila é um derivado do ácido micofenólico isolado do fungo *Penicillium glaucum*. É um pró-fármaco que, rapidamente hidrolisado, dá origem ao ácido micofenólico que inibe a inosina monofosfato desidrogenase, enzima da síntese *de novo* dos nucleotídeos guanínicos. Os linfócitos B e T são dependentes desta via para a proliferação celular. O micofenolato de mefetila é rapidamente metabolizado após administração oral ou intravenosa. Entretanto, o ácido micofenólico tem meia-vida de eliminação de 16 horas. Os efeitos adversos mais comuns são leucopenia, diarreia e vômito. ♣ O micofenolato de mefetila é indicado na profilaxia da rejeição de transplante, sendo usado em combinação com corticosteroides e tacrolimo. ♣

Outros agentes citotóxicos. Existem outros agentes citotóxicos que são usados como imunossuppressores *metotrexato*, *ciclossfosfamida* e *clorambucil* (ver Capítulo 54).

O metotrexato é usado no tratamento da artrite reumatoide e a ciclossfosfamida e clorambucil são utilizados no tratamento de síndrome nefrótica infantil.

A talidomida atua como agente imunomodulador e anti-inflamatório e utilizada no tratamento do mieloma múltiplo. Os efeitos adversos e seus efeitos teratogênicos limitam o uso clínico da talidomida.

A leflunomida é um pró-fármaco que inibe a síntese de pirimidinas, que é indicada apenas no tratamento da artrite reumatoide. Devido a sua hepatotoxicidade é contraindicada em mulheres grávidas, podendo ser causa de efeitos teratogênicos.

O fingolimode (FYT 720) é pró-fármaco de uma nova classe de moléculas, receptora de esfingosina 1-fosfato, que reduz a circulação de linfócitos no sangue e tecidos periféricos, incluindo lesões inflamatórias. O efeito adverso mais comum é a linfopenia. O FYT é indicado com outros agentes imunossuppressores na prevenção de rejeição aguda do transplante renal.

ANTICORPOS

Os anticorpos monoclonais e policlonais contra antígeno linfocítico da superfície celular são usados amplamente na profilaxia e no tratamento de rejeição de transplante de órgãos. Atualmente, os laboratórios farmacêuticos têm utilizado esses recursos na preparação de produtos policlonal e monoclonal.

Globulina antitimócitos (GAT). A globulina antitimócitos é uma gamaglobulina purificada de soro de coelho imunizado com tímócitos humanos. A globulina antitimócito contém anticorpos citotóxicos que se ligam a CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 e moléculas HLA (*antígeno leucocitário humano*) da classe I e II da superfície de linfócitos. Os anticorpos depletam os linfócitos da circulação por ação citotóxica direta. Os principais efeitos adversos são febre e calafrios. A globulina antitimócito é indicada para indução de imunossupressão e tratamento da rejeição do transplante renal.

Anticorpos monoclonais anti-CD3. ♣ O anticorpo monoclonal murino (muromonabe-CD3; OKT-3) dirigido contra a molécula CD3 da superfície de linfócitos, é usado no tratamento de rejeição de transplante renal. ♣ O principal efeito adverso do OKT-3 é uma “síndrome de liberação de citocinas”, que pode ser prevenida pela administração prévia de corticosteroides.

Novos anticorpos anti-CD3. Uma nova geração de anticorpos anti-CD3 “humanizados” está sendo desenvolvida para minimizar a ocorrência de respostas anti-anticorpo. A eficácia clínica desses agentes em doenças autoimunes está sendo avaliados.

Os anticorpos anti-IL-2 receptor (Anti-CD25) como o *daclizumabe* e o *basiliximabe* foram produzidos pela tecnologia do DNA recombinante e são indicados na profilaxia de rejeição aguda de

transplantes de órgãos.

O **alentuzumabe** é um anticorpo humanizado cujo alvo é CD52, uma glicoproteína expressa em linfócitos, monócitos e macrófagos. O fármaco foi aprovado para uso em leucemia linfocítica crônica.

Os novos *agentes anti-TNF- α* , *infiximabe*, *etanercepte* e *adalimumabe* se ligam com alta afinidade ao TNF- α e prevenindo que citocina pró-inflamatória se ligue ao seu receptor (TNF). Esses agentes são indicados no tratamento de artrite reumatoide e na doença de Crohn.

Inibição da IL-1. O IL-1 é um mediador inflamatório cujo as concentrações plasmáticas estão aumentadas em diversos tipos de inflamação ativa. Vários antagonistas para o receptor IL-1 estão aprovados para o uso clínico ou em desenvolvimento clínico. ♣ O *anakira* foi aprovado para o tratamento da artrite reumática ♣ e também o *canacinumabe* para doenças inflamatórias raras, hereditárias associadas à superprodução de IL-1. O rilonacepte está sendo avaliado para o tratamento da gota.

Inibição do antígeno 1 (função linfocitária). ♣ O *efalizumbe* é um IgG₁ humanizada, que inibe ao LFA-1 (antígeno funcional linfocítico) através da CD11a do antígeno 1, bloqueando a aderência, a circulação e ativação dos linfócitos T. Estudos clínicos estão em andamento para o uso do efalizumbe em transplante renal, hepático e de células da ilhota. ♣

O **alfacepte** é uma proteína de fusão LFA-3-IgG1 que se liga ao CD2 nos linfócitos T. O fármaco foi aprovado para o tratamento da psoríase.

Célula B alvo de novos agentes. A rejeição de transplantes é também mediada por células B. Desta forma, diversos agentes estão em desenvolvimento clínico em transplantes como os anticorpos monoclonais para CD20 e os inibidores de fatores da ativação (BLYS e APRIL) de células B.

IMUNOESTIMULANTES

Os agentes imunoestimulantes são usados no tratamento de infecções, imunodeficiências e neoplasias. Apresentam como características gerais efeitos sistêmicos generalizados e eficácia limitada.

Levamisol. O levamisol foi usado inicialmente como ascaricida, porém tem a capacidade de restaurar a função imune deprimida de células B, células T, macrófagos e monócitos. ♣ É indicado apenas como adjuvante do tratamento com fluorouracil após ressecção cirúrgica de paciente com câncer de cólon. ♣

BCG (Bacilo de Calmette e Guérin). A vacina é preparada com raças atenuadas do *Mycobacterium bovis* através do método de Calmette e Guérin. ♣ O BCG tem a propriedade de estimular o sistema imunológico contra tumores neoplásicos por mecanismo ainda desconhecido. Essa preparação é indicada na profilaxia do carcinoma de bexiga urinária. ♣ Entre os efeitos adversos incluem-se febre, calafrios e choque. Em pacientes alérgicos o BCG aumenta o risco de reações de hipersensibilidade.

Citocinas recombinantes. Interferons. As propriedades antivirais dos interferons (α , β e γ) foram discutidas no Capítulo 53. ♣ Os interferons têm atividades imunoduladoras muito importantes como a inibição da proliferação celular, aumento da fagocitose por macrófagos e aumento da citotoxicidade por linfócitos T. ♣

O *interferon recombinante α -2b* é obtido da *Escherichia coli* por engenharia genética. ♣ Este agente é indicado no tratamento de melanoma maligno, linfoma folicular e sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS. O interferon α -2b é também indicado no tratamento da hepatite B e C. ♣

Os efeitos adversos mais comuns são febre, calafrios e cefaleia. Reações adversas cardiovasculares (hipotensão e arritmias) e centrais (confusão, depressão) são menos frequentes.

O *interferon γ -1b* é um recombinante que difere de outros interferons na ativação fagocitária e produção de substâncias reativas de oxigênio, que são tóxicas aos micro-organismos. ♣ Por essa razão é indicado no tratamento de infecções graves associadas a doença granulomatosa crônica. ♣ Entre os efeitos adversos incluem-se febre, fadiga, anorexia, mialgia e depressão.

O *interferon β -1a* e o *interferon β -1b* têm propriedades antivirais e imunomoduladoras. ♣ Os agentes são indicados no tratamento da esclerose para reduzir as frequências de manifestações clínicas exacerbadas. ♣ Os efeitos adversos mais comuns são febre, calafrios e mialgia.

Interleucina-2. A *interleucina-2 recombinante humana (aldesleukin)* é produzida pela

tecnologia do DNA recombinante em *E. coli*. Essa forma recombinante difere quimicamente da interleucina-2 nativa, sendo sua potência representada em unidades internacionais (UI) em ensaios de proliferação de linfócitos. A administração *in vivo* produz ativação da imunidade celular com linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e liberação de outras citocinas (TNF, IL-1 e interferon γ). ♣ A IL-2 recombinante é indicada no tratamento do carcinoma de células renais com metástase e melanoma. ♣ Reações cardiovasculares adversas estão associadas à administração de IL-2 recombinante, como também o aumento de risco de infecções graves devidas a prejuízo da função dos neutrófilos.

RESUMO

■ Os agentes imunomoduladores desempenham um papel no tratamento de certas doenças associadas a distúrbios da imunidade e nos procedimentos de transplante de órgãos.

■ No tocante, aos agentes imunossupressores são abordados os glicocorticoides, inibidores da calcineurina, antiproliferativos e antimetabólicos e anticorpos monoclonais e policlonais, dando ênfase aos usos terapêuticos.

■ Para o tratamento de infecções, imunodeficiências e neoplasias são comentados os usos de agentes imunoestimulantes como levamisol, vacina BCG, interferons e interleucina-2.

BIBLIOGRAFIA

EMI AIKAWA, N.; DE CARVALHO, J.; ARTUR ALMEIDA SILVA, C.; BONFÁ E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. **Clin. Rev. Allergy Immunol.**, v.38, p.82-89, 2010.

HALLORAN, P.F. Immunosuppressive agents in clinical trials in transplation. **Am. J. Med. Sci.**, v.313, p.283-288, 1997.

LA CAVA, A.; SHI, F.D. Natural and adaptive immune cell-based therapies in autoimmunity. **Curr. Med. Chem.**, v.13, p.1557-1566, 2006.

LIMSUWAN, T.; DEMOLY, P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). **Med. Clin. North Am.**, v.94, p.691-710, 2010.

NORDSTROM, D.C.; KONTTINEN, Y.T. New drugs treatments for rheumatoid arthritis. **Duodecim**, v.116, p.1221-1225, 2000.

VIAL, T.; CHOQUET-KASTYLEVSKY, G.; DESCOTES, J. Adverse effects of immunotherapeutics involving the immune system. **Toxicology**, v.174, p.3-11, 2002.

SEÇÃO 9
FARMACOLOGIA ENDÓCRINA

Capítulo 59

Hormônios Hipofisários

Maria de Fátima M. Lazari,

Professora Associado do Setor Endocrinologia, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Maria Christina W. de Avellar

Professora Associado III do Setor Endocrinologia, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

INTRODUÇÃO

O controle neuroendócrino do metabolismo, crescimento e reprodução é exercido por meio do hipotálamo e da hipófise. Os corpos celulares dos neurônios neurosecretores do hipotálamo se agrupam em diversos núcleos, mais ou menos distintos, onde são produzidos os hormônios reguladores da adeno-hipófise (hormônios hipofisiotrópicos) e os hormônios da neuro-hipófise (vasopressina e ocitocina). Os hormônios hipofisiotrópicos já identificados incluem o hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), a somatostatina, o hormônio liberador da tirotrófina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), o liberador da corticotrofina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), dopamina e o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*).

Esses hormônios são transportados pelos axônios até suas terminações, na eminência média do hipotálamo. Nesse local, são liberados na circulação porta-hipofisária e atingem a adeno-hipófise, onde atuam estimulando ou inibindo a secreção dos hormônios hipofisários. A vasopressina e a ocitocina são transportadas por via axonal, através da haste hipofisária, de seus respectivos núcleos produtores no hipotálamo até a neuro-hipófise, onde são armazenadas até serem liberadas na circulação.

*Os hormônios da adeno-hipófise cujas estruturas e funções são bem definidas na espécie humana são produzidas nas mesmas células, os outros hormônios da adeno-hipófise são produzidos em tipos celulares distintos. o hormônio de crescimento ou **somatotrofina** (GH, *growth hormone*), a prolactina (PRL), o hormônio tireotrófico ou **tireotrofina** (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), o adrenocorticotrófico ou **corticotrofina** (ACTH) e as **gonadotrofinas hipofisárias**, o **hormônio luteinizante** (LH, *luteinizing hormone*) e o **hormônio folículo-estimulante** (FSH, *follicle-stimulating hormone*). Com exceção das gonadotrofinas, que são produzidas nas células, outros hormônios da adeno-hipófise são produzidos por células distintas.*

As três as formas de aplicação clínica desses hormônios são: 1) como terapêutica de substituição para estados de deficiência hormonal; 2) como terapêutica farmacológica, empregando doses supra-fisiológicas para produzir efeito não observado nas concentrações fisiológicas do hormônio e 3) como instrumento de diagnóstico, em testes de estímulo, para caracterizar estados de hipo ou hiperfunção endócrina.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação do hormônio do crescimento (GH)? Como são realizados os tratamentos para deficiência e excesso de GH?
2. Quais são os mecanismos de ação dos hormônios gonadotróficos:FSH e LH? E quais são aplicações clínicas das gonadotrofinas?
3. Qual é o mecanismo de ação do hormônio liberador de gonadrofina (GnRH). E quais são os usos clínicos dos agonistas e antagonistas de receptores GnRH?
4. Qual é o mecanismo de ação da prolactina ? Como é realizado o tratamento farmacológico da hiperprolactinemia ?
5. Quais são os mecanismos de ação e os usos clínicos da vasopressina e ocitocina?

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)

O GH é um hormônio polipeptídico pertencente à família de hormônios somatotróficos, à qual também pertencem a prolactina (PRL) e o lactogênio placentário (PL).

O GH é sintetizado pelos somatotrofos e secretado pela hipófise como uma mistura heterogênea de peptídeos. A placenta também produz uma forma de GH de 22 kDa mas com estrutura diferente do GH hipofisário. Aproximadamente 40 a 50% do GH circulante estão ligados a uma proteína ligadora de GH (GHBP, GH binding protein), sendo o complexo importante para aumentar a meia-vida no GH e modular suas atividades biológicas. As estimativas da depuração metabólica variam entre 100 e 150 mL/m²/min, não havendo variações com sexo ou idade.

Regulação da secreção. A secreção de GH pelos somatotrofos é influenciada por uma variedade de fatores externos e por ritmos neurais endógenos. A secreção diária de GH varia nas diferentes fases da vida, sendo alta na infância, atingindo um pico na puberdade (700 µg/dia) e diminuindo na vida adulta (400 µg/dia). O GH é secretado de forma intermitente, em pulso. A maior parte da secreção ocorre durante o sono, sobretudo nas primeiras horas, e está temporalmente relacionada com o sono de ondas lentas (estágios III e IV). Os níveis plasmáticos do GH exibem considerável flutuação durante as 24 horas, refletindo variações da atividade secretória relacionadas a diversos fatores fisiológicos, que atuam estimulando (exercício físico, estresse, hipoglicemia, etc) ou inibindo (aumento de ácidos graxos circulantes, hiperglicemia, etc) essa secreção. A secreção do GH também varia com o sexo, sendo maior em mulheres na idade fértil do que em homens. Alguns fatores farmacológicos estimulam a secreção do GH e constituem a base dos testes provocativos da secreção, como a clonidina, a L-DOPA, o aminoácido arginina, a hipoglicemia induzida por insulina, ou o glucagon.

Sob condições normais, a liberação de GH é dependente do balanço dos efeitos estimulatórios do GHRH e inibitórios da somatostatina (Fig. 59-1). O peptídeo de origem gástrica, **grelina** aumenta a liberação de GH, tanto por ação direta na hipófise, como indireta no hipotálamo, inibindo a secreção de somatostatina. O mecanismo de ação da grelina é resultado de sua interação com receptor secretagogo de GH, estimulando a liberação de Ca⁺⁺ de estoques intracelulares. Esse peptídeo também estimula a ingestão de comida e induz adiposidade por um mecanismo independente da secreção de GH. Os neurônios hipotalâmicos secretores de GHRH e de somatostatina são, por sua vez, regulados por estímulos inibitórios e excitatórios provenientes de centros intra e extra-hipotalâmicos. Por exemplo, a secreção de GH é aumentada pela estimulação dopaminérgica e serotoninérgica. A noradrenalina, por sua vez, estimula a secreção de GH pela interação com adrenocetores α e inibe a secreção por estimulação de adrenocetores β. O próprio GH e o IGF-1 (insulin growth factor-1), um produto da ação do GH nos tecidos periféricos (ver abaixo), causam regulação negativa da liberação de GH, por ações no eixo hipotálamo-hipófise (Fig. 59-1).

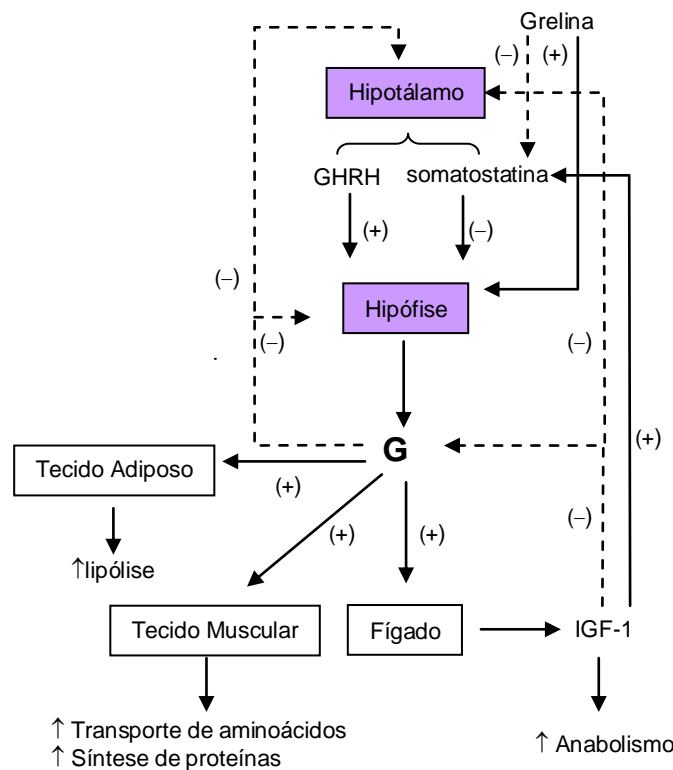


Fig. 59-1. Regulação da síntese e liberação do hormônio do crescimento (GH) pelo eixo hipotálamo-hipófise. GHRH (hormônio liberador de GH); somatostatina (hormônio inibidor da secreção de GH); grelina (peptídeo de origem gástrica, que estimula a liberação de GH). As ações do GH são exercidas diretamente, por sua interação com receptores específicos nos órgãos-alvos, ou por ações

indiretas através da produção de IGF-I no tecido hepático.

Mecanismo de ação. O GH circulante atua no fígado e em vários outros alvos, como o osso, os adipócitos e o músculo, onde o receptor de GH é abundante. O receptor de GH é uma glicoproteína da membrana plasmática com 620 aminoácidos, cujo domínio extracelular, com aproximadamente 250 aminoácidos, é responsável pela ligação do GH, e pode ser clivado por proteases, gerando a GHBP, que é responsável pelo transporte de parte do GH circulante. O receptor de GH pertence à Classe I da superfamília de receptores de citocinas (ver Capítulo 2). Uma molécula de GH liga-se ao receptor de GH que, na membrana celular, encontra-se na forma de dímero. Essa interação resulta numa mudança conformacional que recruta a quinase Janus 2 (JAK2) e ativa a sua autofosforilação. A JAK2 fosforilada fosforila outros substratos, como o transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT5) e a proteína com domínio homólogo a Src (SHC), envolvida na ativação da cascata das quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), e essas vias modulam a expressão gênica. Além disso, a JAK2 fosforilada pode fosforilar o substrato 1 de receptor de insulina (IRS-1), que ativa a fosfatidil-inositol quinase 3 (PI3K) que, por sua vez, aumenta a expressão de transportadores de glicose na membrana plasmática.

Efeitos fisiológicos

O GH estimula o crescimento de todos os tecidos, à exceção do nervoso. É considerado um hormônio metabólico, porque interfere no metabolismo proteico, lipídico e de carboidratos. Como já descrito anteriormente, as ações do GH são múltiplas e complexas. Algumas são diretas sobre os tecidos-alvo e outras decorrentes da ação das IGFs (fatores de crescimento semelhante a insulina). As IGFs, geradas principalmente no fígado, por ação do GH, são responsáveis pelos efeitos desse hormônio na cartilagem de crescimento.

Distúrbios da secreção. Os efeitos somáticos do excesso ou da deficiência de secreção do GH dependem, basicamente, da idade em que essas alterações ocorrem. Enquanto a deficiência de GH no adulto é virtualmente assintomática, em crianças acarreta retardar no crescimento linear, impedindo o indivíduo de atingir estatura final normal (nanismo hipofisário). Por outro lado, a hipersecreção de GH, antes de terminado o processo pubertário normal, resulta em crescimento linear exagerado (gigantismo), ao passo que, em adultos, já tendo ocorrido o fechamento epifisário, provoca o crescimento desproporcionado das extremidades e partes moles (acromegalia).

Tratamento da deficiência de GH. ♣ A terapia com GH é aprovada para os casos de deficiência de GH. As preparações disponíveis no mercado farmacêutico são derivadas da produção biossintética do GH humano por técnica de DNA recombinante. A **somatropina** é um GH recombinante idêntico ao hormônio extraído de hipófise humana, enquanto o **somatrem** é um análogo do GH que apresenta um resíduo de metionina adicional na porção amino-terminal de molécula. ♣

O GH é administrado por via subcutânea ou intramuscular. A concentração plasmática máxima de GH ocorre 2-6 h após a administração, enquanto o pico de IGF-I pode ser visto após cerca de 20 h. O GH é degradado no fígado, nos rins e outros tecidos, sendo muito pouco eliminado na urina.

O aparecimento de anticorpos anti-GH é ocorrência comum durante o tratamento e pode eventualmente ser causa de resistência ao GH. Este é um fenômeno mais comum com o uso do somatrem do que com a somatropina. Esse problema pode ser contornado pelo aumento da dose do GH, nos casos onde os anticorpos tenham afinidade e capacidade de ligação baixa, ou, se os anticorpos apresentarem afinidade e capacidade de ligação elevadas, pela substituição da preparação do GH por outra de menor antigenicidade. A associação de esteroides anabólicos no tratamento com GH não tem vantagens definidas no resultado terapêutico a longo prazo, embora aumente a velocidade de crescimento inicial. A suspensão do tratamento com GH deve ser feita quando se atingir a altura satisfatória ou quando a resposta estiver muito reduzida, pelo fechamento epifisário.

Paralelamente aos efeitos sobre o crescimento linear, o tratamento com GH promove aumento de massa muscular, redução do tecido adiposo e aumento de peso. A idade óssea aumenta, geralmente, em menor velocidade do que a idade cronológica, embora exista grande variabilidade nesse efeito. Além do desenvolvimento de hipotireoidismo e de anticorpos anti-GH, há casos raros de lipoatrofia no local de injeção, que são possíveis complicações do tratamento.

Atualmente tem sido dada atenção à deficiência de GH em adultos, mas é um assunto ainda em debate. Entretanto, já foi aprovado o uso de GH em casos de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) associada à síndrome de má absorção intestinal.

Em indivíduos que apresentam resistência ao GH (nanismo de Laron) o tratamento de escolha tem sido com IGF-I humano recombinante (IGEF).

Tratamento do excesso de GH. Inibidores da hipersecreção. ♣ Os **análogos peptídicos de somatostatina** (octreotida, lanreotida, pasireotida, seglitida e vapreotida) inibem a secreção de GH, mas também a secreção de outros hormônios adenohipofisários. Quando comparado com a somatostatina, os análogos são mais resistentes à degradação enzimática, possuem maior seletividade para a inibição da secreção de GH e ainda podem ter papel no controle dos picos ectópicos de liberação de GHRH. Os efeitos adversos são decorrentes das ações supressoras da motilidade e da secreção gastrointestinal.

Os análogos de somatostatina foram desenvolvidos por modificação estrutural de duas formas

naturais de somatostatina, somatostatina-28 e somatostatina-14, e apresentam seletividade diferente pelos diferentes subtipos de receptores de somatostatina (SSTR-1 a SSTR-5). Já as somatostatinas endógenas, excetuando-se a maior afinidade da somatostatina-28 pelo subtipo de receptor SSTR-5, apresentam seletividade semelhante por todos os subtipos de receptores. O análogo mais utilizado é a octreotida, que apresenta seletividade pelos subtipos de receptores SSTR-2 e SSTR-5. A *lanreotida autogel* é uma formulação aquosa saturada foi aprovada para uso nos EUA. ♣

Atualmente estão sendo desenvolvidos agonistas não peptídicos, que poderão eventualmente ser utilizados por via oral.

Embora a secreção do GH em indivíduos normais seja estimulada pela administração de L-DOPA e outros **agonistas de receptor D₂ dopaminérgico** (*bromocriptina, cabergolina e quinagolida*), a administração desses fármacos em indivíduos acromegálicos provoca redução nos níveis de GH, GHRH e IGFs. Ao contrário do efeito liberador, que se dá através do SNC, o efeito inibidor observado na acromegalia ocorre por ação direta dos fármacos em receptores dopaminérgicos das células tumorais. Esse efeito “paradoxal” constitui o fundamento terapêutico para o uso dos agonistas dopaminérgicos na acromegalia.

Antagonistas de GH. O **pegvisomant** é um antagonista de GH que já tem sido utilizado para o tratamento de acromegalia, especialmente em indivíduos que não respondem aos análogos de somatostatina. Esse composto liga-se ao receptor de GH, mas impede a formação do dímero e não ativa a sinalização Jak-Stat ou a secreção de IGF-I. Como difere estruturalmente do GH nativo, pode induzir a formação de anticorpos em alguns pacientes.

HORMÔNIO LIBERADOR DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Estrutura e mecanismo de ação. O **hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)** é sintetizado inicialmente como uma cadeia polipeptídica de 108 aminoácidos que, após clivagem, gera um polipeptídeo ativo de 44 aminoácidos. O GHRH liga-se a receptores próprios expressos nos somatótrofos hipofisários. A estimulação do receptor pelo hormônio desencadeia a ativação da enzima adenilil ciclase, aumento dos níveis de AMP cíclico intracelulares e consequente aumento da secreção do GH.

Usos terapêuticos. Injeções de GHRH sintéticos são utilizadas, com atividade semelhante ao hormônio original. São usadas na avaliação da reserva hipofisária de GH, tendo-se demonstrado que a maioria dos pacientes portadores de nanismo hipofisário idiopático libera GH após a administração do peptídeo. O tratamento desses pacientes com GHRH aumenta a velocidade de crescimento.

SOMATOSTATINA

Estrutura, síntese, secreção e metabolismo. A somatostatina é sintetizada como um precursor de 92 aminoácidos, que é processado por clivagem proteolítica, dando origem a duas formas predominantes: uma com 14 aminoácidos (SST-14) e outra com 28 aminoácidos (SST-28). A somatostatina está amplamente distribuída no homem, incluindo regiões do cérebro, trato gastrointestinal, pâncreas e placenta, e possui funções endócrinas, parácrinas e de neurotransmissão, dentro e fora do SNC. Além do controle negativo sobre a secreção do GH (Fig. 59-1), a somatostatina inibe a liberação do TSH e de certos hormônios pancreáticos e gastrointestinais, como insulina, glucagon, secretina e gastrina.

As ações da somatostatina dependem da interação com cinco receptores de membrana (SSTR 1-5), da família de receptores acoplados a proteína G, que sinalizam por meio da ativação da proteína Gi, inibindo o acúmulo de AMP cíclico e ativando canais de K⁺ e fosfatases de fosfotirosina. Enquanto os receptores SSTR 1-4 ligam ambas as formas de somatostatina com a mesma afinidade, o receptor SSTR 5 tem afinidade dez a quinze vezes maior pela SST-28. A somatostatina desaparece rapidamente do plasma, com meia-vida inicial de 1-3 min.

Usos terapêuticos. O uso clínico da somatostatina para inibir a liberação de GH é limitado pela falta de especificidade dos efeitos da somatostatina e por sua reduzida meia-vida. A procura por análogos gerou alguns compostos com especificidade um pouco maior que os peptídeos nativos. O uso em acromegalia foi discutido anteriormente e octreotida pode, também, ser utilizada no tratamento de tumores metastáticos que secretam peptídeos vasoativos intestinais e de outros distúrbios gastrointestinais.

HORMÔNIOS GONADOTRÓFICOS: FSH E LH

Os hormônios gonadotróficos hipofisários-hormônios luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) e folículo-estimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) assim como a gonadotrofina coriônica (CG, coriogonadotrofina) são considerados hormônios gonadotróficos por suas ações nas células gonadais. LH, FSH e CG, assim como o hormônio estimulante da tireoide (TSH) pertencem à família de hormônios glicoproteicos que apresentam uma estrutura heterodimérica, composta de duas subunidades, α e β ligadas por interações não covalentes. O receptor de LH/CG pode reconhecer tanto LH hipofisário quanto

CG placentária. A CG também é encontrada em outros tecidos, como SNC, adrenal.

A secreção das gonadotrofinas hipofisárias é um fenômeno pulsátil que se verifica durante toda a vida, apresentando, no entanto, grandes variações com a idade e com o sexo do indivíduo. A taxa de secreção do LH varia entre 500 e 1.000 UI/dia e a do FSH entre 50 e 100 UI/dia em adultos com função gonadal normal. Apesar da semelhança estrutural entre as gonadotrofinas, a meia-vida do LH (cerca de 30 min) é aproximadamente a metade da meia-vida do FSH e a da gonadotrofina coriônica humana (hCG) é de cerca de 8 h. O fígado e os rins são os principais responsáveis pela remoção das gonadotrofinas circulantes. Uma fração inferior a 10% é excretada, em forma ativa, na urina.

Regulação de secreção. A secreção hipofisária de gonadotrofinas é controlada pelo hipotálamo, através do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, gonadotropin releasing hormone) (ver adiante), e pelas gônadas, através da secreção de esteroides sexuais e de polipeptídeos (inibina, ativina e folistatina).

Na mulher, estrógeno pode ter um efeito positivo sobre a secreção de gonadotrofinas na metade do ciclo menstrual. Progesterona diminui a frequência de GnRH, mas pode aumentar a amplitude de pulsos de LH durante a fase luteínica do ciclo menstrual.

O GnRH, liberado pelo hipotálamo, atinge a hipófise, ligando-se a receptores de membrana nos gonadotrofos, promovendo a síntese, aumentando a reserva e estimulando a liberação tanto do LH como do FSH. A administração contínua e prolongada de GnRH, após induzir uma elevação inicial das gonadotrofinas, provoca a supressão dessa secreção, em razão do fenômeno de dessensibilização (down-regulation) dos receptores hipofisários. Essas observações demonstram o papel fundamental do GnRH na secreção hipofisária das gonadotrofinas e a importância crítica do caráter pulsátil de sua liberação em manter a secreção de LH e FSH.

Outros reguladores. Além do controle pelo GnRH, em ambos os sexos, a secreção de gonadotrofinas hipofisárias é suprimida pela administração prolongada de estrógenos, progesterona ou andrógenos e estimulada pela deficiência da secreção gonadal, causada por castração, anomalias genéticas das gônadas ou menopausa (Fig. 59-2). No homem, a regulação de retroalimentação da testosterona sobre a secreção das gonadotrofinas é exclusivamente negativa, podendo ocorrer ao nível hipotalâmico ou hipofisário. Parte do efeito de retroalimentação negativa exercido pela testosterona é decorrente de sua aromatização a estrógeno. Em ambos os sexos, a secreção do FSH pela hipófise é também controlada pelo sistema ativina-inibina-folistatina, polipeptídeos sintetizados e secretados pelas células de Sertoli testiculares e pelas células granulosa do folículo ovariano (Fig. 59-2).

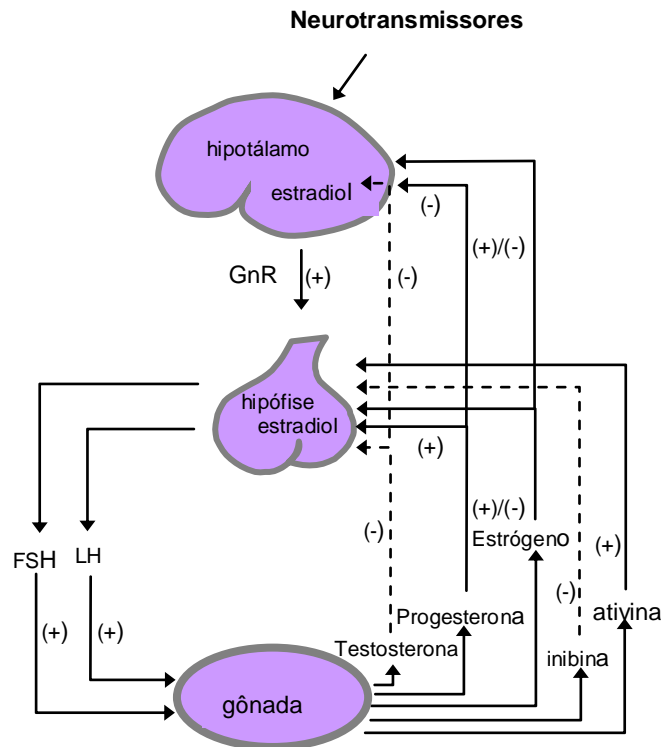


Fig. 59-2 Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas para controle da síntese e secreção das gonadotrofinas e hormônios sexuais.

Na mulher, o estrógeno, além de exercer um efeito de retroalimentação negativa sobre a secreção de gonadotrofinas, pode também exercer um mecanismo de retroalimentação positiva, aumentando a secreção de gonadotrofinas em resposta ao GnRH (Fig. 59-2). Por outro lado, a progesterona diminui a frequência de liberação de GnRH pelo hipotálamo, diminuindo, portanto, a frequência dos pulsos de gonadotrofinas. Durante a fase luteínica do ciclo, a progesterona aumenta a amplitude do pulso de LH.

Mecanismo de ação. ♣ As ações do LH e da CG são desencadeadas por interação com o mesmo

receptor e as ações do FSH por interação com receptor independente. Os receptores para FSH estão presentes nas células granulosas do folículo de Graaf e nas células de Sertoli dos túbulos seminíferos, enquanto os receptores de LH encontram-se nas células intersticiais do testículo (células de Leydig) e em diversos tipos de células ovarianas (células da teca e da granulosa dos folículos em maturação, células do tecido intersticial e células do corpo lúteo). Esses receptores pertencem à família dos receptores de membrana acoplados à proteína G e, quando ativados, acoplam com a proteína Gs e induzem aumento da atividade da adenilil ciclase, com consequente aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico, por sua vez, ativa a proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA), que fosforila fatores de transcrição, como CREB. Além disso, os receptores de gonadotrofinas também podem estar acoplados à estimulação da via das MAPKs e da PI-3K. ♣

Ações fisiológicas. O desenvolvimento gonadal, a esteroidogênese e a gametogênese são processos controlados pelas gonadotrofinas. No homem, a ação do LH resulta na síntese e secreção de testosterona, cuja presença em alta concentração nos túbulos testiculares constitui o principal estímulo para a espermatogênese. Na mulher, o FSH promove o crescimento e o desenvolvimento folicular, estimulando a diferenciação e a proliferação das células granulosas dos folículos imaturos, assim como a expressão de receptores para LH. Juntamente com o LH o FSH também atua estimulando a produção estrogênica pelo folículo em desenvolvimento. O LH também estimula a produção de progesterona pelo corpo lúteo e o pico de secreção de LH na metade do ciclo menstrual é indispensável para a ovulação.

Distúrbios de secreção. O hipogonadismo pode ser causado por lesão gonadal ou por deficiência da secreção de gonadotrofinas. No primeiro caso, denominado hipogonadismo primário, ou hipergonadotrófico, a secreção de gonadotrofinas encontra-se aumentada, enquanto no segundo, denominado hipogonadismo hipogonadotrófico, a secreção de gonadotrofinas é muito baixa.

Usos terapêuticos. ♣ As preparações de gonadotrofinas disponíveis para uso clínico são obtidas da urina de mulheres menopáusicas (hMG, human menopausal gonadotropins), contendo LH e FSH em quantidades equivalentes, ou de gestantes, contendo gonadotrofina coriônica humana (hCG), cuja atividade biológica é semelhante ao LH. **Urofolitrofina** (uFSH) é a preparação de hMG tratada para remoção de LH, sendo assim uma preparação enriquecida de FSH. Todas são administradas por via intramuscular, embora atualmente haja algumas preparações para via subcutânea. Atualmente, as gonadotrofinas humanas obtidas por técnicas de DNA recombinante (**alfafolitropina** e **betafolitropina**) já estão sendo produzidas e utilizadas em humanos.

♣ As principais aplicações clínicas das gonadotrofinas se dão no tratamento da infertilidade causada por insuficiência gonadotrófica e no criptorquidismo (falência da descida de um ou ambos os testículos para o escroto). Na infertilidade feminina, a dose inicial é de 75 unidades de LH e 75 unidades de FSH/dia, administradas por via intramuscular durante 9-12 dias consecutivos, seguindo-se, então, a administração intramuscular de uma dose única de 10.000 unidades de hCG. Se não houver evidência de ovulação durante vários ciclos de tratamento, a dose pode ser aumentada. Para a virilização no homem, após pré-tratamento intramuscular com 4.000 a 5.000 U de hCG 3 vezes por semana, por até 6 meses, administram-se 75 U de LH e 75 U de FSH, uma vez por semana, em combinação com hCG, 2.000 U duas vezes por semana. Geralmente, um período mínimo de 4 meses de tratamento combinado é necessário para o aparecimento ou aumento do número de espermatozoides no ejaculado. ♣

Embora eficiente em menos de 25% dos casos, o tratamento do criptorquidismo com gonadotrofina coriônica deve ser sempre tentado antes de se indicar a correção cirúrgica. A dose de hCG varia de 500 a 4.000 U, 2-3 vezes por semana, por até 6-7 semanas, suspendendo-se o tratamento tão logo se obtenha o resultado desejado.

HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA (GNRH)

Estrutura, síntese, secreção e metabolismo. O GnRH na forma madura é um decapeptídeo (pGlu-His-Trip-Ser-Tir-Glic-Leu-Arg-Pro-Gli-NH₂) produzido em neurônios hipotalâmicos através de clivagem proteolítica do peptídeo precursor, que é formado por 92 aminoácidos. A secreção do GnRH é pulsátil e ocorre a cada 90-120 min. O GnRH é rapidamente degradado no sangue por clivagem enzimática da porção amino-terminal, sendo excretado pelos rins.

Mecanismo de ação. ♣ Os efeitos do GnRH na secreção de gonadotrofinas hipofisárias são mediados pela interação com receptores próprios, presentes na membrana das células gonadotróficas. O receptor de GnRH é um membro da família de receptores acoplados a proteína G, cuja ativação pode levar à estimulação de diferentes vias de sinalização. A principal via de ativação envolve o acoplamento com a proteína G_q e ativação da fosfolipase C-IP₃-Ca⁺⁺ que resulta em aumento da síntese e secreção de LH e FSH. Além disso, a ativação de outras cascatas de quinases, como as MAPKs, também pode regular a transcrição gênica. ♣

Usos terapêuticos. A administração de GnRH pode ser utilizada como um teste diagnóstico para avaliar a responsividade hipofisária. A resposta das gonadotrofinas no teste do GnRH está ausente em portadores de hipogonadismo de causa hipofisária.

A administração pulsátil crônica de GnRH, culminando em secreção pulsátil de gonadotrofinas, é indicada em casos de indução da puberdade, criptorquidismo, amenorreia hipotalâmica funcional e quadros de hipogonadismo hipogonadotrófico (síndrome de Kallman), na indução da ovulação em

pacientes com infertilidade por distúrbio hipotalâmico e na síndrome do ovário policístico. Nesses casos, a taxa de sucesso com o GnRH é comparável ao tratamento com clomifeno e gonadotrofina coriônica, sendo que a ocorrência de hiperestimulação ovariana e gestação múltipla, que acompanha o uso de gonadotrofinas, é bem menos frequente com o uso de GnRH. A administração intranasal tem sido utilizada com sucesso para meninos com quadro de criptorquidismo que não resulte de bloqueio anatômico.

♣ Os análogos sintéticos de GnRH possuem maior afinidade pelos receptores de GnRH e menor susceptibilidade à degradação enzimática. Eles foram desenvolvidos por modificações na estrutura do GnRH, principalmente nas posições 6, para diminuir a proteólise, e 10, para aumentar a afinidade pelo receptor. Agonistas como a **leuprolida** (pGlu-His-Trp-Ser-Tir-DLeu-Leu-Arg-Pro-NHE_t), **buserelina** (pGlu-His-Trp-Ser-Tir-Dleu (O'Bu)-Leu-Arg-Pro-NHE_t) e **nafarelina** (pGlu-His-Trp-Ser-Tir-D2NaI-Leu-Arg-Pro-GlyNH₂) são cerca de 200 vezes mais efetivos em estimular a liberação de gonadotrofinas do que o GnRH nativo. Podem ser utilizados pela via subcutânea, implantes ou aerossóis para administração nasal. Para bloquear a síntese e secreção de gonadotrofinas, provocando o fenômeno de *down-regulation* do eixo das gonadotrofinas-gônadas, esses análogos de GnRH podem ser administrados na forma *depot* para a **triptorrelina**. Atualmente, preparações desses análogos para administração intramuscular ou subcutânea mensal têm sido desenvolvidas para a **gosserrelina** e **histrelina** como implante subcutâneo.

Ao contrário da administração intermitente (pulsátil), a administração crônica de GnRH ou de análogos com maior potência e tempo de ação produz uma fase de estimulação inicial da secreção de gonadotrofinas nas primeiras duas semanas do tratamento seguida por um estado reversível de refratariedade hipofisária, com redução na secreção de LH e FSH.

Em homens, a administração crônica desses agonistas inibe a secreção de gonadotrofinas, a esteroidogênese testicular e a espermatogênese. Em mulheres, inibe a secreção de gonadotrofinas, a esteroidogênese ovariana, a ovulação e a função do corpo lúteo.

Por esses efeitos, o uso dos agonistas do GnRH na forma de tratamento contínuo é feito para o tratamento da puberdade precoce, endometriose, tumores sensíveis a esteroides (p. ex. câncer de próstata, leiomioma uterino), como contraceptivo masculino e feminino e no tratamento de outras condições em que seja necessário suprimir a função gonadal. ♣

♣ Os antagonistas de receptores de GnRH também podem ser usados para suprimir a liberação de gonadotrofinas e apresentam a vantagem de evitar o pico de liberação inicial de gonadotrofinas induzidos pelo GnRH e análogos. Entretanto, muitos desses compostos provocavam reações anafiláticas, liberando histamina de mastócitos. ♣

Atualmente já se dispõem de antagonistas que não apresentam esse efeito colateral, como **cetorelix** e **ganirelix**, que têm sido utilizados para suprimir o pico de LH e prevenir a luteinização prematura do folículo ovariano, em protocolos de estimulação ovariana empregados nas técnicas de reprodução assistida.

PROLACTINA

Síntese, secreção e metabolismo. A prolactina (PRL) é um hormônio polipeptídico com estrutura semelhante ao GH e lactogênio placentário, constituído por uma única cadeia de 199 aminoácidos. A PRL hipofisária é sintetizada nos lactótrofos na forma de uma molécula precursora (pré-PRL) com peso molecular entre 40.000 e 50.000. A síntese ocorre não apenas na hipófise, mas também pelas células da decidua perto do final da fase lútea do ciclo menstrual.

A taxa secretória de PRL é menor em homens do que em mulheres e aumenta com o evoluir da gestação. Após o parto, a secreção de PRL diminui gradualmente e, por volta do 3º mês do puerpério, os níveis circulantes são semelhantes aos níveis anteriores à gestação. Paralelamente, a intensidade da resposta à sucção mamária, acentuada no início do período puerperal, atenua-se à medida que os níveis basais de PRL diminuem. Além da gravidez e da sucção mamária, outros fatores de ordem fisiológica, como sono, exercício, estresse e coito, estimulam a secreção de PRL.

A PRL desaparece do plasma com meia-vida de cerca de 50 min ou menos, conforme a espécie. A depuração metabólica situa-se em torno de 40 mL/m²/min, sendo o rim responsável por 25% dessa depuração e provavelmente o fígado pelo restante.

Regulação de secreção. A secreção de prolactina é pulsátil e controlada pelo hipotálamo. O principal mecanismo de controle hipotalâmico é exercido pela dopamina. A dopamina liga-se a receptores dopaminérgicos do subtipo D₂ localizados na membrana celular dos lactótrofos, inibindo a síntese e secreção de PRL. A liberação de TRH (thyrotropin-releasing hormone) pelo hipotálamo e a síntese de peptídeo vasoativo intestinal (VIP) na hipófise são estimulantes endócrino e parácrino, respectivamente, da síntese e secreção de PRL.

A secreção de PRL é também influenciada pelos estrógenos. Essa ação do estrógeno ocorre diretamente na hipófise, promovendo aumento da secreção basal e estimulada de PRL e reduzindo a responsividade dos lactótrofos ao efeito inibitório da dopamina. Finalmente, a secreção de PRL é ainda controlada pelo lactente, através de um

reflexo neuro-hormonal que se inicia pela sucção do mamilo materno (v. ocitocina).

Mecanismo de ação. ❖ A PRL atua pela interação com receptores específicos, localizados na superfície das células do epitélio alveolar glandular mamário e outros tecidos (ovário, útero, cérebro etc). O receptor de prolactina é estruturalmente relacionado ao receptor do GH e a vários receptores para citocinas. Por esse motivo, o próprio GH humano e o hormônio lactogênio placentário (HPL, human placental lactogen) têm afinidade pelo receptor de PRL, produzindo efeitos semelhantes aos induzidos pela PRL. A PRL, no entanto, não possui afinidade pelo receptor do GH. Há pelo menos dois subtipos de receptores de PRL, com mecanismo de transdução semelhante ao do receptor de GH, ou seja, fosforilação da tirosina-quinase intracelular JAK-2. A JAK2 fosforilada fosforila outros substratos, como o transdutor de sinal e ativador de transcrição STAT5. Na glândula mamária, por ação da prolactina, genes induzidos por STAT5 contribuem principalmente para o desenvolvimento dos alvéolos. ❖

Efeitos fisiológicos. O papel da PRL nas diferentes espécies de vertebrados abrange funções tão diversas como lactogênese, crescimento, osmorregulação, entre outras. O papel fisiológico do PRL em humanos, no entanto, restringe-se quase que exclusivamente à lactogênese, estimulando o desenvolvimento da mama e preparando-a para a lactação.

Distúrbios de secreção. A deficiência de PRL, isoladamente, é uma condição rara e de pouca importância clínica. Em geral, acompanha outras deficiências hipofisárias, como a necrose hipofisária pós-parto ou síndrome de Sheehan, onde se observa também falta de lactação.

A hiperprolactinemia, por outro lado, constitui o distúrbio hipofisário mais frequente na clínica médica. Na mulher, é causa comum de infertilidade, associada ou não a distúrbio menstrual e galactorreia. A amenorreia devida à PRL é decorrente do bloqueio das ações das gonadotrofinas sobre o ovário. No homem, provoca redução da libido e impotência sexual, podendo também determinar o aparecimento de ginecomastia e galactorreia. Os mecanismos da disfunção gonadal causada pela hiperprolactinemia não estão bem definidos, mas sabe-se que ocorrem, principalmente, por ação de prolactina no eixo hipotalâmico-hipofisário, reduzindo a pulsatilidade de secreção de gonadotrofinas. Além disso, a hiperprolactinemia também exerce efeito inibitório direto na esteroidogênese gonadal. Dentre as diversas causas de hiperprolactinemia, as mais frequentes são os tumores hipofisários produtores de PRL (prolactinomas) e o uso de fármacos que interferem na transmissão dopaminérgica, sobretudo antipsicóticos (neurolépticos). Tumores não secretores que comprimem a haste hipofisária, bem como processos inflamatórios, infecciosos e infiltrativos que destroem o hipotálamo, também podem determinar hiperprolactinemia, em virtude da redução da oferta de dopamina à hipófise.

Tratamento farmacológico da hiperprolactinemia

❖ A suspensão do uso de fármacos que elevam a PRL, a reposição com hormônios tireoidianos e o transplante renal são acompanhados da normalização dos níveis de PRL em pacientes com hiperprolactinemia causada por fármacos, hipotireoidismo e insuficiência renal crônica, respectivamente.

O agente farmacológico mais utilizado no tratamento da hiperprolactinemia é a **bromocriptina**, um agonista dopaminérgico que atua diretamente em receptores específicos D₂ (e, em menor extensão em D₁) de lactótrofos normais e tumorais inibindo a secreção de PRL espontânea ou induzida por TRH. Além disso, a bromocriptina provoca redução tumoral. O tratamento com bromocriptina deve ser suspenso tão logo ocorra diagnóstico de gravidez. Embora os estrógenos estimulem o crescimento dos prolactinomas, a frequência de alterações durante a gestação é baixa em pacientes portadoras de microadenomas ou de hiperprolactinemia idiopática. Nas portadoras de macroadenomas, essa frequência é maior e o uso prévio de radioterapia é sugerido para evitar a expansão tumoral. Havendo comprometimento visual, a reintrodução imediata da bromocriptina provocará regressão da alteração na maioria dos casos. Em homens, o tratamento da hiperprolactinemia com bromocriptina leva à recuperação da libido, à potência e ao desaparecimento da galactorreia. Outros derivados do ergot têm sido desenvolvidos, como a **pergolida**, que foi inicialmente desenvolvida para o tratamento do distúrbio de Parkinson, mas que também é utilizada para tratar hipoprolactinemia. A **carbergolina** é um derivado do ergot com uma meia-vida mais longa (65 horas, comparado a 2-8 horas da bromocriptina), maior afinidade e maior seletividade pelo receptor D₂ de dopamina, sendo aproximadamente quatro vezes mais potente que a bromocriptina. A **quinagolida** é uma agonista de receptor de dopamina D₂ não derivado do ergot, com uma meia vida de 22 horas. Entretanto, a experiência com os novos compostos ainda é insuficiente e bromocriptina continua a ser o tratamento de escolha na hiperprolactinemia. ❖

HORMÔNIOS DA NEURO-HIPÓFISE: VASOPRESSINA E OCITOCINA

Estrutura química. A 8-arginina vasopressina (arginin vasopressin, AVP, ou hormônio antidiurético, ADH) e a ocitocina (OT) são nonapeptídeos contendo pontes internas de dissulfeto unindo aminoácidos das posições 1 e 6, gerando assim um anel estrutural importante para a atividade biológica.

Síntese, secreção e metabolismo. A AVP e OT são sintetizadas nos corpos celulares de neurônios localizados nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo.

A síntese de cada um desses peptídeos está associada à síntese de outra proteína específica, denominada **neurofisiina**. São conhecidas as neurofisininas I e II que se associam, em proporções equimolares, com a OT e a AVP, respectivamente.

A meia-vida da AVP circulante é de 10-20 min, sendo a maior parte inativada pelo fígado e pelo rim e uma pequena fração excretada de forma intacta na urina. A meia-vida plasmática da OT é de cerca de 5 min e seu metabolismo, em muitos aspectos, é semelhante ao da AVP.

Vasopressina

A AVP é o principal hormônio que regula a osmolalidade do líquido corpóreo. A principal função da AVP é a conservação de água no organismo, com a redução do fluxo urinário. Esse efeito antidiurético ocorre através do aumento da permeabilidade dos túbulos coletores renais à água (ver Capítulo 40).

A AVP pode também desempenhar outras ações. AVP apresenta uma potente ação vasopressora por causar vasoconstrição arteriolar. O efeito vasoconstritor parece ter alguma importância na manutenção da pressão arterial durante a hipovolemia. Além disso, AVP pode ser considerado um neurotransmissor e suas ações no SNC são mediadas por interação com o receptor V_2 (ver mecanismo de ação).

Regulação de secreção. Os principais estímulos para a secreção de AVP são o aumento da osmolalidade plasmática e a diminuição do volume do líquido extracelular. Em indivíduos normais, essa secreção é extremamente sensível à elevação da osmolalidade plasmática, provocada pela restrição de água ou pela administração de solutos com baixa penetração no interior das células, como p. ex. o sódio.

Alguns fármacos podem afetar a osmolalidade urinária por estimular ou inibir a secreção de vasopressina. Por exemplo, a nicotina estimula a secreção de vasopressina e o etanol inibe a secreção.

Mecanismo de ação. Os efeitos celulares da AVP são mediados pela interação desse hormônio com dois subtipos diferentes de receptores de membrana, acoplados à proteína G, denominados V_1 e V_2 . O receptor V_1 apresenta-se na forma de duas variantes (V_{1a} e V_{1b}). A ligação de AVP aos receptores V_1 ativa a via G_q -fosfolipase C/ IP_3 / Ca^{++} . Os receptores V_2 , estão acoplados à via G_s -adenilil ciclase-AMPc/ PKA.

Distúrbios de secreção. O diabetes insipidus central (DIC) resulta de uma deficiência total ou parcial da secreção de AVP, sendo caracterizado por poliúria intensa, polidipsia e urina com baixa osmolaridade. Em algumas doenças pode ocorrer a síndrome da secreção inapropriada de AVP (SSIV) que está associada a uma secreção desproporcionalmente elevada de AVP em relação à osmolaridade plasmática, provocando retenção de água com hiponatremia e hiposmolaridade plasmática.

Usos terapêuticos. Os usos terapêuticos de vasopressina e congêneres estão baseados na capacidade de receptores V_1 e V_2 . Assim, AVP e análogos podem ser utilizados para o tratamento de DIC, de hemorragias por varizes esofágicas, de enurese noturna e como agente profilático contra o sangramento na hemofilia.

Vários análogos sintéticos foram sintetizados com o objetivo de aumentar a ação e a seletividade de atuação nos subtipos de receptores que medeiam efeitos pressores (receptores V_1) ou antidiuréticos (receptores V_2). Por exemplo, **vasopressina** (8-L-arginina vasopressina sintética) e a **desmopressina** (1-deamino-8-D-arginina vasopressina sintética, DDDAVP), cuja razão de atividade antidiurética para vasopressora é aproximadamente 3000 vezes maior do que a de AVP. Um agonista seletivo V_2 não peptídico já foi sintetizado (OPC-51803).

A vasopressina (8-arginina AVP), lipressina (8-lisina AVP) e a **desmopressina** são os únicos análogos disponíveis para uso clínico, e são administrados por via subcutânea, intramuscular ou intranasal. Atualmente, a desmopressina é o fármaco de escolha no tratamento do DIC.

A administração de AVP em altas doses, como no tratamento da hemorragia gastrointestinal, pode acentuar muito seu efeito vasoconstritor e provocar isquemia miocárdica em pacientes com distúrbio coronariano. Outros efeitos observados com altas doses de AVP incluem palidez cutânea, náuseas, cólicas abdominais, urgência em defecar e cólica uterina.

Alguns fármacos, como o carbonato de lítio e a demeclociclina, reduzem o efeito antidiurético da AVP e podem causar uma forma reversível de diabetes insipido. Esse efeito, ao lado de outras medidas, como restrição hídrica, administração de **furosemida** ou **ácido etacrínico** e infusão de salina hipertônica, pode ser útil no tratamento da SSIV.

Antagonistas do receptor da vasopressina. Os antagonistas do receptor da vasopressina pertencem a duas classes:

A) Antagonista peptídicos seletivos de V_{1a} - $d(CH_2)_5 [Tir (Me)^2 AVP$; V_{1b} - $dP(Tir(Me)_2 AVP_{a,b}$; V_{2a} - $des\text{ Gli-NH}_2^9 - d(CH_2)_5[D-Ile^2, Ile^4] AVP$.

B) Antagonistas não peptídicos seletivos de V_{1a} - OCP-21268 e SR 49059; V_{1b} - SSR 149415; V_2 SR 121463A, VPA-985, **mozavaptana (OPC-31249), **tolvaptana** (OPC-41061) e V_{1a}/V_2 - **conivaptana** (YM 087).**

Em algumas doenças como a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e nefrose podem ocorrer redução do volume de sangue arterial, onde AVP mantém o excesso total de água e sal no organismo. Nestas condições, os antagonistas de receptor V_2 podem ser utilizado terapeuticamente em pacientes com a presença de hiponatremia e SSIV com hiponatremia. Entre os vários antagonistas do receptor da vasopressina estão disponíveis os antagonistas de receptor V_2 **mozaptana**, **tolvaptana** e o de receptor V_1a/V_2 **canivaptana**.

A mozaptana foi primeiro antagonista não péptico do receptor V_2 aprovada para o tratamento SSIV secundária. O fármaco provoca excreção de água livre é dose-dependente com discretos aumentos de Na^+ e K^+ na urina. Os efeitos adversos mais comuns são boca seca e alterações em testes da função hepática.

A tolvaptana é um antagonista seletivo V_2 oral, derivada de modificações estruturais da mozaptana. Em estudos clínicos, o fármaco melhorou a despenei em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A tolvaptana foi aprovada para hiponatremia hipervolêmica e euvolêmica. Contudo, a correção da hiponatremia não pode ser feita rapidamente devido ao risco de acidentes graves e fatais. Os principais efeitos adversos são hiperglicemia e pirose e outros menos comuns como coagulação intravascular, hemorragia uretral, embolia pulmonar entre outros.

A canivaptana é antagonista não seletivo V_1a/V_2 usado para o tratamento de pacientes hospitalizado com hiponatremia hipervolêmica e euvolêmica. O fármaco é disponível para infusão intravenosa, sendo recomendando pelo fabricante a infusão em vaso grande calibre e a troca diária de locais de infusão. Outros efeitos adversos observados são cefaleia, hipotassemia e pirexia.

Ocitocina

A ocitocina (OT) provoca a ejeção do leite materno através da contração das células mioepiteliais que circundam os ácinos mamários. Além desse efeito, a OT está envolvida no parto, embora seus níveis não se encontrem elevados no início do trabalho de parto.

♣ *A OT atua em receptor específico, acoplado a proteína G e intimamente relacionados aos receptores de vasopressina V_{1a} e V_2 . Em miométrio humano esses receptores acoplam com G_q e G_{11} , ativando a via fosfolipase C_β / IP_3 / Ca^{++} sensíveis a voltagem e da produção local de prostaglandinas. OT também pode atuar, embora com baixa afinidade, nos receptores V_{1a} e V_2 , e algumas de suas ações podem ser resultado da interação com esses receptores, na dependência do tecido analisado. ♣*

Regulação de secreção. *A sucção do mamilo materno constitui um estímulo para a secreção de OT. Esse estímulo se transmite das terminações nervosas aferentes do mamilo para a medula espinhal, mesencéfalo e hipotálamo, desencadeando a liberação de OT pela neuro-hipófise. A OT, através da circulação sanguínea, atinge a glândula mamária provocando a ejeção do leite (reflexo da ejeção do leite).*

♣ **Usos terapêuticos.** Embora existam dúvidas em relação ao papel da OT no início e na manutenção do trabalho de parto em humanos, seu efeito na atividade contrátil do miométrio tem sido amplamente utilizado na prática obstétrica.

Atualmente, todas as preparações de OT destinadas ao uso clínico são sintéticas. A OT utilizada no trabalho de parto é administrada por infusão intravenosa (1 mU/min), aumentando-se gradualmente para 520 mU/min até o estabelecimento de um padrão de contração fisiológico. Na hemorragia uterina pós-parto, a taxa de infusão deve ser adequada para controlar a atonia uterina. Na prevenção da hemorragia, a OT pode ser administrada após a retirada da placenta (10 U, via intramuscular).

A OT também tem sido utilizada em um teste de suficiência útero-placentária na gestação de alto risco. A OT pode ter algum valor terapêutico durante a lactação ou em casos de aleitamento insatisfatório, onde a ejeção deficiente do leite possa ser um fator contribuinte. Nessas condições, o hormônio deve ser utilizado por via intranasal, em aerosol, 2-3 min antes do início de cada mamada.

O uso de OT está contraindicado em casos de apresentação fetal anormal, desproporção céfalo-pélvica ou outras condições que facilitem a ruptura uterina. Também não deve ser utilizada em casos de prematuridade ou sofrimento fetal.

Embora as doses de OT habitualmente empregadas não provoquem alterações significativas da pressão arterial, a administração de altas doses no abortamento terapêutico ou na cirurgia uterina pode acarretar queda importante na pressão arterial, sobretudo em pacientes sob anestesia profunda. Nessas doses, o efeito antiurético da OT (vasopressina-símile) pode ser significativo e causar intoxicação hídrica em pacientes recebendo infusão excessiva de líquidos. ♣

Antagonistas de OT. Já foram desenvolvidos análogos peptídicos que competem com OT por sua ligação ao receptor. Um desses análogos (**atosiban**) tem sido utilizado para retardar o trabalho de parto prematuro, mas sua real utilidade ainda está sob investigação.

RESUMO

■ O controle neuroendócrino do metabolismo, crescimento e reprodução é exercido por meio do hipotálamo e da hipófise, onde são produzidos os hormônios reguladores da adeno-hipófise (hormônios hipofisiotrópicos) e os hormônios da neuro-hipófise (vasopressina e ocitocina).

■ O destaque inicial é para os mecanismos de ação, biossíntese, secreção, metabolismo e ações fisiológicas desses hormônios.

■ Os hormônios da adeno-hipófise apresentam estruturas químicas e funções bem definidas na espécie humana, destacando-se o hormônio de crescimento ou somatotrofina (GH, growth hormone), a prolactina (PRL), o adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) e as gonadotrofinas hipofisárias, o hormônio luteinizante (LH, luteinizing hormone) e o hormônio folículo-estimulante (FSH, follicle-stimulating hormone).

■ Os usos terapêuticos desses hormônios são abordados na terapia de substituição para estados de deficiência hormonal, terapêutica farmacológica e como instrumento de diagnóstico para caracterizar estados de hipo ou hiperfunção endócrina.

BIBLIOGRAFIA

ASCOLI, M. Potential Leydig cell mitogenic signals generated by the wild-type and constitutively active mutants of the lutropin/choriogonadotropin receptor (LHR). **Mol. Cell Endocrinol.**, v.249, p.244-248, 2007.

BERNICHTEIN, S.; TOURAINE, P.; GOFFIN, V. New concepts in prolactin biology. **J. Endocrinol.**, v.206, p.1-11, 2010.

CHENG, C.K.; LEUNG, P.C. Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. **Endocr. Rev.**, v.26, p.283-306, 2005.

FINIDORI, J. Regulators of growth hormone signaling. **Vitam. Horm.**, v.9, p.71-97, 2000.

HALVORSON, L.M.; CHIN, W.W. Gonadotropic hormones: biosynthesis, secretion, receptors and action. In: YEN, S.S.C.; JAFFE, R.B.; BARBIERI, R.L.(Eds.). **Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management**. 4th ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999, p.81-109.

KELLY, P.A.; BACHELOT, A.; KEDZIA, C.; HENNIGHAUSEN, L.; ORMANDY, C.J.; KOPCHICK, J.J.; BINART, N. The role of prolactin and growth hormone in mammary gland development. **Mol. Cell Endocrinol.**, v. 97, p.127-131, 2002.

PARKER, K.L.; SCHIMMER, B.P. Pituitary hormones and their hypothalamic releasing factors. In BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. (Eds). **Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw-Hill., 2006, p.1489-1510.

ROBBEN, J.H.; KNOERS, N.V.; DEEN, P.M. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v.291, p.F257-270, 2006.

SIMONI, M.; GROMOLL, J.; NIESCHLAG, E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. **Endocr. Rev.**, v.18, p.739-73, 1997.

VAN DER LELY, A.J.; TSCHOP, M.; HEIMAN, M.L.; GHIGO, E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. **Endocr. Rev.**, v. 25, p.426-457, 2004.

VELDHUIS, J.D.; ROEMMICH, J.N.; RICHMOND, E.J.; BOWERS, C.Y. Somatotrophic and gonadotrophic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. **Endocr. Rev.**, v.27, p.101-140, 2006.

WATERS, M.J.; HOANG, H.N.; FAIRLIE, D.P.; PELEKANOS, R.A.; BROWN, R.J. New insights into growth hormone action. **J. Mol. Endocrinol.**, v.36, p.1-7, 2006.

Capítulo 60

Hormônios Tireoidianos

Maria Christina W. de Avellar

Professora Associado III do Setor Endocrinologia, Departamento de Farmacologia da UNIFESP

INTRODUÇÃO

O **iodo** constitui substrato essencial para formar os hormônios tireoidianos. O **tireotrofina hipofisária (TSH, thyroid stimulating hormone)** estimula a captação do iodo ativo para dentro das células foliculares da tireoide, iniciando o processo de formação dos hormônios tireoidianos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como ocorre a regulação da função tireoidiana Qual é o mecanismo de ação do hormônio tireoidiano?
2. Como é realizada a reposição hormonal para o tratamento do hipotireoidismo? Qual é potencial terapêutico dos análogos de hormônios tireoidianos?
3. Qual é o mecanismo de ação de fármacos tireoidianos e a abordagem terapêutica para o tratamento do hipertireoidismo?
4. Qual é indicação do iodo na forma de iodeto para o tratamento distúrbios da glândula tireoide?
5. Quais são as indicações e contraindicações do iodo radioativo- ^{131}I para o tratamento do hipertireoidismo?

Síntese e secreção hormonal. O processo depende da presença de iodo de uma peroxidase (TPO, tireoperoxidase), de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e de uma proteína acceptora de iodeto (Tg, tireoglobulina). Na porção apical da célula folicular, a Tg sofre processo de iodetação pela ação da TPO que, na presença de H_2O_2 , forma espécies ativas em estado de oxidação mais alto que o ânion (I^+ ou ácido hipoiodo, HOI) que se ligam rapidamente à posição 3 da molécula de tirosina presente na cadeia peptídica da Tg, formando a moniodotirosina (MIT). A incorporação de outro átomo de iodo na posição 5 forma a diiodotirosina (DIT). A fixação do iodo à molécula da Tg é chamada de organificação do iodo. O passo final na síntese do hormônio é o acoplamento de dois resíduos iodotirosil para formar iodotironinas. Dessa forma, pelo acoplamento de uma molécula de DIT e uma de MIT, forma-se a 3,5,3'-tri-iodotironina (T_3) e em pequena proporção do hormônio inativo 3,5',3'-tri-iodotironina reversa ($r\text{T}_3$). Duas moléculas de DIT podem também ser acopladas, formando a tetraiodotironina ou tireoxina (T_4).

A molécula de Tg madura, contendo MIT, DIT, T_4 e T_3 , permanece estocada no lúmen do folículo tireoidiano. Sob estímulo do TSH, vesículas endocitóticas formadas na margem apical da célula folicular carregam coloide contendo Tg para o interior da célula. No citoplasma da célula, essas vesículas coalescem com os lisossomos, que contêm enzimas líticas como peptidases e proteases. A digestão enzimática da Tg libera os hormônios T_3 , $r\text{T}_3$ e T_4 , assim como pequenas concentrações de iodotirosinas (MIT e DIT) que, sofrendo ação da enzima iodotirosina deiodinase, formam iodeto livre que pode novamente ser utilizado para a síntese hormonal. Na própria tireoide, parte da T_4 formada já é convertida a T_3 pela presença da enzima iodotironina 5'-deiodinase tipo I presente no folículo tireoidiano. Os hormônios T_3 , $r\text{T}_3$ e T_4 difundem-se pela membrana plasmática do folículo tireoidiano, atingindo a circulação sanguínea, onde se ligam a proteínas ligaduras plasmáticas para seu transporte para as células alvos. O diagrama contendo esses eventos está apresentado na figura 60-1.

Regulação da função tireoidiana. Todos os eventos envolvidos na síntese e secreção de hormônios tireoidianos são regulados pelo TSH. O controle da liberação do TSH está dependência das concentrações de T_3 e T_4 livres no soro e da presença do hormônio hipotalâmico da tireotrofina (TRH, thyrotropin-releasing hormone). Este hormônio atinge a hipófise anterior pelo sistema porta-hipofisário, liberando agudamente os grânulos de TSH pré-sintetizados e, posteriormente, estimulando a síntese de TSH. Por sua vez, o TSH liga-se a receptores próprios nas

células epiteliais da tireoide, estimulando a síntese e a maior secreção dos hormônios tireoidianos T_3 e T_4 na circulação. O aumento das concentrações de hormônios tireoidianos na circulação é detectado pelos núcleos hipotalâmicos e hipofisários por um mecanismo de retroalimentação negativa, a inibição da secreção de TSH e provavelmente TRH, com consequente modulação da atividade de síntese e secreção hormonal da tireoide.

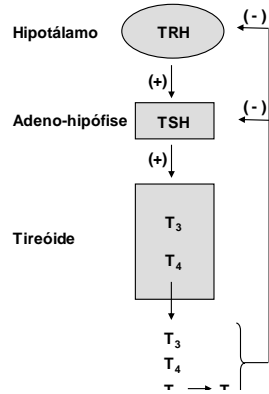


Fig. 60-1. Regulação da síntese e liberação de hormônios tireoidianos pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. TRH = Hormônio liberador de tireotrofina; TSH = hormônio estimulador da tireoide.

O controle homeostático é reassumido quando por degradação periférica, os hormônios tireoidianos retornam aos níveis normais. Há também um mecanismo intratireoideiano de autorregulação da síntese hormonal, mediante manutenção constante dos hormônios tireoidianos no interior da glândula. Outros fatores que podem influenciar a função tireoideiana são exposição ao frio, estresse, assim como fatores hormonais (somatostatina, dopamina e catecolaminas correlatas entre outros).

Transporte hormonal. T_4 e T_3 liberadas na circulação são transportadas no plasma ligadas a proteínas em interações não covalentes. Cerca de 70% da T_4 liga-se à globulina ligadora de tiroxina (TBG, thyroxine binding globulin), 20% à TBPA (thyroxine binding prealbumin) e 10% à albumina do soro. Diversos fármacos, como salicilato e fenitoína, inibem a ligação dos hormônios tireoidianos em proteínas plasmáticas. Doenças agudas podem também diminuir a concentração das proteínas TBG e TBPA, alterando dessa forma os níveis totais de hormônios tireoidianos no plasma. Hormônios sexuais como estrógeno e andrógenos também alteram a quantidade de TBG no plasma induzindo respectivamente aumento e diminuição da expressão de TBG hepática.

Metabolismo periférico. A principal iodotironina secretada pela glândula da tireoide é a tiroxina. A maior parte do T_3 circulante é produzida pela monodeiodinação de T_4 nos tecidos periféricos. Cerca de 80% do T_4 é monodesiodado na posição 5' (formando T_3) ou na posição 3' (formando rT_3). A maior parte da conversão de T_4 em T_3 ocorre no fígado e nos rins, sendo a T_3 formado e liberado na circulação. O restante é resultante da secreção direta pela tireoide. Em muitos sistemas, a T_3 é cerca de 10 vezes mais potente que T_4 . A atividade hormonal de T_4 é feita pela sua conversão a T_3 , sendo por isso chamado de pró-hormônio. Toda rT_3 é formada em tecidos fora da glândula tireoide, possuindo uma concentração plasmática mais baixa que T_3 por possuir clearance metabólico mais rápido. A rT_3 é praticamente desprovida de atividade hormonal. Tanto T_3 quanto rT_3 são desiodados a 3,3'-diiodotironina (T_2), assim como outras diiodotironinas e monoiodotironinas, todas biologicamente inativas. T_3 e rT_3 podem ainda ser metabolizados por processos de conjugação no fígado, sendo excretados por bile e fezes.

Há três enzimas envolvidas com o processo de deiodinação dos hormônios tireoidianos: 5'-deiodinase tipo I (fígado, rins) e II (hipófise anterior) e III (SNC).

Mecanismo de ação. O hormônio tireoideiano atua principalmente através de receptores próprios (TR, thyroid hormone receptor) pertencentes, assim como os receptores de hormônios esteroidais, à família de receptores nucleares que funcionam como proteínas ligadoras de DNA ativadas por hormônio, modulando, dessa forma, a expressão de genes. Nos mamíferos, os TRs são codificados por dois genes (TR_α e TR_β) que geram diferentes isoformas do TR ($TR_{\alpha1}$, $TR_{\alpha2}$, $TR_{\beta1}$, $TR_{\beta2}$) (Fig. 60-4), expressos diferencialmente dependendo do tecido e estágio do desenvolvimento.

Em conjunto essas alterações conformacionais e interações proteína-proteína contribuem para a modulação da transcrição dos genes alvos (Fig. 60-2). O TR liga-se a sequências do DNA do gene alvo como monômeros, homodímeros ou ainda como heterodímeros com o receptor RXR (retinoid X receptor), outro membro da família de receptores nucleares, ativado pelo ácido 9-cis retinoico (Fig. 60-2). O heterodímero TR/RXR possui alta afinidade de ligação, o que sugere ser a principal forma funcional do receptor tireoideiano.

Efeitos fisiológicos. Os hormônios tireoidianos são importantes para o crescimento normal e o

desenvolvimento do homem. No adulto, esses hormônios mantêm a estabilidade metabólica, regulando as necessidades de oxigênio, peso corpóreo e metabolismo intermediário. Estimulam diversas atividades metabólicas de lipídeos e carboidratos, levando ao aumento na taxa metabólica basal. Atuam por ações diretas (aumento da glicogenólise, gliconeogênese, consumo de oxigênio e calorigênese) e indiretas, pela modulação das ações da insulina (maior captação de glicose, glicogênese), glucagon (glicogenólise), catecolaminas (glicogenólise e lipólise) e glicocorticoides.

No sistema cardiovascular aumentam a taxa cardíaca, a contratilidade e a saída cardíaca. Sob ação dos hormônios tireoidianos, há aumento do número e da sensibilidade de adrenoceptores β -cardíacos. Também promovem vasodilatação, que gera aumento do fluxo sanguíneo em muitos órgãos.

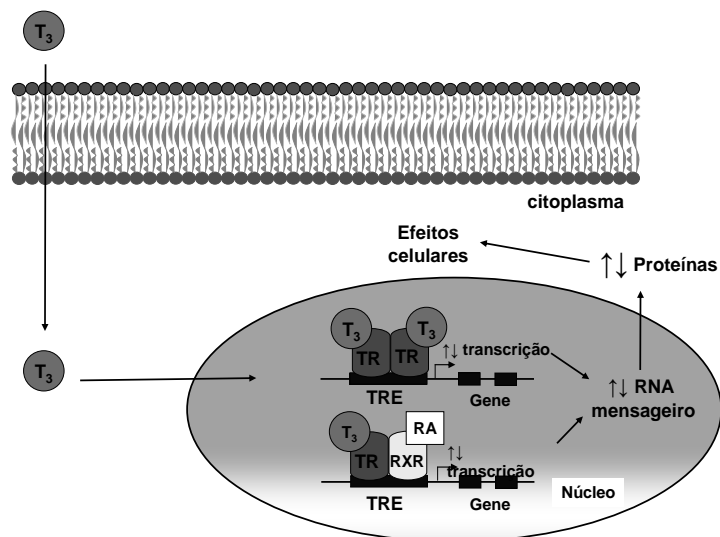


Fig. 60-2. Mecanismo de ação do hormônio tireoidiano. O hormônio tireoidiano difunde e/ou é transportado pela membrana plasmática e nuclear. No núcleo, liga-se ao seu receptor (TR) que está associado a elementos responsivos do DNA (TRE = thyroid response element) dos genes alvos na forma de homodímeros ou heterodímeros.

HIPOTIREOIDISMO

Etiologia e classificação do hipotireoidismo. O hipotireoidismo é caracterizado pela secreção insuficiente de hormônios da tireoide, secundária às alterações qualitativas ou quantitativas da síntese e secreção hormonal, ou por resposta defeituosa dos tecidos aos hormônios tireoidianos.

O vocábulo *mixedema*, reservado a algumas formas mais graves com infiltrações difusas dos tecidos, é geralmente usado como sinônimo de hipotireoidismo.

O hipotireoidismo é associado a grandes variações na secreção de FSH e LH. A concentração de prolactina encontra-se moderadamente elevada. Esse efeito deve-se à dupla ação do TRH sobre a hipófise: aumento concomitante da secreção de TSH e prolactina.

A classificação etiológica do hipotireoidismo compreende a hipofunção primária da glândula secundária à insuficiência hipofisária e terciária, quando o defeito é hipotalâmico. O hipotireoidismo idiopático e as tireoidites linfocíticas crônicas representam a maior parte dos casos de *mixedema* do adulto. O hipotireoidismo idiopático, de instalação lenta, é o estágio final da evolução das tireoidites linfocíticas crônicas.

Hipotireoidismo com bócio pode existir em áreas onde há grandes deficiências de iodo na dieta. O *mixedema* induzido pelo uso de iodo ocorre em pacientes com defeitos de síntese, tireoidites crônicas ou anteriormente tratadas com ^{131}I ou cirurgia. É extremamente rara a deficiência isolada de TSH e, da mesma forma, os casos de hipotireoidismo terciário.

A causa mais comum do hipotireoidismo é a destruição da glândula tireoide por doenças autoimunes crônicas (doença de Hashimoto) ou como consequência de terapias para controle de tireotoxicose.

O hipotireoidismo primário pode também ser resultado da síntese ineficiente de hormônios causada por defeitos biossintéticos, deficiência da ingestão de iodo ou inibição da produção de hormônios por fármacos ou agentes químicos. Geralmente, o hipotireoidismo nesses casos é associado ao alargamento da glândula tireoide (bócio).

Tratamento do hipotireoidismo

Reposição hormonal. A abordagem terapêutica para o hipotireoidismo é a reposição hormonal.

A dose ótima de reposição de hormônio tireoidiano adequada para cada paciente é muito difícil de determinar. A avaliação clínica é guia útil, mas por esse meio não é possível distinguir um indivíduo eutireoideo de outro com alterações hipofuncionais mínimas (subclínicas). As necessidades hormonais são maiores nas grávidas com hipotireoidismo, principalmente devido o aumento da concentração sérica de TBG induzida pelo estrogênio. Também aumentam com o peso corpóreo, na vigência de infecção e de estresse, diminuindo nas faixas etárias mais avançadas.

A escolha de fármaco adequado para o tratamento do hipotireoidismo deve manter o paciente em eutireoidismo clínico e com níveis séricos de T_3 , T_4 e TSH dentro da faixa de normalidade observada para a gravidez. A levotiroxina constitui o hormônio de escolha pela sua potência e ação prolongada. Esse tratamento é dependente das desidinases tipo I e II que transformam T_4 em T_3 , mantendo a concentração sérica de T_3 livre.

As preparações sintéticas de sais de sódio de isômeros naturais dos hormônios tireoidianos são usados na terapia hormonal. **Levotiroxina** (L- T_4) e **liotironina** (L- T_3) são disponíveis comercialmente tanto para administração oral quanto injetável. O **liotrix** é uma mistura T_3/T_4 . A T_3 não deve ser utilizada rotineiramente no tratamento do mixedema. Liga-se fracamente à TBG no plasma e possui meia-vida curta. Em pacientes tratados com T_3 , o quadro eutireoideo coexiste com concentração de T_4 nos níveis de hipotireoidismo. Duas a oito horas após a administração de T_3 , ocorre aumento significativo da concentração de T_3 plasmático em níveis de hipertireoidismo, retornando ao nível eutireoideo 24 horas mais tarde.

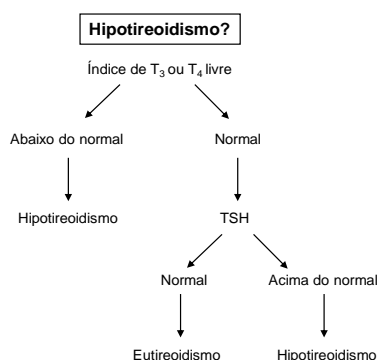


Fig. 60-3. Investigação de pacientes com suspeita de hipotireoidismo

O uso de combinações de T_4 e T_3 (proporção 4:1 em peso) pode reproduzir a função tireoidiana normal e as concentrações de T_4 circulante. Durante o uso da combinação T_4/T_3 , os níveis de T_4 encontram-se no intervalo normal. As concentrações de T_3 , contudo, mantêm-se elevadas nas 24 h, apresentando um pico 6 h após administração da dose diária. Com o uso de T_3 ou da combinação T_4/T_3 , a concentração de T_3 atinge valores séricos semelhantes aos observados no hipertireoidismo.

A L- T_4 , na dose de 1,5 a 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ao dia, é a preparação hormonal que melhor preenche as necessidades fisiológicas. Os níveis de T_4 no soro encontram-se na faixa normal, e as concentrações de T_3 mostram-se sempre dentro dos valores normais durante 24 horas. Deve-se iniciar o tratamento com pequenas doses de 25 a 50 μg ao dia e aumentar as quantidades diárias cada 2-3 semanas. A dose final deve ser baseada na dosagem plasmática periódica de T_3 e T_4 antes e 3-6 h após a ingestão do fármaco. A manutenção dos níveis de TSH dentro do intervalo normal correlaciona-se mais com os valores conjuntos de T_3 e T_4 do que com as concentrações isoladas de cada um desses hormônios.

Em situações especiais como o coma mixedematoso o tratamento emergencial de suporte se faz necessário e a também a redução da reserva suprarrenal com esteroides intravenosos para iniciar a terapia com L- T_4 . Nos casos de hipotireoidismo congênito, o sucesso do tratamento está dependência da idade

que a terapia de reposição hormonal foi instituída, sendo que as duas primeiras semanas são propícias para se obter desenvolvimento físico e mental normal em recém-nascidos.

Análogos de hormônio tireoidiano

O desenvolvimento de análogos do hormônio de tireoidiano está baseada no conhecimento de isoformas do receptor de hormônio tireoidiano (TR) associada às diferenças teciduais relacionadas em seus níveis de expressão. Os novos análogos desenvolvidos têm potencial terapêutico interessante que exigem estudos adicionais para sua aprovação clínica.

Alguns desses novos análogos são agonistas do receptor TR β que se expressa principalmente no fígado e do TR α no coração. Os análogos da T₃ tem maior afinidade pelo TR β do que TR α e promovem a redução de colesterol no fígado sem efeitos adversos cardíacos em animais e humanos. Já, os agonistas de TR α poderiam ser úteis no tratamento da insuficiência cardíaca. Teoricamente, os antagonistas do TR poderiam ser úteis no tratamento tireotóxico e arritmias cardíacas. Neste sentido, o novo análogo NH3 antagonizou efeitos de redução de colesterol e taquicardia da T₃. Contudo, em altas doses, o NH3 se comporta com agonista da T₃.

HIPERTIREOIDISMO

Etiologia e classificação do hipertireoidismo. O hipertireoidismo, muitas vezes confundido com a tireotóxicose, é uma síndrome resultante de concentração elevada de hormônios tireoidianos (T₄, T₃ ou ambos na circulação), com aumento do metabolismo tecidual. De acordo com a origem etiológica, a síndrome hipertireoideia é classificada em:

1. Bócio difuso tóxico (doença de Basedow-Graves);
2. Bócio nodular tóxico (doença de Plummer);
3. Bócio multinodular tóxico;
4. Síndrome de Jod-Basedow; bócio nodular com hipertireoidismo por ingestão de hormônio exógeno ou amiodarona;
5. Excesso de hormônio tireoidiano exógeno (tireotóxicose fictícia);
6. Tumores: a) adenoma ou carcinoma folicular da tireoide; b) produção ou carcinoma folicular; c) produção de substâncias com atividade tireotrófica: coriocarcinoma, mola hidatiforme, tumor hipofisário e secreção aumentada de TSH.

A doença de Plummer incide em pacientes com mais de 40 anos, geralmente precedida por um nódulo na tireoide de longa duração. O bócio difuso tóxico é a forma mais comum de hipertireoidismo. Essa doença incide em mulheres na terceira e quarta décadas da vida, isto é, durante a idade fértil.

A doença de Basedow-Graves é a forma mais comum de hipertireoidismo, sendo caracterizada por infiltração linfocitária da glândula tireoide e por ativação do sistema imune com elevação dos linfócitos T circulantes, aparecimento de autoanticorpos estimuladores da tireoide contra o receptor do TSH (TRAb) e que estimulam o crescimento e a função glandular. O desenvolvimento do processo autoimune pode estar relacionado com fatores como susceptibilidade genética, fatores constitucionais (hormônios sexuais, alterações da função imunológica) e ambientais (estresse, ação de medicamentos). Pode ser acompanhado ou não por oftalmopatia infiltrativa e, mais raramente, por mixedema localizado.

Tratamento do hipertireoidismo

As abordagens terapêuticas atualmente utilizadas são: fármacos antitireoidianos, cirurgia e tratamento com iodo radioativo (¹³¹I). Nenhum desses tratamentos atuam na etiologia da patogênese da doença. Vários fatores podem influenciar na seleção do tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves, como idade do paciente, tamanho da tireoide, gravidade do hipertireoidismo, escolha do paciente e do médico, recursos disponíveis e prática médica local. Alguns sintomas de hipertireoidismo dependentes da hiperatividade simpática (tremores, taquicardia e hipersudorese) podem ser atenuados ou mesmo desaparecem com o uso de antagonistas dos adrenoreceptores β (ex., propranolol) que são contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca, asmáticos ou portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. O propranolol é indicado como fármaco auxiliar ou quando outros medicamentos estão contraindicados e necessita-se de melhora rápida do paciente.

FÁRMACOS ANTITIREOIDIANOS. Os principais fármacos antitireoidianos disponíveis pertencem à classe das tionamidas (tioureias) e têm sido utilizados no tratamento da doença de Graves há mais de 50 anos. Todas apresentam um grupo tiocarbamida, importante para a atividade antitireoidiana. São exemplos o **propiltiouracil (PTU)**, **metimazol (MMI)** e **carbimazol**, um precursor de MMI.

O mecanismo de ação primário consiste na inibição de todas as transformações químicas catalisadas pela enzima TPO, inibindo a formação de iodotirosinas assim como o acoplamento destas para

a formação de T_3 e T_4 . As DATs não alteram a secreção do T_3 e T_4 pré-formados, causando um período de latência entre o início da ingestão do fármaco e seu efeito. O PTU possui um mecanismo de ação adicional que consiste na inibição da enzima 5'-deiodinase presente nos tecidos periféricos e na tireoide, gerando assim uma redução da conversão de T_4 em T_3 .

O MMI é inibidor mais potente da iodetação da TPO tireoidiana que o PTU. O metimazol é o fármaco de escolha para o tratamento da doença de Graves. Uma hora após administração oral atinge-se o pico de concentração sérica da PTU e MMI. Há sugestões de que o PTU atravesse menos a barreira placentária; é encontrado em menores doses no leite materno quando comparado com o MMI, sendo portanto o fármaco de escolha na gravidez e lactação. As doses iniciais de PTU e MMI são, respectivamente, 300-490 mg e 30-50 mg/dia, divididas preferencialmente em três tomadas. Quando o paciente atinge eutireoidismo clínico e laboratorial, reduz-se a dose chegando-se à de manutenção, que varia de 50-200 mg/dia de PTU e 5-15 mg/dia de MMI.

Deve-se evitar a hiperdosagem e consequente hipotireoidismo, que pode ser detectado pelos níveis elevados de TSH sérico, geralmente a partir do quarto mês de tratamento. A ocorrência de níveis elevados de TSH, com ou sem hipotireoidismo clínico, induz aumento do bócio e, quando presente, agravamento da oftalmopatia. Nesta fase, alguns autores preferem administrar hormônio tireoidiano (tireoxina, 150-200 µg/dia), evitando assim as consequências adversas do hipotireoidismo.

O tratamento com os fármacos antitireoidianos deverá ser mantido durante 12-24 meses, possibilitando o retorno da homeostase imunológica e remissão da doença de Graves. Outro esquema é administrar PTU na dose de 800-1.200 mg ou MMI na dose de 49-100 mg/dia, combinados com T_3 (2-6 semanas após o início do tratamento) em doses de 50-75 mg por períodos de 12-18 meses. Os níveis de T_3 e TSH séricos mantêm-se normais, enquanto a concentração de T_4 permanece em níveis inferiores aos normais. A percentagem de remissão com a terapêutica combinada é das mais elevadas encontradas na literatura. Esse resultado poderia ser decorrência de eutireoidismo mantido durante o tratamento, que propiciaria o retorno do equilíbrio imunológico.

Os fármacos antitireoidianos podem exercer efeito imunossupressor, principalmente nas células linfocitárias com capacidade supressora, influenciando a síntese de anticorpos. Durante o tratamento com DATs ocorre redução progressiva dos níveis de TSAbs. Recidivas do hipertireoidismo são frequentemente associadas à presença de TSAbs no soro desses pacientes.

O efeito adverso mais grave dessas terapias é a agranulocitose, cuja incidência é de 1%. Surge frequentemente nas primeiras semanas, embora possa ocorrer em qualquer período do tratamento. Seu início é súbito, havendo febre acompanhada de dor de garganta. Tratamento precoce com doses elevadas de corticosteroide e outras medidas mudam acentuadamente o prognóstico. Os efeitos adversos leves e mais comuns (1-5%) são: eritema cutâneo, urticária, artralgia, febre, leucopenia transitória.

Outros compostos. Alguns compostos ativos são derivados por substituição de enxofre ou oxigênio em um átomo de nitrogênio do grupo tiamida, como a hidantoína, a imidazol e o oxazol.

A L-5-vinil-2-tioaxolidona, conhecida como **goitrina** é o princípio ativo implicado no aparecimento de bócio pela ingestão de nabos ou partes de plantas crucíferas.

Outros compostos com atividade antitireoidiana são resultantes de observações em estudos clínicos ou toxicológicos como a amiodarona, antiarrítmico, que contém iodo em sua molécula, e que pode induzir hipotireoidismo ou tireotoxicose em lugares de suficiência ou deficiência de iodo.

Os hipoglicemiantes orais (sulfonilureias) tem atividade antitireoidiana em estudos pré-clínicos, porém não significativa em humanos nas doses habituais. O resorcinol (bifenol) pode provocar bócio devido à exposição em pele injuriada.

Em razão dessas observações, recomenda-se o uso de métodos de triagem para identificar compostos que possam alterar a função da tireoide.

Iodo ([I], iodeto). O iodo na forma de iodeto é uma substância essencial para o tratamento de distúrbios da glândula tireoide. As altas concentrações plasmáticas de iodeto parecem interferir no metabolismo do iodo na tireoide e são capazes de inibir a liberação de hormônio tireoidiano de modo rápido e efetivo em casos de tireotoxicose grave. Esse efeito é observado em indivíduos eutireoidiano e pacientes que apresentam hipertireoidismo. Contudo, a terapia com iodeto é limitada, não há o controle de todas as manifestações do hipertireoidismo e o efeito terapêutico máximo ocorre entre 10 a 15 dias, depois desaparece em período de tempo variável. Paradoxalmente, a continuidade de tratamento pode causar efeito rebote inicial ou mesmo agravar os sintomas do hipotireoidismo.

A dosagem de iodeto administrado é no mínimo 6 mg por dia, porém não é para todos os pacientes. Entre as preparações orais de iodeto, a solução de Lugol é a mais usada e consiste de 5% de iodo e 10% de iodeto de potássio, cuja uma gota da solução contém 8 mg de iodo. As doses usuais são de 2-5 gotas (16-40 mg), 3 vezes/dia.

Efeitos adversos. Em alguns indivíduos podem manifestar acentuada sensibilidade ao iodeto ou a iodo presente em preparações orgânicas administradas por via intravenosa em nutrição parenteral. A reação aguda

ocorre imediatamente após varias horas da administração. O sintoma mais evidente é o edema de laringe que pode acarretar asfixia.

Há relatos de intoxicação crônica por iodeto (iodismo) cuja gravidade dos sintomas é dependente da dose. Na maioria dos casos, os sintomas do iodismo desaparecem em poucas dias, depois da retirada da administração de iodeto. O aumento da excreção renal de iodeto por meio de diuréticos (osmóticos, tiazídicos) é um recurso utilizado em casos de sintomas graves de iodismo.

Iodo radioativo (^{131}I). O tratamento de hipertireoideos com iodo radioativo é de fácil administração por via oral, efeito rápido e baixo custo. O mecanismo de ação do ^{131}I é a produção de uma tireoidite intensa secundária à radiação, seguida por fibrose intersticial progressiva e atrofia glandular. Além disso, o tratamento pode induzir alterações de resposta imune aos antígenos tireoidianos, descritas como inicial e tardia. Inicialmente ocorre morte das células tireoidianas e liberação dos antígenos na circulação, associada à elevação das imunoglobulinas e na imunorreatividade celular contra o receptor de TSH. Posteriormente pode ocorrer ablação de todo o tecido tireoidiano, e a consequente ausência de antígenos antitireoidianos levaria à redução da autoimunidade. Os esquemas terapêuticos são múltiplos, com variação da dose (5-300 $\mu\text{Ci/g}$ de tecido tireoidiano) ou associação com DATs usadas antes, durante ou após ^{131}I .

O tratamento é seguro e, exceto pela indução de hipotireoidismo iatrogênico transitório ou permanente, não há acompanhamento de efeito adverso significativo. Alguns estudos demonstram a possibilidade de o tratamento desencadear o surgimento ou interferir na evolução da oftalmopatia pré-existente, efeito que pode ser prevenido pelo uso concomitante de glicocorticoides. O principal efeito adverso é a alta incidência de hipotireoidismo permanente, cuja frequência no primeiro ano de tratamento varia de acordo com a dose de ^{131}I administrada, enquanto que a incidência posterior (3% ao ano) depende de fatores imunológicos, da associação ou não com fármacos antitireoidianos, tamanho do bócio, radiosensibilidade individual, homogeneidade de distribuição de iodo na tireoide e duração do seguimento dos pacientes tratados. Hipotireoidismo transitório pode ocorrer no período de 2-5 meses após o uso de radioisótopos (9-58% casos).

O tratamento com ^{131}I é contraindicado para pacientes grávidas ou lactantes, pacientes com baixos níveis de captação de ^{131}I , presença de nódulo tireoidiano maligno ou suspeito de malignidade.

TRATAMENTO CIRÚRGICO. O tratamento cirúrgico tem indicações limitadas no paciente com Graves, sendo considerado quase tratamento de exceção. Embora associado a maior probabilidade de eutireoidismo a longo prazo, tem como desvantagem o risco de complicações cirúrgicas, como lesões dos nervos laríngeos ou das glândulas paratireoides, persistência ou recorrência do hipertireoidismo, além dos riscos gerais de uma cirurgia, como infecções, sangramentos e lesões de vasos cervicais e de traqueia e até mesmo risco de morte. Deve ser indicado em crianças e gestantes alérgicas a DATs ou que não apresentem aderência ao tratamento, pacientes com bócios volumosos ou que desejem tratamento definitivo e recusem tratamento com ^{131}I .

RESUMO

- O iodo é substrato essencial para formação dos hormônios tireoidianos sob estimulação da tireotrofina hipofisária (TSH, *thyroid stimulating hormone*).
- Inicialmente são apresentados biossíntese, secreção, metabolismo, mecanismo de ação e efeitos fisiológicos dos hormônios tireoidianos (T_3 , T_4).
- A reposição hormonal e o potencial terapêutico de análogos de hormônios tireoidianos são indicados para o tratamento do hipotireoidismo
- Os principais fármacos tireoidianos são abordados para o tratamento do hipertireoidismo.
- O iodo na forma de iodeto e o iodo radioativo (^{131}I) são indicados para o tratamento de distúrbios da glândula tireoide.

BIBLIOGRAFIA

- ANDRADE, V.A.; GROSS, J.L.; MAIA, A.L. Tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves. *Endocrinologia & Metabologia*, v.45, p. 499-618, 2001.
- CHENG, S.Y.; LEONARD, J.L.; DAVIS, P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr. Rev.*, v.31, p.139-137, 2010.
- GRIFFIN, J.E. The thyroid. In: GRIFFIN, J. E; OJEDA, S. R. (Eds.). *Textbook of endocrine physiology*. 5th ed., New York: Oxford University Press Inc., 2004.
- WEISSEL, M. Propylthiouracil: clinical overview of its efficacy and its side effects more than 50 years. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v.118, p.101-104, 2010.

Capítulo 61

Antidiabéticos

Roberto Barbosa Bazotte

Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Farmacologia e Terapêutica Clínica da UEM

Wilson Eik Filho

Professor Adjunto do Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina da UEM

Any de Castro Ruiz Marques

Doutora pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas – UEM.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o diabetes mellitus constitui a principal causa de cegueira e de amputações não traumáticas de membros inferiores. Pacientes diabéticos também apresentam uma maior incidência de nefropatias, retinopatias neuropatias e doença cardiovascular.

Desta maneira, o diabetes mellitus representa um importante problema de saúde pública, não só pelo grande número de pessoas acometidas, mas, também pelas complicações crônicas da doença anteriormente descritas cujo tratamento torna-se altamente dispendioso ao Estado e à sociedade.

Histórico. *A primeira descrição do diabetes mellitus encontra-se em um texto denominado “papiro Ebers”, escrito pelo alemão Georg Ebers, no Egito, há aproximadamente 3500 anos, que caracterizava a doença pela emissão frequente e abundante de urina.*

Porém, apenas muitos séculos mais tarde, especificamente no ano de 1921, um paciente diabético teve a oportunidade de receber pela primeira vez uma preparação de insulina. O nome deste paciente era Leonard Thompson, um garoto de 14 anos, que teria apenas poucas semanas de vida se não tivesse iniciado o tratamento com insulina.

A partir deste sucesso inicial, um grande esforço foi direcionado para o desenvolvimento de medicamentos que aumentem a perspectiva de um controle mais rigoroso da glicemia.

Novos fármacos. Como resultado deste esforço novos fármacos foram surgindo: **biguanidas (metformina)**, **glitazonas**, **sulfonilureias**, **metiglinidas**, **agonistas do GLP-1**, **inibidores da DPP-4** e mais recentemente os **inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2**.

Deve ser destacado que concomitante ao surgimento de novos fármacos a **insulina** passou a sofrer modificações na molécula, e estes análogos, em função de suas diferentes propriedades farmacocinéticas (diferentes velocidades de absorção) em relação à insulina original, passaram a oferecer uma maior flexibilidade em termos de horário da administração e de refeições. Ainda em relação à insulina, um importante avanço foi alcançado no ano de 2015 com a aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) da insulina inalada (Afrezza[®]).

Outro fármaco não disponível no Brasil é o **pramlintide**, um análogo da amilina (peptídeo secretado pelas células beta do pâncreas junto com a insulina) que atua identificando o esvaziamento gástrico, bloqueando a secreção de glucagon e aumentando a saciedade. O emprego do Pramlintide induz perda de peso e reduz a dose de insulina necessária para a manutenção da glicemia.

Outro aspecto relevante em relação ao uso de fármacos **antidiabéticos** é que as experiências acumuladas nas últimas décadas demonstraram que o tratamento farmacológico está condenado ao

fracasso quando feito isoladamente, ou seja, sem estar associado ao tratamento não farmacológico: dieta, exercício, acompanhamento regular da glicemia e educação (conhecimento da doença e seu tratamento).

Em relação ao tratamento farmacológico, este capítulo tem por objetivo oferecer ao leitor as bases farmacológicas do emprego de fármacos antidiabéticos e apresentar uma visão geral do arsenal terapêutico disponível no Brasil.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Paciente diabético que faz uso da insulina NPH (2/3 da dose total pela manhã e 1/3 da dose total à noite) passa a ter uma vida mais confortável e melhor controle glicêmico quando faz a substituição desta insulina de ação intermediária pelo uso de uma insulina ultrarrápida (insulina lispro) antes de cada refeição combinada com a aplicação de uma dose única diária de uma insulina basal (glargina). Justifique sob o ponto de vista farmacológico as razões desta substituição.
2. Paciente diabético que faz de uso da glibenclamida (1 comprimido de 5 mg no almoço) nos últimos 10 anos passou a apresentar disfunção erétil, perda de sensibilidade nos pés e visão turva. O que poderia estar acontecendo em relação à farmacoterapia?
3. A combinação glibenclamida + nateglinida é considerada uma redundância farmacológica pelo fato de que as duas substâncias atuam bloqueando canais de potássio nas células beta das ilhotas de Langerhans, razão pela qual o emprego desta associação não é aprovado. Porém, no caso da insulina lispro e glargina elas também se ligam ao mesmo receptor (receptor de insulina) com a mesma afinidade e potencia biológica. Então porque neste caso a associação é indicada?

O que é diabetes mellitus ?

O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada pela deficiência de insulina que acarreta um estado crônico de **hiperglicemia**. Didaticamente podemos classificá-lo em:

- **Diabetes mellitus tipo 1.** O paciente apresenta deficiência total de insulina, o que torna a insulino terapia obrigatória. Surge mais frequentemente na infância ou adolescência em virtude de doença autoimune que causa destruição das **células β pancreáticas** que produzem a insulina. O quadro clínico inclui hiperfagia, poliúria, polidipsia e emagrecimento, que também pode ocorrer se houver suspensão da administração de insulina. Representam 5 a 10% dos pacientes diagnosticados.

- **Diabetes mellitus tipo 2.** O surgimento da doença, em geral, é precedido por valores elevados de glicemia de jejum e glicemia pós-sobrecarga de glicose (**Quadro 61-1**). A deficiência de insulina envolve reduzida ação (**resistência insulínica**) e/ou secreção da insulina. É o tipo mais comum de diabetes mellitus, representando 90-95% dos pacientes diagnosticados e quase todos os casos não diagnosticados. É mais frequente a partir dos 40 anos, sendo que 80% dos pacientes apresentam sobrepeso ou obesidade. Abrange desde indivíduos nos quais a dieta e os exercícios normalizam a glicemia, até pacientes que evoluem para uma deficiência mais grave de insulina em virtude do declínio das funções das células β pancreáticas, sendo necessária a **insulino terapia** (20-25%). Geralmente não é acompanhada de sintomas clínicos.

- **Diabetes gestacional.** Caracteriza-se por intolerância aos carboidratos diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto. A prevalência está entre 3 e 25% das gestações, dependendo da etnia, da população e do critério diagnóstico utilizado. A investigação deve ser feita em todas as gestantes sem diagnóstico prévio, com a realização de um teste oral de tolerância à glicose cujos valores de referência se encontram no quadro 61-1. Em relação ao tratamento farmacológico é importante lembrar que o tratamento deve ser feito com insulina estando contra indicados os demais antidiabéticos.

- **Diabetes mellitus secundário.** Compreende os demais tipos que não se enquadram na definição de tipo 1, tipo 2 ou gestacional. Sendo desencadeados por diversos fatores como pancreatectomia, pancreatite, infecções, endocrinopatias, terapia com corticoides dentre outros.

Observação. O diabetes mellitus não deve ser confundido com o **diabetes insipidus**, embora possuam sintomas em comum. O diabetes insipidus é causado por uma deficiência na produção do **hormônio antidiurético** (ADH) pela neurohipófise ou na ação deste hormônio em nível de ducto coletor (nefrogênico). Estas alterações acarretam poliúria (aumento da excreção de urina) e conseqüentemente a polidipsia (aumento da ingestão de água), sintomas presentes também no diabetes mellitus.

INSULINA

Biossíntese e secreção de insulina

A insulina é produzida e secretada pelas **células β** das **ilhotas de Langerhans** do **pâncreas** endócrino. A síntese da insulina se inicia no retículo endoplasmático rugoso como **pré-pró-insulina**, que perde aminoácidos formando a **pró-insulina**. No complexo de Golgi a pró-insulina é convertida em insulina, e em seguida armazenada em vesículas.

A secreção de insulina é intensificada pelo aumento da glicemia. As células β pancreáticas têm em sua membrana os transportadores de glicose, denominados **GLUTs**, mais especificamente o GLUT-2, que faz o transporte da glicose por difusão facilitada para o interior da célula. A **glicose** intracelular é metabolizada produzindo ATP, que fecha os canais de K^+ sensíveis ao ATP. O cátion K^+ retido intracelularmente favorece a despolarização celular com abertura de canais de Ca^{+2} voltagem dependente. O aumento do Ca^{+2} intracelular ativa proteínas do citoesqueleto envolvidas na exocitose dos grânulos de insulina.

Como a insulina atua?

A insulina secretada pelas células β das ilhotas de Langerhans via sangue portal alcança primeiramente o **fígado** onde exerce efeitos metabólicos. Além do fígado, onde sofre substancial metabolismo de primeira passagem, a insulina que alcança via corrente sanguínea os demais tecidos, apresentando uma ação mais intensa no músculo esquelético e tecido adiposo.

Na circulação, o tempo de meia-vida da insulina é de cerca de 3-5 minutos sendo degradada logo após sua ligação ao receptor.

O receptor de insulina localizado na membrana plasmática é constituído de duas subunidades de domínio extracelular (subunidades alfa) e duas subunidades de domínio intracelular (subunidade beta).

Ao interagir com a subunidade alfa ocorre autofosforilação da subunidade beta. A subunidade beta fosforilada, fosforila uma proteína intracelular conhecida como **IRS-1** (insulin receptor substrate 1). O IRS-1 fosforila proteínas intracelulares acarretando uma série de eventos que culmina com o desencadeamento dos efeitos fisiológicos da insulina **Fig. 61-1(A)**.

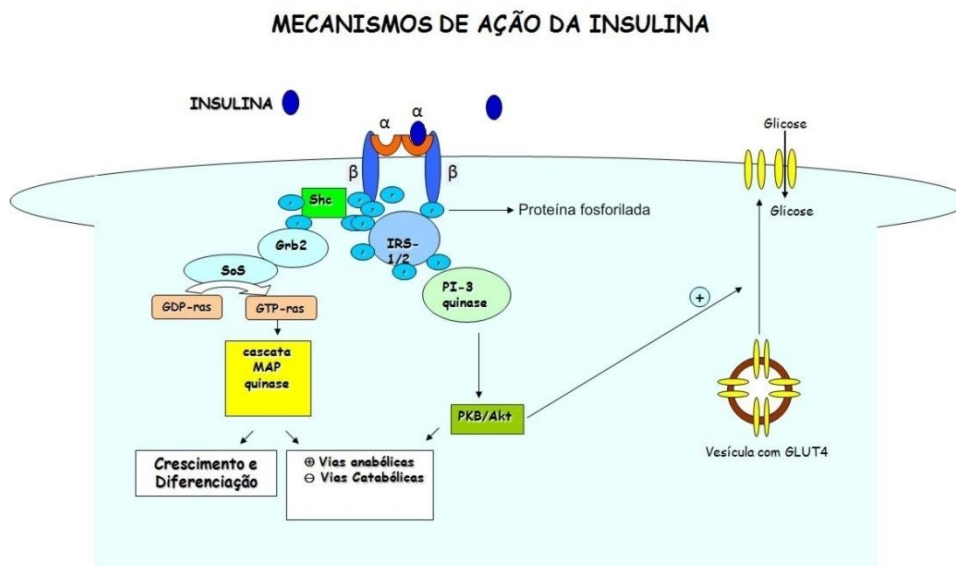


Fig. 61-1 (A). Cascata de sinalização desencadeada pela ligação da insulina ao seu receptor

Entre os efeitos fisiológicos da insulina se inclui a regulação da glicemia. Neste contexto, uma visão geral da regulação da glicemia na presença e ausência de insulina encontra-se resumida na figura 61.1(B) onde é descrito que a insulina mobiliza os **GLUTs** que fazem a difusão facilitada da **glicose**. Observe que na ausência de insulina isso não ocorre e a glicose fica acumulada na corrente sanguínea.

Uma vez no interior da célula a insulina estimula a utilização da glicose como fonte de energia (**glicólise e ciclo de Krebs**) ou seu armazenamento como **glicogênio (glicogenogênese)** ou **triacilglicerol (lipogênese)**. Também estimula o transporte de aminoácidos para o interior da célula e sua conversão em proteínas (**proteogênese**). Em resumo a insulina é um **hormônio anabólico** que atua ativando enzimas e vias metabólicas ligadas ao período pós-prandial.

No jejum e no diabetes mellitus a menor disponibilidade de insulina favorece o catabolismo, uma vez que a insulina inibe enzimas e vias metabólicas relacionadas ao jejum. Assim no jejum e/ou diabetes mellitus se observa:

1. Degradação do glicogênio a glicose (**glicogenólise**), de proteínas a aminoácidos (**proteólise**).
2. Degradação dos triacilgliceróis em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol pela **lipólise**. Os AGLs provenientes da lipólise sofrem beta-oxidação gerando energia ou são convertidos em **corpos cetônicos** no fígado pela **cetogênese**.
3. Os aminoácidos provenientes da proteólise, o glicerol proveniente da lipólise e o ácido láctico proveniente do músculo esquelético são convertidos em glicose no fígado pela **gliconeogênese**.

Além disso, a deficiência de insulina favorece a ação hiperglicemiante dos hormônios contrarreguladores: glucagon, adrenalina, GH e cortisol.

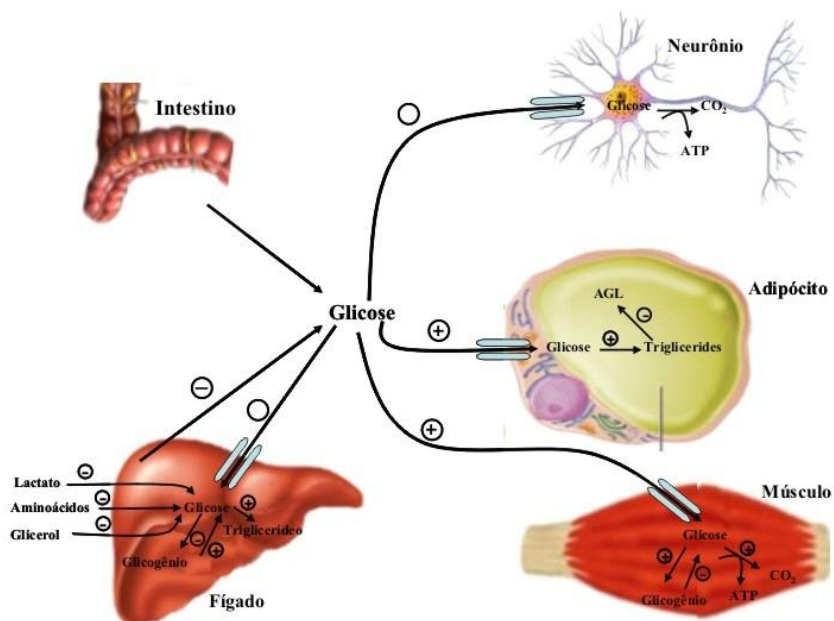


Fig. 61-1 (B). Representação esquemática dos efeitos fisiológicos da insulina. ⊕ estímulo, ⊖ inibição, ○ sem efeito.

Diagnóstico laboratorial do diabetes mellitus

A glicemia de jejum continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico do diabetes mellitus. Além disso, pode também ser empregado o **teste de tolerância à glicose oral**, mais conhecido por “GTT”. Os valores de referência podem ser vistos no quadro 61-1.

Quadro 61-1. Valores de referência para o diagnóstico laboratorial do diabetes mellitus com base na glicemia (mg/dL).

	Normal	Alterada	Diabetes Mellitus	
Glicemia de Jejum (8-12 horas)	≥ 70 e ≤ 99	≥ 100 e ≤ 125	≥ 126	
Teste de Tolerância à Glicose oral (75 g de glicose)	120 min: ≤ 139	120 min: ≥ 140 e ≤ 199	120 min: ≥ 200	

Observação. De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o diagnóstico de diabetes gestacional é estabelecido entre a 24ª e 28ª semanas de gestação com valores ≥ 92, ≥ 180 e ≥ 153 mg/dL, nos tempos 0 min, 49 min e 120 min após sobrecarga de glicose oral, respectivamente

Para o acompanhamento do tratamento é bastante utilizada a avaliação da **glicemia capilar** e da **hemoglobina glicada**. A quantificação da hemoglobina glicada, ou seja, o percentual de glicose que se encontra ligada à hemoglobina, fornece o valor estimado da glicemia dos últimos 120 dias, já que esse é o tempo de vida das hemácias. Em diabéticos o ideal é que os valores fiquem abaixo de 6,5%.

Tratamento da Diabete Mellitus

O tratamento visa normalizar a glicemia de jejum e pós-prandial, evitando ou retardando as complicações da doença: **nefropatia, doença cardiovascular, neuropatia, retinopatia, impotência**

sexual, pé diabético, doença cerebrovascular etc. Assim, além da farmacoterapia o tratamento deve envolver os aspectos: educação, dieta, atividade física e automonitoramento.

A figura 61-2 apresenta os antidiabéticos atualmente disponíveis no Brasil. Em relação a esta classificação gostaríamos de destacar que durante muitos anos dividíamos os antidiabéticos em: insulina e antidiabéticos orais. Porém, com o surgimento de novas insulinas e antidiabéticos que são administrados parenteralmente e que não guardam relação com a estrutura ou modo de ação direta da insulina, fez-se necessário modificar esta classificação. Neste sentido a classificação que apresentamos a seguir é uma tentativa nos adequarmos às novas classes farmacológicas que surgiram nos últimos anos

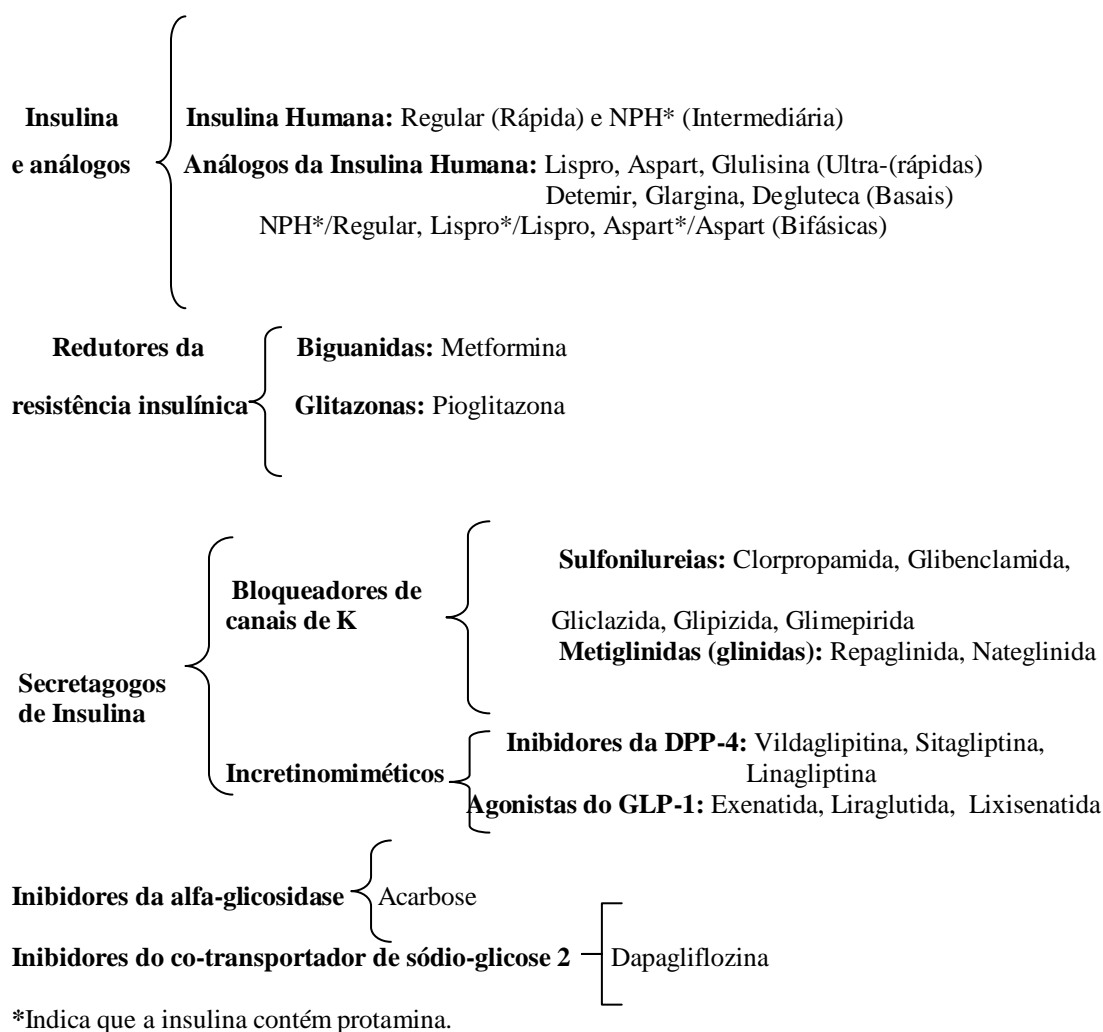
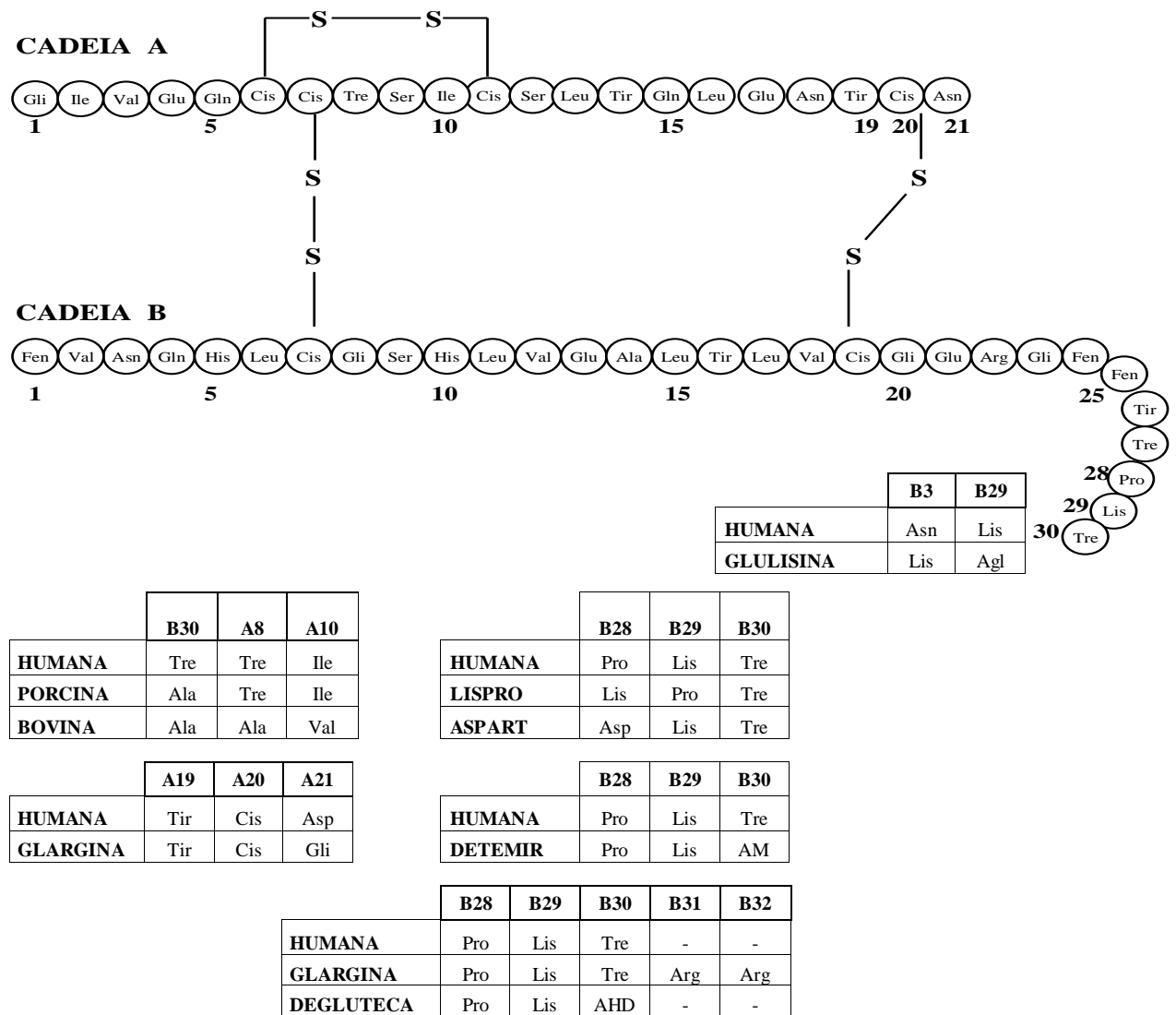


Fig. 61- 2: Fármacos antidiabéticos disponíveis no Brasil.

INSULINA E ANÁLOGOS

Como mostra a figura 61.3 abaixo, o polipeptídeo **insulina** possui duas cadeias: A (21 aminoácidos) e B (30 aminoácidos) ligadas por pontes de dissulfeto, enquanto os análogos da insulina se diferenciam desta pela modificação de alguns destes aminoácidos.

Como a insulina é uma proteína a administração deve ser parenteral, o armazenamento e o transporte devem evitar extremos de temperatura (> 2 ou < 8°C) e a agitação antes da administração deve ser suave.



Agl – Ácido Glutâmico	AHD – Ácido Hexadecanedióico	AM – Ácido Mirístico	Ala – Alanina
Arg – Arginina	Asn – Asparagina	Asp – Aspartato	Cis – Cisteína
Fen – Fenilalanina	His – Histidina	Gli – Glicina	Gln – Glutamina
Ile – Isoleucina	Leu – Leucina	Lis – Lisina	Pro – Prolina

Fig. 61-3. Representação da cadeia de insulina humana e análogos.

Classificação das insulinas

As insulinas são classificadas quanto ao tempo de início, pico e duração de ação em: ultrarrápidas, rápidas, intermediárias e basais (Quadro 61-2).

Quadro 61- 2. Classificação das insulinas disponíveis no Brasil

		PERFIL FARMACOCINÉTICO PARA A VIA SUBCUTÂNEA		
		INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
Ultrarrápida	Aspart Novorapid	10 - 20 min	1 - 3 h	3 - 5 h
	Lispro Humalog® Glulisina Apidra®	15 min	0,5 - 1,5 h	4 - 6 h
		5-10 min	0,5 - 1,5 h	4 - 6 h
Rápida	Regular Humulin® R Insunorm® R Novolin® R	0,5 - 1,5 h	2 - 3 h	3 - 6 h
Intermediária	NPH* Humulin® N Insunorm® N Novolin® N	2 - 4 h	6 - 10 h	14 -18 h
Basal	Detemir Levemir® Glargina Lantus® Degluteca Tresiba®	0,5 - 1,5 h	Sem pico	12 - 24 h
		0,5 - 1,5 h	Sem pico	16 - 24 h
		0,5 - 1,5 h	Sem pico	24 - 42 h
Bifásica	NPH/Regular 70/30 Humulin® 70/30	0,5 min	3,5 h (1,5 - 6,5 h)	18 - 24 h
	Lispro*/Lispro 75/25 Humalog® Mix 25	15 min	2,6 h (1,0 - 6,5 h)	14 - 18 h
	Lispro*/Lispro 50/50 Humalog® Mix 50	15 min	2,3 h (0,8 - 4,8 h)	14 - 18 h
	Aspart*/Aspart 70/30 Novomix®	15 min	2,3 h (0,8 - 4,8 h)	14 - 18 h
		10 - 20 min	1,0 - 4,0 h	24 h

Observações.*Indica que a insulina contém protamina e esta substância lhe confere aspecto turvo. **1.** As insulinas sem protamina possuem aspecto cristalino. **2.** As insulinas Lispro* e Aspart* têm perfil farmacocinético semelhante à NPH. **3.** As insulinas Lispro* e Aspart* existem apenas em pré-misturas.

As preparações de insulina são disponibilizadas na concentração de 100 unidades por ml (U-100), sendo que 1U corresponde a cerca de 40 µg ou 6 nmol de insulina.

Informações adicionais sobre o início, pico e duração de ação destas insulinas encontram-se no Quadro 61-2.

1. Ultrarrápida. ♣ As insulinas **Lispro, Aspart e Glulisina** possuem modificações na molécula que favorecem uma absorção mais acelerada em relação às demais insulinas. ♣

A insulina Lispro, produzida pela bactéria *Escherichia coli* é obtida pela inversão dos aminoácidos 28 (prolina) e 29 (lisina) da cadeia B. A insulina Aspart é produzida pela levedura *Saccharomyces cerevisiae*, onde o aminoácido 28 da cadeia B (prolina) é substituído por aspartato (**Fig. 61-3**). A insulina glulisina é também produzida pela bactéria *Escherichia coli*, sendo obtida pela substituição na cadeia B do aminoácido 3 (asparagina) pela lisina e pela substituição do aminoácido 29 (lisina) pelo ácido glutâmico.

2. Rápidas: representada pela insulina **Regular**. É a formulação mais próxima da insulina natural, pois se apresenta sem modificações na molécula e/ou adição de protamina. Informações adicionais sobre o início, pico e duração de ação desta insulina encontram-se no quadro 61-2.

3. Intermediárias: se diferencia da insulina regular pela adição de **protamina** que lhe confere absorção mais prolongada em relação à insulina Regular. É representada no momento apenas pela insulina NPH cujo início, pico e duração encontram-se no quadro 61-2.

4. Basais: possuem absorção mais prolongada em relação às insulinas intermediárias proporcionando concentrações de insulina semelhantes às observadas em não diabéticos durante o jejum. Após sua administração não ocorre “pico”, como observado para as insulinas de ação ultrarrápida, rápida e intermediária. São representadas pelos análogos **Glargina, Detemir e Degluteca**. ♣

♣ Na insulina Glargina ocorre substituição da asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A e pela adição de duas argininas nas posições 31 e 32 da cadeia B (**Fig. 61-3**). Por apresentar absorção prolongada, proporcionam através de dose única diária reposição da **insulinemia** basal sem ocorrer pico acentuado. Encontra-se em pH 4,0 formando microprecipitados amorfos no tecido subcutâneo, a partir dos quais pequenas quantidades são gradualmente liberadas. ♣

Na insulina Detemir ocorre substituição da treonina na posição 30 da cadeia B pelo ácido mirístico que se liga à lisina em B29 (**Fig. 61-3**). A presença de ácido mirístico contribui para o prolongamento do tempo de absorção, proporcionando reposição dos níveis basais de insulina.

Na insulina Degluteca ocorre substituição da treonina na posição 30 da cadeia B por um diácido de 16 carbonos (ácido hexadecanedioico) que se liga à lisina em B29 (**Fig. 61-3**). A insulina degluteca forma multi **hexâmeros** após sua injeção subcutânea o que torna sua absorção mais prolongada em relação às demais insulinas alcançando duração de até 42 horas. Por esta razão, embora seja recomendável sua aplicação no mesmo horário do dia, pode haver flexibilidade em sua aplicação diária, respeitando um horário mínimo de 8 horas entre cada aplicação.

REDUTORES DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Biguanidas

Atualmente existe um único representante: a **metformina** que atua por mecanismos ainda não completamente elucidados reduzindo a resistência insulínica sem apresentar riscos de hipoglicemia.

Em função de seu baixo custo, tolerabilidade e potencial de reduzir os riscos associados à doença cardiovascular é a primeira opção em pré-diabéticos e diabéticos tipo 2.

Caso a metformina não alcance isoladamente os efeitos desejados ela pode ser associada a qualquer um dos demais fármacos antidiabéticos, incluindo a insulina.

Mecanismo de ação: O principal efeito é a redução da produção hepática de glicose, embora também aumente a sensibilidade tecidual à insulina no músculo e tecido adiposo. Em nível celular a metformina eleva a atividade da tirosina quinase do receptor da insulina, estimulando a translocação do GLUT4 e a atividade do glicogênio sintase. Além disso, melhora o perfil lipídico apresentando potencial de reduzir o risco de doenças cardiovasculares enquanto seu efeito anoréxico auxilia na perda de peso. Um possível mecanismo pelo qual a metformina exerce sua ação farmacológica seria a via ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Essa enzima é descrita como um sensor energético celular, sendo ativada pelo exercício físico, jejum e também pela metformina.

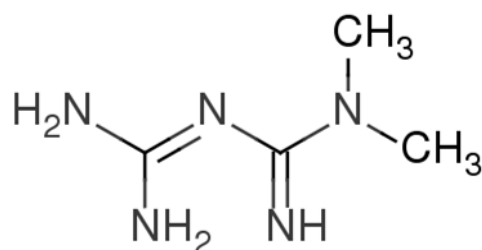


Fig.- 61-4. Estrutura química da metformina.

Farmacocinética. Apresenta boa absorção no intestino delgado. Na corrente sanguínea não se liga a proteínas plasmáticas, sendo eliminada inalterada por excreção renal (meia-vida: 1,5 a 4,5 horas).

Posologia. A partir de 500 mg dia (em comprimidos de 500 mg, 850 mg ou 1000 mg/dia) não devendo a dose diária exceder a 2550 mg (3 x 850 mg). Podendo se optar pela metformina XR que é de liberação lenta.

Observação. Em alguns pacientes ocorre a evacuação “dos comprimidos da metformina XR” nas fezes. Porém, este material representa apenas o gel sem a substância ativa que já foi absorvida previamente.

Quadro 61-3. Biguanidas (Metformina) disponíveis no Brasil.

Medicamentos/ Fabricante	Posologia (mg)	Nº de tomadas/dia
Formet [®]	500 e 850	1 – 3 dose (s)
Funed metformina [®]	850	1 – 3 dose (s)
Glicefor [®]	850	1 – 3 dose (s)
Glicomet [®]	500 e 850	1 – 3 dose (s)
Glifage [®]	500, 850 e 1000	1 – 3 dose (s)
Glifage XR [®]	500, 750 e 1000	1 – 3 dose (s)
Gliformil [®]	850 e 1000	1 – 3 dose (s)
Metformed [®]	500 e 850	1 – 3 dose (s)
Metta SR [®] (Torrent)	500	1 – 4 dose (s)

Reações adversas. A reação adversa mais preocupante é a **acidose láctica** (mortalidade de 50%) que felizmente é extremamente rara e geralmente ocorre se houver ingestão de altas doses de metformina ou condições onde esta é contraindicada (por exemplo na insuficiência renal grave). Os sintomas de acidose láctica são vômitos, dores abdominais, câimbras, sensação de mal estar geral com grande cansaço e dificuldades de respirar. Por outro lado, embora sem risco de vida, a diarreia, náuseas, vômitos, gosto metálico e desconforto abdominal são reações

adversas frequentemente observadas. Estes efeitos gastrointestinais, em geral transitórios e que aparecem logo no início do tratamento pode ser amenizado com a ingestão da metformina após as refeições principais e/ou a substituição da metformina convencional pela metformina XR (liberação prolongada). Outro efeito adverso a ser considerado inclui redução da concentração sanguínea de vitamina B12.

Usos terapêuticos: se não houver contra indicações e se for bem tolerada a metformina é o fármaco de escolha em **pré-diabéticos** ou pacientes diabéticos tipo 2 que não respondem satisfatoriamente à dieta. Em pacientes diabéticos tipo 1 com sobrepeso ou obesidade a adição de metformina à insulinoapia pode reduzir as necessidades de insulina. A metformina pode ser também indicada para crianças acima de 10 anos (dose máxima: 2000 mg) e na síndrome do ovário policístico (dose diária não deve exceder a 2550 mg). Em qualquer das condições descritas anteriormente além da redução da glicemia a metformina favorece a redução do peso corporal e a colesterolemia (total e LDL), razão pela qual sua utilização reduz o risco de doença cardiovascular.

Contraindicações. Os pacientes com histórico ou doenças na qual pode haver predisposição à elevação do ácido láctico no sangue, como por exemplo, doença pulmonar obstrutiva. Gestação e amamentação, desidratação, pacientes alcoólatras, insuficiência hepática, cardíaca ou renal, pacientes diabéticos tipo 1 (isoladamente) e ainda crianças abaixo de 10 anos. Outra situação na qual a metformina é contra indicada inclui a injeção intravenosa de meio de contraste, pois se ocorrer redução da função renal haveria acúmulo de metformina. Os pacientes com maior risco são aqueles com função renal limítrofe ou com insuficiência renal incipiente. Então, recomenda-se que a metformina seja suspensa antes do procedimento e seja reintroduzida dois dias após a injeção do contraste, desde que a função renal esteja normal. Também é recomendável dosar a creatinina antes da reintrodução da metformina em pacientes com redução do volume urinário.

Embora a metformina seja em linha gerais contraindicada em pacientes nefropatas ela é considerada relativamente segura para taxas de filtração glomerular de até 45 mL/min/1,73 m².

Glitazonas

Esta classe farmacológica, também conhecida como tiazolidinodionas possui apenas um único representante: a **pioglitazona Fig.-61.5(A)**.

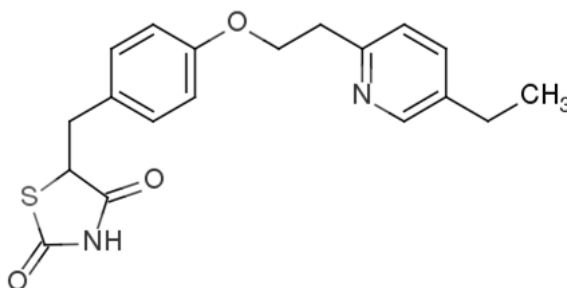


Fig. 65-5(A). Estrutura química da pioglitazona

Mecanismo de ação. Atua como agonista de receptores nucleares conhecidos como **PPAR γ** (peroxisome proliferator-activate receptor γ). A ativação destes receptores aumenta a transcrição de genes responsivos à insulina acarretando aumento da sensibilidade à insulina em relação ao transporte de glicose para o músculo esquelético e adipócitos. (**Fig. 61-5 (B)**)

Farmacocinética. Apresenta boa absorção no intestino delgado, sendo metabolizada pelo sistema citocromo P450 hepático.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia e icterícia podem sugerir hepatotoxicidade, enquanto dores musculares podem sugerir miotoxicidade. Sendo aconselhável em ambos os casos suspender uso do fármaco. Assim, mensurações de **AST** e **ALT** (indicadores de **hepatotoxicidade**) e **CPK** (indicadores de **miotoxicidade**) séricas deverão ser realizadas antes do início da terapia e periodicamente. Se estas enzimas se elevarem o tratamento deve ser suspenso imediatamente. Além destes efeitos adversos ainda pode ocorrer anemia, retenção hídrica, aumento de peso, maior risco de infarto, morte por doença cardiovascular e maior incidência de fraturas (em mulheres).

Mecanismo de Ação das Glitazonas na Resistência à Insulina

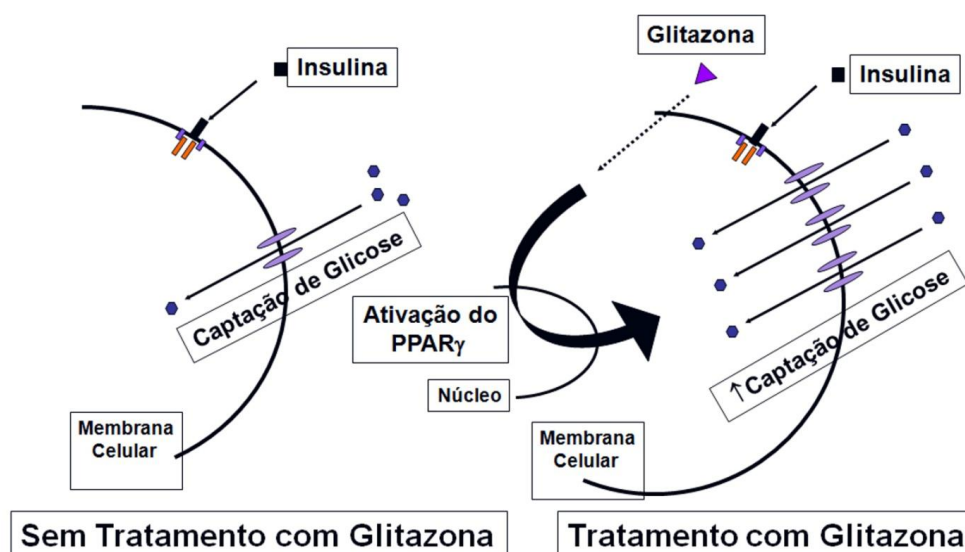


Fig. 61- 5 (B). Mecanismo de ação das glitazonas

Usos terapêuticos. A pioglitazona (dose diária mínima e máxima de 15 mg e 45 mg, respectivamente) é indicada (1 vez ao dia) para pacientes pré-diabéticos ou diabéticos tipo 2 com resistência à insulina que não respondem satisfatoriamente à dieta. Nestes pacientes, além da dieta que deve ser mantida, a pioglitazona pode ser utilizada isoladamente ou em associação com outros antidiabéticos orais e/ou insulina.

Contraindicações. O paciente portador de doença hepática ou que apresentam níveis séricos elevados de **AST** e **ALT** mesmo sem sinais clínicos de **hepatopatia**. Paciente portador de doença muscular ou que apresentam níveis séricos elevados de **CPK** mesmo sem sinais clínicos de miopatia. Também se inclui: gravidez, lactação, diabetes mellitus tipo 1 e insuficiência cardíaca congestiva.

Quadro 61-4. Glitazonas (Pioglitazona) disponíveis no Brasil.

Medicamentos	Posologia (mg)	Nº de tomadas/dia
Actos [®]	15, 30 e 45	1 dose
Aglitil [®]	15, 30 e 45	1 dose
Pioglit [®]	15, 30 e 45	1 dose
Piotaz [®]	15, 30 e 45	1 dose
Stanglit [®]	15, 30 e 45	1 dose

SECRETAGOGOS DE INSULINA Bloqueadores de canais de potássio

Como vimos anteriormente, as células β pancreáticas possuem em suas membranas o GLUT2, que faz o transporte da glicose para o interior da célula (**Fig. 61- 6 (A)**). A glicose intracelular é metabolizada produzindo ATP, que fecha os canais de K^+ sensíveis ao ATP. O K^+ retido intracelularmente favorece a despolarização celular com abertura de canais de Ca^{+2} voltagem dependente. O aumento do Ca^{+2} intracelular ativa proteínas do citoesqueleto envolvidas na exocitose dos grânulos de insulina.

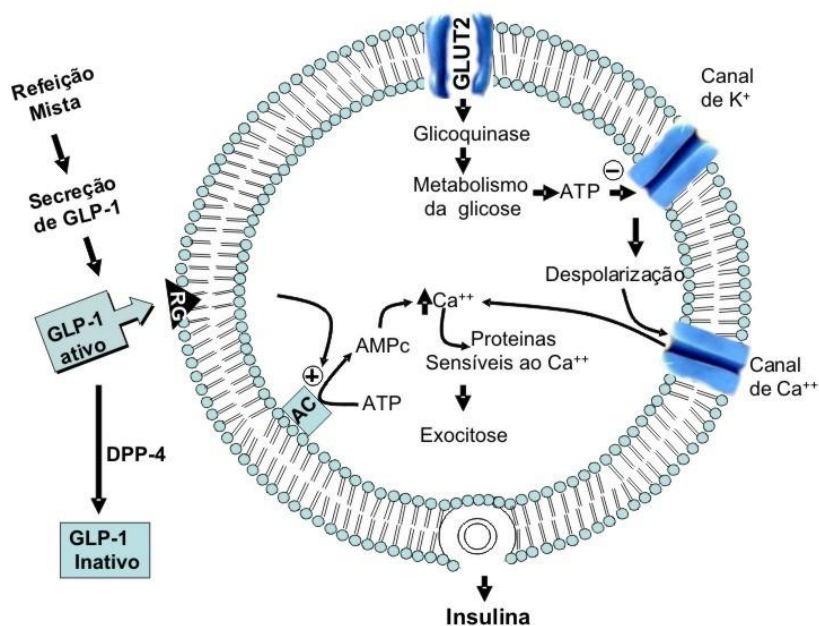


Fig. 61-6 (A). Representação esquemática de uma célula β e os principais componentes envolvidos no mecanismo **fisiológico** de secreção de insulina.

Neste contexto, as sulfonilureias e as glinidas, como mostra a figura 61.6 (B), ao bloquearem os canais de potássio também favorecem a despolarização e secreção de insulina.

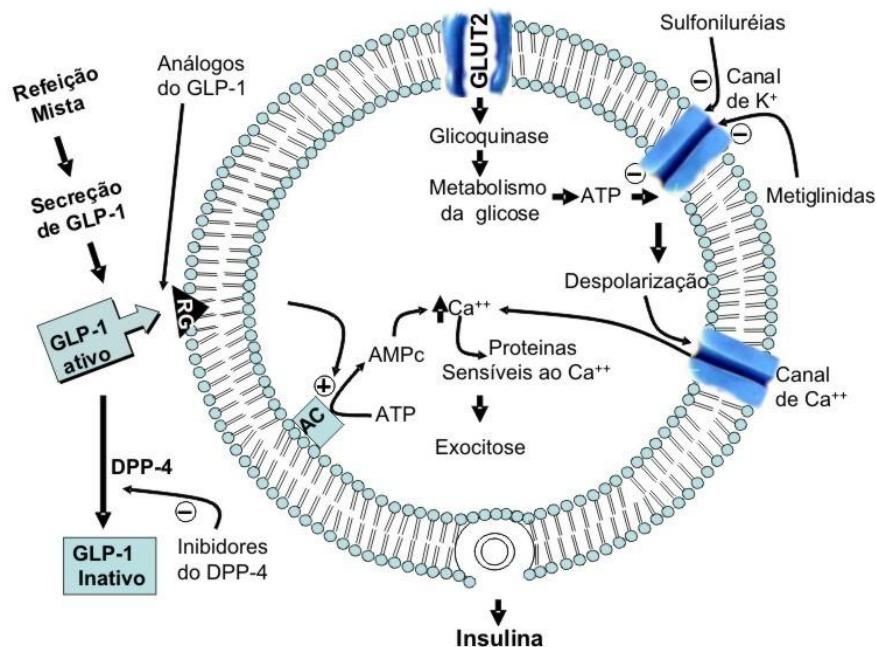
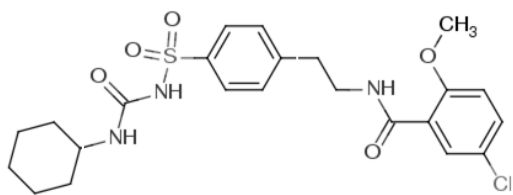


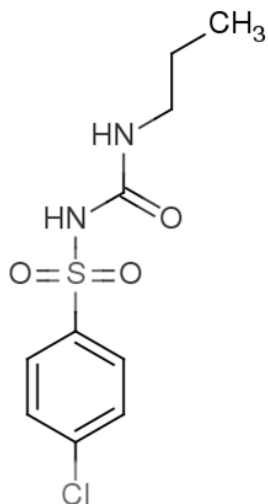
Fig. 61-6 (B). Representação esquemática de uma célula β e os principais componentes envolvidos no mecanismo **farmacológico** de secreção de insulina.

Sulfonilureias

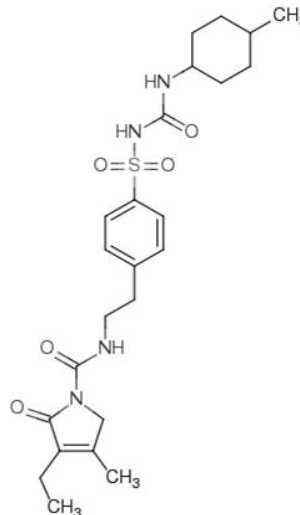
A classe farmacológica das **sulfonilureias** possui em comum um grupamento arilsulfonilureia que é apresentado em destaque na figura 61-7, onde temos as cinco sulfonilureias disponíveis no Brasil.



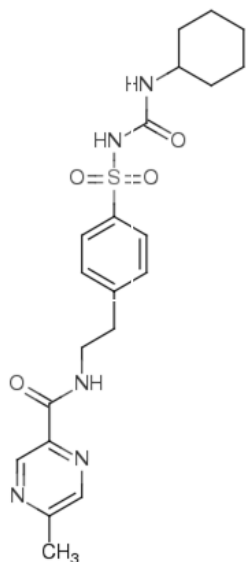
Glibenclamida



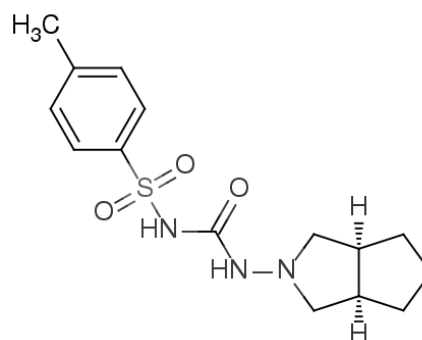
Clorpropamida



Glimepirida



Glipizida



Gliclazida

Fig. 61-7. Estrutura química das sulfonilureias

Mecanismo de ação bloqueiam os canais de K^+ no lado externo da membrana das células β das **ilhotas de Langerhans**; com esses canais fechados ocorre despolarização das células beta com abertura de canais de Ca^{+2} e elevação do Ca^{+2} intracelular que sinaliza a exocitose de vesículas contendo insulina (Figura 6B). Observe que o ATP intracelular proveniente do metabolismo da glicose, que se eleva após as refeições, também bloqueiam os canais de K^+ no lado interno da membrana das células β com abertura de canais de Ca^{+2} e elevação do Ca^{+2} intracelular que sinaliza a exocitose das vesículas contendo insulina

(Figura 61-1 (A)). Assim, as sulfonilureias agem complementando os mecanismos fisiológicos mediados pelo ATP intracelular.

Quadro 61- 5. Sulfonilureias disponíveis no Brasil

Medicamentos	Posologia (mg)		Nº de tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Clorpropamida			
Diabecontrol [®]	250	750	1 dose
Diabinese [®]	125	500	1 dose
Glibenclamida			
Daonil [®]	2,5	20	1 dose
Furp-glibenclamida [®]	2,5	20	1 dose
Glicamin [®]	2,5	20	1 dose
Gliconil [®]	2,5	20	1 dose
Glipizida			
Minidiad [®]	5	20	2 doses
Gliclazida			
Azukon MR [®]	30	120	1 dose
Diamicron MR [®]	30	120	1 dose
Glimepirida			
Amaglyn [®]	1	8	1 dose
Amaryl [®]	1	8	1 dose
Azulix [®]	1	8	1 dose
Betes [®]	1	8	1 dose
Diabemed [®]	1	8	1 dose
Glimepibal [®]	1	8	1 dose
Glimepil [®]	1	8	1 dose
Glimeprid [®]	1	8	1 dose

Farmacocinética. As sulfonilureias apresentam boa absorção pelo trato gastrointestinal. No sangue ligam-se às proteínas plasmáticas (90-99%). Apresentam meia vida entre 1,5 e 5,0 horas, com exceção da clorpropamida (24-48 horas). O metabolismo é predominantemente hepático e a excreção renal (com exceção da clorpropamida que é excretada pelos rins inalterada).

Efeitos adversos. Além da hipoglicemia (principal reação adversa) e ganho de peso, pode ocorrer (2-4% dos pacientes): náuseas, vômitos, icterícia, agranulocitose, anemia e reações dermatológicas.

Interações medicamentosas. Os corticoides, contraceptivos hormonais e bloqueadores de canais de cálcio podem reduzir o efeito redutor da glicemia das sulfonilureias. Enquanto as sulfas e o etanol podem potencializar o efeito redutor da glicemia das sulfonilureias.

Usos terapêuticos. As sulfonilureias em doses descritas no quadro 61-5 são indicadas para diabéticos tipo 2 que não respondem satisfatoriamente à dieta. Nestes pacientes, onde a dieta deve ser mantida, as sulfonilureias podem ser utilizadas isoladamente ou em associação com outros antidiabéticos (com exceção das glinidas).

Contraindicações. Dentre as contraindicações estão diabetes mellitus tipo 1, gravidez e lactação.

Observação. Durante a utilização das sulfonilureias pode ocorrer falência primária ou secundária. A falência primária é a ausência de redução da glicemia à dose máxima de uma sulfonilureia no início do tratamento. Atinge 20% dos pacientes que atendem os quesitos para o uso desses fármacos. A falência secundária é a ausência de

redução da glicemia, em resposta à dose máxima de uma sulfonilureia após certo tempo de tratamento no qual se alcançou o efeito desejado. Atinge 5 a 10% por ano dos pacientes que não apresentam falência primária.

BLOQUEADORES DA ALFA GLICOSIDASE

Mecanismo de ação. No mercado farmacêutico brasileiro, apenas a acarbose que inibe reversivelmente as **alfa-glicosidases**. Estas enzimas da borda em escova do intestino delgado tornam mais lenta a absorção da glicose proveniente da digestão de polissacarídeos (amido) e em menor grau da sacarose. Assim, embora não reduzam a glicemia pós prandial, lentificam e amenizam a elevação da glicemia após uma refeição rica em carboidratos; apresentando, portanto, efeito **anti-hiperglicemiante**, sem riscos de hipoglicemia.

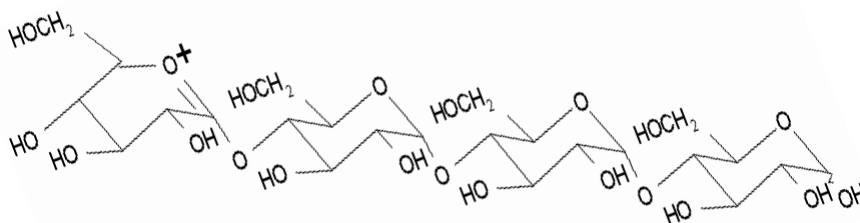


Fig. 61- 8. Estrutura química da acarbose.

Efeitos adversos. A flatulência, sensação de empachamento, diarreia, desconforto abdominal. Em doses mais elevadas pode haver elevação das transaminases séricas

Usos terapêuticos. Em pré-diabéticos e diabéticos tipo 2 que não respondem satisfatoriamente à dieta. Nestes pacientes, além da dieta que deve ser mantida, a **acarbose** pode ser utilizada isoladamente ou em associação com outros antidiabéticos orais e/ou insulina.

Quadro 61-6. Inibidores da alfa-glicosidase disponíveis no Brasil.

Medicamentos	Posologia (mg)	Nº de tomadas/dia
Aglucose [®]	50 ou 100	Antes das refeições
Glucobay [®]	50 ou 100	Antes das refeições

Contraindicações. Pacientes portadores de doenças intestinais, gravidez, lactação, pacientes portadores de DM tipo 1 (isoladamente).

Posologia. O fármaco é pouco absorvido (menos de 2%) sendo excretada na urina. Assim sendo, deve ser administrada com a primeira porção da refeição. A dose diária mínima é 100 mg e a dose diária máxima é 300 mg (em até 3 tomadas/dia). Para evitar o desconforto abdominal pode-se iniciar com 25 mg.

.INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE 2 (SGLT-2)

Com o surgimento dos inibidores do SGLT-2 tornou-se possível ampliar as possibilidades de tratamento farmacológico do diabetes mellitus.

Mecanismo de ação: Fornecem um mecanismo reductor da glicemia independente da insulina ao inibir a reabsorção tubular da glicose. Durante o processo de filtração glomerular toda a glicose retorna à corrente sanguínea por reabsorção tubular, não havendo presença de glicose na urina. Acredita-se que 90% do processo de reabsorção tubular da glicose sejam mediadas pelo **cotransportador de sódio-glicose 2** (SGT-2). Porém, se a glicemia ultrapassar 180 mg/dL, a taxa de filtração glomerular de glicose excede a taxa de reabsorção tubular e o indivíduo apresentará glicose na urina (glicosúria), o que ocorre quando a concentração de glicose no sangue estiver >180 mg/dL. Neste caso, a presença de glicose em grande quantidade nos túbulos renais aumenta a osmolaridade dificultando a reabsorção tubular. Neste caso, temos poliúria (excreção de elevado volume urinário) associada à glicosúria. Os **inibidores do SGLT-2**, “como o próprio nome diz” inibem o SGLT-2 nos túbulos renais diminuindo o limiar de excreção de glicose (valores fisiológicos ao redor de 180 mg/dL), e em consequência ocorre um aumento da excreção de glicose na urina contribuindo para a manutenção da glicemia. A perda de glicose (aproximadamente 250 quilocalorias) na urina pode favorecer a manutenção e/ou perda de peso.

A figura 61-9 apresenta a estrutura química da **dapaglifozina**, primeiro inibidor do SGLT-2 disponibilizado no Brasil e o quadro 61.7 a relação dos inibidores do SGLT-2 comercializados no Brasil.

Efeitos adversos. Se usados isoladamente não deve causar hipoglicemia. Porém, foram descritas infecções graves do trato urinário, pielonefrite, infecções fúngicas na vagina e pênis, lombalgia, dislipidemia, cefaleia, constipação, diarreia e risco de cetoacidose (sintomas: náuseas, vômitos, dor abdominal, cansaço, dispneia). No caso de sintomas de cetoacidose a ingestão do medicamento deve ser imediatamente suspensa

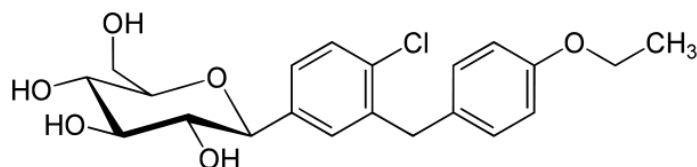


Fig. -61-9. Estrutura química da dapaglifozina.

Uso terapêutico: em pacientes diabéticos tipo 2, além da dieta que deve ser mantida, os inibidores do SGLT-2 podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros antidiabéticos orais e/ou insulina. Além de reduzir a glicemia estes fármacos favorecem uma modesta perda de peso e reduzir a pressão arterial. Em pacientes diabéticos tipo 1 ainda não há informações suficientes para que possam ser utilizados em associação à insulina.

Contraindicações: pacientes portadores de doenças renais.

Posologia: dose única de 10 mg/dia (embora se recomende iniciar com 2,5 ou 5 mg/dia). Pode ser usada a qualquer hora do dia com ou sem alimento.

Quadro 61-7. Inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2) disponível no Brasil.

Medicamentos	Posologia (mg)	Nº de tomadas/dia
Dapaglifozina: Forxiga®	10	1

Perspectivas

Desde a introdução da insulina no tratamento do diabetes há quase 100 anos, se a molécula não mudou muito (hoje temos os análogos), as novas possibilidades de administração tem melhorado muito a eficiência do tratamento, onde se incluem as “canetas descartáveis”, a **insulina inalada** (Afrezza®) e as “**smart pumps**”. Além disso, a nanotecnologia nos abre a possibilidade de termos nos próximos anos sistemas de liberação de insulina que permitam a administração pela via oral.

Ao lado de todos estes avanços, fazem-se necessários programas de saúde que permitam a detecção e o início do tratamento o mais precoce possível como medida extremamente eficaz quando se tem em vista que o principal objetivo da terapia antidiabética é proteger ou postergar as complicações crônicas desta doença.

Contudo, apesar de todo o progresso ocorrido estamos distantes de alcançarmos um tratamento satisfatório para esta doença. Além disso, o **envelhecimento** e o aumento da população com sobrepeso e obesidade acarretará um aumento expressivo do número de pacientes diabéticos nos próximos anos.

RESUMO

■ O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada pela hiperglicemia, devido à ausência total de insulina (tipo 1) ou resistência à ação da insulina/redução da produção (tipo 2).

■ A insulina é um polipeptídeo produzido pelas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas. O aumento da glicemia é o principal estímulo para exocitose dos grânulos de insulina, esta então se liga aos receptores de insulina localizados na membrana celular.

■ A avaliação periódica da hemoglobina glicada e avaliação diária da glicemia capilar constituem importantes instrumentos de acompanhamento.

■ Todos os diabéticos do tipo 1 e parte dos tipo 2 precisam fazer uso de insulina.

■ As insulinas são classificadas de acordo com o início, pico e duração da ação: em ultrarrápidas, rápidas, intermediárias e basais.

■ Além da insulina as demais opções farmacológicas seriam: fármacos que atuam reduzindo a resistência à insulina (biguanidas e glitazonas), estimulando a secreção insulínica (bloqueadores de canais de K, inibidores da DPP-4, agonistas do GLP-1), identificando a absorção de glicose (inibidores da alfa glicosidase) ou inibindo o cotransportador de sódio-glicose 2

BIBLIOGRAFIA

BAZOTTE, R.B. **Paciente diabético: Cuidados farmacêuticos**. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2010.

BAZOTTE, R.B. *et al.* Review/Perspective: Insulin resistance in the liver: Deficiency or excess of insulin? **Cell Cycle**, v.13, p. 2494-2500, 2014.

KRENTZ, A.J.; BAILEY, C.J. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, v.65, p.385-411, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014 – 2015**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2015.

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES. Summary of revisions. **Diabetes Care**, v.38, p. S1-S112, 2016.

TIWARI, P. Recent trends in therapeutic approaches for diabetes management: a comprehensive update. **J. Diabetes Res.**, p.340838, 2015.

ZUBIOLI, A *et al.* Comparative performance of lab tests and blood testing device to monitor glucose, total cholesterol and triacylglycerol in type 2 diabetic patients. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.47, p.615-621, 2011.

ZUBIOLI, A. *et al.* Pharmaceutical consultation as a tool to improve health outcomes for patients with type 2 diabetes. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.49, p.85-94, 2013.

Capítulo 62

Corticosteroides

Erick José Ramo da Silva,

Professor Doutor do Instituto de Biociências do Departamento de Farmacologia da UNESP

Maria Christina W. Avellar

Professora Adjunta III do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

INTRODUÇÃO

O córtex da glândula adrenal, por meio de complexos sistemas enzimáticos, sintetiza diversos hormônios esteroides (corticosteroides ou androgênios), a partir de um precursor comum, o colesterol.

Histologicamente, o córtex adrenal compreende zonas ou camadas celulares distintas: glomerulosa, fasciculada e reticular. Do ponto de vista fisiológico, entretanto, o córtex pode ser dividido em: 1) porção externa, constituída pela zona glomerulosa, responsável pela secreção de aldosterona e 2) porção interna, constituída pela zona fasciculada e reticular, responsáveis pela produção de cortisol e hormônios sexuais. A atividade secretora da porção interna é regulada principalmente pelo hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH).

Química e biossíntese dos esteroides adrenais. O termo esteroide caracteriza aqueles compostos que apresentam uma estrutura constituída por 4 anéis contendo 17 átomos de carbono, denominada núcleo ciclopentanofenantreno (Fig. 62-1). A adição de 1, 2 ou 4 átomos de carbono ao núcleo básico dá origem a diferentes grupos/famílias de esteroides. O córtex adrenal sintetiza esteroides com 2 átomos de carbono (C₂₁), chamados pregnanos, e esteroides com 19 átomos de carbono (C₁₉), chamados androstanos, também produzidos nos testículos.

Embora o córtex adrenal seja capaz de sintetizar o colesterol a partir do acetato (através do processo semelhante àquele que ocorre no fígado), a maior parte (49-80%) do colesterol utilizado provém da circulação.

Reguladores da função adrenocortical

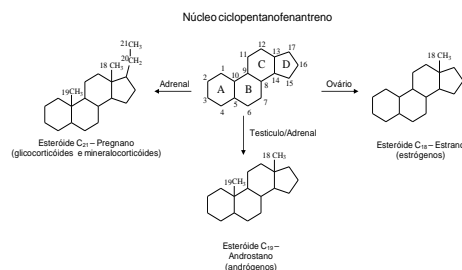
Sistema de transporte dos hormônios adrenocorticais. A maior parte do cortisol plasmático apresenta-se ligado a uma α_2 -globulina plasmática denominada CBG (corticosteroid binding protein ou transcortina), com alta afinidade por cortisol, desoxicorticosterona, corticosterona e também pela progesterona. O restante pode ser encontrado na forma ligada com albumina ou na forma livre. Alguns esteroides sintéticos, como a prednisona e prednisolona podem ser ligar à CBG, entretanto a dexametasona e a triancinolona não possuem tal capacidade. Durante a gravidez ou no tratamento com doses suprafisiológicas de estrógenos, embora a taxa de secreção do cortisol não esteja elevada, sua concentração plasmática eleva-se 2-3 vezes, pelo aumento das concentrações de CBG.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é a função do hormônio ACTH na síntese e secreção de cortisol, corticosterona e aldosterona?
2. Qual é o mecanismo de ação dos glicocorticoides?
3. Como é utilizado a hidrocortisona para o tratamento da insuficiência adrenal aguda? Qual é a conduta em caso de estado de choque?
4. Quais são as abordagens terapêuticas de corticoides em doenças hematológicas?
5. Como agem a metipirona e aminoglutamina sobre a biossíntese de esteroides adrenocorticais e os usos terapêuticos?

HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO (ACTH).

♣ *O córtex adrenal humano, sob estímulo do hormônio hipofisário ACTH (corticotropina), sintetiza e secreta **cortisol**, **corticosterona**, **aldosterona** e uma série de produtos com fraca ação androgênica. A estimulação das células adrenocorticais pelo ACTH pode ser dividida em duas fases: aguda, que ocorre de forma rápida e é caracterizada pelo aumento do substrato (colesterol) para a esteroidogênese e crônica, que duram horas e é caracterizada pela indução da síntese das enzimas esteroidogênicas.* ♣



O ACTH estimula a síntese da proteína que regula a esteroidogênese aguda (stAR, steroidogenic acute regulatory protein), responsável por aumentar o transporte do colesterol para a porção interna da membrana mitocondrial, onde os processos enzimáticos para a síntese dos hormônios adrenocorticais são iniciados. Dessa forma, o ACTH estimula todos os passos da síntese dos hormônios adrenocorticais, desde aumentar a disponibilidade do colesterol até a geração dos produtos finais. Na ausência da adeno-hipófise, o córtex adrenal sofre atrofia e as taxas de secreção do cortisol e corticosterona se reduzem de forma acentuada. Entretanto, a zona glomerulosa sofre poucas alterações pela hipofisectomia. Embora agudamente o ACTH estimule a secreção de aldosterona, a taxa de secreção desse hormônio é relativamente independente da adeno-hipófise de forma que, na ausência desta glândula, o equilíbrio hidroeletrólítico é praticamente mantido. Assim sendo, o papel fisiológico do ACTH na esteroidogênese da camada glomerulosa parece ser uma ação permissiva para a produção de aldosterona.

Metabolismo. No homem a meia-vida biológica do cortisol é cerca de 70-80 minutos e da aldosterona é de 30 minutos. O metabolismo dos esteroides adrenais ocorre primariamente no fígado, onde uma série de enzimas capazes de alterar a molécula dos esteroides torna-os biologicamente inativos e mais solúveis em água. Essas enzimas atuam basicamente introduzindo átomos de oxigênio ou hidrogênio em uma ou mais posições da molécula. Em seguida, a molécula alterada sofre processo de conjugação com ácido glicurônico ou sulfatos para formar compostos solúveis em água, que são rapidamente excretados pelos rins. Vários dos metabólitos formados podem ser dosados na urina, sendo utilizados dessa forma para avaliação da produção adrenal dos esteroides.

Mecanismos de ação dos corticosteroides

♣ A maior parte dos efeitos dos corticosteroides é mediada por receptores intracelulares, denominados receptores de glicocorticoide (GR) e de mineralocorticoide (MR). Estes são membros da superfamília dos receptores nucleares com atividade de fatores de transcrição, da qual também fazem parte os receptores de andrógenos, dos hormônios da tireoide, de estrógenos e progesterona. ♣ Estruturalmente, tanto o GR quanto o MR apresentam três domínios: um N-terminal, que contém sequências responsáveis pela ativação dos genes-alvo e pela interação com fatores de transcrição; um domínio central composto por dois “dedos de zinco” constituindo o domínio de ligação ao DNA; e um domínio C-terminal de interação com o ligante e que também é responsável pela dimerização do receptor e translocação para o núcleo (Fig. 62-2).

Funções fisiológicas dos hormônios adrenais

Efeitos farmacológicos dos glicocorticóides (GC). Os GC são hormônios essenciais para a manutenção da vida, exercendo efeitos sobre o metabolismo dos hidratos de carbono incluindo gliconeogênese, glicogênese hepática e elevação dos níveis séricos de glicose.

Dos esteroides que ocorrem naturalmente, **cortisol** e a **corticosterona** apresentam atividade GC, sendo o cortisol o mais potente. A cortisona e a 11-deidrocorticosterona não possuem atividade GC inerente, mas são potencialmente ativas, porque são convertidas no organismo em cortisol e corticosterona, respectivamente.

Vários análogos sintéticos do cortisol são dotados de atividade GC, alguns inclusive mais potentes que o próprio cortisol, como a dexametasona. Além de agirem sobre o metabolismo dos carboidratos, os GC possuem

outras ações, algumas das quais são de importância clínica considerável.

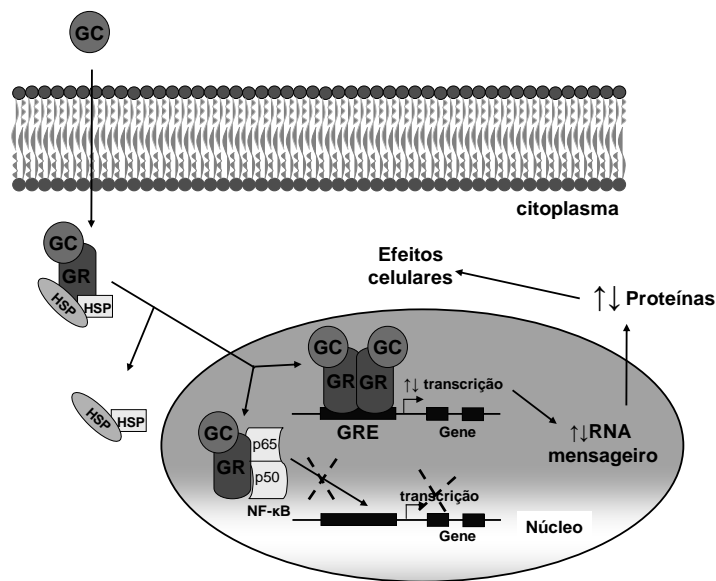


Fig. 62-2. Mecanismo de ação clássico dos glicocorticoides (GC) mediado pela interação do hormônio com receptores de glicocorticoides (GR) expressos em células-alvos. Após a ligação com o hormônio, o receptor dissocia-se das proteínas de choque térmico (HSP, *heat shock proteins*), transloca-se para o núcleo onde, na forma de dímero, interage com os elementos de resposta ao glicocorticoide (GRE, *glucocorticoid response elements*) presentes nas regiões promotoras dos genes alvos.

Catabolismo proteico. Os GC inibem a captação de aminoácidos e a síntese proteica em vários tecidos extra-hepáticos. Promovem gliconeogênese através de ações periférica e hepática. Periféricamente mobilizam aminoácidos de uma série de tecidos.

Esta ação catabólica dos GC é refletida na diminuição de massa muscular, osteoporose, adelgaçamento da pele e balanço nitrogenado negativo, como observado na síndrome de Cushing.

Os aminoácidos são mobilizados para o fígado onde servem como substrato para enzimas envolvidas na produção de glicose e glicogênio.

Metabolismo de carboidratos. Os GC estimulam a produção de glicose, diminuem a utilização periférica de glicose e promovem seu estoque como glicogênio.

Animais adrenalectomizados e pacientes addisonianos (insuficiência adrenal crônica) são hipersensíveis à insulina. A administração de GC corrige essas alterações no metabolismo de hidratos de carbono.

Ao contrário, exposições prolongadas a doses farmacológicas de GC induzem elevações na glicose plasmática (mesmo durante o jejum), porque promovem resistência à insulina. Posteriormente ocorre diminuição da resistência à insulina, promovendo glicosúria.

Metabolismo lipídico. Os GC possuem efeitos na distribuição anormal de gordura que ocorre no estado de hipercortisolismo e na facilitação da ação de agentes adipocinéticos que induzem lipólise dos triglicerídeos do tecido adiposo. A deposição de gordura que ocorre na síndrome de Cushing é característica: ocorre aumento dos depósitos de gordura predominantemente na parte posterior do pescoço, na região supraclavicular (giba de búfalo) e na face (face de lua cheia), com perda de tecido gorduroso nos membros.

Balanço hidroeletrólítico. O cortisol aumenta a taxa de filtração glomerular, sendo importante para a excreção de água e Na^+ após sobrecarga hídrica ou de sódio. Diminuição na diurese aquosa após sobrecarga de água é característica da insuficiência adrenal, onde a taxa de filtração glomerular encontra-se diminuída e os níveis de hormônio antidiurético estão elevados.

Esses dois fatores contribuem para a redução da excreção de água na síndrome de Addison. No hipercortisolismo crônico algumas vezes ocorre hipocalemia de intensidade moderada.

Sistema hematopoiético. Os GC tendem a aumentar o conteúdo de hemoglobina e o número de glóbulos vermelhos no sangue periférico, sendo frequente a ocorrência de policitemia na síndrome de Cushing e discreta anemia normocrônica normocítica na doença de Addison.

Os corticosteroides também aumentam o número de leucócitos polimorfonucleares, enquanto diminuem o número de linfócitos, eosinófilos, monócitos e basófilos.

Ação anti-inflamatória e imunossupressora. Os GC, tanto naturais quanto sintéticos, são potentes inibidores de reações alérgicas e inflamatórias.

Os GC promovem estabilização das membranas dos lisossomos, inibem a liberação de enzimas proteolíticas intracelulares e a liberação do ácido araquidônico, um precursor de muitos mediadores da resposta

imunológica e inflamatória, como prostaglandinas e leucotrienos, também inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e várias interleucinas (ver Capítulo 58).

Ações sobre o metabolismo do cálcio. Em condições de hipercortisolismo comumente se observa osteoporose resultante da capacidade do cortisol de estimular diretamente a reabsorção óssea bem como de inibir a síntese do colágeno (ver Capítulo, 65).

Efeitos farmacológicos dos mineralocorticoides (MC). Os principais efeitos dos MC são observados sobre o transporte iônico pelas das células epiteliais.

Muitos dos esteroides naturais são dotados dessa propriedade, sendo o mais potente deles a aldosterona.

O segundo MC mais potente é a desoxicorticosterona, seguida, em ordem de potência, pela 18-hidroxicorticosterona, corticosterona e cortisol.

Além disso, estrógenos e andrógenos também podem promover retenção de sal em determinadas circunstâncias. Os MC promovem a reabsorção de sódio e o transporte de sódio e potássio, através das membranas de epitélios especializados nessa função, como a mucosa intestinal, as glândulas salivares, as glândulas sudoríparas e os túbulos renais (ver Capítulo 40).

Vários análogos corticosteroides sintéticos são dotados de atividade MC, alguns inclusive mais potentes que a aldosterona. A potência relativa desses esteroides encontra-se no Quadro 62-1

Quadro 62-1. Potência mineralocorticoide e glicocorticoides disponíveis para o uso terapêutico			
Esteróide	Atividade GC*	Atividade MC**	Dose diária total de reposição [□]
Cortisol (hidrocortisona)	100	0,25	VO, 25 mg/m ² IM, 12,5 mg/m ²
Cortisona	80	0,2	
Prednisona	400	0,1	VO, 6 mg/m ²
Prednisolona	500	< 0,1	VO, 5 mg/m ²
Metilprednisolona	700	< 0,1	VO, 3,5 mg/m ² IM, 2,0 mg/m ²
Dexametasona	3.000	0	VO, 0,5 mg/m ²
Betametasona	2.500	0	VO, 0,6 mg/m ²
Triancinolona	500	0	VO, 2,5 mg/m ²
Aldosterona	15	100	
Deoxicorticosterona	5	6	IM, 1-2 mg SC, 250 mg/6-12 meses
Fludrocortisona	1.000	80	VO, 0,05-0,15 mg

*Avaliada pela deposição de glicogênio hepático (em relação ao cortisol).

**Avaliada pela retenção de sódio (em relação à aldosterona).

□ VO = Via oral; IM = intramuscular; SC = subcutânea.

DISFUNÇÕES DO CÓRTEX ADRENAL

Hipofunção do córtex adrenal. Uma série de afecções adrenais, causando diminuição da massa de tecido adrenocortical ou redução da síntese esteroide, resulta em produção subnormal ou insuficiente de cortisol, aldosterona e hormônios sexuais, produzindo síndrome de insuficiência adrenocortical global ou isolada. As glândulas adrenais são alvo de doenças infecciosas, processos granulomatosos e metastáticos, síndromes hemorrágicas e doenças autoimunes. As principais causas da doença de Addison (insuficiência adrenocortical primária) são blastomicose sulamericana e tuberculose e, menos frequentemente, atrofia adrenal idiopática, sendo esta provavelmente devida a distúrbios autoimunes.

Hiperfunção do córtex adrenal na síndrome de Cushing. A síndrome de Cushing é um conjunto de manifestações clínicas e metabólicas resultantes do excesso crônico de GC, de origem endógena ou exógena. A síndrome é caracterizada por hipotensão, acúmulo de gordura no tronco e face, diabetes, hirsutismo, equimoses, acne, fraqueza muscular, pele adelgada com aparecimento de estrias e manifestações psiquiátricas. Excecutoando-se a forma iatrogênica, conseqüente à administração prolongada de GC, caracteriza-se por produção adrenal excessiva de cortisol.

Hiperaldosteronismo primário. A aldosterona, quando produzida em excesso de forma autônoma, dá origem à síndrome do hiperaldosteronismo primário, gerando expansão de volume, diminuição da liberação de renina pelas células do aparelho justaglomerular e caliuressa exagerada.

Hiperplasia por deficiências congênitas na biossíntese do cortisol. A hiperplasia adrenal

congenita (HAC) compreende as anomalias genéticas decorrentes de deficiências enzimáticas específicas que comprometem primariamente a síntese do cortisol, envolvendo direta ou indiretamente também a produção de MC e/ou andrógenos. A hipersecreção de ACTH, resultante da produção limitada de cortisol, produz estímulo continuado sobre o córtex adrenal, promovendo sua hiperplasia e hiperfunção das vias de síntese não comprometidas pela deficiência enzimática.

CORTICOSTEROIDES SINTÉTICOS

Relação estrutura-atividade. Para obter esteroides sintéticos para uso terapêutico dotados de potente ação anti-inflamatória, mas isentos de efeitos adversos indesejáveis, uma série de compostos foram sintetizados e testados biologicamente. Modificações estruturais na molécula esteroide podem produzir alterações na atividade do hormônio e maior distinção entre as atividades GC e MC, através de diversos mecanismos.

Todos os esteroides que apresentam um grupo cetona na posição 11 (C_{11}) necessitam de redução a este nível para se transformar em hidroxila, antes que o composto se torne biologicamente ativo como GC. Essa transformação ocorre ao nível hepático e prejuízo nesse processo torna compostos como a cortisona e a prednisona menos ativos. A presença de um grupamento hidroxila em C_{11} não é necessária para a atividade MC.

Preparações e vias de administração. Os corticosteroides podem ser administrados pela via oral, parenteral (intravenosa, intramuscular, intrassinovial) e topicamente sob a forma de cremes, loções dermatológicas, pomadas e soluções oftálmicas, aerossol, enemas. A administração tópica resulta em absorção parcial para a circulação sistêmica. No caso de preparações em aerossol a absorção é equivalente àquela por administração oral ou parenteral. Há o risco de supressão adrenocortical com aplicações de corticosteroides no saco conjuntival e pele.

Usos terapêuticos em distúrbios endócrinos

O uso de corticosteroides adrenais tem indicação precisa como terapia substitutiva em casos de hipofunção do córtex adrenal. Entretanto, eles também têm sido amplamente utilizados no tratamento de diversos processos de origem inflamatória ou alérgica. Em decorrência dos inúmeros efeitos indesejáveis que envolvem a terapia com corticosteroides, recomenda-se que sejam administrados somente em pacientes que estejam apresentando sintomas severos e que não respondem a medidas terapêuticas mais benignas. Quando a terapia com corticosteroide se faz necessária por longos períodos, a dose utilizada também deve ser sempre a mínima necessária para a obtenção do efeito desejado, sendo recomendável a avaliação constante dos efeitos deletérios desse tipo de terapia e dos efeitos benéficos trazidos ao paciente. No Quadro 62-1 acham-se listados os principais produtos disponíveis para uso clínico, bem como a potência MC e GC de que são dotados e a dose diária de reposição. Como terapêutica substitutiva, os corticosteroides são indicados nos seguintes casos:

Insuficiência adrenal aguda (crise adrenal). ♣ Por se tratar de um quadro potencialmente fatal, o tratamento desta emergência endócrina deve ser instituído tão logo suspeitado clinicamente por administração intravenosa de solução salina isotônica (NaCl 0,9%) e solução de glicose (5%), com a possível adição de solução hipertônica de cloreto de sódio e/ou glicose à medida que haja, respectivamente, hiponatremia severa e hipoglicemia. Uma injeção intravenosa em *bolus* de 100-200mg hemissuccinato ou fosfato de **hidrocortisona** (cortisol) deve ser administrada imediatamente, seguida de outros 100-200 mg adicionados aos líquidos de reposição cada 6-8 horas. Normalmente a administração de MC não é necessária, quando o tratamento acima é instituído. Os níveis elevados de hidrocortisona, na presença da abundante quantidade de sódio oferecida, proporcionam atividade MC adequada no período inicial do tratamento. Tratamento de suporte e antibióticos deve ser usado conforme a necessidade. A persistência do estado de choque, refratário às medidas de emergência propostas, autoriza o uso de GC intravenoso em doses farmacológicas (500-2.000 mg) ou aminas vasopressoras (dopamina, norepinefrina, metaraminol, etc.). A transição do período agudo para a fase de recuperação crônica deverá ser feita durante os 3 a 5 dias subsequentes. O manuseio das doses nesse período de transição é feito com a faixa ideal de manutenção.

Insuficiência adrenal crônica (doença de Addison). Independente da etiologia, o tratamento da doença de Addison consiste da reposição continuada de GC, isoladamente ou em associação com MC. Embora o esteroide natural deva ser sempre preferido para a terapia de reposição, produtos GC sintéticos (**prednisona**, **prednisolona**, **dexametasona**) (Quadro 62-1) podem, alternativamente, ser usados em dosagens equivalentes. Suplementação dietética com NaCl (sal de cozinha, 4-6 g/dia), além do tratamento com GC, é normalmente suficiente para um balanço adequado de sódio. Caso haja necessidade de reposição MC, **fludrocortisona** (0,1-0,2 mg, intravenoso) poderá ser administrada diariamente ou em dias alternados.

Hiperplasia adrenal congênita. O tratamento se fundamenta na própria fisiopatologia da doença: administração continuada de GC, em doses adequadas, para suprir as necessidades do paciente e suprimir a hipersecreção de ACTH hipofisário, para reduzir o estímulo sobre a síntese anômala do córtex adrenal, normalizando a produção androgênica. A dose recomendada deve equivaler à taxa de produção diária de cortisol (~12,5 mg/m² superfície corpórea). Em termos de **cortisol**, produto fisiológico e de uso preferencial, devem ser administrados 12,5 mg/m²/dia via intramuscular ou, preferencialmente, 25 mg/m² em dias alternados. Alternativamente há preparações de **hidrocortisona** para uso oral (25 mg/m²/dia) Vale notar a ritmicidade fisiológica do cortisol, ou ainda à noite, evitando-se assim o estímulo adrenal pelo ACTH, cuja elevação nictemeral se dá durante o período de sono.

Nas formas hipertensivas de hiperplasia adrenal congênita, os níveis pressóricos e de potássio plasmático normalizam-se pouco tempo após início do tratamento GC, não sendo necessária terapia adicional com fármacos hipotensores, diuréticos ou mesmo suplementação dietética com potássio. Nas formas com perda de sal, o tratamento de manutenção deverá obrigatoriamente incluir, além de GC, MC a longo prazo. O MC normalmente administrado é a **fludrocortisona** (0,05-0,02 mg/dia).

Usos terapêuticos em doenças não endócrinas

Doenças reumáticas. Os GC são largamente utilizados para o tratamento de doenças reumáticas. Na artrite reumatoide, a terapia com corticosteroides pode ser introduzida quando medidas terapêuticas, tais como repouso, fisioterapia, uso de anti-inflamatórios não hormonais e outros agentes não surtirem o efeito desejado e a doença progredir resultando em incapacitação. A dose inicial deve ser pequena e aumentada lentamente até o efeito desejado, tendo-se o cuidado de manter a menor dose efetiva possível assim como a terapêutica anterior. Tanto na artrite reumatoide como na osteoartrite, em pacientes com sintomas dolorosos restritos a uma ou poucas articulações, a terapia corticosteroide pode ser feita através de injeções intra-articulares. A **triancinolona** ou equivalente (5-20 mg) e **prednisona** (5-10 mg) podem ser utilizadas. Em casos de cardite reumática, os corticosteroides são reservados para os pacientes que não respondem à terapia com salicilatos e também como terapêutica inicial nos pacientes mais graves, com febre, insuficiência cardíaca, arritmia e pericardite. As manifestações agudas são mais rapidamente suprimidas pelos corticosteroides (40 mg/dia prednisona) do que pelos salicilatos.

Doenças renais. Os corticosteroides não modificam o curso da glomerulonefrite aguda ou crônica. Entretanto, são considerados tratamento de primeira linha em pacientes com síndrome nefrótica secundária à doença por lesão mínima. O regime terapêutico típico consiste na administração diária de doses divididas de **prednisona**.

Doença do colágeno. As manifestações da maioria das doenças deste grupo são controladas por GC. No lúpus eritematoso sistêmico, manifestações tais como febre, artrite, pleurite, pericardite devem ser suprimidas com o uso de GC, sendo necessárias doses elevadas para o efeito imediato. O tratamento geralmente envolve **prednisona** (1 mg/kg/dia) ou equivalente.

Doenças alérgicas. Os GC aliviam os sintomas em doenças alérgicas como rinites, hipersensibilidade a medicamentos e dermatites. São úteis no controle de episódios agudos refratários à terapêutica convencional. Em doenças alérgicas graves, é indicada a administração intravenosa de GC (**metilprednisolona**, 125 mg a cada 6 h). No caso da rinite alérgica, os anti-histamínicos são os fármacos de escolha, entretanto administração intranasal de GC pode aliviar os sintomas.

Doenças dermatológicas. Um grande número de doenças dermatológicas alérgicas ou inflamatórias é controlado com o uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos.

Doenças respiratórias. Doenças como sarcoidose pulmonar, síndrome do desconforto respiratório do adulto e da criança podem ser beneficiadas com o uso de corticosteroides. O uso pré-natal por 24 h ou mais em gestantes com parto prematuro produz redução na incidência e severidade da síndrome da membrana hialina. Na pneumonia aspirativa, a **prednisona** (50-100 mg) para suprimir a reação inflamatória dos pulmões e prevenir o desenvolvimento de abscesso pulmonar.

Na asma brônquica, os corticosteroides podem ser usados em situações agudas ou crônicas (ver Capítulo 39).

Doenças gastrintestinais. Doenças inflamatórias do intestino, particularmente nas fases agudas, podem ter remissão com o emprego de corticosteroides. A corticoterapia está indicada em alguns pacientes portadores de colite ulcerativa crônica. A **budesonida** é administrada em capsulas de liberação prolongada na dosagem de 9 mg/ dia. (ver Capítulo 48).

Edema cerebral. Os corticosteroides são de valia na redução ou prevenção do edema cerebral que se associa a parasitas, neoplasias, particularmente nos casos de metástases.

Doenças hepáticas. O uso de corticosteroides na necrose hepática subaguda, hepatite crônica ativa e hepatite alcoólica têm aumentado significativamente a taxa de sobrevida desses pacientes.

O tratamento da necrose hepática subaguda e da hepatite crônica ativa inclui a **prednisona** 49-

100 mg/dia, sendo a dose reduzida à medida que ocorre melhora.

O tratamento da hepatite alcoólica com corticosteroides é reservado aos pacientes mais graves com evidência de encefalopatia hepática. A prednisona (40 mg/dia) é administrada por 1 mês, seguindo-se a retirada por um período de 2-4 semanas.

Choque. Os corticosteroides são indicados nos estados de choque, particularmente no choque séptico, onde altas doses de **dexametasona** (3-6 mg/kg, intravenosa) ou 30 mg/kg de **prednisona** são empregadas a cada 8-12 h nos dois primeiros dias.

Doenças hematológicas. ♣ Em razão do efeito antilinfocítico, os GC são indicados no tratamento da leucose linfocítica aguda e dos linfomas, sendo associados a outros quimioterápicos.

A **prednisona** é a mais comumente utilizada. Outras doenças hematológicas, como anemia hemolítica autoimune ou idiopática e anemia aplásica, púrpura trombocitopênica, são beneficiadas com o uso de corticosteroides. A prednisona é comumente utilizada na dose entre 0,5-1,5 mg/kg/dia, dependendo da gravidade do caso. ♣

Transplante de órgãos. Altas doses de **prednisona** (50-100 mg) são geralmente administradas por ocasião da cirurgia. Doses menores de manutenção (10-20 mg/dia) são continuadas indefinidamente e, elevadas quando houver risco de rejeição.

Afecções orais e dentárias. Quando administrados por via sistêmica, os corticosteroides são efetivos no tratamento de lesões orais decorrentes de processos inflamatórios não infecciosos como eritema multiforme, líquen plano, pênfigo, gengivite descamativa e reações alérgicas severas.

Os corticosteroides têm sido também usados topicamente em uma série de condições odontológicas, tais como a hipersensibilidade dentinária cervical e a estomatite aftosa.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da terapêutica GC podem ocorrer como resultado da administração continuada de grandes doses ou como consequência da suspensão do fármaco. Insuficiência adrenal aguda pode resultar da suspensão abrupta dos corticosteroides após terapia prolongada.

A síndrome consiste de febre, mialgia e artralgia, que pode ser confundida com artrite reumatoide ou febre reumática.

O uso de corticosteroides por alguns dias ou semanas, em geral, não acarreta insuficiência adrenal após interrupção do tratamento. Entretanto, a terapia com corticosteroides pode resultar em supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA) (ver Cronoterapêutica, Capítulo13), que pode perdurar por longos períodos. O processo de recuperação total do eixo HAA depende do tipo de GC, da dose, da frequência de administração e do tempo de tratamento.

No caso de tratamento prolongado a recuperação total do eixo requer, habitualmente, cerca de 9 meses. Durante esse período e talvez por mais 1-2 anos, o paciente poderá necessitar de administração de corticosteroides durante situações de estresse, como cirurgia e infecções severas.

Além da supressão do eixo hipófise-adrenal, as principais complicações resultantes da terapia prolongada com corticosteroides são distúrbios hidroeletrolíticos, alterações no metabolismo dos hidratos de carbono (hiperglicemia e glicosúria), susceptibilidade aumentada às infecções, úlcera péptica, osteoporose (sobretudo em mulheres pós-menopausa e em crianças), miopatia proximal, distúrbio de comportamento, catarata, déficit de crescimento, obesidade central etc.

INIBIDORES DA BIOSÍNTESE DOS ESTEROIDES ADRENOCORTICAIS

A **metirapona** (metopirona) reduz a produção de cortisol pela inibição da enzima 11 β -hidroxilase. O processo biossintético termina com a formação do 11-desoxicortisol, composto que, diferentemente do cortisol, não inibe a secreção de ACTH. A administração de metirapona em indivíduos normais resulta em aumento na produção de ACTH com consequente elevação da produção de 11-desoxicortisol e 17 α -hidroxicorticosteroides. Assim sendo, a metirapona é utilizada quando se deseja testar a capacidade da reserva hipofisária de ACTH em resposta à queda nos níveis plasmáticos de cortisol.

A **aminoglutetimida** inibe a ação da enzima P450_{scc} na conversão do colesterol, primeira reação envolvida na esteroidogênese adrenal. Também possui a capacidade de inibir as enzimas P450_{11 β} e a aromatase, que converte andrógenos em estrógenos. Tais efeitos, portanto, bloqueiam tanto a produção de GC como de MC, além de hormônios sexuais. Pelo fato de bloquear a conversão para estrógeno, este fármaco tem sido considerado como agente terapêutico para o tratamento do câncer mamário.

Tanto a metirapona como a aminoglutetimida encontram emprego, isoladamente ou em combinação, quando se deseja diminuir a produção de cortisol exagerada em casos de tumores adrenais ou em casos de produção ectópica de ACTH. Menos frequentemente têm sido utilizadas para controle do hipercortisolismo decorrente da doença de Cushing.

O **mitotano** é um agente utilizado no tratamento do carcinoma adrenocortical (ver Capítulo, 54).

O **cetazonazol** é agente antimicótico que inibe efetivamente a esteroidogênese adrenal e gônada. O uso do cetazonazol em pacientes com hipercortisolismo necessita ainda de estudos adicionais para sua efetividade em vista de efeitos hepatotóxicos.

Antagonistas dos esteroides adrenocorticais. Fármacos como a espironolactona são chamados de antagonistas de aldosterona pelo fato de inibirem competitivamente a ligação da aldosterona ao receptor de mineralocorticoide, impedindo sua ativação pelo hormônio (ver Capítulo 40).

Esses fármacos podem ser úteis no tratamento de pacientes portadores de hiperaldoosteronismo primário.

A **mifepristona** (RU 486), um antagonista de receptor de progesterona, pode atuar em altas concentrações como um fármaco anatoonista de GR e conseqüentemente bloqueando o mecanismo de regulação negativa do eixo hipotálamo- hipófise-adrenal e, secundariamente, aumentando os níveis endógenos de ACTH e cortisol.

RESUMO

- O córtex da glândula adrenal é local de síntese de diversos hormônios esteroidais, destacando-se os corticosteroides e os androgênios.
- Inicialmente, são descritos a regulação da função adrenal e a biossíntese de cortisol, corticosterona e aldosterona, sob estímulo do ACTH e o mecanismo de ação de glicocorticoides.
- As funções fisiológicas dos hormônios adrenais são comentadas, como também as disfunções adrenais.
- As abordagens terapêuticas de corticosteroides são apresentadas em distúrbios endócrinos e não endócrinos.
- Os inibidores da biossíntese dos esteroides adrenocorticais são abordados para o tratamento de distúrbios endócrinos.

BIBLIOGRAFIA

- FUNDER, J.W. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. **Annu. Rev. Med.**, v.48, p.231-240, 1997.
- IMURA, H. Adrenocorticotropic hormone. In: DEGROOT, L.J. (Ed.). **Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 1995, p. 355-367.
- KAPLAN, N.M. The adrenal glands. In: GRIFFIN J.E.; OJEDA, S.R. (Eds.). **Textbook of Endocrine Physiology**. 3rd ed., New York: Oxford University Press Inc., 1996, p. 284-313.
- KATER, C.E.; COSTA-SANTOS, M. O espectro das síndromes de hipertensão esteroide na infância e adolescência. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.45, p.73-85, 2001.
- NGARMUKOS, C.; GREKIN, R.J. Non traditional aspects of aldosterone physiology. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v 281, p.E1122-1127, 2001.
- REVOLLO, J.R.; CIDŁOWSKI, J.A. Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.1179, p.167-178, 2009.
- SONG, I.H.; GOLD, R.; STRAUB, R.H.; BURMESTER, G.; BUTTGEREIT, F. Glucocorticoids on the Horizon: Repress, Don't Activate! **J. Rheumatol.**, v.32, p.1199-1207, 2005.
- SPIES, C.M.; BIJLSMA, J.W.; BURMESTER, G.R. BUTTGEREIT, F. Pharmacology of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v.10, p.302-307, 2010.
- YEN, S. S.C. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In: YEN, S.S.C.; JAFFE, R.B.; BARBIERI, R.L. (Eds.). **Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and clinical management**. 4th ed., Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999, p.479-515.

Capítulo 63

Andrógenos

Erick José Ramo da Silva,

Professor Doutor do Instituto de Biociências do Departamento de Farmacologia da UNESP

Maria Christina W. Avellar

Professora Adjunta III do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

INTRODUÇÃO

O testículo é constituído por túbulos seminíferos enovelados para a produção e transporte de espermatozoides e por um sistema intersticial, constituído por células de Leydig, que contém todas as enzimas necessárias para a síntese de andrógenos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Qual é o mecanismo de ação de andrógenos?
2. Quais são os usos terapêuticos da testosterona e seus análogos?
3. O uso indevido de anabolizantes esteroidais pode acarretar o desenvolvimento de dependência?
4. Quais são as contraindicações formais do uso de análogos da testosterona em homens e mulheres?
5. Quais são as indicações terapêuticas dos antiandrógenos?

Síntese, secreção e regulação dos andrógenos. No homem, a **testosterona** é o principal andrógeno plasmático, sendo sintetizado e secretado principalmente pelas células de Leydig e, em concentrações baixas, pelo córtex da glândula adrenal. Na mulher, a testosterona é sintetizada em pequenas quantidades tanto pelas células tecais dos ovários quanto pela glândula adrenal.

A testosterona é um hormônio esteroide com 19 carbonos. Sua síntese a partir do colesterol e a formação dos metabólitos **diidrotestosterona (DHT)** e **estrógeno**.

Nos testículos, a produção dos espermatozoides nos túbulos seminíferos depende da ação do hormônio folículo-estimulante (FSH, follicle stimulating hormone) em células de Sertoli e da ação da testosterona, sintetizada pelas células de Leydig, em resposta ao hormônio luteinizante (LH, luteinizing hormone), por sua vez regulados pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH, gonadotrophin releasing hormone). A testosterona plasmática é o principal mediador da regulação da produção de LH pelo sistema hipotálamo-hipófise e da espermatogênese (ver Capítulo 59).

Anteriormente à puberdade, as concentrações de testosterona no plasma são baixas (menor que 20 ng/dL), embora os testículos pré-puberes sejam capazes de sintetizar andrógenos se estimulados com gonadotrofinas. No homem adulto, a produção diária de testosterona, androstenediona e DHT é de 7.000, 2.500 e 300 µg/dia, respectivamente. O nível sérico médio de testosterona varia de 300-1.000 ng/dL. A produção diária é de, respectivamente, 2.500 e 300 µg/dia. A secreção de andrógenos é pulsátil e tende a ser relativamente constante, apesar de que, no adulto jovem, há um ritmo circadiano, com pequena amplitude (ao redor de 20%).

Nos testículos e, em uma variedade de tecidos extraglandulares, a testosterona, mas não a DHT, também pode ser aromatizada a estradiol, sendo esta a via que gera a síntese de estrógenos em homens e em mulheres pós-menopausadas. Aproximadamente 50 µg de estradiol são sintetizados diariamente em homens normais.

Além da testosterona, as glândulas adrenais secretam deidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA, androstenediona e estrona. As concentrações de DHEA, sulfato de DHEA e androstenediona aumentam em crianças

com idade entre 7 e 10 anos de idade, sem alteração concomitante com a secreção de cortisol, indicando um mecanismo seletivo nesse período do desenvolvimento para a produção de andrógenos adrenais.

Transporte de andrógenos no plasma. A testosterona é basicamente transportada no plasma por proteínas plasmáticas como albumina e a proteína ligadora de andrógenos (SHBG, sex hormone-binding globulin). A testosterona sérica encontra-se 2% livre, 30% ligada à SBG, 68% ligada à albumina e outras proteínas. A proteína ligante de andrógenos (ABP, androgen binding protein), encontrada no líquido testicular, é um exemplo típico, apresentando o importante papel de acúmulo e transporte de andrógenos através dos túbulos seminíferos e epidídimo.

Metabolismo dos andrógenos. Quando deixa a circulação, a testosterona difunde-se pela membrana celular e atua em células-alvo sem necessidade de prévia metabolização. Em muitos tecidos-alvos, no entanto, é convertida a metabólitos ativos como DHT e estrógenos.

DHT é um andrógeno mais potente que a própria testosterona e atua como mediador intracelular de muitas ações do hormônio. É formado a partir da testosterona pela ação da enzima 5 α -redutase.

Dois isoformas da 5 α -redutase são conhecidas: a 5 α -redutase tipo 1, localizada principalmente em tecidos não genitais, como tecido epitelial e fígado e a 5 α -redutase tipo 2, presente em órgãos do trato urogenital masculino e tecido epitelial genital de homens e mulheres.

A testosterona pode também sofrer a ação da aromatização do anel A por uma aromatase, gerando 17 β -estradiol, como ocorre no hipotálamo. Curiosamente, o estrógeno formado é o responsável pela masculinização cerebral que ocorre no período neonatal.

Nos testículos e em uma variedade de tecidos extraglandulares, a testosterona, mas não a DHT, também pode ser aromatizada a estradiol, sendo esta a via que gera a síntese de estrógenos em homens e em mulheres pós-menopausadas.

A testosterona e seus metabólitos são excretados principalmente pela urina. Cerca de metade da produção diária é recuperada na forma de 17-cetosteroides (androsterona e eticolanolona) e a outra metade na forma de metabólitos polares (dióis, trióis e conjugados sulfatados e glicurônicos), todos os metabólitos inativos.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANDRÓGENOS

♣ A testosterona é um hormônio esteroide lipossolúvel, podendo atravessar livremente as bicamadas lipídicas que constituem a membrana plasmática. Apesar disso, são descritos alguns sistemas de transporte especializados em determinados tecidos. Classicamente, o mecanismo de ação da testosterona e DHT envolvem a ligação a um receptor intracelular denominado receptor de andrógeno (AR, *androgen receptor*), membro da superfamília de receptores esteroidais nucleares e codificado por um gene no cromossomo Y.

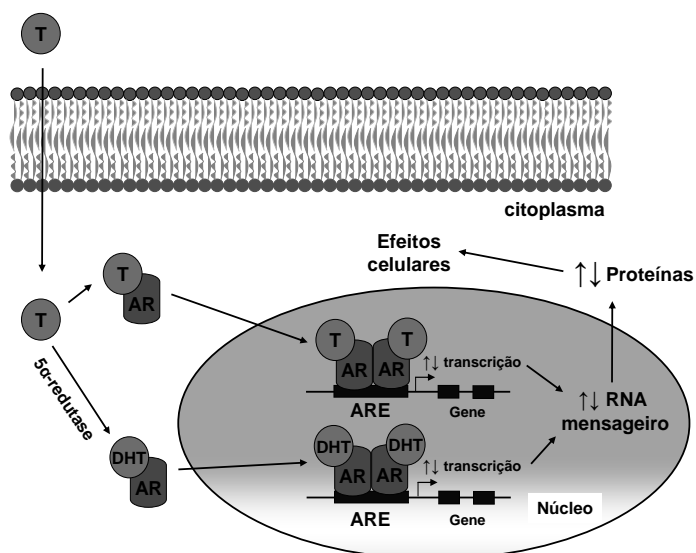


Fig. 63-1. Mecanismo de ação dos andrógenos. Testosterona (T) ou seu metabólito ativo diidrotestosterona (DHT) entram na célula-alvo, ligando-se aos receptores de andrógenos (AR). Após translocação para o núcleo, o complexo hormônio-receptor na forma de dímero interage com sequências específicas do DNA responsivas ao andrógeno (ARE = *androgen response element*) regulando a expressão de genes-alvos e, conseqüentemente, os efeitos celulares.

A ligação da DHT ao AR forma um complexo hormônio-receptor mais estável que a ligação da testosterona, explicando-se assim a maior potência da DHT em relação à testosterona. Após a ligação do hormônio, o complexo hormônio-AR sofre uma alteração conformacional e transloca-se para o núcleo celular. No núcleo, esse complexo sofre dimerização, liga-se a sequências do DNA (elementos de resposta ao hormônio) e, ao interagir diretamente com a maquinaria de transcrição basal e/ou por interagir com várias proteínas coativadoras, aumenta a transcrição do gene alvo a ser regulado. Na figura 63-1 há uma representação diagramática.

Há descrições de ações não genômicas induzidas pela presença de AR na membrana plasmática das células que, quando estimulados pelo hormônio, geram ações mediadas por segundos mensageiros como por exemplo a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK, mitogen activated protein kinase). Mutações que afetam a atividade da 5 α -redutase ou do AR impedem a virilização do embrião e resultam em quadros de pseudo-hermafroditismo masculino. ♣

Efeitos fisiológicos dos andrógenos. *Os andrógenos possuem diferentes funções nos vários estágios da vida do homem.*

Na fase embrionária, virilizam o trato urogenital do embrião masculino. Quando a síntese fetal é deficiente (por ex., por erro enzimático congênito) ou a ação androgênica é ineficaz nos tecidos alvo (por ex., presença de mutação inativadora do receptor AR) o fenótipo genital pode ser feminino ou ambíguo.

Na puberdade, têm papel importante na espermatogênese, na regulação da liberação das gonadotrofinas, no desenvolvimento e manutenção dos caracteres sexuais masculinos secundários, na maturação do comportamento sexual e agressivo masculino e nos efeitos das alterações no balanço positivo de nitrogênio e desenvolvimento muscular. A DHT tem papel importante no crescimento da próstata e masculinização do tecido cutâneo, enquanto os efeitos nos músculos, ossos, laringe, testículo, libido e função sexual são controlados pela testosterona.

No homem adulto, tanto testosterona quanto DHT são importantes para manter libido, massa e força muscular, distribuição lipídica, massa óssea, eritropoiese, crescimento prostático, crescimento de pêlos e espermatogênese. A deficiência de andrógeno está associada à hipoespermatogênese e, homens hipogonadais são frequentemente inférteis. Altas doses de testosterona no homem adulto suprimem a liberação de gonadotrofinas e causam atrofia dos órgãos sexuais acessórios masculinos. Na mulher, andrógenos causam mudanças, muitas das quais similares às observadas no homem pré-púbere.

Os andrógenos promovem crescimento muscular em meninos e em mulheres de todas as idades. Em homens com hipogonadismo ou castrados, os andrógenos reduzem a excreção urinária de nitrogênio, sódio, potássio e íons cloreto e aumentam a massa muscular e o peso corpóreo. Contudo, não é sabido se os andrógenos têm qualquer efeito benéfico no desenvolvimento muscular e atlético, bem como no balanço de nitrogênio de homens sexualmente maduros.

Apesar disso, são ainda usados e abusados por atletas, treinadores e esportistas para melhora da capacidade atlética. Os efeitos anabólicos dos andrógenos se devem a suas ações em receptores de andrógenos presentes em tecidos, como a musculatura esquelética. Além de aumentarem a massa e a força muscular, os esteroides anabólicos também possuem efeitos anticatabólicos, que parecem ser o fator mais importante para o aumento da massa muscular. Esses efeitos provavelmente ocorrem pelo bloqueio dos efeitos catabólicos induzidos por glicocorticóides, que são secretados em resposta ao estresse ou como resultado da melhora na ingestão de proteínas e ao consequente aumento da retenção de nitrogênio.

Os esteroides anabólicos são também capazes de estimular a eritropoiese, uma vez que a testosterona estimula a formação de eritropoietina. Esses efeitos podem explicar o aumento na capacidade aeróbica que ocorre com o uso de anabólicos.

Na mulher e criança pré-púbere, o efeito adverso principal dos andrógenos e dos esteroides anabólicos é a masculinização.

O efeito adverso de suprimir a liberação de gonadotrofinas, por ação de retroalimentação negativa por andrógenos no eixo hipotálamo-hipófise, ocorre tanto em homens quanto em mulheres. Pelo fato de a testosterona ser convertida a estradiol nos testículos e tecidos extraglandulares do homem, pela ação de aromatases, a síndrome de feminização (p. ex. ginecomastia) é passível de ocorrer com homens que usam este hormônio para obtenção de efeitos anabólicos.

Na fase de envelhecimento ocorre um aumento gradual da globulina de ligação dos hormônios sexuais e uma queda da concentração de testosterona total e da livre em comparação ao jovem adulto. Essa queda pode contribuir para a perda de energia, libido e da massa e força muscular e outras alterações que ocorrem nos homens com avanço da idade.

TERAPIA ANDROGÊNICA

♣ A testosterona é o andrógeno natural com maior potência biológica (exceto a DHT que é 2,5 vezes mais ativa) no homem. Porém, sofre rápida degradação quando administrada por via oral ou intramuscular, sendo pouco útil para terapia.

A administração parenteral de andrógenos sintéticos é usada na deficiência androgênica causada por castração e no tratamento de crianças com puberdade retardada ou de homens portadores de hipogonadotrofismo por doença testicular ou hipofisária. A testosterona é rapidamente inativada pelo fígado após administração oral, mas os andrógenos sintéticos mantêm-se ativos quando administrados

oralmente. O uso destes andrógenos orais, no entanto, tem sido associado a aumento no risco de distúrbios hepáticos, principalmente icterícia (estase e acúmulo de bile nos capilares biliares da porção central dos lóbulos hepáticos, sem obstrução dos ductos) e tumores.

Estudos recentes têm indicado que derivado de testosterona ativo por via sublingual ou bucal (p. ex. ciclodextrin-testosterona) é rapidamente absorvido e excretado, o que possibilita seu emprego no tratamento de hipogonadismo em meninos pré-púberes ou, mais recentemente, na reposição dos baixos níveis de testosterona plasmática de homens idosos. Atualmente formulações androgênicas na forma de adesivos transdérmicos e gel também estão disponíveis para evitar a inativação pré-sistêmica hepática (*metabolismo de primeira passagem*).

Alguns exemplos de análogos da testosterona administrados por via parenteral ou oral utilizados na terapêutica estão apresentados no Quadro 63-1. ♣

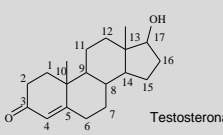
Entre os análogos sintéticos obtidos por esterificação da molécula da testosterona na posição 17β-hidroxi destacam-se o cipionato, o enantato, o undecanoato e o propionato de testosterona.


Esses análogos são produtos de uso parenteral, visto não serem ativos por via oral. Entretanto, é rapidamente degradado, havendo necessidade de duas administrações diárias para manutenção dos níveis sanguíneos adequados de testosterona.

O undecanoato de testosterona, no entanto, é um éster da testosterona que tem ação por via oral e quando dissolvido em óleo é absorvido pela circulação linfática, evitando assim, a inativação hepática.

Entre todos análogos sintéticos da testosterona disponíveis os ésteres da na posição 17β-hidroxi são os únicos a serem metabolizados a testosterona, permitindo a monitorização bioquímica da terapêutica por meio de dosagens da testosterona plasmática.

Quadro 63.1. Exemplos de andrógenos sintéticos utilizados na administração por via parenteral ou oral



Nome	Posição 17α	Posição 17β (no OH)	Outras modificações
Andrógenos sintéticos			
Cipionato de testosterona	H	COCH ₂ CH ₂ - 	
Enantato de testosterona	H	CO(CH ₂) ₅ CH ₃	
Propionato de testosterona	H	COCH ₂ CH ₃ -anel	
Undecanoato de testosterona	H	CO ₂ (CH ₂) ₉ CH ₂ =CH ₂	
Metiltestosterona	CH ₃	H	
Fluoximesterona	CH ₃	H	9-F; 11-OH
Andrógenos anabólicos			
Danazol	C=H	H	
Decanoato de nandrolona	H	CO(CH ₂) ₈ CH ₃	19-nor CH ₃
Fenilpropionato de nandrolona	H	CO(CH ₂) ₂ CH ₂ -anel	19-NOR CH ₃
Xandrolona	CH ₃	H	C2 trocado por O; 4,5-ana
Oximetolona	CH ₃	H	2 = CHOH; 4,5-ana
Estanozolol	CH ₃	H	4,5-anel [3,2-c] pirazola

As injeções intramusculares dos ésteres de testosterona disponíveis não geram um perfil normal de testosterona plasmática para o tratamento de reposição hormonal em quadros de hipogonadismo. Os adesivos de testosterona transdérmicos escrotal e não escrotal e os implantes de microesferas de testosterona subcutâneas são atualmente alternativas disponíveis. Os adesivos de uso escrotal produzem elevações indesejáveis de DHT, fazendo dos adesivos não escrotais a melhor opção para a manutenção de níveis fisiológicos circulantes de testosterona. Os dois tipos podem gerar manifestações alérgicas locais.

Análogos como a **metiltestosterona**, a **fluoximesterona**, a **etiltestosterona**, o **danazol** e a **metandrostenolona** possuem modificações estruturais nos anéis A–C da molécula da testosterona, ao lado da alquilação na posição 17α. Possuem metabolização lenta e não permitem a monitorização da testosterona sérica, já que não são metabolizados a este hormônio. Causam lesões hepáticas que varia de uma colestase intra-hepática (sobretudo a metiltestosterona) até um hepatoma fármaco-dependente.

A **mesterolona**, com modificações nos anéis A–C, mas sem alquilação da posição 17 da testosterona, não apresenta ação hepatotóxica e não sofre aromatização periférica para estradiol, não causando, portanto, efeito adverso de ginecomastia. Outros análogos com modificação nos anéis A-C apresentam também uma esterificação na posição 17, sendo exemplo a **metenolona** e ésteres da **nortestosterona** (fenilpropionato, decanoato).

Anabolizantes esteroidais. ♣ Todos os hormônios esteroidais anabólicos (p. ex. nandrolona, danazol) disponíveis até o momento são também androgênicos e podem ser usados clinicamente para aumentar a síntese proteica após as cirurgias de grande porte ou em pacientes portadores de doenças debilitantes crônicas (p. ex. síndrome de imunodeficiência adquirida, infecções crônicas). Vale salientar que os efeitos desses esteroides na força

e massa muscular de levantadores de peso amadores são ínfimos quando comparados com os obtidos em homens em programa de treinamento intenso. Contudo, ganhos significantes na massa e na força muscular concomitante com a perda de gordura corpórea podem ser obtidos se esses esteroides forem administrados a levantadores de peso que já atingiram uma estabilização do tamanho e da força muscular. Ganhos ainda maiores podem ocorrer com programas mais intensos de treinamento e com o uso de doses altas de esteroides. Alguns usuários chegam a utilizar produtos veterinários à base de esteroides, sobre os quais não se tem nenhuma ideia sobre os riscos do uso em humanos. ♣

Efeitos adversos. Uma série de efeitos adversos já foi relatada durante terapia androgênica. Os mais importantes incluem icterícia, efeitos feminizantes no homem, policitemia, apneia noturna, maturação óssea excessiva, retenção hidrossalina, apneia noturna, hiperlipidemia, acne excessiva, impotência e azoospermia, hiperplasia e/ou hipertrofia prostáticas e efeitos virilizantes indesejáveis em mulheres, como acne, hirsutismo, irregularidades menstruais, engrossamento da voz, calvície, aumento de clitóris e aumento da massa osteomuscular. O uso prolongado de altas doses dos andrógenos orais alquilados na posição 17 tem sido associado ao desenvolvimento de quadros de hepatotoxicidade, icterícia colestática e neoplasma hepático, incluindo carcinoma hepatocelular. A testosterona pura parece não induzir esses efeitos.

Abuso e Dependência. ♣ Com relação aos principais efeitos do abuso dos esteroides anabolizantes, tem-se: tremores, acne severa, retenção de líquidos, dores nas juntas, aumento da pressão sanguínea, baixo HDL, icterícia e tumores no fígado. Além desses problemas, há aqueles que se injetam e ainda compartilham seringas, com risco de contaminação com doenças contagiosas como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e hepatite. Além disso, no homem, há diminuição do tamanho testicular e da contagem de espermatozoides, assim como impotência, infertilidade, calvície, desenvolvimento de mamas, dificuldade ou dor para urinar e aumento no tamanho da próstata. Para a mulher, crescimento de pêlos faciais, alterações ou ausências de ciclo menstrual, aumento do clitóris, voz grossa, diminuição dos seios. No adolescente há maturação esquelética prematura, puberdade acelerada, levando a um crescimento raquítico. Os pacientes também podem apresentar aumento da agressividade, com episódios de raiva incontroláveis, ilusões, entre outros efeitos.

Há relatos de avaliação do potencial de dependência dos EAA, segundo critérios do DMS-IV. A insatisfação de imagem corpórea, como o transtorno dismórfico corpóreo (usualmente em homens) é um fator de predisposição dos usuários à dependência, frequentemente associada com efeitos adversos psiquiátricos e médicos. Assim, cerca de 30% de usuários parece desenvolver dependência, caracterizada pelo uso crônico da substância, apesar dos prejuízos sobre o funcionamento fisiológico, psicossocial e ocupacional. Esta dependência compartilha muitas características com a dependência clássica de substância de abuso (ver Capítulo 29). ♣

Contraindicações. ♣ As contraindicações formais ao uso de análogos da testosterona são o câncer da próstata e da mama no homem. Em mulheres há em geral contraindicação ao uso de andrógenos, exceto quando o carcinoma mamário ocorre. Outras contraindicações ao uso de andrógenos são pacientes com descompensação hepática, renal ou cardíaca. ♣

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS ANDRÓGENOS

Hipogonadismo. ♣ O hipogonadismo pode ser causado por distúrbios do testículo (hipogonadismo primário), hipófise (hipogonadismo secundário) ou hipotálamo (hipogonadismo terciário). Várias são as causas que podem levar a esta condição patológica. A deficiência de testosterona pode ocorrer como resultado de uma disfunção das células de Leydig no hipogonadismo primário, pela secreção insuficiente de LH ou GnRH no hipogonadismo secundário ou terciário, respectivamente. Testes laboratoriais, associados ao diagnóstico clínico, permitem que a terapia de reposição hormonal possa ser iniciada.

Quando a terapia de reposição androgênica é indicada, um princípio geral é mimetizar as concentrações normais de testosterona e seus metabólitos ativos evitando efeitos adversos de concentrações supra-fisiológicas de testosterona ou prevenir a deficiência androgênica pela baixa concentração plasmática de testosterona. Quando essas premissas são atingidas, as respostas fisiológicas da terapia de reposição androgênica permitem a virilização de pacientes pré-púberes e a restauração ou preservação da virilização em pacientes pós-puberdade. O tratamento deve evitar os efeitos adversos na próstata, lipídeo sérico e nas funções cardiovascular, hepática e pulmonar. Deve ser um tratamento que permite a autoadministração, sendo conveniente, com mínimo desconforto e disponibilidade. Atualmente, nenhuma das terapias disponíveis atinge esse ideal. Portanto, a escolha do medicamento deve sempre levar em consideração a melhor seleção para cada paciente.

Os casos de hipogonadismo secundário podem ser tratados com gonadotrofinas e análogos do GnRH e estão mais bem discutidos no Capítulo 59.

Promoção do anabolismo. Em pacientes com doenças gravemente debilitantes, o uso de andrógenos é recomendado como adjuvante para aumentar o anabolismo e melhorar o bem-estar e apetite. Ésteres de ação prolongada da testosterona na dose de 200 mg, IM, cada 14 dias, são indicados para esse fim. Geralmente, os resultados obtidos são limitados, senão desapontadores. Deve ser lembrado que, em homens, se o carcinoma prostático ou mamário estiver presente, a testosterona não deve ser usada. A testosterona deve ser administrada muito cautelosamente em hepatopatas e nefropatas graves.

Melhora da performance atlética. A administração androgênica em indivíduos normais e atletas pode levar a oligospermia e hipotrofia testicular, dependendo da dose e duração da administração. Frequentemente usam-

se os análogos da testosterona de ação oral, que podem apresentar efeitos adversos bastante indesejáveis. Recentemente, precursores da testosterona, como a androstenodiona e a desidroepiandrosterona são usados como suplemento nutricionais para não ser controlados pelo governo ou associações atléticas. Em mulheres atletas, há evidente contraindicação ao uso de anabolizantes, desde que todos anabolizantes disponíveis têm também ação androgênica.

Estimulação de eritropoiese. Os andrógenos estimulam a eritropoetina renal. Por isso, os andrógenos têm sido indicados nas anemias chamadas “resistentes”, causadas por carcinoma, nas anemias aplásticas/hipoplásticas, na anemia da insuficiência renal e anemias hemolíticas. Especialmente nas formas mais leves dessas entidades, têm-se obtido bons resultados. O decanoato de nandrolona é uma das escolhas para essa terapêutica. Tem-se descrito carcinoma hepático nesses pacientes anêmicos em terapia androgênica, quando tratados por longo período (1-7 anos). Esses achados foram mais evidentes quando foram usados derivados 17-*alquil* da testosterona (metiltestosterona, fluoximesterona, noretandrolona e metandrostenolona).

Edema angioneurótico hereditário. Vários andrógenos 17-*alquilados* (mas não os ésteres da testosterona) são eficientes nessa condição. O uso de danazol tem também dado bons resultados na terapia dessa entidade. O mecanismo de ação em jogo se relaciona com a elevação dos níveis séricos de várias glicoproteínas, pela ação hepática do fármaco. ♣

TERAPIA COM ANTIANDRÓGENOS

Escolha do fármaco. Os antiandrógenos são fármacos que, de algum modo, bloqueiam a síntese ou a ação androgênica. Há três classes diferentes de fármacos com ação antiandrogênica:

Inibidores da secreção de andrógenos. Os mais efetivos são o próprio hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) ou os agonistas sintéticos do receptor de GnRH (p. ex. leuprolida ou gonadorelina). Com a administração contínua desses fármacos, as concentrações plasmáticas do LH e da testosterona diminuem, induzindo um quadro de castração farmacológica, mas reversível. Tal terapia é uma alternativa médica à castração cirúrgica para diminuir a produção de testosterona em homens com câncer de próstata. Os fármacos são indicados também no tratamento da puberdade precoce, contracepção masculina e do carcinoma prostático (ver adiante).

Antagonistas de receptores de andrógenos (AR). A flutamida, nilutamida e bicalutamida (casodex) são antiandrógenos não esteroidais puros, não apresentando atividades hormonais. O mecanismo de ação da flutamida envolve, provavelmente, uma conversão *in vivo* a 2-hidroxi-flutamida que, assim como bicalutamida, é um antagonista competitivo potente de AR. Esses fármacos causam aumento plasmático de LH e testosterona por bloqueio da retroalimentação negativa da testosterona hipofisária na produção de LH. Dessa forma, apesar da potência antiandrogênica *in vitro*, o aumento da concentração plasmática hormonal limita seus efeitos antiandrogênicos. Como consequência, esses antiandrógenos são utilizados em conjunto com GnRH ou análogos (por ex. **leuprolida**) para inibição da liberação de gonadotrofinas e da síntese de testosterona (ver Capítulo 59). O principal uso clínico da flutamida e da bicalutamida é o tratamento do câncer prostático, geralmente em associação com GnRH ou seus análogos sintéticos ou ainda estrógenos, para bloqueio da síntese de andrógenos. Contudo, para pacientes com câncer prostático avançado os antagonistas de AR são indicados em associação com orquidectomia (castração cirúrgica). Flutamida tem sido também usada experimentalmente no tratamento do hirsutismo na mulher.

Inibidores da enzima 5 α -redutase. Como a conversão de testosterona para DHT é essencial para algumas ações androgênicas, os inibidores da enzima 5 α -redutase bloqueiam seletivamente a ação dos andrógenos em tecidos onde a produção contínua de DHT é essencial (próstata e folículos capilares, principalmente).

A **finasterida** é um inibidor competitivo, que bloqueia preferencialmente a atividade da enzima 5 α -redutase do tipo 2, mas também inibe a atividade da 5 α -redutase do tipo 1. Em consequência, há diminuição significativa na concentração de DHT plasmática e da próstata, sem alteração dos níveis plasmáticos de testosterona e LH. Na hiperplasia prostática, a finasterida causa diminuição do tamanho prostático, sendo comumente associado a antagonistas de adrenoceptores α_1 para melhora no quadro de fluxo urinário desses pacientes. Não possui efetividade no tratamento de câncer prostático. Um terço dos homens tratados com este fármaco apresentam melhora do fluxo urinário e da sintomatologia associada, evitando a cirurgia de homens que apresentam manifestações moderadas da doença. O uso de finasterida está também em estudo para o tratamento da calvície masculina.

Outros inibidores da enzima 5 α -redutase, incluindo agentes específicos para 5 α -redutase do tipo

1, estão sob investigação. A **dutastarida**, um inibidor competitivo de ambos os subtipos de 5 α -reductase, foi desenvolvida para o tratamento de homens com sintomas moderados a graves no trato urinário secundários à hiperplasia benigna prostática.

RESUMO

■ No homem, a testosterona é o principal andrógeno plasmático, sendo sintetizado e secretado principalmente pelas células de Leydig em concentrações baixas, pelo córtex da glândula adrenal. Na mulher, a testosterona é sintetizada em pequenas quantidades tanto pelas células tecais dos ovários quanto pela glândula adrenal.

■ Primeiramente, são apresentados biossíntese, secreção, regulação, transporte e mecanismo de ação dos andrógenos.

■ A terapia e as indicações terapêuticas da testosterona e análogos são abordadas em disfunções do testículo e outros distúrbios, levando em conta os efeitos adversos e contraindicações.

■ Os usos dos antiandrógenos são indicados para o tratamento de diversos distúrbios endócrinos.

BIBLIOGRAFIA

BRINKMANN, A.O.; BLOK, L.J.; DE RUITER, P.E.; DOESBURG, P.; STEKETEE, K.; BERREVOETS, C.A.; TRAPMAN, J. Mechanisms of androgen receptor activation and function. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v.69, p.307-313, 1999.

BONACCORSI, A. C. Andropa usa: insuficiência androgênica parcial do homem idoso. Uma Revisão. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.45, p.123-133, 2001.

DiPIRO JT, TALBERT, R.L.; YEE, G.C., MATZKE, G.R., WELLS, B.G.; POSEY, L.M. (Eds.) **Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach**. 6th ed., New York, McGraw-Hill Company, 2005, p.2421-2438.

GRIFFIN, J.E. Male reproductive function. . In: GRIFFIN, J.E; OJEDA, S.R. (Eds.). **Textbook of endocrine physiology**. 5th, New York: Oxford University Press Inc., 2004, p.201-222.

KANAYAMA, G.; BROWER, K.J.; WOOD, R.I; HUDSON J.I.; POPE, H.G. Issues for DSM-V: clarifying the diagnostic criteria for anabolic-androgenic steroid dependence. **Am. J. Psychiatry**, v.166, p.642-645, 2009.

MELO, K.F.S.; MENDONÇA, B.B.; BILLERBECK, A.E.C.; COSTA, E.M.F.; LATRONICO, A.C.; ARNHOLD, I.J.P. Androgen insensitivity syndrome: clinical, hormonal and molecular analysis of 33 cases. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.49, p.87-97, 2005.

Capítulo 64

Estrógenos e Progestinas

Catarina Segreti Porto

Professora Titular do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Fabiana Yasuhara

Doutora em Farmacologia do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Rosanna Siu

Doutora em Farmacologia do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

INTRODUÇÃO

Os estrógenos e progestinas são hormônios com amplo espectro de ações fisiológicas em homens e mulheres. Esses agentes são usados no tratamento hormonal da menopausa e para a contracepção. A caracterização dos receptores de estrógenos e das progestinas possibilitaram desenvolvimento de antagonistas, como também de moduladores seletivos de estrógenos que são utilizados na prevenção do câncer de mama e da osteoporose.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são os receptores dos estrógenos e o mecanismo de ação?
2. Como ocorre o controle do ciclo menstrual? Quais são os usos terapêuticos dos estrógenos e dos moduladores seletivos de estrógenos e antiestrógenos?
3. Quais os receptores das progestinas e o mecanismo de ação?
4. Quais são os usos terapêuticos das progestinas, moduladores seletivos das progestinas e antiprogestinas?
5. Quais os tipos de contraceptivos, efeitos adversos e indicações benéficas?

ESTRÓGENOS

Química. *Entre os estrógenos endógenos, o mais potente em seres humanos é o 17 β -estradiol. Os compostos esteroides contêm um anel fenólico A, importante para a ligação seletiva com os receptores, um grupo hidroxila no carbono 3 desse anel e uma β -OH ou cetona na posição 17 do anel D.*

Síntese e secreção. *Os ovários são a principal fonte de 17 β -estradiol circulante na mulher antes da menopausa. As gonadotrofinas aumentam a atividade da enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol (P450_{sec} ou 20,22 desmolase), facilitam o transporte do colesterol para o interior das mitocôndrias das células que sintetizam os esteroides e aumentam a atividade da aromatase (ver Capítulo 59). Os estrógenos esteroides são sintetizados a partir da androstenediona ou da testosterona por aromatização do anel A. A reação é catalisada pela P 450 aromatase que usa NADPH e oxigênio molecular como cosubstratos, a NADPH citocromo P450 redutase também é essencial. Além disso, o ovário contém a 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo I que favorece a produção de testosterona e estradiol a partir de androstenediona e estrona, respectivamente. No fígado, a 17 β -hidroxiesteroide*

desidrogenase do tipo II leva à oxidação do 17β-estradiol circulante em estrona, e os dois esteroides são convertidos em estriol. A aromatase está presente no retículo endoplasmático das células granulosa do ovário, das células testiculares (Sertoli, Leydig, células germinativas e espermatozoides), dos adipócitos, do sincitiotrofoblasto placentário, dos blastocistos antes da implantação, dos ossos, de várias regiões do cérebro e em outros tecidos.

Em mulheres na pós-menopausa, a principal fonte de estrógenos circulantes é a estrona produzida pelo tecido adiposo a partir da desidroepiandrosterona secretada pelas glândulas adrenais. A placenta produz grandes quantidades de estrona e estriol a partir da desidroepiandrosterona fetal e seu derivado 16α-hidroxi.

Nos homens, os estrógenos são produzidos pelo testículo, mas a produção extra-gonadal por aromatização da androstenediona e desidroepiandrosterona responde pela maior parte dos estrógenos circulantes.

O 17β-estradiol liga-se a proteínas plasmáticas, principalmente a SHBG (sex hormone-binding globulin) e a albumina. A concentração plasmática da SHBG é aumentada pelo estrógeno e tiroxina e diminuída pelo andrógeno e progesterona. A proporção do estradiol livre e ligado a proteínas não se altera significativamente durante o ciclo menstrual. Entretanto, diferenças na ligação podem assumir importância clínica depois da menopausa ou na mulher com função ovariana anormal associada ao excesso de andrógeno.

Receptores. Os estrógenos exercem seus efeitos fisiológicos e farmacológicos pela interação com os receptores de estrógenos (ERs), que pertencem à superfamília de receptores nucleares e agem como fatores de transcrição ativados por ligantes. Por vários anos acreditou-se na existência de um único ER; mas, em 1996, um segundo receptor foi clonado da próstata de ratos. Assim, o primeiro receptor foi denominado ERα e o segundo, ERβ.

Cada ER é codificado por gene distinto e múltiplas variantes do ERα e do ERβ podem ser geradas por splicing alternativo. ERα e ERβ possuem afinidade similar para o 17β-estradiol. Porém, ambos mostram afinidades diferentes para alguns fármacos naturais e, além disso, ligantes (subtipo) específicos, ainda não disponíveis para o uso clínico, têm sido descritos. Esses receptores estão presentes no núcleo das células e podem formar homo ou heterodímeros. Embora os dois receptores possuam afinidade similar para o 17β-estradiol e domínios estruturais e funcionais altamente conservados, várias diferenças na capacidade transcricional de genes alvo são identificadas.

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação do complexo estrógeno-ER envolve ações genômicas e não genômicas (Fig. 64-1). O mecanismo de ação clássico, genômico, envolve várias etapas: - a ligação do hormônio e alteração conformacional do receptor, dissociação das proteínas do choque térmico, dimerização e fosforilação do receptor; - o dímero liga-se ao DNA em região específica denominada elemento de resposta ao estrógeno (ERE), localizado na região promotora de genes alvo contendo a sequência consenso 5'-AGGTCAnnnTGACCT-3'; - o complexo estrógeno-ER-DNA recruta uma cascata de proteínas coativadoras e de outras proteínas nucleares, já descritas acima, para a região promotora do gene alvo, levando à regulação da transcrição gênica.

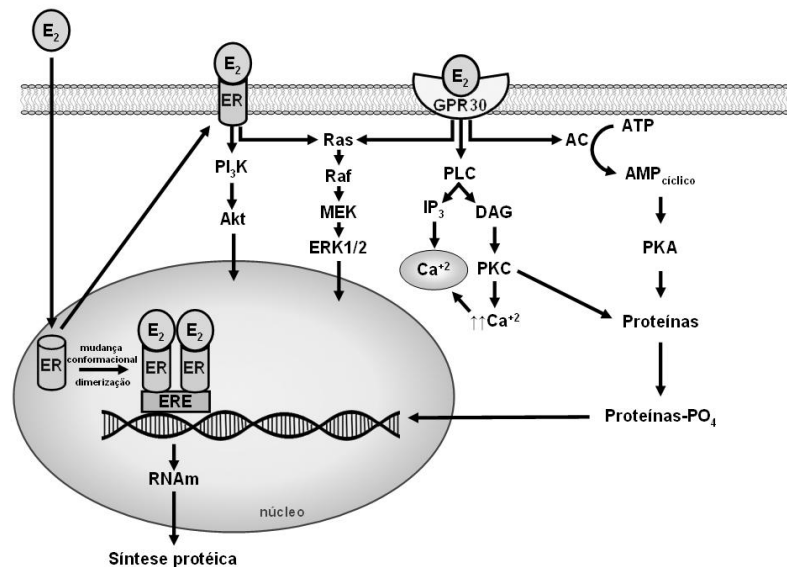


Fig. 64-1. Ações genômicas e não genômicas no complexo estrógeno ER

A interação do ER com o antagonista também promove dimerização e ligação ao DNA. Entretanto, o antagonista produz uma mudança conformacional do ER diferente daquela observada pelo receptor ocupado pelo agonista. A conformação induzida pelo antagonista pode facilitar a ligação com correpressores (NcoR/SMRT) e recrutar, então, outras proteínas com atividade histonas desacetilases

(HDACs), reduzindo a capacidade da maquinaria transcricional de formar complexos de iniciação.

Cerca de 1/3 dos genes em humanos regulados pelo estrógeno não contém a sequência ERE. Os ERs ativados pelo hormônio regulam a expressão gênica pela interação com outros fatores de transcrição, como AP-1 (ativador protein-1), Sp1 (stimulating protein-1), NFκB (nuclear factor-κB) e CREB. As ações não genômicas do estrógeno, respostas que ocorrem dentro de segundos a minutos, ocorrem por dois mecanismos: 1. ERα e ERβ são transportados para a membrana plasmática ligados a proteínas adaptadoras e B). 2. 17β-estradiol liga-se ao receptor de membrana acoplado à proteína G, GPR30, em tecidos alvo da ação do estrógeno.

A regulação da expressão gênica pelo complexo 17β-estradiol-ER é um processo multifatorial, envolvendo ações genômicas e não genômicas que frequentemente convergem para elementos de resposta localizados nos promotores dos genes alvos do hormônio. O 17β-estradiol pode usar diferentes vias de sinalização dependendo do contexto celular e, deste modo, respostas distintas são observadas em diferentes células alvos. ♣

Ações fisiológicas e farmacológicas

Ações no desenvolvimento. *Os estrógenos são responsáveis por mudanças que surgem na época da puberdade e pelos caracteres sexuais secundários femininos. Causam crescimento e desenvolvimento da vagina, útero e tuba de Falópio e, em conjunto com outros hormônios, levam ao desenvolvimento das mamas. A testosterona ovariana contribui também para o aparecimento dos pêlos pubianos e axilares, para a pigmentação da região genital e para o crescimento e secreção das glândulas sebáceas.*

CONTROLE NEUROENDÓCRINO DO CICLO MENSTRUAL. ♣ O ciclo menstrual é controlado por uma cascata de eventos envolvendo hipotálamo-hipófise-ovários (ver Capítulo 59). Na puberdade, o hipotálamo começa a secretar de forma pulsátil o GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas), que interage com receptores específicos na hipófise e libera as gonadotrofinas (LH, hormônio luteinizante, e FSH, hormônio folículo estimulante). Na fase folicular inicial do ciclo, as gonadotrofinas são responsáveis pelo desenvolvimento e maturação do folículo ovariano e secreção de estrógeno. Neste momento, os efeitos do estrógeno sobre a hipófise são inibitórios, diminuindo gradualmente os níveis de gonadotrofinas. O aumento gradual do estrógeno durante fase folicular do ciclo leva ao aumento da expressão de seus receptores, proliferação das células da granulosa, estimulação da síntese de IGF-1, diminuição da apoptose e da atresia folicular e aumento da expressão de receptores de LH. Na metade do ciclo, o nível de 17β-estradiol sérico ultrapassa o limiar de 150 a 200 pg/mL por aproximadamente 36 horas. Essa elevação persistente do estrógeno exerce um breve efeito de retroalimentação positiva sobre a hipófise, de modo a desencadear os picos de LH e FSH. Esse efeito envolve principalmente alterações das respostas da hipófise ao GnRH. O pico de gonadotrofinas na metade do ciclo estimula a ruptura folicular e a ovulação. O folículo rompido transforma-se no corpo lúteo, que produz, sob a influência do LH durante a segunda metade do ciclo, grandes quantidades de progesterona e quantidades menores de estrógeno. Na ausência de gestação, o corpo lúteo interrompe sua função, os níveis de esteroides diminuem e a menstruação ocorre.

A **inibina** produzida pelo ovário também exerce uma retroalimentação negativa, diminuindo o FSH sérico. A ativina e folistatina liberadas pelo ovário regulam, em menor extensão, a produção e secreção de FSH. ♣

Efeitos dos esteroides gonadais cíclicos sobre o sistema reprodutor. *As alterações cíclicas da produção de estrógeno e progesterona regulam a tuba de Falópio, o útero, o cérvix e a vagina. Estas alterações preparam o útero para a implantação e se a gravidez não ocorrer, o endométrio é eliminado sob a forma de fluxo menstrual. Durante a fase folicular ou proliferativa do ciclo, o estrógeno começa a reconstruir o endométrio, estimulando a proliferação e a diferenciação celular. A resposta endometrial envolve a expressão de fatores de crescimento e seus receptores e de genes do ciclo celular. Além disso, o estrógeno induz a expressão de receptores de progesterona, o que permite às células responderem a esse hormônio na segunda metade do ciclo.*

Na fase lútea ou secretora do ciclo, a elevação da progesterona limita o efeito proliferativo do estrógeno sobre o endométrio, estimulando a diferenciação e as secreções epiteliais, importantes para a implantação do blastocisto, e o crescimento dos vasos sanguíneos endometriais. O estrógeno favorece as contrações rítmicas do miométrio uterino e a contratilidade da tuba de Falópio e a progesterona diminui estes efeitos. Na tuba de Falópio, o estrógeno estimula a proliferação e diferenciação do tecido epitelial, enquanto a progesterona inibe. O estrógeno aumenta a quantidade de água no muco cervical, facilitando a penetração do espermatozoide e a progesterona tem geralmente efeitos opostos. Estes efeitos são fisiologicamente importantes e podem também desempenhar um papel nas ações de alguns contraceptivos. Na vagina, o estrógeno induz estratificação e cornificação do epitélio, incluindo a indução de gene que codifica a proteína citoqueratina.

Efeitos na glândula mamária. *Os estrógenos têm um papel importante no crescimento e diferenciação dos ductos glandulares durante a pré-puberdade, puberdade, maturidade e gravidez/lactação.*

Efeitos metabólicos. Muitos tecidos não relacionados com o sistema reprodutor, incluindo ossos, endotélio vascular, fígado, sistema nervoso central, sistema imune e coração, expressam ER α e ER β e os efeitos metabólicos dos estrógenos resultam diretamente de eventos mediados por esses receptores.

O osso está continuamente sendo remodelado pela ação dos osteoclastos (reabsorção óssea) e dos osteoblastos (formação óssea) (ver Capítulo 65). Os estrógenos afetam o crescimento ósseo e o fechamento das epífises em ambos os sexos.

Os estrógenos têm ações sobre o metabolismo lipídico, elevam ligeiramente os triglicérides e reduzem os níveis séricos de colesterol total, mas o efeito mais importante é o aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) e diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Essa alteração benéfica da razão entre HDL e LDL é um efeito importante no tratamento com estrógeno para a mulher na menopausa; porém, a conclusão de dois grandes ensaios clínicos - Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) e Women's Health Initiative (WHI) - é que os tratamentos com estrógeno/progestina ou estrógeno isolado não protegem contra as doenças cardiovasculares. Os estrógenos estimulam as vias de coagulação e as vias fibrinolíticas, assim o desequilíbrio destas duas atividades opostas pode causar efeitos adversos. As ações do estrógeno sobre a parede vascular incluem o aumento da produção de óxido nítrico (NO), levando à vasodilatação, que ocorre em minutos por um mecanismo que envolve a ativação da Akt e ERK e aumento da atividade da sintase do NO endotelial.

Os estrógenos administrados isolados diminuem ligeiramente os níveis de glicose e insulina durante o jejum, mas não têm efeitos importantes sobre o metabolismo dos carboidratos.

Efeitos no sexo masculino. O papel dos andrógenos no sistema reprodutor masculino está bem estabelecido na literatura. Mais recentemente, usando diferentes modelos experimentais, foi possível mostrar que os estrógenos também têm um papel na estrutura e função dos órgãos deste sistema.

Efeitos adversos. Os estrógenos são altamente eficazes, mas também acarretam alguns efeitos adversos, como o câncer mamário e endometrial, doença tromboembólica, maior risco de doenças cardiovasculares, alterações no metabolismo de carboidratos e lipídeos, hipertensão, náuseas, enxaqueca, alterações do humor e outros efeitos colaterais menores.

Absorção, destino e excreção

Os estrógenos estão disponíveis para administração oral, parenteral e transdérmica. A administração oral é comum e pode empregar estradiol (preparação micronizada), estrógenos conjugados, ésteres de **estrona**, **etinilestradiol** e outros estrógenos. Devido, em grande parte, à diferença no metabolismo, as potências das várias preparações orais diferem amplamente, o etinilestradiol, por exemplo, é muito mais potente que os estrógenos conjugados.

Ésteres de estradiol e estrona aquosos ou em base oleosa estão disponíveis para administração intramuscular. A administração de estradiol por meio de adesivos proporciona a liberação lenta e contínua do hormônio, bem como a distribuição sistêmica e níveis sanguíneos mais constantes que a administração oral. O estradiol também está disponível sob a forma de creme tópico, aplicado na parte superior da coxa, ou gel, aplicado 1 vez/dia no braço. Anel vaginal para uso por 3 meses pode ser empregado para proporcionar a liberação lenta de estradiol. Há também comprimidos para uso vaginal.

O estradiol, etinilestradiol e outros estrógenos ligam-se às proteínas plasmáticas, SHBG e albumina. As variações do metabolismo do estradiol dependem do estágio do ciclo menstrual, da situação em relação à menopausa e de vários polimorfismos genéticos. Em geral, o hormônio sofre rápida biotransformação hepática, com meia-vida plasmática de minutos. O estradiol é principalmente convertido pela 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase em estrona, que sofre conversão por 16 α -hidroxilação e 17-ceto redução a estriol, o principal metabólito urinário. Vários conjugados com sulfatos e glicuronídeos são também excretados na urina. Os estrógenos também sofrem uma recirculação enteroepática, conjugação a sulfato e gliconato no fígado, secreção biliar desses conjugados no intestino e hidrólise no intestino seguida de reabsorção.

Usos terapêuticos. ♣ Os dois principais usos terapêuticos são o tratamento de reposição hormonal da mulher na pós-menopausa e na contracepção. As considerações farmacológicas relativas ao seu uso, as doses e os fármacos específicos usados diferem conforme estas finalidades. Historicamente, os estrógenos conjugados (0,625 mg/dia) foram os compostos usados na pós-menopausa. Diferentemente, a maior parte dos contraceptivos orais combinados com progestinas em uso atual emprega 20 a 35 μ g/dia de etinilestradiol. Estas preparações diferem em relação a suas potências orais, por exemplo, uma dose de 0,625 mg de estrógenos conjugados é equivalente a 5 a 10 μ g de etinilestradiol. Nas últimas décadas, as doses de estrógenos empregadas para ambos os usos foram diminuídas, apresentando menores efeitos adversos. ♣

Os benefícios comprovados do tratamento com estrógeno da mulher na pós-menopausa incluem a melhora dos sintomas vasomotores, prevenção das fraturas ósseas e da atrofia urogenital. Nos sintomas vasomotores, como as características ondas de calor, que podem alternar-se com calafrios, suores e parestesias, os estrógenos são eficazes.

Moduladores seletivos dos receptores de estrógenos (SERMs) e antiestrógenos

♣ Os moduladores seletivos dos receptores de estrógenos (SERMs, *selective estrogen receptor modulators*) são fármacos que possuem ações seletivas em relação aos tecidos alvos. Os efeitos farmacológicos desses compostos são: ações agonistas em certos tecidos (por exemplo, osso, fígado, sistema cardiovascular), ações antagonistas em outros tecidos (mamas) e ações agonistas/antagonistas (útero). Esses fármacos são o **tamoxifeno** (composto derivado do trifeniletileno), o **raloxifeno** (não esteroide poliidroxilado com um núcleo benzotiofeno) e o **toremifeno** (derivado do tamoxifeno). O tamoxifeno é usado para o tratamento e prevenção do câncer de mama, o toremifeno tem seu uso restrito em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático e o raloxifeno é usado, principalmente, para a prevenção e tratamento da osteoporose.

Os antiestrógenos diferem dos SERMs por serem antagonistas dos ER α e ER β nos diferentes tecidos estudados. O **clomifeno** (trifeniletileno), é usado para o tratamento da infertilidade em mulheres anovulatórias e o **fulvestranto** (ICI 182,780, derivado 7 α -alquilamida do estradiol) usado para o tratamento do câncer de mama em mulheres com progressão da doença após o tamoxifeno e em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático e positivo para o receptor. ♣

Inibidores da síntese de estrógenos. *Vários compostos podem ser usados para bloquear a biossíntese do estrógeno. Os estrógenos produzidos localmente podem, tal como os circulantes, ter um papel significativo no câncer de mama, isto estimulou o interesse pelo uso de inibidores da aromatase para bloquear seletivamente a produção de estrógenos. Foram sintetizados compostos esteroides, como por exemplo, formestano e exemestano, e os não esteroides, anastrozol, letrozol e vorozol. O exemestano, letrozol e anastrozol são atualmente usados no câncer de mama como um tratamento de primeira linha ou após o tamoxifeno. Ao contrário do tamoxifeno, não aumentam o risco de câncer uterino ou de tromboembolismo venoso. Como reduzem os níveis de estrógenos circulantes e locais, produzem ondas de calor. Seus possíveis efeitos a longo prazo sobre os ossos e lipídeos plasmáticos ainda não estão esclarecidos.*

PROGESTINAS

As progestinas incluem a **progesterona**, hormônio natural, e os derivados da 17 α -acetoxiprogesterona (série dos pregnanos); os derivados da **19-nortestosterona** (estranos); e o **norgestrel** e outros compostos similares ao norgestrel (gonanos).

O acetato de e o acetato de megestrol são esteroides C21 com atividade medroxiprogesterona seletiva muito similar à da própria progesterona. Os derivados da 19-nortestosterona possuem atividade progestacional, mas exibem atividades androgênicas, de glicocorticoides e de mineralocorticoides. As atividades destes compostos são altamente dependentes de grupos substituintes específicos, especialmente no C17 do anel D, da presença de um grupo metila C19 e da presença de um grupo etila na posição C13. Os análogos da 19-nortestosterona são: noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel e diacetato de etinodiol.

A substituição do grupo 13-metila da noretindrona por um 13-etila dá origem ao gonano norgestrel, uma progestina mais potente e com menor atividade androgênica. Outros compostos derivados dos gonanos são: norgestimato, desogestrel, gestodeno e dienogesta. Novas progestinas esteroides derivadas da 19-nor-progestina, nomegestrol, nesterona e trimigestona, possuem maior seletividade para o receptor de progesterona e menor atividade androgênica que os estranos.

Síntese e secreção. *A progesterona é secretada pelo ovário, principalmente, durante a segunda metade do ciclo menstrual pela ação do LH.*

Após a fertilização, o trofoblasto secreta hCG para a circulação materna, sustentando a secreção pelo corpo lúteo. Durante o segundo e terceiro mês de gestação, a placenta em desenvolvimento começa a secretar estrógeno e progesterona, juntamente com as glândulas adrenais fetais, e o corpo lúteo não é mais essencial para a manutenção da gestação. Estrógenos e progesterona continuam a ser secretados pela placenta até o momento do parto. No plasma, a progesterona liga-se às proteínas plasmáticas, CBG (corticosteroid-binding globulin) e albumina.

Receptores. ♣ *As progestinas exercem seus efeitos fisiológicos e farmacológicos pela interação com os receptores de progesterona (PR), que pertencem à superfamília de receptores nucleares e são expressos como duas isoformas, PR-A e PR-B. Estas duas isoformas são codificadas por um único gene por meio de dois promotores distintos, dependentes de estrógenos. As expressões dos PR-A e PR-B variam de acordo com o tipo celular, condições hormonais e patológicas e podem formar homo e heterodímeros.*

A interação da progesterona com PR-A e PR-B leva a respostas funcionais distintas, dependentes do tipo celular, dos promotores e das proteínas correguladoras presentes nas células alvos. Na maioria das células, a interação da progesterona com PR-B induz atividades hormonais estimulatórias em células onde PR-A é inativo. Em células onde as duas isoformas estão presentes, PR-A pode inibir o efeito do PR-B. ♣

Mecanismo de ação. ♣ O mecanismo de ação do complexo progesterona-PR envolve ações genômicas e não genômicas. O mecanismo de ação genômico envolve: - a ligação do hormônio e mudança conformacional dos receptores, dissociação das proteínas do choque térmico (HSP90, HSP-70 e p59), dimerização e fosforilação dos receptores - o dímero liga-se ao DNA em região específica denominada elemento de resposta à progesterona (PRE), localizado na região promotora de genes alvo contendo a sequência consenso 5'-AGAACAnnnTGGTCT-3'. - o complexo progesterona-PR-DNA recruta uma cascata de proteínas coativadoras (SRC-1, NCoA-1 ou NCoA-2), favorece a interação com proteínas adicionais, como CPB e p300. Os antagonistas da progesterona também facilitam a dimerização do receptor e a ligação ao DNA.

Além das ações genômicas, mecanismos que envolvem as respostas rápidas do hormônio também são observados pela interação das progestinas. Esses efeitos não genômicos estão envolvidos na reação acrossômica do espermatozoide, modulação da excitabilidade neuronal e prevenção do trabalho de parto prematuro. ♣

Ações fisiológicas e farmacológicas

Sistema reprodutor feminino. As progestinas inibem o desenvolvimento do folículo ovariano pré-ovulatório agindo diretamente nas células da granulosa. As células da granulosa do folículo pré-ovulatório diferenciam-se em células luteínicas, como consequência do pico de gonadotrofinas e da ativação vários genes alvo da progesterona. Além disso, ocorre aumento da síntese de progesterona e prevenção de apoptose destas células.

Na fase lútea do ciclo, a progesterona induz o desenvolvimento do endométrio secretor e influencia as glândulas endocervicais a secretar um material viscoso e escasso, dificultando a penetração dos espermatozoides. Além disso, inibe a atividade mitótica induzida pelo estrógeno nas células epiteliais do endométrio, mas possui algum efeito estimulatório na angiogênese endometrial. A queda dos níveis de progesterona no final da fase lútea do ciclo leva a mudanças na matriz extracelular do endométrio e constricção arteriolar, resultando na menstruação.

A progesterona também está envolvida na regulação do processo de implantação e na manutenção da gestação pela inibição da contratilidade uterina.

Efeitos na glândula mamária. O desenvolvimento da glândula mamária requer estrógeno e progesterona. Na fase lútea do ciclo, a progesterona aumenta a atividade mitótica do epitélio, há um aumento de ciclinas, de proteínas quinases dependentes de ciclinas e de proto-oncogenes: *c-myc* e *c-fos*. Durante a gestação, a progesterona leva à proliferação dos ácinos das glândulas mamárias em preparação para a lactação.

Efeitos no Sistema Nervoso Central. A progesterona aumenta a temperatura corpórea basal de 0,56 °C no meio do ciclo menstrual, sendo correlacionada com a ovulação. O mecanismo desse efeito é desconhecido. A progesterona também aumenta a resposta ventilatória dos centros respiratórios ao dióxido de carbono, reduz a P_{CO_2} arterial e alveolar na fase lútea do ciclo menstrual e durante a gestação. A progesterona pode ter ações depressoras sobre o sistema nervoso central com possível sonolência após a administração do hormônio.

Efeitos metabólicos. A progesterona aumenta os níveis de insulina basal e após a ingestão de carboidratos, embora normalmente não altere a tolerância à glicose. Porém, a administração a longo prazo de progestinas mais potentes, como o norgestrel, pode diminuir a tolerância à glicose. A progesterona estimula a atividade da lipoproteína lipase intensificando a deposição de gordura.

Progesterona e acetato de medroxiprogesterona aumentam o LDL e apresentam reduções modestas nos níveis séricos de HDL. As 19-norprogestinas, pela sua atividade androgênica, podem ter efeitos mais pronunciados sobre os lipídeos plasmáticos.

O acetato de medroxiprogesterona diminui o aumento benéfico do HDL causado pelos estrógenos conjugados durante a reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa, mas não afeta significativamente o efeito benéfico dos estrógenos em reduzir o LDL.

A progesterona micronizada não afeta significativamente os efeitos do estrógeno sobre o HDL e LDL. Ela também pode diminuir os efeitos da aldosterona sobre o túbulo renal e causar diminuição da reabsorção de sódio, aumentando a secreção de mineralocorticoide no córtex da glândula adrenal.

Absorção, destino e excreção

A progesterona sofre rápido metabolismo hepático, mas há preparações de progesterona micronizada disponíveis para uso oral. As progestinas também estão disponíveis em solução oleosa para injeção, como gel vaginal e dispositivo intrauterino de liberação lenta para contracepção.

Os ésteres, como o caproato de hidroxiprogesterona e acetato de medroxiprogesterona, são administrados por via intramuscular; o acetato de medroxiprogesterona e o acetato de megestrol podem ser usados por via oral devido ao seu reduzido metabolismo hepático. Os esteroides 19-nor têm boa atividade oral. Há implantes e preparações de depósito de progestinas sintéticas disponíveis para liberação durante períodos prolongados de uso do hormônio.

Cerca de 90% das progestinas liga-se às proteínas plasmáticas. A meia-vida de eliminação da progesterona é de aproximadamente 5 minutos, é metabolizada no fígado a metabólitos hidroxilados e conjugados

com sulfatos e glicuronídeos, eliminados na urina. Um importante metabólito específico da progesterona é o pregnano-3 α ,20 α -diol, sua medida na urina e no plasma é usada como índice de secreção endógena de progesterona.

Usos terapêuticos. ❀ Os dois usos mais frequentes das progestinas são na contracepção, empregadas isoladamente ou em associação com um estrógeno, e no tratamento hormonal das mulheres na pós-menopausa, usada em associação com estrógeno.

As progestinas também são usadas na amenorreia secundária, no sangramento uterino anormal, para tratamento de infertilidade e no trabalho de parto prematuro

A progesterona pode ser usada para fins diagnósticos, visando avaliar a secreção de estrógeno e a capacidade de resposta do endométrio. As progestinas são altamente eficazes para reduzir a ocorrência de hiperplasia e carcinoma endometrial devido ao uso de estrógenos. ❀

Antiprogestinas e Moduladores seletivos dos receptores de progesterona

❀ As antiprogestinas são usadas para o término da gestação (abortivo terapêutico), contraceptivos, indução do trabalho de parto após a morte fetal, tratamento de leiomiomas uterinos, endometriose, meningiomas e câncer de mama.

A **mifepristona** é um derivado da noretindrona possui atividade antagonista dos receptores de progestinas e de glicocorticóides em várias células. O complexo formado pelo PR com este composto recruta preferencialmente correpressores. Ademais, tem também atividade agonista, dependendo do contexto celular, tanto *in vivo* como *in vitro*. Deste modo, a mifepristona e, mais recentemente, a **onapristona** são consideradas moduladores do receptor de progesterona (PRM). ❀

Ações farmacológicas. Quando administrada nos estágios iniciais da gestação, a **mifepristona** causa degradação decidual por bloqueio dos receptores uterinos de progesterona, o que leva ao descolamento do blastocisto e à diminuição da produção de hCG. A diminuição da progesterona endógena e o bloqueio dos receptores de progesterona no útero aumentam os níveis de prostaglandinas uterinas, as quais induzem contrações uterinas. A mifepristona pode retardar ou prevenir a ovulação, dependendo da dose e do dia da fase folicular do ciclo menstrual em que é administrada. No final da fase lútea, a mifepristona compromete o desenvolvimento do endométrio secretor e leva à menstruação.

A mifepristona é administrada por via oral, sofre metabolismo hepático e circulação enteroepática, e os produtos do metabolismo são encontrados nas fezes.

A mifepristona em combinação com misoprostol ou outras prostaglandinas está disponível para o término da gestação. O efeito adverso mais grave é o sangramento vaginal e outros como dor abdominal, cólicas uterinas, náuseas, vômitos e diarreia.

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Os contraceptivos orais estão entre os compostos mais usados no mundo, são extremamente eficazes e têm, na maior parte das mulheres, baixa incidência de efeitos adversos. Isto se deve ao desenvolvimento dos contraceptivos orais de terceira geração, contendo progestinas com reduzida atividade androgênica, como por exemplo o norgestimato, desogestrel e gestodeno. Ademais, variedade de formulação contraceptiva está disponível e incluem “pílulas”, injeções com efeito contraceptivo de um a três meses, adesivos cutâneos, implantes subcutâneos, anéis vaginais e dispositivos intrauterinos que liberam hormônios.

Tipos de contraceptivos hormonais

Contraceptivos orais combinados. ❀ Esses compostos contêm um estrógeno e uma progestina. O **etinilestradiol** é o composto estrogênico mais usado e várias progestinas das séries dos estranos e gonanos são empregadas, sendo o **levonorgestrel** o mais comum. Compostos como o desogestrel e o norgestimato são os mais recentes e possuem menor atividade androgênica. A eficácia teórica é de 99,9%. Há várias formulações de contraceptivos orais combinados, as “pílulas” monofásicas, bifásicas e trifásicas são fornecidas normalmente em embalagens de 28 dias. Outras opções incluem o uso injetável de **cipionato de estradiol** e **medroxiprogesterona** a cada mês, adesivos de **etinilestradiol** e **noregestromina** (metabólito ativo do norgestimato) aplicado semanalmente, anel vaginal de **etinilestradiol** e **etonogestrel** (metabólito ativo do desogestrel) usado por três semanas.

A dose de **estrógeno** das preparações atuais varia de 20 a 50 μg , a maioria contém 30 a 35 μg . A dose de **progestina** é mais variável por causa das diferenças de potência entre os compostos usados.

Contraceptivos de progestina. Existem vários compostos para contracepção contendo

progestina pura com eficácia teórica de 99%. Preparações específicas incluem a “minipílula”, baixas doses de progestinas (por exemplo, 350 µg de **noretindrona** ou 75 µg de **norgestrel**) tomadas diariamente, sem interrupções; implantes subdérmicos de 216 mg de norgestrel para liberação lenta e ação contraceptiva a longo prazo, por exemplo até 5 anos; e suspensões de acetato de medroxiprogesterona (150 mg) para injeção intramuscular e efeito contraceptivo de duração de 3 meses. Dispositivo intrauterino, que libera localmente baixas quantidades de progesterona, está disponível para colocação anual. Sua eficácia é de 97 a 98%, e a ação contraceptiva provavelmente acontece por efeitos locais sobre o endométrio. Implantes subcutâneos que contêm levonorgestrel ou etonogestrel também estão disponíveis.

Contraceptivos emergenciais ou pós-coito. Duas preparações para contracepção pós-coito têm sido usadas, uma delas é composta de duas doses da minipílula (0,75 mg de levonorgestrel por pílula); a outra contém duas pílulas de 0,25 mg de **levonorgestrel** e 0,05 mg de **etinilestradiol** por pílula, ambas administrada com um intervalo de 12 horas.

A primeira dose dessas preparações deve ser tomada a qualquer momento nas primeiras 72 horas após a relação sexual, e deve seguir-se 12 horas mais tarde por uma segunda dose. A eficácia está em torno de 49 a 80%.

O **ulipristal** é um modulador do receptor de progesterona que age como agonista parcial. Pela a sua capacidade de inibir a ovulação foi aprovado como contraceptivo de emergência. ♣

Mecanismo de ação. *Medidas dos hormônios plasmáticos mostram que o LH e o FSH estão inibidos, que o pico de LH encontra-se ausente na metade do ciclo, que os níveis de esteroides endógenos mostram-se diminuídos e que a ovulação não ocorre com a administração dos contraceptivos orais combinados. Embora qualquer um dos componentes isolados pode, em certas situações, exercer estes efeitos, a combinação reduz de forma sinérgica os níveis plasmáticos de gonadotrofinas e inibe a ovulação de modo muito mais consistente.*

Efeitos adversos. *Em mulheres sem fatores de risco predisponentes, o consenso atual é que as preparações de baixas doses acarretam riscos mínimos para a saúde, podendo ter até alguns efeitos benéficos.*

Efeitos cardiovasculares. *Os efeitos colaterais cardiovasculares foram reexaminados em relação aos novos contraceptivos orais de baixas doses. Para as não fumantes sem outros fatores de risco, como hipertensão ou diabetes, não há aumento significativo no risco de infarto do miocárdio ou de acidente vascular cerebral.*

Câncer. *Evidências epidemiológicas recentes sugerem que o uso de contraceptivos orais combinados pode aumentar em cerca de duas vezes o risco de câncer cervical, mas apenas em usuárias a longo prazo (> 5 anos) com infecção persistente pelo vírus do papiloma humano.*

O risco de câncer de mama em idade fértil é muito baixo, e não é afetado pela duração do uso, dose ou tipo de componente e nem pela ocasião do primeiro uso. Os contraceptivos orais combinados diminuem a incidência de câncer endometrial e ovariano e o risco de câncer de cólon e reto.

Outros efeitos. *Náuseas, edema e dor de cabeça leve ocorrem em algumas mulheres e, em menor proporção, cefaleias e enxaquecas mais graves.*

Pequenos sangramentos irregulares e sangramento de escape durante o ciclo de 21 dias são observados, principalmente com o uso de progestinas isoladas. Ganho de peso e alterações do humor já foram descritos.

As seguintes condições são consideradas contra-indicações para o uso dos contraceptivos orais combinados: história de doença tromboembólica, doença vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença coronariana ou hiperlipidemia congênita, suspeita ou presença de câncer de mama, carcinoma do aparelho reprodutor feminino ou de outras neoplasias dependentes/responsivas a hormônios; sangramento vaginal anormal sem causa diagnosticada; gestação e tumores ou comprometimento da função hepática.

Os efeitos colaterais cardiovasculares sérios são particularmente observados em mulheres com mais de 35 anos de idade e fumantes, assim, mesmo os contraceptivos orais de baixa dose são contra-indicados para essas mulheres.

Indicações benéficas dos contraceptivos. ♣ Os contraceptivos orais reduzem significativamente a incidência de câncer de endométrio e ovário em 6 meses de uso e reduzem em 50% após 2 anos de uso. As injeções de acetato de medroxiprogesterona de depósito reduzem a incidência de câncer uterino. Esses compostos também diminuem a incidência de cistos de ovário e de doença fibrocística benigna da mama.

Para muitas mulheres, os contraceptivos orais trazem grandes benefícios em relação à menstruação, que incluem sangramentos mais regulares, menor perda de sangue durante a menstruação, menor incidência de anemia ferropriva e menor frequência de dismenorrea.

Há também diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica e gestações ectópicas, e a endometriose pode melhorar. ♣

RESUMO

- Os estrógenos e progestinas são hormônios com amplo espectro de ações fisiológicas em homens e mulheres
- Inicialmente, são abordados a biossíntese, secreção, os efeitos endócrinos e metabólicos dos estrógenos e o controle neuroendócrino do ciclo menstrual.
- Os usos terapêuticos dos estrógenos, moduladores seletivos de estrógenos e antiestrógenos são apresentados para o tratamento de distúrbios endócrinos.
- As progestinas são descritas a biossíntese, secreção, mecanismo de ação e os efeitos fisiológicos e farmacológicos.
- As indicações terapêuticas das progestinas, moduladores seletivos de progestinas e antiprogestinas são abordadas para o tratamento de distúrbios endócrinos.
- Os contraceptivos hormonais são apresentados os tipos, mecanismo de ação, efeitos adversos e indicações benéficas.

BIBLIOGRAFIA

- BJÖRNSTRÖM, L.; SJÖBERG, M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. **Mol. Endocrinol.**, v.19, p.833-842, 2005.
- HEWITT, S.C.; DEROO, B.J.; KORACH, K.S. A new mediator for an old hormone? **Science**, v.307, p.1572-1573, 2005.
- HOWELL, A. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v.13, p. 689-706, 2006.
- HUGON-R, J.; CHABBERT-B, N.; BOUCHARD, P. The future of women's contraception: stakes and modalities. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.1205, p.230-239, 2010.
- LEWIS, J.S.; JORDAN, V.C. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. **Mutation Research** v. 591, p.247-263, 2005.
- MULAC-JERICEVIC, B.; CONNEELY, O.M. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. **Reproduction**, v.128, p.139-146, 2004.
- PELUSO, J.J. Multiplicity of progesterone's actions and receptors in the mammalian ovary. **Biol. Reprod.**, v.75, p.2-8, 2006.
- PORTO, C.S. Estrógenos/antiestrógenos e progestinas/antiprogestina. In: SCHOR, N.; BOIM, M.A.; SANTOS, O.F.P. (Eds.). **Clínica Médica – Medicina Celular e Molecular: Bases Moleculares da Biologia, da Genética e da Farmacologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2003, p.325-336.

Capítulo 65

Fármacos com Ação no Metabolismo Ósseo

Catarina Segreti Porto

Professora Titular do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

Fabiana Yasuhara

Doutora em Farmacologia do Setor de Endocrinologia do Departamento de Farmacologia da UNIFESP

INTRODUÇÃO

O hormônio paratireoidiano (PTH), a vitamina D e seus derivados (1,25-diidroxicolecalciferol) e a calcitonina (CT) estão principalmente relacionados com os mecanismos de manutenção das concentrações plasmáticas de cálcio, fosfato e a regulação da fisiologia do osso. Ademais, novas abordagens de tratamento têm surgido como os bisfosfonatos e calcimiméticos, enquanto o desenvolvimento de análogos da vitamina D representa um considerável potencial terapêutico principalmente em casos de neoplasias malignas e da psoríase. A busca por potenciais fármacos de ação anabólica no osso tem aumentado, sendo resultado dessa busca os peptídeos derivados do PTH, utilizado na osteoporose grave, e os compostos calcilíticos, ainda em estudos clínicos.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as relações fisiológicas entre o cálcio, o fósforo e o hormônio paratireoidiano (PTH) ? Qual é o uso terapêutico do PTH ?
2. Qual é o mecanismo de ação da vitamina D e seus usos terapêuticos ?
3. Quais são usos terapêuticos dos bisfosfonatos nos distúrbios ósseos ?
4. Quais são as indicações terapêuticas dos calcimiméticos e calcilíticos ?
5. Quais são os principais agentes indicados para o tratamento da osteoporose ?
6. Qual é a principal indicação dos fluoretos e os cuidados de suplementação em crianças ?

METABOLISMO ÓSSEO E HOMEOSTASIA

CÁLCIO. O cálcio é um dos elementos químicos essenciais mais abundantes no organismo humano. Aproximadamente 99% do cálcio corpóreo estão localizados nos ossos, numa forma semelhante à hidroxiapatita. Em condições normais, a concentração plasmática total de cálcio é de aproximadamente 2,5 mil/L, sendo que 40% está ligado a proteínas plasmáticas, 10% complexado a pequenos ânions, principalmente fosfato e citrato, e 50% ionizado.

A concentração de cálcio é regulada entre 100 nm e 1 µm, devido à sua rápida cinética de associação-dissociação e também à alta afinidade e seletividade de ligação. ♣

Estocagem. Nos ossos, o cálcio é armazenado em dois tipos de depósitos, sendo um facilmente intercambiável e outro estável com trocas lentas. Existem dois mecanismos homeostáticos independentes, mas interativos, que afetam a regulação do cálcio nos ossos. Cerca de 500 mmol/dia de cálcio são facilmente trocados entre o plasma e o depósito do osso, enquanto que, no depósito estável relacionado à remodelagem óssea, apenas cerca de 7,5 mmol/dia são intercambiáveis.

Absorção e excreção. O cálcio é absorvido no intestino principalmente por difusão passiva, ocorrendo também a absorção por transporte ativo que envolve uma ATPase dependente de cálcio e outros mecanismos, sendo

regulados por 1,25-diidroxicoalciferol (ver adiante). Alguns fármacos, como os glicocorticoides e a fenitoína, inibem o transporte intestinal de cálcio. A presença de oxalatos na dieta diminui a absorção de cálcio pela formação de precipitados não absorvidos (ver Capítulo 15). Grande quantidade de cálcio é excretada nos rins, sendo que 99% do cálcio filtrado é reabsorvido ao longo do néfron. ♣ O PTH regula a reabsorção de cálcio no túbulo distal (ver adiante). ♣

Outras ações. O conhecimento da participação do íon cálcio em diversos eventos intracelulares relacionados ao papel de segundo mensageiro, à contração muscular e à função nervosa foi comentado anteriormente (ver Capítulos 1, 16, 20).

FOSFATO (FÓSFORO). ♣ O fofato é importante constituinte do osso, sendo também componente essencial da bicamada lipídica de membranas celulares na forma de fosfolípídeos e de outros compostos celulares, como os ácidos nucleicos.

Estocagem. Mais de 80% do fofato corpóreo encontra-se no osso, conjugado ao cálcio na forma de hidroxapatita e fofato de cálcio. É encontrado também no plasma, no líquido extracelular e intracelular e nas membranas celulares. No líquido extracelular, o fofato é encontrado na forma de fofato inorgânico (Pi), na forma de NaH_2PO_4 e Na_2HPO_4 . ♣

Absorção e excreção. O fofato é absorvido no trato gastrointestinal por transporte ativo, dependente de sódio e estimulado por 1,25-diidroxicoalciferol, e também por difusão passiva. ♣ A presença de íons cálcio e alumínio podem prejudicar a absorção de fofato pela formação de compostos insolúveis. ♣ O fofato plasmático é excretado pelos rins por filtração, sendo 80 a 90% reabsorvido ao longo do néfron. Cerca de 70% da reabsorção de fofato ocorre no túbulo proximal por um processo dependente de sódio mediado por três tipos de cotransportadores, sendo o tipo 2 o mais importante, cujas alterações determinam a taxa de excreção do fofato (ver adiante).

Regulação. Apesar de sua importância fisiológica, a regulação do balanço de fofato ainda não está completamente esclarecida. Estudos recentes identificaram uma série de moléculas que promovem fosfatúria, incluindo o **FGF-23** (fibroblast growth factor-23), **sFRP-4** (secreted frizzled-related protein-4) e **MEPE** (matrix extracellular phosphoglycoprotein). O FGF-23 e a sFRP-4 inibem a síntese de 1,25-diidroxicoalciferol, além de também inibir cotransportadores de fofato do túbulo renal, assim levam a uma diminuição da concentração de fofato por diminuir a absorção intestinal e também a reabsorção renal. Além disso, pacientes com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X possuem um acúmulo de FGF-23, enquanto que pacientes com raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante expressam um FGF-23 resistente à degradação proteolítica, sugerindo um papel do FGF-23 no metabolismo do fofato.

Outras ações. O fofato é essencial nas reações de fosforilação e desfosforilação que regulam as funções celulares (ver Capítulo 1). Além disso, tem ação na acidificação da urina (ver Capítulo 40) e laxativa (ver Capítulo 48).

Hormônio Paratireoideo (PTH)

Regulação da secreção ♣ O cálcio é o fator primordial na regulação da secreção de PTH. A hipocalcemia é o estímulo mais potente para a secreção do PTH, enquanto a hipercalcemia inibe a secreção. Quando a concentração de cálcio no soro cai abaixo de 9 mg/dL, há aumento do ritmo de secreção hormonal. A resposta ao estímulo hipocalcêmico crônico se traduz por hiperplasia glandular e, conseqüentemente, por aumento da secreção de PTH em até 50 vezes o valor basal.

Níveis muito elevados de cálcio não inibem a secreção de PTH de maneira absoluta, permanecendo uma “secreção basal” (15% da secreção normal). Essa fração de PTH que não é inibida pela hipercalcemia é formada, predominantemente, por fragmentos carboxiterminal e por pequenas quantidades de PTH.

A modulação da secreção do PTH dentro dos limites normais de concentração de cálcio sérico e a resposta imediata da glândula diante de hipocalcemia fazem parte do mecanismo homeostático que protege o organismo contra a hipocalcemia. As células da paratireoide possuem associado à membrana plasmática um receptor sensor de cálcio (CaR, calcium-sensing receptor), um receptor acoplado à proteína G. A ligação do cálcio a este receptor estimula a fosfolipase C e inibe a adenilil ciclase, resultando em aumento de trifosfato de inositol (IP_3) e diminuição de AMP cíclico e, conseqüentemente, inibe a secreção do PTH. Redução da ativação do CaR leva a uma diminuição de IP_3 e aumento de AMP cíclico, promovendo a secreção do PTH. ♣ Recentemente, foram desenvolvidos agonistas (calciminéticos) e antagonistas (calcilíticos) para este receptor, visando à modulação farmacológica da secreção do PTH e, conseqüentemente, seus efeitos nos órgãos-alvo do hormônio (ver adiante).

Outros agentes. As substâncias que alteram a secreção do PTH podem fazê-lo por meio de ações sobre os níveis de cálcio ou de AMP cíclico das células paratireoides. Entre esses agentes há magnésio, fósforo, metabólitos da vitamina D, catecolaminas (agonistas e antagonistas dos β -adrenoceptores), entre outros. Recentemente, foi também observado que um aumento na concentração de vitamina D inibe a transcrição do gene do PTH.

Ações fisiológicas do PTH. ♣ aumento da síntese de calcitriol e da gliconeogênese.

Efeito do PTH sobre o osso. O efeito do PTH sobre o osso envolve o controle da concentração plasmática de cálcio e fofato por meio da regulação da reabsorção óssea.

Os três tipos de células participantes na remodelagem A principal função do PTH é manter a concentração de cálcio e fofato no líquido extracelular dentro de um limite homeostático estreito, apesar das grandes variações

de ingestão, excreção e deposição nos ossos. ♣ Os principais locais de ação do PTH são o osso, o rim e o intestino. A ação do PTH nos tecidos alvos determina aumento na concentração de cálcio circulante (estimula a reabsorção renal do cátion, a reabsorção óssea e, indiretamente, a absorção intestinal de cálcio) e diminuição do fosfato plasmático (aumento da reabsorção óssea e da excreção de fosfato). Além disso, o PTH aumenta a excreção urinária de hidroxiprolina, através do seu efeito sobre o metabolismo do colágeno. Os efeitos do PTH sobre o metabolismo incluem óssea são influenciados pelo PTH. Ele induz o aumento do número e a atividade de osteoclastos, enquanto que, nos osteoblastos, induz alterações da forma celular, inibe a síntese do colágeno e a atividade fosfatase alcalina. Já seu efeito sobre osteócitos caracteriza-se por alteração de forma da célula e por aumento do espaço extracelular das lacunas ósseas, evidenciando reabsorção do osso imediatamente ao redor dos osteócitos.

Efeito do PTH sobre o rim. A ação do PTH ocorre em múltiplos locais ao longo do néfron, gerando efeitos principais na reabsorção do cálcio e fósforo. No túbulo proximal, causa a internalização dos cotransportadores do tipo 2 e consequente aumento da excreção de fosfato. Já no ramo ascendente da alça de Henle e no túbulo contorcido distal, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio por aumentar a atividade da Ca^{+2} -ATPase e do transportador $\text{Na}^{+}\text{Ca}^{2+}$. ♣ Ocorre diminuição do coeficiente de filtração glomerular e alterações no transporte de solutos e água, gerando diminuição da reabsorção tubular de fósforo, bicarbonato, sódio e líquidos em paralelo com aumento da reabsorção tubular de cálcio e magnésio. ♣ A exposição dos rins ao PTH resulta em aumento na excreção apreciável de AMP cíclico urinário, uma vez que o PTH liga-se ao PTHR1, acoplado a proteína Gs e expresso na membrana basolateral.

Usos terapêuticos do PTH. ♣ O uso clínico principal do PTH se restringe à realização do teste diagnóstico de pseudo-hipoparatiroidismo. O **hPTH 1-34 (teripartida)**, peptídeo de 34 aminoácidos derivado do PTH humano, que tem sido utilizado no tratamento da osteoporose grave ou em casos em que os bisfosfonatos não são eficazes (ver adiante). Os efeitos adversos observados da teripartida são nefrolitíase e ácido úrico elevado no sangue. O **PTH (1-84)** é recombinante humano que está em estudos clínicos fase III. ♣

Vitamina D

Química e fontes. Alguns compostos esteroides sob ação da irradiação ultravioleta sofrem clivagem da ligação entre o C9 e C10 resultando em substâncias com atividade da vitamina D. Nos queratinócitos da pele, o 7-desidrocolesterol exposto à luz solar converte-se em **colecalfiferol** (vitamina D₃). O ergosterol, encontrado em plantas, dá origem à vitamina D₂ (**ergocalciferol**). O termo vitamina D é usado como referência para duas fontes de vitamina: D₂ e D₃.

Metabolismo. A vitamina D sofre sucessivas reações de hidroxilação que aumentam progressivamente sua polaridade e, assim, a molécula torna-se mais hidrofílica e menos lipofílica (Fig. 65-1).

No fígado, o colecalfiferol é convertido a 25-hidroxicoalciferol (calcifediol). Já nos rins, o **calcifediol** é convertido em 1,25-diidroxicoalciferol (**calcitriol ou 1,25-(OH)₂D₃**), o metabólito mais potente da vitamina D. Esta reação ocorre pela ação da enzima 1 α -hidroxilase, cuja atividade é estimulada pelo PTH quando há diminuição dos níveis de cálcio ou deficiência de vitamina D. A atividade da 1 α -hidroxilase também é estimulada por estrógenos e prolactina e, recentemente, foi observada sua inibição pelas fosfatoninas FGF-23 e sFRP4. Além disso, o calcitriol regula sua própria síntese por inibir a transcrição da enzima 1 α -hidroxilase. Ainda nos rins, o calcitriol e o calcifediol podem ser convertidos em **1,24,25-diidroxicoalciferol** (1,24,25(OH)₂D₃) e **24,25-diidroxicoalciferol**, respectivamente, pela ação da 24-hidroxilase e são metabólitos bem menos potentes com significância biológica menos conhecida.

Há grande interesse quanto à ação direta na paratireoide dos metabólitos hidroxilados da vitamina D, isto é, do 1,25(OH)₂D₃ e 24,25(OH)₂D₃, cujas sínteses são inversamente proporcionais e independentes de alterações dos níveis de Ca^{2+} . Teoricamente, a regulação da glândula por esses derivados implicaria num evento mais rápido e de um controle mais justo do mecanismo de retroalimentação ao nível hipofisário. A supressão direta da síntese do PTH pelo 1,25(OH)₂D ou o estímulo da secreção diretamente pelo 24,25(OH)₂D constitui um sistema de alça curta que complementaria o sistema de retroregulação negativa da paratireoide pelo Ca^{2+} e PTH.

Mecanismo de ação. A vitamina D (calcitriol), assim como os hormônios esteroidais, liga-se ao receptor nuclear (receptor para vitamina D, VDR) existente em praticamente todos os tecidos alvos. A interação hormônio-receptor permite a formação de heterodímeros com os receptores RXR (retinoid X receptor) ativados por retinoides. Recentemente, foram descritos efeitos não genômicos da vitamina D; porém, ainda não está bem estabelecida a sua importância fisiológica.

Ações farmacológicas e fisiológicas. O efeito principal da vitamina D é estimular a absorção intestinal do cálcio. No epitélio intestinal, a absorção de cálcio ocorre por diversos mecanismos além do transporte ativo. Proteínas ligadoras de cálcio (CaBP, calcium-binding protein) promovem a translocação do complexo cálcio-CaBP através do enterócito. A extrusão ativa do Ca^{2+} ocorre pela ação de um transportador de Ca^{2+} - Na^{2+} dependente de ATP. O cálcio também pode ser absorvido por endocitose e fusão de partículas com lisossomos contendo CaBP. A taxa de absorção de cálcio no duodeno é proporcional ao número de CaBPs, sendo que a 1,25-diidroxicoalciferol aumenta a expressão de CaBPs, principalmente D_{9K} e D_{28K}. Além disso, o calcitriol também aumenta a absorção de P_i e Mg^{2+} . O calcitriol pode também atuar com o PTH nos rins, aumentando a reabsorção de cálcio e fosfato.

Nos ossos, o calcitriol promove a renovação óssea por diversos mecanismos: recruta células precursoras de osteoclastos e atuam na diferenciação dessas células em osteoclastos maduros. Além disso, nos osteoblastos, estimula a formação de osteocalcina, uma proteína dependente da vitamina K, e interleucina-1 (IL-1) que promovem a reabsorção óssea.

Deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D resulta da absorção inadequada de cálcio e fosfato. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de cálcio são reduzidas e a secreção do PTH é estimulada, para regular a homeostase do cálcio plasmático à custa da mobilização de cálcio ósseo. Em crianças, esse processo provoca incapacidade de mineralização por unidade de matriz óssea, que é denominado de raquitismo e de osteomalacia nos adultos.

Hipervitaminose D. A hipervitaminose D pode ser resultante da administração aguda ou prolongada de doses excessivas de vitamina D ou da responsividade alterada à dose normal de vitamina D em casos clínicos que produzem alterações no metabolismo do cálcio. O tratamento consiste na suspensão imediata de vitamina D, com dieta pobre em cálcio e administração de líquidos e glicocorticoides.

Usos terapêuticos. A vitamina D é usada na profilaxia e no tratamento do raquitismo do tipo nutricional, resultante da deficiência de vitamina D na dieta ou de exposição inadequada à luz solar. O uso de **calcitriol** e análogos (**diidrotaquisterol**, **alfacalcidol**) são recomendados em casos de raquitismo metabólico em lactentes e crianças e osteomalacia em adultos, que se caracterizam pela falta de resposta a doses normais de vitamina D. A vitamina D e derivados (**doxercalciferol**) é indicada no tratamento do hipoparatiroidismo caracterizado por hipocalcemia e hipofosfatemia.

O uso mais recente da vitamina D tem como base o efeito antiproliferativo, sendo utilizado no tratamento da psoríase. O uso tópico de vitamina D e seus análogos calcipotrieno, **1,24-diidroxicolecalciferon**, e **22-oxo-1,25-diidroxicolecalciferol**, é o tratamento de escolha para a psoríase.

Calcitonina (CT)

Origem e química. A CT é um hormônio hipocalcêmico, cujos efeitos são geralmente opostos ao PTH. A CT é sintetizada e secretada por células parafoliculares ou células C localizadas na glândula tireoide. A CT humana consiste de uma cadeia peptídica de 32 aminoácidos. As CTs de outras espécies contêm 32 aminoácidos, sendo a CT do salmão cerca de 20 vezes mais potente que a humana.

Secreção e metabolismo. A biossíntese e secreção de CT são controladas pelas concentrações plasmáticas de cálcio. Quando o cálcio plasmático atinge em torno de 9,5 mg/dL, a CT passa a ser secretada de forma diretamente proporcional à concentração do cátion. As concentrações plasmáticas basais de CT são da ordem de 10 pg/mL, sendo maiores nos homens do que nas mulheres. A meia-vida da CT é de aproximadamente 10 minutos.

Ações fisiológicas e Mecanismo. Os efeitos hipocalcêmicos e hipofosfatêmicos da CT ocorrem principalmente pela inibição da atividade dos osteoclastos e, conseqüentemente da reabsorção óssea. Além disso, a CT aumenta a excreção de cálcio e fosfato na urina. O receptor de CT (CTR), é pertencente a subfamília de PTH/secretina com seis subtipos de CTR em humanos. Entre as isoformas, a hCTR11, está acoplado à proteína G, são expressos nos ossos e rins. Sabe-se que AMP cíclico está envolvido como mediador intracelular desse hormônio, mas os exatos mecanismos não são conhecidos. CT e PTH interagem com células diferentes dos túbulos renais.

FISIOLOGIA ÓSSEA

O osso está em constante processo de remodelagem pela reabsorção do osso pelos osteoclastos e a formação subsequente de osso novo pelos osteoblastos (Fig. 65-1).

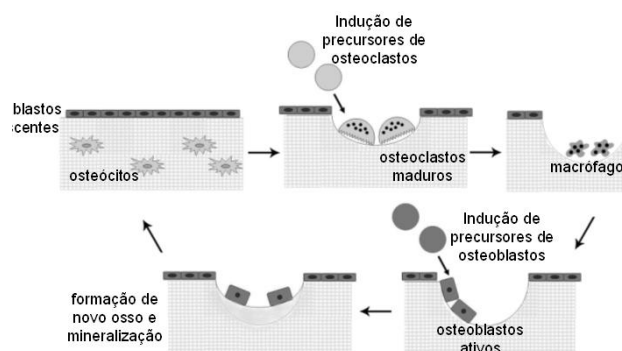


Fig. 65-1. O ciclo da remodelagem óssea.

Esses dois eventos em conjunto são responsáveis pela renovação do esqueleto. Sob condições normais, a remodelagem óssea prossegue em ciclos nos quais os osteoclastos aderem aos osteócitos, promovendo acidificação e digestão proteolítica. O processo de reabsorção é completado por fagócitos mononucleares. Precursores de osteoblastos são recrutados para a base da cavidade de reabsorção, e o processo de produção de uma nova matriz óssea continua pelos osteoblastos secretando osteoide que, eventualmente, calcifica e mineraliza. Após o término da formação óssea, o osso volta a um estado quiescente.

Vários fatores como citocinas, tais como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), proteínas morfogenéticas do osso (BMP, bone morphogenetic proteins, da superfamília do TGF- β , transforming growth factor- β), entre outros, estão envolvidos na remodelagem. A produção de osteoclastos é regulada por citocinas derivadas dos osteoblastos como a IL-1 e IL-6. Sabe-se do envolvimento do receptor para ativação do NF κ B (RANK) e seu ligante, RANKL, na ativação de osteoclastos. A osteoprotegerina (OPG), principalmente secretada por osteoblastos e células do estroma, bloqueia a interação entre RANK e RANKL, tendo papel na regulação fisiológica da remodelagem óssea.

TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ÓSSEOS

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos, ou difosfonatos, são compostos semelhantes aos pirofosfatos. Os pirofosfatos possuem a fórmula química geral P-O-P, enquanto que os bisfosfonatos, a fórmula P-C-P. A substituição do oxigênio que liga as duas moléculas de pirofosfato por carbono dá ao bisfosfonato a resistência à degradação biológica. O primeiro representante desses compostos foi o *etidronato de sódio*. Subsequentemente foi observado que a inibição da mineralização constitui desvantagem clínica, tendo sido desenvolvidos novos agentes de segunda ou terceira gerações de bisfosfonatos, tais como *alendronato*, *clodronato*, *ibandronato*, *risedronato*, *zolendronato* e *pamidronato*. Assim, a utilidade clínica dos bisfosfonatos reside na potente inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

Usos terapêuticos. A administração parenteral de etidronato de sódio no tratamento da doença de Paget e da hipocalcemia das neoplasias malignas pode ser substituída pelo pamidronato de sódio e por agentes orais, como o alendronato de sódio. Os bisfosfonatos são pouco absorvidos por via oral, tendo absorção alterada por alimentos, particularmente o leite. Dessa forma, devem ser tomados em jejum ou 30 min antes das refeições. No tratamento da osteoporose, o papel dos bisfosfonatos está associado ao aumento da densidade óssea mineral e à proteção contra fratura. O uso de alendronato na dose de 70 mg, numa única tomada semanal, tem mostrado ser uma boa opção ao melhorar a adesão ao tratamento. Os benefícios adquiridos com o alendronato de sódio persistem por tempo prolongado.

Os bisfosfonatos também têm sido utilizados como fármacos anticâncer, pois inibem a ativação de proteínas associadas à proliferação e diferenciação celular, como a Ras, por meio da inibição da geranyl-geranilação e farnesilação. Além disso, em casos de metástases ósseas, também têm sido utilizados para diminuir a dor óssea e prevenir fraturas.

Moduladores do Receptor Sensor de Cálcio (CaR)

Calcimiméticos. Há dois tipos de calcimiméticos: os de tipo I ativam diretamente o CaR, incluindo o cálcio, outros cátions bi- ou trivalentes, espermina, antibióticos aminoglicosídeos, e alguns aminoácidos polivalentes e peptídeos. Já os calcimiméticos de tipo II são considerados moduladores alostéricos positivos, ligam-se ao CaR e aumentam a sensibilidade do receptor ao cálcio ou a outros calcimiméticos de tipo I. O desenvolvimento dos calcimiméticos de tipo II teve como objetivo o tratamento do hiperparatireoidismo, sendo o fármaco protótipo o **NPS R-569**.

Em estudos pré-clínicos e clínicos, este calcimimético mostrou eficácia no tratamento de hiperparatireoidismo primário e secundário, e também no carcinoma de paratireoide. No entanto, foi desenvolvido outro fármaco, também calcimimético de tipo II, *cinacalcet*, cuja farmacocinética e eficácia no tratamento dessas doenças foi melhor do que o NPS R-569. O cinacalcet reduziu os níveis de PTH em pacientes com função renal normal ou deficiente, e em doses de 20 a 100 mg reduziu os níveis de PTH em 15 a 50% de maneira dose-dependente, assim como o produto cálcio x fosfato sérico em 7%. Estudos de longo-prazo sugeriram que não há indução de resistência ao cinacalcet, sendo eficaz no tratamento de hipertireoidismo primário e secundário, e também no carcinoma de paratireoide.

Calcilíticos. Ao contrário dos calcimiméticos, os calcilíticos diminuem a sensibilidade do CaR ao cálcio. Um dos primeiros calcilíticos a ser desenvolvido foi o **NPS 2143**, porém não foi considerado como um bom candidato para uso clínico. Outros calcilíticos estão sendo desenvolvidos, e alguns já estão em fase I de estudos clínicos. O efeito dos calcilíticos seria o aumento da secreção de PTH com a

finalidade de uma ação anabólica no osso, assim a secreção de PTH deveria ser intermitente, dificultando um pouco o desenvolvimento dos calcilíticos.

Agentes Usados no Tratamento da Osteoporose

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, com consequente aumento da fragilidade óssea e maior susceptibilidade às fraturas. Os principais locais de fraturas incluem ossos vertebrais, rádio distal e fêmur proximal, embora possam ocorrer fraturas generalizadas devidas à fragilidade óssea do indivíduo osteoporótico. Segundo a Organização Mundial de Saúde, os pacientes osteoporóticos seriam aqueles que, ao realizarem o exame de densitometria óssea, têm uma densidade mineral óssea (DMO) abaixo de 2,5 desvios-padrão em comparação com a massa óssea de adultos jovens.

A osteoporose primária pode ser classificada em dois tipos: tipo I, caracterizada por perda óssea trabecular devida à falta de estrógeno na menopausa, e tipo II, caracterizada por perda óssea trabecular e cortical, em homens e mulheres, em virtude de ineficiência de remodelagem a longo prazo, dietas inadequadas e ativação do eixo paratireoideano com a idade. Estes dois tipos de osteoporose não são entidades distintas, podendo haver sobreposição entre eles, sendo a osteoporose considerada um resultado de fatores físicos, hormonais e nutricionais.

O aumento da massa óssea ocorre principalmente durante a adolescência. O fator hereditário é fundamental na aquisição óssea e outros fatores como estrógeno, andrógenos, atividade física e cálcio dietético também são importantes. Cerca de 10% do esqueleto está sempre continuamente ativo, no processo de remodelagem. A massa óssea permanece estável até aproximadamente os 50 anos de idade, quando então, progressivamente, declina. Em mulheres na menopausa, a perda de estrógeno acelera a velocidade de perda óssea em vários anos (ver Capítulo 64).

A reabsorção óssea promovida pelos osteoclastos é geralmente seguida pela formação de osso novo, processo bem mais lento e dependente da ação dos osteoblastos. Se estas células falham nessa fase, inicia-se uma perda progressiva do ciclo de renovação. Os fármacos mais amplamente utilizados no tratamento da osteoporose apresentam efeitos antirreabsorptivos, como os estrógenos, moduladores seletivos de receptores de estrógenos (SERMs) e os bisfosfonatos, que reduzem a atividade osteoclástica. A suplementação nutricional de cálcio, por ser substrato essencial para formação da massa óssea e da vitamina D, por facilitar a absorção intestinal de cálcio, também são agentes importantes na prevenção e tratamento da osteoporose. Além disso, o hPTH 1-34 administrado de maneira intermitente tem se mostrado eficaz como fármaco de ação anabólica, promovendo a formação de novo osso. O desenvolvimento de medicamentos com este tipo de ação significa um grande avanço no tratamento da osteoporose, e novas substâncias envolvidas na formação óssea têm sido estudadas com esta finalidade.

Estrógenos. Os estrógenos previnem a perda acentuada da massa óssea e as fraturas na pós-menopausa. Os mecanismos estão discutidos no Capítulo 64.

Moduladores seletivos dos receptores de estrógenos (SERMs). Os SERMs estão discutidos no Capítulo 64. O **raloxifeno** é um representante dessa classe de fármacos, com utilização para a prevenção e o tratamento da osteoporose.

Bifosfonatos. O **alendronato** foi o primeiro bifosfonato desenvolvido para o tratamento da osteoporose. Estudos clínicos mostram que mulheres na pós-menopausa e com baixa densidade óssea mineral e fratura vertebral tratadas com alendronato tiveram melhora da densidade óssea mineral e redução de fraturas. A dose usual para prevenção é de 5 mg/dia e para tratamento é de 10 mg/dia. A esofagite é a principal complicação do uso de alendronato. Outros bifosfonatos são usados como **pamidronato** (30 mg/IV cada 3 meses) e o **risedronato** (5 mg/dia). A associação de bifosfonatos com outros fármacos antirreabsorptivos (p. ex. **calcitriol**, **tibolona** e **SERMs**) tem também sido preconizada.

Cálcio. O suplemento de cálcio para a proteção óssea varia ao longo da vida. Na pré, e adolescência, o cálcio é necessário para o crescimento ósseo. Há controvérsias no papel do cálcio nos primeiros anos após a menopausa, quando a causa da perda óssea é a deficiência do estrógeno. Vários sais de cálcio são disponíveis para o uso terapêutico, sendo a formulação de carbonato frequentemente prescrita. A dosagem normal de cálcio é de 1 g/ dia; adicionado a 0,5 g da dieta de homens e mulheres idosas, fornecem um total de 1,5 g. Quantidades superiores a 2,0 g podem provocar constipação.

Vitamina D e análogos. As suplementações de vitamina D (400 a 800 UI/dia) melhoram a absorção intestinal de cálcio, inibem a remodelagem óssea e aumentam a massa mineral óssea em indivíduos com hipovitaminose D. O uso de **calcitriol** no tratamento da osteoporose é distinto da vitamina D adquirida pela dieta, sendo que o uso racional é a inibição do PTH e a redução da renovação óssea (turnover). O calcitriol melhora a densidade óssea mineral, contudo o risco de hipercalcúria e hipercalcemia limita o tratamento. O calcitriol e seu metabólito **1 α -hidroxicolecalciferol** são usados frequentemente em alguns países.

Outros agentes. Fluoretos, hormônio do crescimento (GH), fatores semelhantes à insulina (IGF-1), e andrógenos enquadram-se na classe de medicamentos anabólicos, com utilidade na osteoporose.

Os estudos clínicos têm mostrado que as doses usadas de fluoreto produzem resultados

contraditórios e apontam para uma janela terapêutica estreita. A suplementação de **testosterona** aumenta a densidade óssea mineral em homens com hipogonadismo, porém a terapia é limitada para mulheres em razão de efeitos virilizantes (ver Capítulo 63).

Os diuréticos **tiazídicos** reduzem a excreção urinária de cálcio, restringindo a perda óssea em pacientes hipercalciúricos. O hidroclorotiazídico é usado na dose de 25 mg, 2-3 vezes/dia, para redução da calciúria.

A **tireparatida** é agente anabólico disponível para formação óssea. Foi aprovada para o tratamento da osteoporose em homens e mulheres.

Fluoretos. A principal indicação é na prevenção da cárie dental através da fluoretação dos suprimentos de água da comunidade ou administração tópica pelos dentistas.

Pesquisas epidemiológicas clássicas demonstraram uma relação inversa entre a prevalência das cáries e a concentração de fluoreto na água ingerida. A concentração ótima de fluoreto entre 0,5-1 ppm no suprimento de água fornece proteção significativa contra cárie, porém produz mínimo risco de fluorose.

A relação custo-benefício da fluoretação da água é elevada na redução da prevalência da cárie, atingindo valores de 50-49%. Em locais onde não haja fluoretação da água da comunidade, os suplementos de fluoreto constituem alternativa inequívoca como agentes cariostáticos desde que sejam usados do nascimento até 14 anos de idade. A dose correta do suplemento de fluoreto depende da idade da criança e da concentração de fluoreto no suprimento de água da comunidade local. O período considerado crítico está entre o nascimento e os 6 anos de idade da criança, visto que os dentes anteriores permanentes são vulneráveis a fluorose.

Os fluoretos são apresentados em comprimidos ou pastilhas (0,25, 0,5 e 1,0 mg).

RESUMO

■ Inicialmente, os mecanismos de manutenção das concentrações de cálcio, fósforo e a regulação da fisiologia do osso são relacionadas com as ações do hormônio paratireoidiano, a vitamina D e a calcitonina.

■ Os usos terapêuticos do hormônio para tireoidiano e da vitamina D e derivados são abordados na profilaxia e tratamento de distúrbios ósseos.

■ Os bisfosfonatos, moduladores do receptor sensor de cálcio são utilizados em distúrbios ósseos.

■ É dado destaque aos agentes tradicionais e novos fármacos usados no tratamento da osteoporose.

■ Os fluoretos são indicados na prevenção da cárie dental por meio da fluoretação de água da comunidade e/ou sob orientação do cirurgião dentista.

BIBLIOGRAFIA

- COOPER, C.; SAMBROOK, P. Osteoporosis. **Lancet**, v.367, p. 2010-2018, 2006.
- EBERT, R.; SCHUTZE, N.; ADAMSKI, J.; JAKOB, F. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. **Mol. Cel. Endocrinol.**, v.248, p.149-159, 2006.
- GAASBEEK, A.; MEINDERS, E.A. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. **Am. J. Med.**, v.118, p.1094-1101, 2005.
- HEBERT, S.C. Therapeutic use of calcimimetics. **Ann. Rev. Med.**, v.57, p.349-364, 2006.
- HOLICK, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, suppl, p. 1678S-1688S, 2004.
- POTTS, J.T. Parathyroid hormone: past and present. **J. Endocr.**, v.187, p. 311-325, 2005.

Capítulo 66

Fármacos Usados no Tratamento da Obesidade

Roberto Barbosa Bazotte

Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde Departamento de Farmacologia e Terapêutica Clínica da UEM

Wilson Eik Filho

Professor Adjunto do Centro de Ciências da Saúde Departamento de Medicina da UEM

Arnaldo Zubioli

Professor Adjunto do Centro de Ciências da Saúde Departamento de Farmacologia e Terapêutica Clínica da UEM

INTRODUÇÃO

A obesidade é um transtorno nutricional crônico em que os componentes genéticos e ambientais isoladamente ou em conjunto acarretam um excesso de tecido adiposo, estando frequentemente associada à síndrome metabólica que por sua vez é caracterizada por resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão e dislipidemia. Estas alterações estão associadas à doença arterial coronariana (DAC) e ao diabetes melito tipo 2 (DM2) que representam grave problema de saúde pública mundial, especialmente no mundo industrializado.

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como é realizada avaliação clínica da obesidade ? Qual é o papel das adipocinas na fisiopatologia da obesidade?
2. Os anorexígenos derivados da anfetamina são usados para o tratamento da obesidade, apesar da retirada do mercado farmacêutico pela ANVISA?
3. Qual é a indicação e a contraindicação do uso de subintramina?
4. Qual é o uso terapêutico do orlistate?
5. Quais são as estratégias para o tratamento da obesidade?

Avaliação Clínica da Obesidade

Quadro 66-1. Valores de referência do índice de massa corpórea (IMC) em adultos.

IMC (kg/m ²)	Categoria
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Sobrepeso
30-34,9	Obesidade grau 1
35-39,9	Obesidade grau 2
> 40	Obesidade grau 3

. A medida antropométrica mais empregada para avaliar a existência ou não de um excesso de tecido adiposo é o índice de massa corpórea (IMC), que é obtido pela divisão do peso (kg) pela altura ao quadrado (m²). Os valores de referência atualmente aceitos encontram-se no (Quadro 66-1).

Além da avaliação do IMC, outro parâmetro relacionado à obesidade que tem recebido cada vez maior atenção é a avaliação da deposição de gordura visceral que nos permite fazer distinção entre dois subgrupos de obesidade. (Quadro 66-2).

Quadro 66-2. Valores de referência de circunferência abdominal em adultos.		
Gênero	Risco aumentado	
	Alto Risco	
Homens	> 94 cm 102 cm	>
Mulheres	> 80 cm 88 cm	>

Fisiopatologia do adipócito na obesidade. Durante muito tempo o tecido adiposo foi visto como uma massa inerte cuja única função seria o armazenamento de lipídeos. Porém, nos últimos anos, um grande número de estudos tem lhe conferido um papel mais amplo, exercido principalmente através das adipocinas. As adipocinas são citocinas com atividade pró-inflamatória, que estão envolvidas na disfunção endotelial de natureza inflamatória do obeso. De fato, estudos confirmam que a obesidade é um estado de inflamação crônica, pois há super-expressão do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), leptina, e resistina. O desenvolvimento do conceito de que a obesidade é uma condição inflamatória tem interessante papel na compreensão dessa condição, e tem implicações em termos de patogenia e complicações da doença. Por outro lado, com a demonstração de que a redução da superexpressão do TNF- α diminui a resistência insulínica, estabeleceu-se, a conexão entre aumento da concentração sérica de uma substância pró-inflamatória produzida no adipócito e resistência insulínica. Portanto, com base nas informações anteriormente expostas, que representam um quadro bastante superficial das interações: tecido adiposo, processo inflamatório, disfunção endotelial e resistência à insulina.

Epidemiologia da obesidade. A obesidade, considerada uma epidemia, constitui um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade e motivo de preocupação mundial. Nos EUA, por exemplo, estima-se que ocorram a cada ano cerca de 300 mil mortes em função do excesso de peso.

O aumento do número de obesos ocorre função da crescente tendência das sociedades modernas à vida sedentária e ingestão de dietas hipercalóricas. Uma das consequências dessa situação é o aumento dos índices de sobrepeso e obesidade na infância e na adolescência. Nos EUA, por exemplo, cerca de 30% de crianças e adolescentes têm sobrepeso ou obesidade. Além disso, entre 1991 e 1998 a prevalência de obesos entre os americanos passou de 12% para 18%, e se aumentar neste ritmo estima-se que em 2025 toda a população será obesa.

A obesidade e o sobrepeso vêm assumindo importância epidemiológica no Brasil. Estima-se que entre 2000 e 2005 o número de obesos saltou de 12 milhões para 17 milhões.

Cumprir destacar que ao mesmo tempo em que a obesidade esta associada à elevada morbimortalidade, a terapêutica farmacológica e não farmacológica de redução do peso quando feita de forma inadequada pode ser mais prejudicial à saúde do paciente do que as doenças associadas à obesidade.

FÁRMACOS ANTI-OBESIDADE

No Brasil existem apenas cinco fármacos registrados para o tratamento da obesidade: **dietilpropiona (anfepramona), femproporex, mazindol, sibutramina e orlistate.** A dietilpropiona (anfepramona), femproporex, mazindol atuam como anorexígenos estimulantes, ou seja, diminuem a sensação de fome enquanto a sibutramina atua como sacietógeno, ou seja, aumentando a saciedade favorecendo o término da ingestão de alimentos. Contudo, a ANVISA retirou os três primeiros anorexígenos estimulantes do mercado farmacêutico e a sibutramina permanece em vigilância sanitária.

Cumprir salientar que embora um raciocínio lógico e simplista abra a possibilidade de associação de um anorexígeno com um sacietógeno. Esta associação é totalmente contraindicada. Por outro lado, o orlistate que atua inibindo a absorção de gorduras, além de ser usado isoladamente, poderia ser associado a um anorexígeno ou sacietógeno.

Embora sem indicação formal como fármaco antiobesidade, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (antidepressivos), a **fluoxetina** (20 a 49 mg/dia) e a **sertralina** (50 a 150 mg/dia) ao atuarem aumentando a saciedade e diminuindo a compulsão alimentar podem beneficiar obesos que apresentem depressão ou bulimia nervosa.

Fármacos catecolaminérgicos e serotoninérgicos (sacietógenos)

Sibutramina. De momento, o único fármaco disponível é a sibutramina que na habitual posologia diária (10 a 15 mg) inibe a recaptação pré-sináptica de serotonina e norepinefrina. Sendo o efeito sacietógeno mediado por receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A/2C} e adrenérgicos β 1 no SNC, enquanto o aumento da taxa metabólica (termogênese) é mediado pela noradrenalina periférica através de receptores adrenérgicos β 3. Caracteriza-se por não provocar aumento na liberação de serotonina e norepinefrina, além de não interferir na neurotransmissão dopaminérgica.

Porém, em doses elevadas pode perder esta característica e provocar aumento na liberação destes neurotransmissores e bloqueio de recaptação de dopamina. Por esta razão doses acima de 15 mg não são recomendadas. Além disso, promove melhora do quadro da síndrome dos ovários policísticos em obesas e redução da esteato-hepatite, AST, ALT e insulino resistência em obesos portadores de esteatohepatite não alcoólica.

Farmacocinética. Possui rápida absorção pela via oral. Níveis plasmáticos máximos foram obtidos 1, 2 horas após uma única dose oral de 20 mg. No sangue apresenta alta afinidade por proteínas plasmáticas (97%). Sofre um significativo metabolismo hepático de primeira passagem no sistema citocromo P450, principalmente pela isoenzima 3A4. Sendo a sibutramina uma amina terciária, sofre rápida desmetilação originando o metabólito 1 (M1), que é uma amina secundária com atividade farmacológica semelhante à sibutramina. A seguir, por desmetilação do M1 forma-se o Metabólito 2 (M2), uma amina primária que também possui atividade farmacológica semelhante à sibutramina. Os metabólitos farmacologicamente ativos M1 e M2 ligam-se a proteínas plasmáticas (94%) atingindo o T_{max} em 3 horas, com meia-vida de eliminação de 14 (M1) e 16 (M2) horas, enquanto que para a sibutramina a meia-vida é de 1,1 horas.

Após a biotransformação hepática, os metabólitos são eliminados, preferencialmente na urina, sendo a relação urina/fezes ao redor de 10/1. Esta diferença não parece trazer implicações clínicas, mas não se recomenda a administração de sibutramina em pacientes com insuficiência hepática grave.

Em obesos a farmacocinética da sibutramina e de seus metabólitos é similar à de indivíduos com peso normal; não havendo também evidências de diferenças substanciais na farmacocinética em homens e mulheres.

Efeitos adversos. Diferente dos anorexígenos anfetamínicos não apresenta risco de desenvolvimento de dependência (ver Capítulo 29). Os efeitos adversos mais comuns seriam: boca seca, constipação intestinal, insônia, cefaleia, taquicardia e elevação da PA (embora possa ocorrer queda em hipertensos se houver redução de peso).

Outros efeitos adversos que poderiam estar presentes: alteração do paladar, dor (cabeça, costas, pescoço, abdominal, torácica e músculos), síndrome gripal, rinite, faringite, aumento da tosse, laringite, bronquite, dispnéia, reação alérgica, erupção cutânea, prurido, Herpes simplex, acne, sudorese, febre, aumento do apetite, náuseas, dispepsia, gastrite, vômitos, diarreia, flatulência, gastroenterite, edema periférico ou generalizado, astenia, artralgia, tenosinovite, distúrbios articulares, câibras, artrites, vertigem, nervosismo, ansiedade, depressão, ideias suicidas, parestesias, sonolência, redução do desempenho psicomotor, estimulação do SNC, labilidade emocional, agitação, pensamentos anormais, distúrbios auditivos, otalgia, ambliopia, dismenorreia, infecção das vias urinárias, retenção urinária, monilíase vaginal, metrorragia, distúrbios menstruais, impotência, ejaculação anormal. A maioria destes eventos diminui de intensidade e frequência com o tempo, não sendo necessária suspensão do tratamento.

Interações medicamentosas e contraindicações. Além das contraindicações gerais válidas para todos os fármacos antiobesidade apresentadas anteriormente (vide aspectos gerais da estratégia terapêutica) é contraindicada sua associação com fármacos que podem desencadear a síndrome da serotonina (que será descrita a seguir), particularmente inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Fármacos que inibem a absorção de gorduras

Orlistate. O orlistate produzido pelo *streptomyces toxytricini* é um derivado da lipstatina que atua como um potente inibidor específico e reversível das lipases gastrointestinais. Exerce sua atividade terapêutica exclusivamente na luz do estômago e do intestino delgado, formando uma ligação covalente com a porção serina do sítio ativo das lipases gástrica e pancreática. Como a enzima inativada é incapaz de hidrolisar os triglicerídeos provenientes da dieta em ácidos graxos livres e monoglicerídeos absorvíveis e visto que os triglicerídeos não digeridos não são absorvidos, ocorre um déficit calórico que favorece a perda de peso.

Farmacocinética. Estudos em obesos e não obesos demonstram que a absorção do orlistate é mínima, pois sua concentração sérica após uma dose oral de 349 mg é inferior a 5 ng/ml. Da mesma forma, após tratamento prolongado com doses terapêuticas a concentração sérica de orlistate continua extremamente baixa (< 10 ng/mL), o que é consistente com uma absorção desprezível. O orlistate liga-se em mais de 99% às proteínas plasmáticas in vitro. O metabolismo do orlistate ocorre predominantemente na parede gastrointestinal, com a formação de dois metabólitos principais (M1 e M3). Esses metabólitos apresentam baixos níveis séricos após doses terapêuticas e atividade inibidora da lipase extremamente fraca em relação ao orlistate. Em função destes fatos M1 e M3 são considerados destituídos de efeito farmacológico.

Estudos realizados em obesos e não obesos demonstram que a principal via de eliminação do fármaco não absorvido ocorre através das fezes (cerca de 97% da dose administrada, sendo 83% na forma não modificada). A excreção renal e biliar tem menor participação na eliminação do orlistate. O tempo para atingir a excreção total (fecal e urinária) é de 3 a 5 dias.

Efeitos adversos. Em sua absoluta maioria de natureza gastrointestinal e relacionada ao efeito de inibir a absorção de parte da gordura ingerida. A mais comum é a diarreia acompanhada de esteatorreia, flatulência e distensão abdominal que pode ser amenizada se o paciente evitar a ingestão excessiva de gorduras. Outros efeitos adversos que poderiam estar presentes: aumento de transaminases, fosfatase alcalina e ainda mais raramente: hepatite, hipersensibilidade e erupções bolhosas.

Interações com outros fármacos e/ou alimentos. Pode haver redução da absorção de algumas vitaminas lipossolúveis, sendo apropriada a suplementação destas vitaminas durante o tratamento. Além disso, pode ocorrer: redução da concentração sérica de ciclosporinas e redução do efeito da amiodarona. Pode também ocorrer redução do tempo de protrombina em pacientes tratados concomitantemente com anticoagulantes.

Em pacientes diabéticos a perda de peso pode aumentar a possibilidade de hipoglicemia na vigência do uso de insulina ou um agente secretagogo de insulina.

Usos terapêuticos. Tratamento da obesidade ou condições clínicas em que a redução do peso está indicada. Além disso, como este fármaco promove redução de triglicérides e LDL-C no sangue tem sido indicado no tratamento das dislipidemias em pacientes obesos. Outra interessante possibilidade de emprego do orlistate em pacientes DM 2 com sobrepeso ou obesidade, neste caso em conjunto com dieta e fármacos antidiabéticos.

Posologia. A dose terapêutica fica entre 120 mg e 349 g/dia, sendo que doses maiores não resultam em incremento de resposta. Deve ser ingerido em 3 tomadas diárias de 120 mg.

Contraindicações. Além das contraindicações gerais para todos os fármacos antiobesidade apresentadas anteriormente (vide aspectos gerais da estratégia terapêutica) é contraindicada em pacientes com doenças intestinais ativas, colestase, gravidez e amamentação. Ademais, cumpre destacar que não há estudos clínicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal ou em crianças.

ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Identificar a obesidade é tarefa fácil. Difícil é encontrar a(s) causa(s) da doença, (o que definirá a estratégia terapêutica) e ainda mais difícil é alcançar o peso corpóreo ideal. Porém, a despeito do fato de que o número de pacientes que alcançam uma redução de peso corpóreo satisfatória e mantida em longo prazo é mínimo, deve ser enfatizado que a interrupção do processo de ganho de peso é benéfica ao paciente.

Em linhas gerais o propósito do tratamento da obesidade é alcançar redução do peso corpóreo, se possível apenas com mudança no estilo de vida do paciente.

O tratamento da obesidade deve ser conduzido pelo médico apoiado por uma equipe multiprofissional. As recomendações gerais para o tratamento dietético levam em conta a redução da ingestão calórica associada à ingestão de alimentos ricos em fibras. Além disto, deve-se reduzir o consumo de álcool, gorduras saturadas e alimentos ricos em açúcares (sacarose).

A atividade física compatível com a idade e saúde do obeso deve ser estimulada, após uma avaliação médica, pois há efeitos benéficos na pressão arterial (PA), perfil lipídico, resistência física e autoestima; além de alívio do estresse, redução da depressão e melhora do bem-estar geral. A recomendação geral é para exercício aeróbicos 3 a 5 vezes por semana, de 30 a 49 minutos, contínuos e com intensidade leve a moderada.

Fármacos antiobesidade estão indicados para IMC > 30 ou para IMC > 25, quando há doenças associadas ao excesso de peso (DM2, hipertensão, dislipidemia).

Outro aspecto relevante é que a decisão de se utilizar um fármaco antiobesidade só deve ser tomada após ser descartada a participação de fatores secundários, ou seja, doenças ou medicamentos que predisõem ao excesso de peso. Por exemplo, em um paciente portador de hipotireoidismo, a reposição de hormônios tireoidianos contribuirá para a normalização do IMC.

Na terapêutica farmacológica da obesidade um fármaco ideal deveria possuir as seguintes características: a) reduzir o IMC e melhorar as doenças relacionadas ao excesso de peso; b) ter efeitos adversos toleráveis e/ou transitórios; c) não apresentar riscos de dependência; d) possuir eficácia e segurança mantidas em longo prazo; e) possuir mecanismo de ação conhecido; f) ter um custo acessível ao paciente.

O tratamento farmacológico da obesidade, que deve ser realizado sob supervisão médica contínua deve ter: a) caráter individual, pois não é aplicável a todos os pacientes; b) avaliação do paciente em relação aos hábitos alimentares, atividade física, presença de sintomas depressivos ou doenças associadas à obesidade.

Na decisão de prescrição de um fármaco antiobesidade deve ser considerado que: a) este possui papel de coadjuvante, ou seja, não deve ser utilizado isoladamente, pois sua função é de auxiliar na adesão ao regime de restrição calórica que sempre deve estar presente; b) o tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade e quando interrompido ocorre ganho de peso; c) o tratamento e a escolha de fármaco têm caráter individual, devendo-se levar em conta a experiência prévia com o fármaco; d) se existir uma experiência prévia em que o fármaco antiobesidade tenha falhado isto não significa necessariamente que seu uso deverá ser abandonado em definitivo; e) Os possíveis efeitos adversos associados ao uso de um fármaco devem ser avaliados em relação aos riscos da persistência da obesidade; f) o tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão; g) fármacos antiobesidade não são recomendados em crianças, uma vez que ainda não temos estudos suficientes nessa faixa etária; h) pacientes que procuram tratamento visando melhorar sua condição estética podem se beneficiar com a redução do peso. Porém, deve-se estar atento a pacientes com IMC normal ou abaixo do normal que procuram tratamento. Pois existe a possibilidade de tratar-se de anorexia nervosa, transtorno psiquiátrico para o qual fármacos antiobesidade são contraindicados; i) embora o objetivo seja alcançar um IMC normal (Quadro 66.1), uma redução sustentada de 5 a 10 % do peso corpóreo já é suficiente para se obter redução da resistência à insulina e do risco cardiovascular, bem como melhor glicemia, perfil lipídico e PA.

PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A abordagem clínica atual envolve basicamente terapias cognitivo-comportamentais dirigidas a mudanças de padrões alimentares e de atividade física. Porém, é muito provável que o aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade leve ao desenvolvimento de medicações apropriadas para crianças.

Embora os agentes farmacológicos atuais não estejam aprovados para tratamento da obesidade na infância, há esperanças de que esses fármacos mostrem-se úteis em adolescentes e crianças. Existem estudos clínicos em andamento na avaliação do orlistate e sibutramina em pacientes pediátricos. Esses estudos são necessários, uma vez que não se pode assumir que riscos e benefícios do uso desses agentes são os mesmos em adultos e crianças. Ademais, novos fármacos com potencial estão em estudos como a **leptina pegilada**, **antagonista da colecistina A** (linitripta) e **agonista de receptor β_3 -adrenérgico** (AD 9677).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da dificuldade na manutenção de um peso desejável mesmo após um tratamento inicial bem sucedido, o paciente com sobrepeso ou obesidade deve ser estimulado a tentar manter pelo menos uma redução gradual de 5 a 10 % do peso corpóreo, considerando os benefícios adquiridos para a sua saúde. Pois, reduzir a “gravidade” da obesidade é mais importante que “normalizar o peso corpóreo”.

A mudança do estilo de vida, com um hábito alimentar mais saudável associado a uma atividade física adequada, deve ser adotada desde a infância e incluir toda a família.

De uma maneira geral, muitos pacientes com excesso de peso necessitam a utilização de medicamentos antiobesidade associados à orientação nutricional e psicológica e de atividade física. Entretanto, devem ser evitados os tratamentos sem comprovação científica ou que possam trazer riscos à saúde.

RESUMO

■ A obesidade é um transtorno nutricional considerada pela OMS como grave problema de saúde pública pela associação à síndrome metabólica que por sua vez relacionadas as doenças cardiovasculares e ao diabetes mellitus.

- A avaliação clínica, fisiopatologia e epidemiologia da obesidade são abordados com a finalidade de prevenção e tratamento.
- Os usos polêmicos de anorexígenos estimulantes são discutidos para o tratamento da obesidade.
- As propriedades farmacológicas e farmacocinéticas da sibutramina são apresentadas e as indicações terapêuticas e contraindicações.
- As estratégias terapêuticas multiprofissional são relacionados a diagnóstico, atividade física, orientação nutricional e psicológica e adesão (concordância) ao tratamento medicamentoso são abordados na obtenção de efeitos benéficos para o paciente.

BIBLIOGRAFIA

- BAZOTTE, R.B. **Paciente diabético - cuidados farmacêuticos**. Rio de Janeiro: Medbook, 2010.
- COUTINHO, W.; HALPERN, A. **Consenso Latino-Americano de Obesidade. Farmacoterapia**. 1998, p.82-85.
- GARATTINI, S. Biological actions of drugs affecting serotonin and eating. **Obes. Res.**, v.3, p.463-470, 1995.
- MANCINI, M.C.; HALPERN, A. How to diagnose and treat obesity. **Rev. Bras. Méd.**, v.63, p.132-143, 2006.
- REPETTO, G.; RIZZOLLI, J.; BONATTO, C. Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobre peso. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v.47, p.633-635, 2003.
- SABUNCU, T.; HARMA, M.; NAZLIGUL, Y.; KILIC, F. Sibutramine has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v.80, p.1199-1204, 2003.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Diabetes News**, v.2, p.11-13, 2005.

SEÇÃO 10
TERAPÊUTICA TÓPICA E SISTÊMICA.

Capítulo 67

Fármacos Usados em Dermatologia

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

A **terapêutica tópica** compreende as técnicas de tratamento local das doenças, isto é, a aplicação do medicamento nas lesões. ♣ Obviamente, a terapêutica tópica não é exclusiva da **Dermatologia**, sendo praticada em outras especialidades, mas tem seu maior desenvolvimento e maior aplicabilidade em Dermatologia, graças à acessibilidade das lesões tegumentares. ♣

A terapêutica tópica poderá ser o único recurso terapêutico para determinada dermatose, poderá ser utilizada juntamente com a terapêutica sistêmica ou mesmo poderá ser empregada anteriormente à terapêutica sistêmica enquanto se procedem às investigações etiológicas, isso porque, mesmo no desconhecimento transitório ou definitivo dos fatores etiológicos, se conseguem resultados favoráveis com a terapêutica local, desde que esta seja adequada na sua forma e correta quanto a seus princípios ativos. Além disso, a administração de fármacos na superfície cutânea serve não só para o tratamento das dermatoses, mas também para proteção e conservação da pele normal (ver Capítulo 5).

♣ A **terapêutica sistêmica** vem crescendo na Dermatologia, em geral pela utilização de fármacos que são utilizados em outras especialidades médicas. Por outro lado, é de relevância clínica mencionar que fármacos os mais variados produzem efeitos adversos cutâneos. ♣

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Como se conceitua a terapêutica tópica e a sistêmica em Dermatologia? De que modo os aspectos morfológicos e os fatores etiológicos são considerados para o tratamento de uma dermatose?
2. Quais são os usos terapêuticos de corticosteroides tópicos e sistêmicos? E quais são os cuidados da corticoterapia tópica em relação a topografia das dermatose?
3. Quais são os avanços na imunoterapia cutânea que possibilitaram o desenvolvimento de novos agentes imunomoduladores?
4. Como atuam os retinoides em seus receptores? Quais são os usos terapêuticos da tretinoína para o tratamento de dermatoses ?
5. O que são agentes melanizantes? Quais são indicações terapêuticas dos psoralênicos?

Princípios gerais da terapêutica tópica

O tratamento de uma dermatose deve respeitar os aspectos morfológicos e visar aos fatores etiológicos.

♣ Os aspectos morfológicos são os condicionantes imediatos da terapêutica. Se os fatores etiológicos podem ser estabelecidos ao primeiro exame, os critérios terapêuticos associarão as exigências morfológicas e etiológicas. Quando os fatores etiológicos não podem ser estabelecidos de imediato, os critérios terapêuticos serão de início exclusivamente morfológico. ♣

A administração de determinado princípio ativo nas lesões se faz através de sua incorporação em determinado solvente. Os diferentes tipos de solventes empregados determinarão as várias formas farmacêuticas utilizadas. A escolha da **forma farmacêutica**, isto é, do tipo de veículo a ser empregado é função do estágio morfológico da dermatose. Assim, para **dermatoses agudas** exsudativas com secreção,

crostas, edema, eritema, utilizam-se as soluções que podem ser empregadas sob a forma de banhos ou compressas conforme a dermatose seja generalizada ou localizada. Nas fases subagudas das dermatoses, quando cessam os fenômenos exsudativos, mas ainda persistem o edema e o eritema, podem ser empregadas as pastas e as emulsões. Quando os fenômenos de eritema e edema associam-se a sequidão, podem ser usadas as pastas e os linimentos. Para as **dermatoses crônicas** em que predominam os fenômenos de descamação e liquenificação devem ser empregadas as pomadas e eventualmente pastas. Finalmente, a aplicação da medicação tópica deve sempre ser precedida da remoção dos resíduos da aplicação anterior.

Agentes, veículos e agentes modificadores. *Os agentes de ação tópica atuam através de propriedades químicas ou biológicas e são de natureza orgânica ou inorgânica. Os veículos ou solventes são substâncias às quais se incorporam os princípios ativos e que atuam por suas propriedades físicas. A forma farmacêutica, isto é, a maneira como se apresenta uma medicação tópica depende do veículo ou das combinações de veículos empregados. As formas farmacêuticas podem ser compostas exclusivamente do princípio ativo incorporado ao veículo ou excipiente ou, além destes, poderá conter substâncias outras, estabilizantes, antioxidantes, conservantes, agentes emulsíferos, corantes e perfumes. Os transferossomas são novos sistemas de liberação de fármacos baseados em vesículas lipídicas que penetram na pele quando não está ocluída. Ademais, a radiação laser pode permear o stratum corneum e facilitar o transporte transdérmico de fármaco. Os veículos podem ser substâncias pulverizadas (sólidas), líquidas e corpos graxos (semisólidos, pois ainda que sólidos em contato com a pele, pela temperatura desta, tornam-se semisólidos ou líquidos espessos).*

TERAPÊUTICA SINTOMÁTICA

Anti-inflamatórios. As principais substâncias de ação anti-inflamatória são os corticoides, que praticamente substituíram toda medicação anti-inflamatória que se utilizava anteriormente ao seu advento (ver Capítulo 62). São as medicações anti-inflamatórias mais efetivas, além de terem indicação em amplo espectro de afecções dermatológicas.

Corticosteroides tópicos. Com relação à sua potência, os corticoides tópicos são divididos em quatro grupos (Quadro 67-1).

Quadro 67-1. Potência dos corticosteroides tópicos

Corticosteroides extremamente potentes

- Propionato de clobetasol 0,05%
- Dipropionato de betametasona 0,05%
- Diacetato de diflorasona 0,05%
- Halcinonida 0,025% e 0,1%
- Propionato de halobetasol 0,05%

Corticosteroides potentes

- Acetonido de fluocinolona 0,01%; 0,025% e 0,2%
- Benzoato de betametasona 0,025%
- Valerato de betametasona 0,05% e 0,1%
- Fluorandrenolida 0,0125%; 0,05%; 4 □g/cm²
- Acetonido de triancinolona 0,025%; 0,1% e 0,5%
- Desoximetasona 0,05%
- Fluocinonida 0,01% e 0,05%
- Valerato de hidrocortisona 0,2%

Corticosteroides moderadamente potentes

- Valerato de betametasona 0,1%
- Dipropionato de betametasona 0,025%
- Pivalato de flumetasona 0,03%
- Butirato de hidrocortisona 1% em ureia

Corticosteroides menos potentes

- Hidrocortisona 0,5%; 1%
- Fosfato de dexametasona 0,1%

Usos terapêuticos. ♣ Os corticoides extremamente potentes estão indicados para uso em áreas restritas e por pouco tempo. Assim que se obtém melhora da dermatose, devem ser substituídos por corticoides menos potentes e, portanto mais seguros.

A hidrocortisona a 1% é o corticoide tópico que menos efeitos adversos produzem por isso é o que deve ser utilizado nos tratamentos de manutenção, mas até mesmo a hidrocortisona pode produzir

alterações cutâneas atróficas, quando usada exageradamente. Deve ser lembrado que outros corticoides tópicos não fluorados também podem produzir efeitos colaterais indesejados.

♣ Outro aspecto a ser considerado na corticoterapia tópica é a topografia da dermatose. Na face e nos genitais, pela peculiar delicadeza cutânea dessas áreas, não devem ser usados corticoides fluorados e mesmo corticoides não fluorados potentes. As áreas de dobras também devem ser poupadas desses corticoides, desde que, pelas condições anatômicas, a simples aplicação de corticoide comporta-se como curativo oclusivo e são extremamente frequentes os efeitos adversos atróficos, especificamente estrias irreversíveis. ♣

Além do princípio ativo, é preciso considerar os veículos. As formas gel e pomada são superiores em atividade e em potencial de efeitos adversos aos cremes e estes às loções.

Corticosteroides sistêmicos. ♣ A terapia sistêmica com corticosteroides é usada em numerosas doenças dermatológicas. De modo geral, os corticosteroides são reservados para tratamento agudo de doenças transitórias ou no controle de dermatoses graves. ♣

Os corticosteroides são administrados por vias oral, intramuscular e intravenosa. Os efeitos farmacológicos e a toxicidade dos corticosteroides foram discutidos no Capítulo 62.

Antialérgicos e antipruriginosos. Os **anti-histamínicos H₁** orais, tais como defenidramina, prometazina, cetirizina, e a loratidina são usados em reações cutâneas alérgicas e no controle de prurido (ver Capítulo 35).

Os anti-histamínicos H₂ (cimetidina) são usados em associação com os anti-histamínicos H₁ no alívio do prurido e as suas propriedades imunomoduladoras são exploradas no tratamento de verrugas em crianças. A **doxepina** é um antidepressivo e, por suas propriedades anti-histamínicas, uma boa alternativa como antipruriginoso.

Outras substâncias com ação antipruriginosa são o **mentol**, **cânfora**, fenol, **corticoides** e os agentes físicos, como **UV**, **estimulação elétrica** e **acupuntura**.

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

Quimioterápicos antimicrobianos e antiparasitários. As infecções da pele são causadas por agentes bacterianos, micóticos, virais e parasitários.

Agentes antibacterianos. Nas infecções bacterianas são usados os antibióticos **sistêmicos**, como tetraciclina, doxiciclina, eritromicina, clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprim (ver Capítulos 49 e 50).

Os antibióticos **tópicos**, tais como eritromicina e clindamicina, são usados no tratamento da acne.

Outros agentes antimicrobianos como metronidazol, sulfacetamida sódica e **ácido azelaico** são usados topicamente no tratamento acne rosácea e acne vulgar. A bacitracina é usada no tratamento de infecções cutâneas secundárias causadas por bactérias gram-positivas. A prata sulfadiazina é eficaz em infecções causadas por microrganismos gram-negativos e positivos.

Alguns dos **antissépticos** utilizados em Dermatologia já serão estudados: permanganato de potássio, água boricada e o líquido de Burow empregados sob a forma de soluções, em banhos ou compressas. Outras substâncias, como ácido acético, água oxigenada, álcool etílico, enxofre, fenol e hipoclorito de sódio (líquido de Dakin), peróxido de benzoila serão comentadas no Capítulo 68.

Antimicóticos. Existe um grande número de substâncias dotadas de ação antifúngica, fungistática ou fungicida, e dentre estas algumas são menos indicadas por possuírem maior capacidade de sensibilização.

O **veículo** a ser utilizado também é importante, pois, em determinadas áreas corpóreas, veículos alcoólicos, p. ex. podem ser irritantes, sendo inferiores a veículos cremosos; poderá ser fator determinante na escolha do preparado antifúngico.

Os antimicóticos de uso tópico, como miconazol, econazol, terbinafina, são usados no tratamento da tinea corporis, e a griseofulvina de uso sistêmico é usado no tratamento da tinea capitis e onicomicose (ver Capítulo 52).

Agentes antivirais. O aciclovir, fanciclovir, ganciclovir, penciclovir e valaciclovir são geralmente os agentes antivirais mais eficazes no tratamento de infecções herpéticas dos tipos 1 e 2.

Outros agentes antivirais usados no tratamento de infecções cutâneas são discutidos no Capítulo 53.

Antiparasitários. Compreendem os fármacos empregados topicamente contra as parasitoses cutâneas (ver Capítulo 57).

O creme ou loção de lindano (1%), benzoato de benzila (25%), crotamiton (10%) e a solução alcoólica de monossulfiran a 25% são indicados no tratamento de escabiose e pediculose. A permetrina é muito usada topicamente no tratamento das ectoparasitoses.

Antioneoplásicos. As medicações orais e tópicas usadas no tratamento de lesões cutâneas pré ou

cancerosas foram comentadas no Capítulo 54.

O 5-fluorouracil sob as formas de solução (1%, 2% e 5%) e creme (1%, 5%) é usado no tratamento da queratose actínica (solar) e do carcinoma de célula basal.

O linfoma cutâneo de célula T pode ser tratado com a mecloretamina (mostarda nitrogenada) em solução aquosa de 10 mg/ 50 mL para uso tópico. Nos casos de pacientes alérgicos à mecloretamina pode ser usada a carmustina.

O metotrexato (5 a 7,5 mg/semana) é indicado no tratamento da psoríase grave e em várias condições dermatológicas como linfoma cutâneo de célula T, pitiríases e penfigos vulgaris. Em situações, onde o metotrexato é contraindicado, a hidroxiureia e a 6-tioguanina podem ser usadas.

Agentes imunomoduladores. A ciclosporina é usada em várias doenças dermatológicas, como a dermatite atópica e a psoríase. A ativação e a proliferação de células T são inibidas pela ciclosporina, como também a apresentação de anticorpos pelas células de Langerhans e desgranulação de mastócitos. A dose inicial de ciclosporina é de 5 mg/kg (ou 150 mg/dia), sendo a dose de manutenção de 3 mg/kg. Entre os efeitos adversos, incluem-se hipertensão, nefrotoxicidade, hiperplasia gengival e hipertricose. O micofenolato de mofetila tem eficácia similar àquela da ciclosporina.

O imiquimode é um agente modificador da resposta imune que induz a produção de interferon, sendo indicado no tratamento de verrugas, condiloma e carcinoma de células basais.

O tacrolimo e o **pimecromolimo** são imunossuppressores macrolídeos que inibem a calcineurina (ver capítulo 66). A pomada de tacrolimus a 3% e o creme a 1% de pimecromilus são usados no tratamento da dermatite atópica.

♣ Os avanços dos conhecimentos na imunologia cutânea têm permitido o desenvolvimento de agentes biológicos para o tratamento do linfoma cutâneo de célula T e da psoríase. O **alefacept** foi primeiro agente imunobiológico aprovado no tratamento de psoríase em pacientes candidatos a terapia sistêmica. Neste sentido, o **efalizumabe** e o **etancerpte** foram também aprovados e o **infliximabe** para o tratamento da psoríase. A **denileucina difitox** (DAB₃₈₉-IL-2) é novo agente biológico indicado no linfoma cutâneo de célula T avançado. ♣

Hormônios e anti-hormonais. Em mulheres adultas, a terapia hormonal é indicada no tratamento da acne em suas diversas manifestações clínica.

A espironolactona, antagonista do receptor de aldosterona com propriedades antiandrogênicas, é usada em doses diárias de 100 a 200 mg (ver Capítulo 62). Os efeitos adversos mais comuns são período menstrual irregular e flacidez mamária.

A associação de acetato de ciproterona (2 mg), antagonista de receptor de andrógeno, com etinil estradiol (35 µg) tem mostrado eficácia similar àquela da isotretinoína no tratamento da acne.

A **finasterida** é uma medicação para o tratamento da alopecia androgenética. Age como inibidor da 5- α -redutase, enzima que converte a testosterona em diidrotestosterona (ver Capítulo 63). A finasterida (1 mg/dia) aumenta o crescimento capilar em 80% quando administrada num período superior a 2 anos. Os efeitos adversos mais comuns são diminuição da libido, disfunção erétil e disfunções ejaculatórias. Outra medicação não hormonal é o **minoxidil** a 2% que é indicado no tratamento da alopecia androgenética para ambos sexos (ver Capítulo 44).

A **calcipotreína** é um análogo sintético da 1,25-diidroxitamina D₃, que foi desenvolvido como fármaco antipsoríase, a partir da observação de que os pacientes osteoporóticos tratados com 1,25-diidroxitamina D₃ apresentam melhora da psoríase (ver Capítulo 65). O fármaco é aplicado duas vezes ao dia nas placas de psoríase, sendo que a melhora clínica é obtida dentro de 1 ou 2 semanas de tratamento. Casos raros de hipercalcemia são relatados em razão do excesso da medicação.

TERAPÊUTICA TÓPICA

Agentes removedores de impurezas da pele

Detergentes. São fármacos destinados à remoção de crostas, escamocrostas, restos celulares, exsudatos seropurulentos e restos de substâncias usadas como tópicos anteriormente.

As medicações mais comuns são os xampus e sabões. Além disso, são usadas soluções com as quais se realizam banhos ou compressas, tais como **água de Dalibour fraca**, **solução de Burow**, **permanganato de potássio** (1:10.000 a 1:40.000) e **ácido bórico** a 2%.

Debridadores. São substâncias usadas para o debridamento do tecido necrótico, remoção de exsudatos espessos que recobrem úlceras e para drenagem de pus espesso de abscessos.

A **tripsina** é enzima proteolítica extraída do pâncreas bovino e empregada pela sua capacidade de hidrolisar proteínas no debridamento de úlceras necróticas.

Pode ser usada em pó com 2.500 U/mg e aerossóis com 250.000 U/ml e em pomadas geralmente associada a antibióticos. Outra enzima usada é a **papaína**.

Cáusticos. São substâncias empregadas na destruição de tecidos de neoformação, pequenos tumores, vegetações, tecido de granulação exuberante, xantelasma e lesões hiperqueratósicas.

O **ácido tricloroacético** (ATA) é usado em concentrações variáveis desde 50 até 100%. Suas indicações maiores são: xantelasma, hiperplasia sebácea, queratose seborreica e em cicatrizes de acne para dermoesfoliação através de *peeling* químico. Nessas condições usa-se o ATA nas concentrações de 30 a 50%. Após esfoliação pelo ATA, deve-se evitar exposição solar por três meses para que não haja risco de hiperpigmentações. Outras substâncias dotadas de ação cáustica são o **nitrito de prata** e a **podofilina**, que é medicação de escolha no tratamento do condiloma acuminado.

Descamantes. Compreendem várias substâncias de ação queratolítica e esfoliante empregadas na remoção da camada córnea.

Retinoides. Os retinoides são compostos naturais e sintéticos derivados do retinol (vitamina A). O fato de a vitamina A afetar a diferenciação epitelial possibilitou a investigação de agentes para tratamento de disfunções cutâneas, os quais foram abandonados inicialmente pelos efeitos adversos.

A síntese de novos compostos retinoides mais específicos e menos tóxicos possibilitou o desenvolvimento dos atuais retinoides. Os retinoides de primeira geração incluem retinol, tretinoína, isotretinoína e alitretinoína.

O **etretinato** e o seu metabólito acitretina são considerados retinoides de segunda geração. Os membros da terceira geração são tazaroteno e bexaroteno. O adapaleno é um novo fármaco, derivado do ácido naftanoico com propriedades semelhantes aos retinoides e anti-inflamatórias.

♣ Os retinoides atuam em dois tipos de receptores retinoicos: a) receptor do ácido retinoico (RAR) com os subtipos α , β e γ ; b) receptor retinoide X (RXR) com subtipos α , β e γ . Na pele humana existem receptores do ácido retinoico β e γ . Os retinoides regulam o gene de transcrição através de ativação de receptores nucleares. ♣

Entre os efeitos adversos gerais dos retinoides incluem-se pele seca, conjuntivite e perda de cabelo. Os retinoides têm potentes efeitos teratogênicos por via oral.

Os retinoides são usados no tratamento de várias doenças dermatológicas, tais como acne e psoríase.

A **tretinoína** (transácido retinoico) foi o primeiro retinoide usado no tratamento da acne. Os retinoides inibem a síntese dos tonofilamentos das células epidérmicas, diminuindo dessa forma as conexões intercelulares e facilitando a descamação da camada córnea. Por outro lado, aumenta a síntese do DNA aumentando o índice mitótico da epiderme e acelerando a remoção celular epidérmica. Essas propriedades indicam a tretinoína no tratamento da acne e do fotoenvelhecimento cutâneo. Os efeitos adversos são queimação, eritema e irritação da pele. Além disso, aumenta a sensibilidade cutânea ao UV, vento, frio e sequeidão. ♣ A tretinoína é empregada na acne em soluções, cremes e géis em concentrações de 0,05 a 0,1%. A associação com agentes antimicrobianos aumenta a eficácia do tratamento da acne (ver adiante). O **adapaleno** é usado na forma de creme, gel e solução e com eficácia similar a tretinoína.

O **tazaroteno** foi o primeiro retinoide desenvolvido na forma gel para ser usado no tratamento da acne e psoríase. Esse retinoide liga-se a todos receptores retinoicos. O tazaroteno é aplicado uma vez ao dia na pele seca, podendo ser usado como monoterapia ou em combinação com outras medicações como os esteroides. Embora seja de uso tópico, o tazaroteno deve ser evitado em mulheres durante o aleitamento e durante a gravidez.

O **etretinato**, não sendo mais disponível comercialmente, foi substituído pelo seu principal metabólito, a **acitretina**. Ambos são úteis no tratamento das psoríases pustular e eritrodérmica.

No tratamento de condições cutâneas pré-malignas, os retinoides orais e sistêmicos têm um papel importante na quimioprevenção das doenças malignas da pele. A isotretinoína (2 mg/kg/dia) tem efeito supressivo sobre o câncer de pele em pacientes de alto risco. ♣ A tretinoína tópica parece ser útil na diminuição do número de queratoses actínicas. ♣ O **bexaroteno** (300 mg/m² /dia) é indicado no tratamento do linfoma cutâneo de célula T. No tratamento de lesões da pele de pacientes com sarcoma de Kaposi é indicada a aplicação tópica do gel de alitretinoína a 0,1%.

Agentes queratolíticos. Os agentes de ação queratolítica incluem **ácido láctico**, **ácido glicólico**, **ácido salicílico** e **ureia**. O ácido láctico e o glicólico diminuem a coesão corneocítica através da ruptura de ligações iônicas. O ácido salicílico solubiliza o cimento intercelular e novamente reduz adesão corneocítica. A ureia é um agente antimicrobiano que desnatura proteínas, aumenta absorção cutânea e a retenção de água.

Os agentes queratolíticos estão disponíveis em várias formulações no tratamento de doenças da pele. O ácido láctico a 12% é indicado no tratamento de ictiose e xerose. O ácido glicólico é apresentado em várias preparações nas concentrações de 4 a 10% e, é indicado no tratamento de ictioses, fotoenvelhecimento e xerose. O ácido salicílico em pomada é empregado na ictiose, psoríase e queratose pilar. A ureia a 20% é empregada no tratamento da ictiose vulgar, queratose pilar e xerose.

Agentes modificadores das secreções

Anidrótricos ou antiperspirantes. São substâncias destinadas a diminuir a secreção sudoral por ação sobre o epitélio granular ou através de obstrução do acrossiríngeo. Existem várias formulações anidrótricas, algumas de uso diário de ação transitória, mais adequada para as regiões axilares, outras para a hiperidrose palmoplantar.

Os **cloretos e sulfatos de alumínio** aumentam a permeabilidade do ducto sudoríparo, aumentando a reabsorção dérmica do suor. Além disso, pode exercer ação obstrutiva sobre o orifício sudoríparo, diminuindo a eliminação da sudorese

Umectantes. São medicações destinadas a corrigir deficiência de lipídeos e a secura decorrente da menor retenção de água pela camada córnea. Os cremes umectantes são compostos principalmente de **vaselina, lanolina, óleos e ureia.**

Desseborreicos ou antisseborreicos. São substâncias utilizadas para diminuir o acúmulo de material sebáceo na superfície cutânea. Na seborreia do couro cabeludo são usados xampus para cabelos oleosos e secos e loções contendo **ácido salicílico e resorcinol.**

Os antisseborreicos disponíveis ainda são loções corticossaliciladas mais efetivas. No tratamento de dermatite seborreica do couro cabeludo são empregados xampus de **selênio** a 2,5% e de zinco.

Antimiliáricos. A hiperidrose consequente a febres ou a ambientes superaquecidos pode determinar, quando ocorre obstrução dos óstios das glândulas sudoríparas, quadros genericamente denominados de miliárias.

Para o tratamento dessas entidades pode-se empregar topicamente **lanolina anidra.** Podem ainda ser úteis compressas com líquido de Burow, banhos de permanganato de potássio, pasta d'água e eventualmente cremes de corticosteroides.

Agentes protetores da pele

São medicações que se destinam a proteger a pele dos agentes agressores físicos, químicos e biológicos.

Agentes fotoprotetores. Os fotoprotetores absorvem ou bloqueiam a irradiação ultravioleta de onda longa (320 a 400 nm) e onda curta (290-320 nm), antes mesmo que ela provoque ação eritematosa, em última análise, interferindo com pigmentação da pele. Os fotoprotetores são também denominados de antissolares ou antiactínicos.

O **ácido paraminobenzoico, cinamatos e octocrileno** absorvem raios UV e a **avobenzona** (parsol), **oxibenzona, dióxido de titânio, óxido de zinco e talco** atuam por sua opacidade, absorvendo o espectro total da luz solar. O quinino e os salicilatos também absorvem raios UV.

A eficácia dos fotoprotetores é definida pelo **fator de proteção solar**, que é a relação entre os tempos de exposição UV para causar eritema na presença e na ausência do fotoprotetor. Os valores numéricos do fator de proteção solar variam de 2 (menor proteção) até 50. Os fotoprotetores são indicados para evitar o eritema causado pelos raios solares e na prevenção da queratose actínica e do fotoenvelhecimento.

Em contrapartida, na **terapia fotodinâmica** são usados fármacos sensibilizantes (ácido δ -aminolevulínico) de luz visível no tratamento particular de câncer de pele e as queratoses actínicas. (pré-cancerosas).

Outros agentes protetores. Na proteção contra água e outras substâncias químicas é usada formulação de **silicone** e **vaselina**, que forma delgado filme inerte na superfície cutânea impermeabilizando a ação da água e de outros agentes químicos. As indicações são as dermatites de contato domiciliares, profissionais e dermatites de fraldas. O **estearato de zinco** e a **metilcelulose** formam película protetora inerte, sendo indicados nas dermatites profissionais a óleos e solventes industriais. Para proteção labial é usado o tradicional creme de **manteiga de cacau** associado ao **óleo de jojoba** e bisabolol.

O **masoprocol** é composto dicatécólico, obtido da planta *Larrea divaricata*; é um potente inibidor 5-lipoxigenase com atividade antitumoral. Devido a sua ação antiactínica é indicado no tratamento da queratose actínica.

Agentes modificadores da aparência tegumentar

Descorantes ou desmelanizantes. São substâncias que visam a remoção e diminuição da produção ou transformação do pigmento melânico acumulado em determinadas dermatoses, cloasma, efélides e pigmentações residuais.

A **hidroquinona** é o agente despigmentante mais eficaz e mais empregado atualmente. Inibe a tirosinase, impedindo a conversão de tirosina em DOPA, precursor de melanina. Alguns derivados como o éter monobenzílico de hidroquinona, através de ação tóxica irreversível sobre o melanócito, podem produzir despigmentações definitivas extremamente antiestéticas, motivo pelo qual, apesar de sua potente ação despigmentante, não são mais empregados. Além dessa contraindicação do éter monobenzílico de hidroquinona, os preparados de hidroquinona podem produzir dermatites de contato por sensibilização.

A hidroquinona é empregada em soluções alcoólicas na concentração de 10 a 20%, sendo também empregada em associação com tetrinoína e corticosteroides.

O **ácido azelaico** na forma de creme a 20% é usado no tratamento de distúrbios pigmentares (melasma) devido à inibição da tirosinase, enzima limitante da síntese de melanina. O ácido azelaico é usado também no tratamento da acne devido às atividades antimicrobiana, comedolítica e anti-inflamatória.

Recorantes ou melanizantes. São substâncias empregadas para estimular a produção de melanina através de estímulo dos melanócitos por suas propriedades fotossensibilizantes. Por esse motivo, são empregados associadamente à exposição à radiação luminosa.

Compreendem substâncias do grupo das furocumarinas, como o bergapteno extraído da planta *Citrus bergamota* e os psoralenos existentes em algumas plantas (*Ruta graveolens*, *Angelica archangelica*), que estimulam a melanogênese por ação da luz solar ou UV.

Os psoralênicos existentes para uso local são o **8-metoxipsoraleno**, o **trimetilpsoraleno** e o **pentosaleno**.

O trimetilpsoraleno pode ser usado topicamente em banhos, 50 mg de trimetilpsoraleno em 1,5 litros de água por 10 minutos. É do ponto de vista tóxico, superior ao metoxipsoraleno que é usado em loções a 1%.

♣ Os psoralênicos são indicados no tratamento do vitiligo, resultando em repigmentação cosmética, como também na dermatite atópica, urticária pigmentosa e *alopecia areata*. A administração oral de 8-metoxipsoraleno associado UV é aprovado pelo FDA no tratamento de vitiligo, psoríase e linfoma cutâneo de célula T. ♣

Depilatórios. São substâncias utilizadas para depilação temporária por métodos mecânicos (ceras) ou através de dissolução do pêlo (substâncias tricolíticas).

As principais substâncias tricolíticas utilizadas nos cosméticos são os **sulfetos** e o **tioglicolato**. Os sulfetos são mais ativos, porém têm odor muito desagradável e são mais irritantes que os tioglicolatos, que no entanto exigem tempo de contato maior com os pêlos para exercer sua ação tricolítica.

A **eflornitina** é um inibidor da ornitina descarboxilase, enzima limitante da síntese de poliaminas que afeta o crescimento de pêlos. A aplicação de eflornitina duas vezes ao dia durante seis meses reduz o crescimento de pêlos em aproximadamente 30% das mulheres. Os efeitos adversos mais comuns são ardência, foliculite e irritação.

Agentes modificadores da função e da sensação tegumentar

Cicatrizantes. São substâncias capazes de estimular o fenômeno da cicatrização.

Os cicatrizantes são utilizados em diversas formas, tais como cremes, pomadas, pós e injeções locais. As substâncias mais utilizadas são **butimerina**, **closetol**, **l-cisteína** e **alantoína**.

A **hialuronidase** é uma enzima despolimerizadora do ácido hialurônico. A despolimerização do ácido hialurônico do tecido conjuntivo diminui a viscosidade dos líquidos orgânicos facilitando a dispersão e a difusão, favorecendo a reabsorção de exsudatos e transudatos.

É indicada em edemas pós-operatórios ou traumáticos, eventualmente em queloides e cicatrizes hipertróficas. Nesses casos é utilizada através de injeções locais.

Refrescantes. São substâncias que diminuem a temperatura no local de aplicação, promovendo uma sensação refrescante. Usam-se sob a forma de loções, cremes e pastas, que permitem a evaporação da água ou de solventes como álcool, cetona e éter, com perda de calor no local de aplicação. O **mentol** tem ações refrescantes e anti-pruriginosas sobre a pele.

RESUMO

■ Os notáveis avanços na terapêutica tópica e sistêmica com suas técnicas, recursos e fármacos são apresentados em maior aplicabilidade em Dermatologia.

■ Os princípios gerais da terapêutica tópica são abordados formas farmacêuticas, propriedades dos fármacos, veículos e agentes modificadores que são importantes para o tratamento das dermatoses.

■ Na terapêutica sintomática são apresentados os anti-inflamatórios em especial os corticosteroides tópicos e sistêmicos e os agentes antipruriginosos.

■ As indicações de agentes antibacterianos, antimicóticos, antiparasitários, antivirais e antineoplásicos, imunomoduladores, hormônios e anti-hormônios são comentadas na terapêutica específica.

■ Os diversos grupos e subgrupos de agentes usados na terapêutica tópica são abordados como removedores das impurezas da pele, modificadores das secreções, protetores da pele, modificadores da aparência tegumentar e modificadores da função e sensação tegumentar.

BIBLIOGRAFIA

- BARRY, B.W. Breaching the skin's barrier to drugs. **Nature Biotech.**, v.22, p.165-167, 2004.
- DINEHART, S. M. The treatment of actinic keratoses. **J. Am. Dermatol.**, v.42, p.25-28, 2000.
- FREEDBERG, I.M.; EISEN, A.Z; WOLFF, K.; AUSTEN, K.F.; GOLDMITH, L.A.; KATZ, S.I.; FITZPATRICK, T.B. (Eds.). **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. New York: McGraw Hill, 1999.
- FLORES, F.; KERDEL, F. A. Other novel immunosuppressants. **Dermatol. Clin.**, v.18, p.459-473, 2000.
- ISSA, M.C.; MANELA-AZULAY, M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. **An. Bras. Dermatol.**, v.85, p.:501-511, 2010.
- KREUTER, A.; SCHUGT, I.; HARTMANN, M.; RASOKAT, H.; ALTMAYER, P. Dermatological diseases and signs of HIV infection. **Eur. J. Med. Res.**,v. 21, p.57-62, 2002. .
- SUBER, C.; SMITH, E.W. The mystical effects of dermatological vehicles. **Dermatology**, v.210, p.157-168, 2005.
- ZHANG, C.; DUVIC, M.P. Retinoids: therapeutics applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. **Dermatol. Ther.**, v.16, p.322-330, 2003.

Capítulo 68

Antissépticos, Desinfetantes e Esterilizantes

Marilene Demasi

Pesquisadora do Instituto Butantã-SP. Doutorado em Bioquímica pelo Instituto de Química da USP.

Inês A. Buscariolo

Professora Doutora da Faculdade de Odontologia, Departamento de Estomatologia da USP

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

Os antissépticos, desinfetantes e esterilizantes são termos hoje de domínio público e usados indistintamente, sendo substâncias tidas popularmente como capazes de prevenir ou abolir a infecção, destruindo os microrganismos causadores. Apesar da essência de seu significado estar correta, cada um desses termos, possuem definições que os caracterizam e distinguem (ver adiante).

Histórico. *O estudo sistemático e a aplicação científica dos antissépticos, desinfetantes, esterilizantes, e preservativos iniciaram-se há mais de 150 anos; porém, a aplicação empírica desses conceitos perde-se na história. A Bíblia possui uma série de citações a esses princípios, referentes à preservação de alimentos e medidas destinadas à prevenção do contágio de determinadas doenças.*

Na evolução desses conceitos depreende-se que foi de fundamental importância a verificação pelos cientistas da relação existente entre decomposição, putrefação e fermentação e as doenças contagiosas (Robert Boyle, 1663 e John Pringle, 1750), muito antes de Pasteur ter demonstrado que os microrganismos eram seus agentes causadores.

O termo antisséptico origina-se do grego (“contra putrefação”) e foi primeiramente usado por Pringle (1750) para caracterizar as substâncias que impediam a decomposição de materiais orgânicos, tais como alimentos. Lister deu-lhes uma segunda conotação que seria a propriedade de destruir micro-organismos patogênicos.

Em última análise, a observação de que os materiais em processo de decomposição desprendem odores, os quais estão intimamente relacionados às doenças constituiu a base para o desenvolvimento do conceito de desinfecção.

Terminologia. Sob o ponto de vista de aplicação devem estar muito bem definidos os conceitos de antisséptico, desinfetante e esterilizante.

Antisséptico. ♣ É a substância que previne ou inibe o crescimento de micro-organismos ou destruindo-os. Portanto, são agentes com propriedade germicida que não destroem os esporos (esporicida). Na prática, o termo é usado para designar os agentes usados em tecidos vivos. ♣

Desinfetante. Compreendem os agentes físicos ou químicos que destroem em geral formas vegetativas de micro-organismos patogênicos, fungos e algumas espécies de vírus (viruscida). ♣ Alguns desses agentes podem destruir também os esporos. ♣

O grau ou nível de desinfecção desejado deve ser determinado em função da biossegurança para o objetivo a ser atingido. ♣ Referem-se principalmente aos processos aplicados a objetos e superfícies

inanimadas. ♣

Esterilizante. ♣ Teoricamente, a esterilização é um conceito absoluto para indicar o processo que assegure a destruição total de micro-organismos do objeto ou material. Os esterilizantes podem ser físicos ou químicos, e a escolha do agente depende do material a ser esterilizado. ♣

Para maior compreensão desses termos se faz necessário outros conceitos complementares:

Germicida. *É o agente que destrói micro-organismos especialmente em sua forma vegetativa e não necessariamente nas formas esporuladas, mais resistentes. Refere-se principalmente às bactérias e aos fungos, podendo, no entanto, possuir ação viruscida.*

O termo é aplicado tanto aos agentes que atuam em tecidos vivos como àqueles que agem em objetos e superfícies inanimadas. Assim é relacionado aos agentes químicos, mas pode ser usado em caso dos agentes físicos como, p. ex., o termo “lâmpada germicida”.

Sanificante. *O termo restrito às operações de limpeza de utensílios e superfícies inanimadas. A finalidade é a desodorização e a redução do número de bactérias contaminantes para garantir níveis seguros de higienização, previamente estabelecidos. Esses produtos normalmente combinam a ação germicida com agentes de limpeza, como os detergentes sanificantes.*

Conservante. *O termo se destina ao agente que previne a deterioração biológica de materiais orgânicos. Estes agentes preservativos são muito utilizados na indústria farmacêutica e alimentícia.*

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. Quais são as diferenças conceituais entre antissépticos, desinfetantes e esterilizantes?
2. Qual é o agente antimicrobiano que tem ação na membrana celular?
 - A) Acridinas
 - B) Clorexidina
 - C) Triclosan
 - D) Formaldeído
 - E) Glutaraldeído
3. Qual é o agente antimicrobiano que age por inibição de grupos sulfidrílicos?
 - A) Clorexidina
 - B) Glutaraldeído
 - C) Nitrato de prata
 - D) Álcool etílico
 - E) Hipoclorito de sódio
4. Correlacione os artigos críticos (C), semicríticos (SC) ou não críticos (NC) listados abaixo:
 - () Roupa de cama
 - () Agulhas
 - (..) Sonda nasogástrica
 - (..) Seringa
 - (..) Cáteter intravenoso
5. Qual é agente antimicrobiano de escolha para lavagem das mãos da equipe cirúrgica?
 - (A) Óxido de etileno
 - (B) Glutaraldeído
 - (C) Calor seco a 160° C
 - (D) PVP-I
 - (E) Ácido peracético

ANTISSÉPTICOS, DESINFETANTES E ESTERILIZANTES

Estes agentes podem ser classificados em função de três princípios básicos:

- 1) O modo de ação: bactericida, bacteriostático e esporicida;
- 2) O modo de aplicação: concentração, tempo de contato e temperatura e
- 3) Finalidade de uso: remoção parcial ou total de micro-organismos, aplicação em tecidos vivos ou superfícies inanimadas.

A classificação é baseada na estrutura química dos compostos, adotando-se a denominação mais correta de agentes antimicrobianos (Quadro 68-1).

Quadro 68-1. Agentes antimicrobianos		
Processos	Tipos de agentes	Aplicação
Físico	Calor seco (160-180°C)	Esterilização
	Calor úmido (115-150°C)	Esterilização
	Calor úmido (65-100°C)	Desinfecção
	Radiação ionizante (gama, elétrons)	Esterilização
	Radiação ultravioleta	Desinfecção
Químico (vapores)	Óxido de etileno	Esterilização
	Formaldeído	Esterilização ou desinfecção
Químico (baixa seletividade)	Alcoóis, aldeídos, biguanidas, halogênios, fenóis, compostos de amônio quaternário	Desinfecção ou esterilização
(seletividade moderada)	Antibióticos tópicos (bacitracina, poliximina, etc.)	Quimioterapia tópica
	Corantes (acridinas, trifenilmetanos)	Antissepsia

Mecanismo de ação antimicrobiana

A ação antimicrobiana ocorre quando um agente físico ou químico interage com um componente da célula microbiana, que é essencial para sua estrutura ou metabolismo. Esse componente poderá ser um constituinte celular mais complexo, como a membrana celular, ou então um constituinte estruturalmente mais simples, p. ex., uma enzima participante de processos fisiológicos vitais da célula, como exemplo a fosforilação oxidativa.

O efeito resultante dessa interação varia desde a inibição reversível do crescimento até a morte celular. Os mecanismos da ação antimicrobiana dos agentes são apresentados no Quadro 68-2.

Membrana celular. Alguns desses agentes químicos têm ação sobre a membrana celular do micro-organismo: compostos de amônio quaternário, clorexidina (biguanida) e fenóis. Os agentes ligam-se à membrana através da adsorção à sua superfície, o que confere alta concentração desses agentes na superfície da membrana. Conseqüentemente, provocam um desarranjo na membrana celular, permitindo o extravasamento, isto é, a perda dos componentes intracelulares.

As bactérias gram-positivas são mais susceptíveis de que as gram-negativas, e a ação contra estas últimas podem ser intensificada acrescentando-se EDTA, que dispersa alguns componentes da parede, facilitando a penetração desses agentes.

Em baixas concentrações de agentes, o extravasamento de componentes celulares é lento. ♣ Assim, na ação da clorexidina, os íons de potássio e amônio são os primeiros a extravasar. ♣ O extravasamento cresce com a concentração e o tempo. Quando a concentração atinge nível bactericida, a velocidade de extravasamento atinge um pico máximo, após o agente penetrar no meio intracelular e precipitar as proteínas da membrana e do citoplasma.

Já foi demonstrada a inibição de enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa e transferência de elétrons pelos fenóis e compostos de amônio quaternário em baixas concentrações.

Inibição dos grupos sulfidrílicos. Os agentes que atuam por este mecanismo são os íons

metálicos e os compostos organometálicos. ❀ O antimônio, arsênico, mercúrio e a prata são os únicos metais ativos como íons livres; existem ainda os compostos organometálicos, onde a porção orgânica da molécula não tem nenhuma atividade e age como simples carreador do metal para interior da célula. ❀

A função celular de alguns cofatores enzimáticos depende de processos reversíveis de oxidação e redução dos grupos sulfidrílicos de determinadas enzimas: ácido lipoico desidrogenase, oxoácido oxidase, succínico desidrogenase e algumas enzimas láctico-desidrogenase. Portanto, o comprometimento da porção sulfidrílica dessas enzimas impede as transformações químicas de óxido-redução. O hidrogênio do grupo sulfidrílico é deslocado pelo metal que se liga ao enxofre por meio de ligação covalente.

Quadro 68-2. A antimicrobiana		
Constituinte celular	Agente	Seletividade*
Ácidos nucleicos e proteínas	Alcoóis, agentes alquilantes**, halogênios	Baixa
Membrana celular	Biguanidas, fenóis e compostos de amônio quaternário	Moderada
Grupos sulfidrílicos (SH) de enzimas e coenzimas	Compostos organometálicos	Moderada
Síntese de ácidos nucleicos	Acridinas	Moderada

● ***Seletividade:** é definida como sendo uma ação sobre certos tipos de microrganismos sem ação sobre outros. Este princípio é usado na agricultura, farmacologia e no diagnóstico microbiológico e estende-se às bactérias, aos fungos, parasitas e insetos. Mas a sua maior aplicação se faz junto aos quimioterápicos sistêmicos no combate às doenças infecciosas. A ação seletiva baseia-se nas diferenças celulares dos diferentes microrganismos entre si e entre a célula hospedeira. Os requisitos para maior seletividade crescem a partir dos desinfetantes, depois os antissépticos, até os agentes sistêmicos onde temos alto grau de seletividade.

● ****Agentes alquilantes:** referem-se ao formaldeído, glutaraldeído e óxidos de etileno e propileno.

Desnaturação de proteínas e ácidos nucleicos. O cromossoma bacteriano é uma molécula simples de DNA, que se constitui em elemento bastante lábil da célula, onde qualquer dano é suficiente para causar uma mutação ou morte celular. Contudo, é difícil estabelecer o sítio de ação dessas substâncias, visto que podem atuar sobre as proteínas.

Os compostos de amônio quaternário, biguanidas e fenóis precipitam proteínas após alterações por eles provocadas na membrana celular, primeiro sítio de ação desses compostos. Os alcoóis também interferem com a membrana celular, porém a necessidade de diluição com água indica a importância da desnaturação proteica como mecanismo de ação.

O mecanismo de ação dos aldeídos consiste na alquilação de grupo amino e sulfidrílico das proteínas e do nitrogênio do anel da base purina do ácido nucleico, p. ex., a guanina. O alto potencial esporídico desses compostos indica que a alquilação de ácidos nucleicos parece ser mais importante na ação biocida de que alterações proteicas.

Resistência à ação antimicrobiana dos agentes químicos. A bactéria *P. aeruginosa* é tida como uma das células vegetativas mais resistentes à grande variedade de agentes químicos e, também, aos quimioterápicos, sendo que as infecções sistêmicas por *P. aeruginosa* e *Proteus* são as mais difíceis de tratar com os antibióticos disponíveis. Cepas resistentes de *Proteus* e *Klebsiella* são normalmente encontradas no ambiente hospitalar.

A resistência é atribuída à baixa permeabilidade da parede celular das bactérias gram-negativas.

Essa resistência é tida como inerente à espécie; existe ainda a resistência adquirida através de mutação. A adição de EDTA a soluções germicidas diminui a resistência da *P. aeruginosa* a vários agentes que agem primariamente na membrana celular, aumentando dessa maneira a permeabilidade ao agente.

Fatores que interferem na atividade antimicrobiana dos agentes químicos. A ação germicida de um determinado agente químico é influenciada por uma série de fatores relacionados ao meio e ao micro-organismo; destacando-se: temperatura, pH, tempo de contato, concentração do agente, presença de matéria orgânica e compostos inorgânicos, solvente e natureza do micro-organismo.

Fatores como temperatura e pH podem exercer por si só grande influência no combate e controle do crescimento do micro organismo. Outros fatores poderão não ter grande efeito sobre o crescimento do micro-organismo, porém poderão ser extremamente importantes para a atividade germicida do agente químico.

Estudo Sistemático dos Agentes Químicos Antimicrobianos

Alcoóis. O espectro de ação de alcoóis compreendem ações bactericidas, viruscidas contra algumas espécies de vírus e, algumas vezes, fungicidas. Os alcoóis têm baixa atividade esporicida.

Os alcoóis agem provocando desnaturação das proteínas; na ausência de água. A desnaturação não se faz tão prontamente quanto na presença de água. Isso explica por que o álcool absoluto (100% puro) como agente desidratante tem atividade bactericida menor de que as misturas de álcool/água.

Nas formas esporuladas não são esporicidas, mas inibe a germinação do esporo, o que deve ser em consequência da inibição de enzimas necessárias para que ocorra a germinação. Essa inibição é reversível; com a retirada do álcool, a germinação tem lugar.

A atividade antimicrobiana dos alcoóis cresce com o aumento da cadeia alifática e, portanto, com o aumento do peso molecular. A estrutura química tem influência na ação, p. ex., o álcool n-propílico é mais ativo do que o álcool isopropílico.

Álcool etílico. O álcool etílico é um líquido volátil, miscível com a água, comercializado na concentração de 96 GL (p/v). Sua atividade máxima está compreendida entre as concentrações de 60-95% (p/v). O etanol tem ação bactericida dependente da proporção de álcool/água da mistura (ver mecanismo de ação). Concentrações menores que 60% são bactericidas, se o tempo de contato for prolongado, e em concentrações acima de 95%, a atividade diminui. A duração da ação, p. ex., na pele, é rápida em razão da volatilidade do álcool etílico e, portanto, não tem atividade residual.

O álcool etílico é indicado na antisepsia da pele íntegra, em procedimento de baixo e médio risco, p. ex., injeções parenterais e ainda é útil na desinfecção das mãos da equipe de enfermagem e medica entre os procedimentos quando da impossibilidade da lavagem das mãos.

Outros alcoóis. O **álcool isopropílico** é miscível com a água em todas as proporções. Na concentração a 92% (p/v) é discretamente mais ativo, caro e tóxico de que o álcool etílico. É menos ativo que o álcool etílico contra os enterovírus, porém é discretamente mais ativo contra os vírus lipofílicos.

Dentre os alcoóis aromáticos, o álcool benzílico é agente germicida com ação bacteriostática e anestésica local. O álcool benzílico é pouco solúvel na água e na sua concentração máxima solúvel em água de aproximadamente 4% é menos ativo que o álcool etílico a 70% e isopropílico a 99%.

Aldeídos. O **glutaraldeído** é o agente químico mais usado em desinfecção na concentração de 2%, pH 7,5 a 8,5 (solução alcalina) por um período de exposição de 30 minutos. Em período de exposição de 8 a 12 horas é indicado para a esterilização de artigos (itens) críticos termossensíveis como acrílicos, cateteres, drenos, nylon, silicone, teflon, PVC e outros. A manipulação de glutaraldeído exige o uso de luvas de borracha, óculos e máscara para proteção individual.

O **formaldeído** é um gás incolor, irritante para a pele e mucosa e com odor característico desagradável. É solúvel em água, sendo empregado na forma de solução aquosa (formalina) na concentração de 10% por um período de exposição de 30 minutos para ação bactericida, fungicida, tuberculicida e viruscida e após 18 horas para ação esporicida. O seu uso é limitado pelo potencial carcinogênico, exigindo para sua manipulação de equipamento de proteção individual.

Clorexidina. O composto mais importante do grupo das biguanidas é a clorexidina, sendo a única biguanida comercializada no Brasil. A clorexidina tem atividade contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas, embora menos ativa contra *Pseudomonas* e *Proteus*. Alguns vírus lipofílicos (por ex: influenza, vírus da herpes, HIV) são rapidamente inativados. Sua ação fungicida varia com a espécie.

O agente é solúvel em água (1:55), porém mais solúvel em álcool (1:15) e pouco solúvel em glicerol e propilenoglicol. O agente é incompatível com surfactantes aniônicos e iodeto de potássio; não deve ser acondicionada em recipientes com tampa de cortiça.

Amplamente utilizada como antisséptico em queimaduras, feridas, na antisepsia pré e pós-cirúrgica, na lavagem simples das mãos e degermação de mãos e antebraço da equipe cirúrgica. A clorexidina é também utilizada em oftalmologia e odontologia (agente antiplaca).

Compostos metálicos. Muitos dos metais pesados possuem propriedades antibacterianas: sais

orgânicos e compostos orgânicos de prata e mercúrio.

Entre os **compostos de prata**, a solução de **nitrato de prata** a 1% possui propriedade adstringente e antibacteriana; é utilizada em mucosas e pele e na prevenção da conjuntivite gonocócica do recém-nascido (em desuso). A **sulfadiazina prateada** é formulada em creme a 1% e utilizada na prevenção de infecção bacteriana em queimaduras extensas com bastante eficácia.

Os **mercuriais**, tais como merbromino (mercúrio cromo) e o timerosal (Mertiolate®), têm uma longa história no campo da antissepsia, porém têm sido substituídos por compostos mais eficazes e menos tóxicos, sendo que de todas as suas antigas aplicações nenhuma é hoje aceita, Cabe lembrar que os nomes comerciais ou fantasia de produtos atuais não correspondem mais aos mercuriais nas suas composições..

Compostos quaternários de amônio (Cloro de benzalcônio). Os compostos são ativos contra bactérias gram-positivas e, em menor grau, contra as gram-negativas; as Pseudomonas são particularmente resistentes aos quaternários de amônio. Nas formas esporuladas são inativos contra esporos bacterianos, bactérias ácido-resistentes e vírus hidrofílicos; mas ativos contra vírus lipofílicos; e apresentam ações fungicidas e algicidas. Em baixas concentrações, são tuberculostáticos, porém não são tuberculicidas nem mesmo em altas concentrações.

No entanto, são compostos de baixa toxicidade, podendo ser usados na desinfecção de superfícies (pisos, paredes etc.) e de utensílios e equipamentos hospitalares, indústrias alimentícias e restaurantes, onde ocorrem contatos com os alimentos. Portanto, são mais bem definidos como agentes sanificantes.

Compostos fenólicos. O **fenol** e os compostos fenólicos são uma série de compostos incluindo dentre eles: diidrofenois (p.ex.: resorcinol), nitrofenóis, aminofenóis, 8-hidroxiquinolina e óleos essenciais (p.ex.: timol). Estes derivados fenólicos são comercializados no Brasil, associados entre si e formulados juntamente com detergentes na concentração de 3.000 ppm (0,3%). Os compostos fenólicos possuem como vantagens a sua ação residual e a pouca reatividade na presença de matéria orgânica.

Os aquil-derivados (p. ex. 4-n-propil-fenol) são ativos contra gram-positivos e gram-negativos, fungos e vírus; têm pouca atividade contra bactérias ácido-resistentes e esporos. Também apresentam ação bacteriostática ou bactericida, dependendo da concentração empregada.

Os derivados halogenados são ativos contra bactérias gram-positivas, praticamente inativos contra esporos e algumas bactérias gram-negativas (Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Salmonella sp.).

Os derivados halogenados do fenilfenol ou bifenois (chamados fenóis sintéticos) são compostos formados por dois anéis fenólicos diretamente ligados ou ligados por meio de grupos alquila, grupos nitrogenados ou átomos de enxofre e oxigênio.

Aplicações. Muitos destes compostos fenólicos têm aplicação em medicina, veterinária e odontologia, como preservativos químicos.

Antissepsia da pele. Dentre os compostos bifenólicos, destaca-se o **triclosan** em formulação de sabões antissépticos e cremes para o uso na antissepsia das mãos em unidades cirúrgicas e utilizado também como conservante para cosméticos. É usado na concentração de 0,1 a 0,2%. O triclosan é ativo contra gram-positivos e alguns gram-negativos, mas não contra Pseudomonas sp e fungos. O potencial carcinogênico do triclosan é alvo de estudos recentes.

Desinfecção. As preparações utilizadas estão associadas à detergência (surfactantes aniônicos) e a ação desinfetante dos compostos fenólicos que são oficialmente recomendados para uso hospitalar (Portaria N° 15/1988). O seu uso é para desinfecção de nível médio ou intermediário, sendo o período de exposição de 10 minutos para superfície e de 30 minutos de áreas críticas e semicríticas (pisos, paredes e equipamentos).

Halogênios. A ação antimicrobiana dos halogênios é, principalmente, devida à propriedade oxidante desses compostos. O cloro e iodo são amplamente utilizados enquanto agentes antimicrobianos (antissépticos, desinfetantes, sanificantes), ao passo que o bromo, por ser bastante irritante, não tem uso difundido.

Cloro e compostos clorados (hipoclorito). Estes compostos têm amplo espectro bactericida e viruscida, ativo também contra fungos, leveduras, protozoários e algas. Sua atividade é menos acentuada contra bactérias ácido-resistentes e esporos.

O cloro é utilizado na forma gasosa (Cl₂), sais inorgânicos de sódio e cálcio (**hipocloritos**) e compostos orgânicos, como, p. ex., as cloraminas; é utilizado também na forma de óxido (Cl₂O) na cloração da água. As diferenças na utilização de uma das formas citadas baseiam-se, fundamentalmente, nos objetivos de aplicação, estabilidade dos compostos em solução e velocidade ou tempo de ação.

O cloro tem amplas aplicações: tratamento da água (reservatórios de água comunitários, piscinas, água utilizada na produção de gelo industrial, águas industriais, etc.) e na indústria de alimentos.

O **hipoclorito** é indicado para uso hospitalar em desinfecção e sanificação de superfícies, equipamentos e utensílios do serviço de nutrição, unidades de diálise, odontologia (líquido de Dakin, endodontia); uso doméstico e local público como agente sanificante.

Compostos de iodo. O agente ativo na ação germicida é o I₂ (iodo livre). Os compostos de iodo atuam em ampla faixa de pH contra bactérias, fungos, vírus, protozoários e até mesmo contra esporos bacterianos e de fungos.

As preparações de iodo e iodeto mais utilizadas são:

A) Tintura de iodo-iodeto a 2% (2 g de I₂ + 2 g Na I, dissolvidos em 100 ml de álcool 70%);

B) Solução aquosa de iodo-iodeto (2 g I₂ + 2,4 g Na I dissolvidos em 100 ml de água destilada);

C) Solução de Lugol (5% I₂ + 10% KI em água destilada);

D) Solução de iodo-propilenoglicol (NF XII). O propilenoglicol adere à pele, além de não provocar ressecamento.

Iodóforos. A combinação do iodo e mais agente solubilizante, ou também chamado carreador, onde o complexo resultante libera lentamente de iodo livre quando diluído em água, é conhecido como iodóforo. O PVP-I (polivinilpirrolidona-iodo) é um composto estável, onde o polímero polivinilpirrolidona (PVP) é o agente carregador e solubilizante, bastante solúvel em água.

Outros compostos. Peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Há mais de um século é utilizado como agente germicida; produz oxigênio nascente (O[•]), altamente oxidante.

Na aplicação tópica, como agente antisséptico é inativado na presença da catalase dos tecidos, por isso seu uso como antisséptico foi abandonado. Quando utilizado em superfícies, tem eficácia significativa.

As soluções concentradas de H₂O₂ (90%) hoje obtidas têm alto grau de pureza e são bastante estáveis, ao contrário das soluções tradicionais (3-4%), instáveis e facilmente decompostas pela luz e calor. Essas soluções são ativas quando usadas em superfícies livres de catalase, sendo indicadas na desinfecção de itens plásticos, utensílios de cozinha e roupas e limpeza de ambulância.

Permanganato de potássio (KMnO₄). O composto tem propriedade oxidante com atividade antimicrobiana e desodorizante, porém altamente inativado na presença de matéria orgânica. Soluções diluídas de 1:1.000 são indicadas para a limpeza de abscessos e ulcerações. É indicado no tratamento de dermatoses agudas com infecção secundária e em micoses a 1%.

Ácidos. O ácido peracético é um agente químico que é usado como desinfetante e esterilizante para alguns materiais termossensíveis como, por ex., os cateteres. É reconhecido como esporicida em baixas concentrações e tem como principal vantagem os produtos de sua decomposição, que não são tóxicos. Em altas concentrações, o ácido peracético é volátil, tem odor pungente e tem riscos de explosão e incêndio.

Os ácidos fracos são utilizados como antissépticos, tais como o ácido bórico e o ácido acético. O ácido benzoico é usado como conservante de alimentos. O ácido bórico é bacteriostático e fungistático, muito utilizado em preparações tópicas como lesões oculares e soluções para gargarejo. A água boricada (solução 3%) é amplamente utilizada em nosso meio; faz parte da dita "medicina popular"; enquanto antissépticos hospitalares, o ácido bórico e boratos não são mais utilizados.

Corantes. Alguns corantes químicos têm propriedades germicidas: **acridinas** e **derivados do trifênilmetano**. As acridinas (proflavina e aminacrina) são bacteriostáticas, mais ativas contra bactérias gram-positivas do que gram-negativas. Os corantes têm pouca ação contra bactérias ácido-resistentes, fungos e vírus.

Dentre os derivados do trifênilmetano, o composto mais difundido em nosso meio é a **violeta de genciana**; esses compostos são bacteriostáticos e mais ativos contra bactérias gram-positivas do que gram-negativas: são fungistáticos e inativos contra bactérias ácido-resistentes. Tais compostos não têm mais indicação atualmente por sua ação germicida limitada e as outras opções existentes, em termos de antissépticos, porém na prática alguns deles ainda são utilizados.

Aplicação dos Agentes Antissépticos e Desinfetantes

Das possíveis aplicações desses agentes cabe-nos aqui abordar e analisar aquelas de uso odontológico-hospitalar, sendo que algumas das outras aplicações já discutidas em páginas anteriores.

Desinfetantes. Esses agentes têm ampla aplicação: hospitalar, odontológica, agropecuária, domiciliar, desinfecção do ar e água da rede pública, instituições públicas (escolas, penitenciárias), restaurantes e similares, cozinhas e sanitários industriais.

Praticamente todas essas aplicações estão de certa maneira ligadas a aspectos de saúde pública no sentido da prevenção do contágio de doenças infecciosas; porém, parece não haver referências na nossa legislação, exceto às aplicações hospitalares.

Uso hospitalar. Os agentes desinfetantes são de larga aplicação hospitalar, tendo-se em vista os riscos de se adquirir e transmitir infecções, em razão de procedimentos médico-cirúrgico e diagnóstico, susceptibilidade dos indivíduos sob qualquer uma dessas intervenções e sob hospitalização e, ainda, existência de portadores de moléstias infecciosas não relacionadas a hospitalização e/ou relacionadas. (ver Capítulo: Infecções hospitalares, Focaccia, 2005).

Dentre os usos hospitalares dos agentes desinfetantes, citam-se os seguintes:

- **Desinfecção de superfícies** (pisos, paredes, sanitários, mobiliário, etc.). Os agentes mais utilizados com esta finalidade são os compostos fenólicos e compostos quaternários de amônio. As bactérias gram-negativas são resistentes aos quaternários de amônio.

O **hipoclorito de sódio** é utilizado em locais e superfícies contaminadas por sangue por sua eficácia contra o vírus da hepatite e da AIDS. O hipoclorito é também usado no serviço de nutrição e inclusive no preparo de utensílios de louça.

- **Equipamentos e artigos (itens) semicríticos não passíveis de esterilização e artigos não críticos.**

♣ O material odonto-médico-cirúrgico é subdividido em três categorias, de acordo com o risco de contaminação potencial envolvido na utilização desse material:

■ **Artigos críticos:** *faz parte desta categoria todo material que entra em contato com o tecido subcutâneo ou com o sistema vascular e que, portanto, apresenta alto risco de contaminação. Os artigos críticos deverão passar por processo de esterilização.*

■ **Artigos semicríticos:** *todo material que entra em contato com membrana mucosa que constitui tecido intacto e, portanto, funciona como barreira contra a infecção. Sempre que possível, devem ser esterilizados, porém, quando não, deverão ser desinfetados com agente que assegure a morte de células vegetativas de bactérias patogênicas, do bacilo da tuberculose, de vírus e fungos.*

■ **Artigos não críticos:** *não têm contato direto com o paciente, a não ser sobre a pele intacta. A desinfecção desses artigos deve ter por objetivo destruir os microrganismos patogênicos, tais como Staphylococcus e Pseudomonas sp, bacilo da tuberculose, fungos e vírus.* ♣

O quadro 68-3 relaciona o nível de ação germicida obtido na utilização de agentes químicos na concentração padrão.

Quadro 68-3. Níveis de ação germicida de agentes químico em concentração-padrão				
Agente	Concentração	Nível de ação germicida	Propriedades	Grau de utilidade como agente desinfetante
Alcoóis	70%	B	Ação biocida rápida; voláteis; inflamáveis; desidratantes e irritantes para a pele	2
Cloro	0,1-0,5%	B	Ação biocida bastante rápida; alta inativação por matéria orgânica; corrosivo; irritante para a pele	1
Compostos quaternários de amônio	0,1 a 0,2%	C	Ação biocida branda; inativados por sabão e aniônicos	1
Compostos fenólicos	0,5 a 3%	B a C	Estáveis; corrosivos; pouco inativados por matéria orgânica; irritantes para a pele	3
Iodóforos	0,007-0,015%	B a C	Pouco instáveis; corrosivos; mancha temporariamente; relativamente lentos	0
Mercuriais	0,1-0,2%	C	Lentos; biocidas fracos; muito inativados por matéria orgânica	1
Solução alcoólica de iodo	0,5% iodo + ál. 70%	B	Ação biocida rápida; corrosivo; irritante para a pele; inflamável; provoca manchas	0
Solução aquosa de iodo	1%	B	Ação biocida rápida; corrosivo; mancha e irrita e pele	0

Os níveis B e C de ação germicida consistem em processo de desinfecção, tendo por principal característica a destruição de todas as células vegetativas bacterianas. O bacilo da tuberculose é significativamente mais resistente aos germicidas aquosos do que as células vegetativas bacterianas,

especialmente aos compostos quaternários de amônio. O álcool etílico e o isopropílico a 70% são rápidos tuberculocidas. A resistência dos fungos assemelha-se à das células vegetativas, de bactérias gram-positivas. Os *staphylococcus* são um dos microrganismos patogênicos mais importantes pela grande ocorrência destes, sendo que o nível C de ação germicida apresenta ação estafilocócica. Os bacilos gram-positivos parecem ser os contaminantes mais importantes do instrumental médico-hospitalar, sendo o mais significativo deles a *Pseudomonas aeruginosa*.

Escolha do agente desinfetante. A escolha do agente germicida mais adequado não é tarefa fácil. O primeiro passo é a determinação do nível de ação germicida requerida, considerando-se o material em questão e o tipo de micro-organismo de risco. Supondo que a necessidade seja a de destruir o bacilo da tuberculose, picornavírus ou certos fungos patogênicos, a escolha de um bom agente tuberculocida será a mais adequada.

A escolha do agente mais eficaz constitui aspecto bastante importante na contribuição para a redução de infecções. Contudo, não deve ser esquecido que a utilização correta destes (concentração, tempo de contato, limpeza prévia do material e superfície, o que colabora para a eliminação de matéria orgânica e diminui o número de contaminantes) e a manipulação e aplicação adequada (pessoal treinado) são de fundamental importância na obtenção dos melhores resultados.

.Quadro 68-4 Tipos de micro-organismos

Bactérias gram-positivas (forma vegetativa) Ex.: <i>S. Aureus</i> , <i>C diphtheriae</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>C. tetani</i>	Qualquer bactericida potente
Bactérias gram-negativas (forma vegetativa) Ex.: <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. typhi</i> , <i>E. coli</i>	Alcoóis Fenóis Halogênios (cloro, iodo)
Bacilos ácido-resistentes Ex.: <i>M. tuberculosis</i>	Alcoóis Aldeídos Fenóis Halogênios
Esporos bacterianos (Qualquer espécie)	Aldeídos em exposição prolongada Halogênios (soluções concentradas)
Vírus hidrofílicos Ex.: vírus da hepatite A e B, poliomielite e rotavírus	Aldeídos Halogênios (soluções concentradas)
Vírus lipofílicos Ex.: AIDS, sarampo, influenza	Agentes anteriores Alcoóis Clorexidina Compostos quaternários de amônio Fenóis
Fungos Ex.: gêneros <i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	Aldeídos Halogênios (soluções concentradas)

Adaptado de GARDNER, J.F.; PEEL, M.M. In: **Introduction to Sterilization and Disinfection**, 1986.

No Quadro 68-4 estão correlacionados os tipos de microrganismos com os agentes químicos, aos quais são susceptíveis, porém este critério é apenas esquemático, devendo-se sempre considerá-lo em função dos outros critérios acima descritos.

Antissépticos. As aplicações dos antissépticos podem ser assim subdivididas:

- Na pele íntegra: desinfecção das mãos; antissepsia pré-cirúrgica do paciente; antissepsia para a aplicação de injetáveis; introdução de solução parenteral e punções entre outras.
- Mucosas.
- Pele não íntegra: abscessos, ulcerações, feridas, queimaduras e corte cirúrgico entre outros.

Os propósitos da antissepsia são a prevenção da infecção pela introdução de micro-organismos presentes na pele e mucosa (p. ex., no uso na pele íntegra) e a inibição da proliferação e a destruição dos micro-organismos, isto é, o da infecção (usos na pele e mucosa infectadas, p. ex., feridas).

A escolha do antisséptico adequado está na dependência do local e das condições do local onde será aplicado. O ideal é que possua boa eficácia germicida, que não seja irritante e não sofra inativação por matéria orgânica.

♣ As preparações detergentes de PVP-I e clorexidina são utilizadas para a lavagem das mãos da equipe cirúrgica. ♣ As soluções de iodo, PVP-I e clorexidina são ainda utilizadas para o preparo pré-cirúrgico do paciente.

Cabe destacar também a lavagem simples das mãos ou lavagem básica das mãos como procedimento de higiene pessoal de grande impacto na eliminação de micro-organismos e para evitar infecção cruzada. Para remoção da microbiota transitória e matéria orgânica utiliza-se fricção de água e sabão ou solução alcoólica antisséptica.

Em membranas mucosas são citados, p. ex., o uso profilático de clorexidina 0,05% em glicerina, de preferência antes da introdução de cateter urinário. Na antissepsia oral, a prevenção de infecções pós-cirúrgicas e o tratamento de doença periodontal, a clorexidina a 0,12% é o agente mais eficaz.

Para prevenção da evolução e tratamento de feridas e queimaduras infectadas, recomenda-se o uso de clorexidina 0,05% (em queimaduras infectadas 0,2%); soluções diluídas de iodo (p. ex., solução aquosa a 0,1%). O PVP-I é também utilizado no tratamento de feridas infectadas.

Muita atenção deve ser dada à preparação correta das soluções antissépticas (vários desses compostos podem ser diluídos no próprio local, p. ex., no **Serviço de Farmácia**), pois nem todas as soluções estão disponíveis no mercado, além de se garantir com isso um menor custo; acondicionamento e armazenamento adequados; observar frequência na troca das soluções (muitos desses compostos são instáveis, além das soluções serem passíveis de contaminação).

Aplicações de Esterilizantes

O método de esterilização empregado deve ser satisfatório e não causar qualquer dano ao material a ser esterilizado. Processos que empregam o **calor** são os mais indicados, devendo ser utilizados sempre que possível.

Usos hospitalares. Os paramentos cirúrgicos são normalmente tecidos de algodão, raiom ou outro material de celulose; esses itens podem ser esterilizados em autoclaves, a altas temperaturas, por tempo curto de exposição. Esses tecidos estão frequentemente contaminados com esporos bacterianos resistentes ao calor, sendo que os poros do tecido possuem partículas de poeira que dificultam a penetração da umidade.

Material cirúrgico. ♣ Luvas de borracha e cateteres de náilon são mais bem esterilizados pela autoclave. Instrumentos de corte, como p. ex. bisturi e agulhas, e instrumentos metálicos de maneira geral podem ser esterilizados pelo **calor seco** a 160°C por uma hora. ♣ Pelo **calor úmido**, tempo mínimo para esterilização, com vapor a 121 graus Celsius à pressão de 1kgf/cm², é de 15 minutos.

Na esterilização de cateteres, materiais plásticos e de látex, emprega-se o **óxido de etileno**. Cabe lembrar outros esterilizantes químicos, autorizados pela Portaria No 930/92 do Ministério da Saúde, como aldeídos e o ácido peracético. Os equipamentos maiores, muitas vezes, necessitam ser desmontados; separando-se as peças, cada uma deve ser esterilizada de acordo com sua termolabilidade.

Com exceção de circunstâncias excepcionais, a esterilização por **radiação ionizante** em pequena escala não é indicada e está reservada para a esterilização de material plástico e alguns instrumentos metálicos, quando produzidos em escala industrial, incubados a 35°C por cinco dias.

A **filtração** é técnica apenas recomendada quando não é possível utilizar de métodos de esterilização mais eficazes, sendo usada na esterilização de produtos farmacêuticos como medicamentos

injetáveis intravenosos, vacinas entre outros.

RESUMO

■ Os antissépticos, desinfetantes e esterilizantes constituem uma ampla classe de agentes antimicrobianos de aplicação científica remota a mais de 150 anos, embora o uso popular perde-se em tempos remotos da humanidade.

■ O estudo sistemático dos principais agentes antimicrobianos levou em consideração a estrutura química, mecanismo de ação, espectro de ação e as aplicações.

■ Os conhecimentos e os diversos riscos de transmissão de infecções e o usos e limitações de processos de antissepsia, desinfecção e esterilização, em especial na aplicação hospitalar são fundamentais para o uso racional destes agentes antimicrobianos.

■ Sem dúvida nenhuma, estes agentes antimicrobianos tem ampla aplicação na profilaxia e tratamento de doenças infecciosas que constituem um grave problema de saúde pública pelos custos sociais e econômicos.

BIBLIOGRAFIA

ANVISA. **Programa nacional de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (2013–2015)**. Portal (www.anvisa.gov.br), consultado em 16/11/2015.

CASEY, A. *et al.* A comparison of the efficacy of 70% v/v isopropyl alcohol with either 0.5% w/v or 2% w/v chlorhexidine gluconate for skin preparation before harvest of the long saphenous vein used in coronary artery bypass grafting. **Am. J. Infect. Control.**, v.43, p.816-20, 2015.

CROSBY, C.T.; TSJ, E.; LAMBERT, P.A.; ADAMS, D. Preoperative skin preparation: a historical perspective. **Br. J. Hosp. Med.** (Lond), v. 70, p.579-582, 2009.

FOCACCIA, R. **Veroseni. Tratado de Infectologia**. 3ed., São Paulo: Atheneu, 2005.

MAZZOLA, P.G.; PENNA, T.C.; MARTINS, A.M. Determination of decimal reduction time (D value) of chemical agents used in hospitals for disinfection purposes. **BMC Infect. Dis.**, v.3, p.24, 2003.

MOSHERIFI, A. Chlorhexedine. **J. West. Soc. Periodont. Periodontal Abstracts**, v.50, p.5-9, 2002.

POOLE, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. **J. Appl. Microbiol.**, v. 92, p.55S-64, 2002.

Capítulo 69

Terapêutica Nutricional

Dirce Akamine,

Mestrado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas Departamento de Análises Clínicas e Toxicologia da USP

Michel Kfoury Filho

Farmacêutico Bioquímico pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

INTRODUÇÃO

A alimentação, por si só, não é considerada terapia médica nas circunstâncias normais. Porém, quando as dietas habituais não suprem as necessidades diárias ou quando a avaliação médica comprova deficiências, a terapêutica nutricional (TN) faz parte da terapêutica médica.

A nutrição influencia a prática clínica em todas as especialidades de medicina e é importante em todas as fases de vida. A nutrição clínica é a aplicação dos princípios científicos de nutrição na prática médica do diagnóstico, tratamento e da prevenção de doenças causadas pela deficiência, pelo excesso ou desequilíbrio metabólico de nutrientes.

Neste capítulo, são comentadas as duas grandes categorias de TN, a nutrição enteral (NE) e a parenteral (NP).

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que se entende por nutrição enteral (NE)? E quais são as indicações terapêuticas e as complicações da NE?
2. O que se entende por nutrição parenteral (NP)? E quais as indicações terapêuticas e complicações da NP periférica e central ?
3. Como se pode utilizar nutrição mista (combinação de NE e NP) ?
4. Porque certos aminoácidos não estão presentes nas preparações de NP ?
5. Qual é importância da presença de lipídeos quando um paciente é mantido longo tempo em NP. Quais são as emulsões lipídicas disponíveis no mercado farmacêutico?

NUTRIÇÃO ENTERAL

♣ Entende-se por NE a administração de nutrientes via gastrointestinal. A NE é o método de escolha em pacientes nos quais o trato gastrointestinal está funcionando adequadamente ou como complemento da NP.

Componentes da NE. Na composição da dieta enteral, normalmente os carboidratos representam de 40 a 90% da fonte energética e são importantes na determinação da sua digestibilidade e osmolaridade. A fonte proteica pode advir de proteína íntegra, hidrolisado proteico contendo uma mistura de aminoácidos e peptídeos de cadeia curta (oligopeptídeos) ou aminoácidos cristalinos. Os lipídeos podem estar sob a forma de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa de origem vegetal, como óleo de soja, que é rico em ácido graxo essencial e ácido linoleico. Os triglicérides de cadeia média podem ser incorporados em quantidades variáveis com os ácidos graxos de cadeia longa. Uma dieta completa deve conter ainda vitaminas, minerais e oligoelementos em quantidades adequadas para o uso enteral.

Modo de administração. A mistura nutriente é instilada diretamente dentro ou próximo à parte final

superior do intestino delgado através de sonda nasogástrica ou nasoduodenal ou ainda através de um estoma (gastrostomia ou jejunostomia). As dietas elementares são administradas por via enteral, pois, além de calóricas, suplementam as proteínas. Elas proveem nutrientes essenciais em uma forma prontamente assimilável, requerem pouca ou nenhuma digestão ativa e produzem mínimo resíduo.

Indicações de NE. ❀ As indicações gerais incluem pacientes com dificuldade de deglutição causada pela presença de tumor ou por terapia radioativa, anorexia prolongada, desnutrição calórica proteica grave, trauma de cabeça e pescoço ou distúrbios neurológicos (para prevenir alimentação oral adequada), coma ou depressão, falência hepática, queimaduras e neoplasias.

Entre as indicações específicas, podem estar a preparação do intestino em paciente grave ou desnutrido, fistulas enterocutâneas, ressecção intestinal e síndrome de má absorção (doença de Crohn). ❀

Complicações. ❀ As complicações de NE normalmente não são comuns e nem sérias, podendo ser sanadas com monitorização cuidadosa. Até 20% dos pacientes podem apresentar diarreia e desconforto gastrointestinal por intolerância do intestino ao nutriente principal ou à carga osmótica da formulação. Esofagite é incomum com sondas macias e de pequeno calibre. A aspiração traqueobronquial é uma complicação séria que pode ser evitada prestando-se atenção a detalhes de técnica. Distúrbios eletrolíticos, sobrecarga de volume e síndrome de hiperosmolaridade devem ser controlados através da monitorização diária do equilíbrio hidroeletrólítico, da osmolalidade e da uremia. ❀

NUTRIÇÃO PARENTERAL

A nutrição parenteral é administrada fora da área digestória, por via intravenosa. Apesar do grande desenvolvimento em suplementos orais, técnicas e equipamentos utilizados em NE, muitos pacientes necessitam de NP. Os pacientes recomendados ao uso de NP são os que não conseguem atingir suas necessidades nutricionais por via oral ou enteral ou quando o trato gastrointestinal não estiver funcionando adequadamente. A TN parenteral também é utilizada durante longo prazo em pacientes domiciliares.

Componentes da NP. Necessidades hídricas. Ao iniciar a TN parenteral e ao longo da administração, deve-se avaliar cuidadosamente o estado hídrico. As necessidades hídricas devem ser determinadas com base nos problemas clínicos específicos do paciente, nas perdas e outras anormalidades.

O volume hídrico para TN depende de: a) estado funcional cardíaco, pulmonar, hepático e renal do paciente; b) presença de febre; c) perdas quantificáveis de urina, secreções nasogástricas, fistulas e diarreia; d) quantificação de todas as fontes de administração líquida exógena, incluindo antibióticos intravenosos e outros líquidos administrados por vias periféricas.

Glicose. Na TN é importante a oferta de quantidades adequadas de glicose, um dos substratos fundamentais para a sobrevivência dos pacientes. O metabolismo de glicose pode se alterar significativamente em paciente não diabético hospitalizado. Nota-se também diferenças importantes no uso de glicose entre os pacientes que estão levemente hipermetabólicos e os que estão gravemente estressados (p. ex. sepsis).

Na prescrição de TN deve-se considerar: a) determinação precisa da exigência de glicose; b) velocidade adequada de infusão; c) administração de quantidade apropriada de glicose exógena para atender às necessidades metabólicas imediatas, mas sem causar intolerância à glicose e hiperglicemia.

Proteína. A proteína é oferecida como uma solução de aminoácidos cristalinos. As soluções variam em concentração e composição de aminoácidos. As necessidades de proteína do paciente determinam a concentração e a doença de base determina a composição de aminoácidos a ser usada.

A TN normalmente melhora o balanço nitrogenado em pacientes hospitalizados, onde a maioria está em estado negativo. Atribui-se esta melhora, principalmente, ao aumento da síntese de proteína do que à diminuição do catabolismo de proteína. Em pacientes graves, há certo grau de catabolismo prejudicando o uso de proteína para síntese. Por essas razões, a TN em pacientes extremamente graves, imobilizados, alcança um balanço nitrogenado menos negativo.

Através da NP não é possível e nem aconselhável alcançar a ressíntese total das proteínas do corpo, assim como a massa magra não pode ser restabelecida durante a fase aguda de doença grave. A proteína exógena é administrada para responder ao contínuo dano e prover proteína o suficiente para mitigar o catabolismo das reservas existentes.

Soluções de aminoácidos. Existem no mercado alguns tipos de soluções de aminoácidos, tais como aminoácidos totais, aminoácidos ramificados, aminoácidos essenciais e pediátricos. Prefere-se o uso de L em vez de D-aminoácidos, pois são mais efetivos na manutenção do equilíbrio de nitrogênio e da síntese de proteína. Fósforo é prescrito em mmol em vez de mEq, em virtude de mudança de valência com pH

Muitas vezes, diante de necessidades nutricionais específicas, os aminoácidos não essenciais podem se tornar essenciais ou semiessenciais. Além disso, totalmente aparte dos oito aminoácidos conhecidos como essenciais para adultos, a histidina, a prolina e a alanina são necessárias aos recém-nascidos. A cistina ou cisteína são também necessárias para crescimento e se tornam aminoácidos semiessenciais ou essenciais em vez de não essenciais.

❀ Em virtude dos fatores de solubilidade e estabilidade, certos aminoácidos não estão presentes nas soluções de NP disponíveis. Os aminoácidos como cisteína, tirosina, arginina, glicina e histidina são considerados aminoácidos essenciais para crianças prematuras. Além de L-glutamina e seus dipeptídeos, que também podem ser

condicionalmente essenciais para alguns casos em pediatria e adulto, não estão presentes nas soluções padrões de aminoácidos. As formulações pediátricas mais modernas são mais bem estruturadas para suprir as necessidades da criança. ❀

Lipídeos. O ácido linoleico é um ácido graxo essencial em todas as idades. Em neonatos e até a idade adulta parece estar envolvido com o desenvolvimento neurológico e pulmonar.

❀ A deficiência de ácido graxo essencial ocorre quando o doente é mantido em NP por um período de tempo sem nenhuma ingestão de lipídeos. As contra-indicações ao uso de ácido graxo são raras e limitadas a hiperlipemia patológica, alergia a ovos, nefrose lipoide e pancreatite associada à hiperlipemia.

Tradicionalmente, a emulsão lipídica de uso parenteral é fonte de ácidos graxos de cadeia longa cujo metabolismo não é completamente conhecido. Porém, quando não administrados corretamente, esses lipídeos podem estar associados a disfunção fagocitária e outros efeitos imunossupressores no sistema reticuloendotelial. Há no mercado misturas físicas de triglicerídeos de cadeias média e longa, além de lipídeos estruturados que consistem de ácidos graxos de cadeia média e longa, além de os ácidos graxos essenciais ligados ao glicerol. As emulsões de lipídeos estruturados ainda não estão disponíveis no mercado brasileiro. As emulsões lipídicas disponíveis estão nas concentrações de 10 a 20%, contêm óleo de soja ou óleo de oliva e fosfatídeos de gema de ovo. ❀

Micronutrientes. As soluções de NP, além de aminoácidos, glicose e lipídeos, devem conter também minerais, vitaminas e oligoelementos. Esses micronutrientes são substratos e cofatores vitais em muitos processos metabólicos.

Eletrólitos. As necessidades extracelulares de eletrólitos, sódio, cálcio e cloreto não são maiores durante o estado anabólico do que durante o catabólico. Mas as necessidades intracelulares de potássio, fósforo e magnésio são marcadamente diferentes nos dois estados.

Quadro 68-1. Necessidades padrões de eletrólitos	
Eletrólitos	Quantidade / mEq/kg/dia/ adultos
Cálcio	5-7,5
Magnésio	4-10
Fósforo*	20-40
Potássio	1-2
Sódio	1-2
Cloreto	O necessário para manter equilíbrio ácido-básico com o acetato
Acetato	O necessário para manter equilíbrio ácido-básico com o acetato

Há três fases distintas de necessidade de suplementação de eletrólitos intracelulares. Quando se inicia a nutrição parenteral central, a infusão de carboidratos e subsequente liberação de insulina resultam em deficiência desses eletrólitos. Pode ocorrer uma rápida queda de concentrações séricas de potássio, fósforo e magnésio. Inicialmente, deve-se administrar não somente a quantidade para manutenção, mas também a necessária para suprir a carência. A segunda fase ocorre quando o suporte calórico e o de nitrogênio se tornam adequados para estabelecer um estado anabólico e está associada à necessidade de manutenção rotineira de eletrólitos, mais um incremento adicional para suprir a demanda de formação de novas células. A terceira fase ocorre mais tarde, quando o doente se torna nutricionalmente bem e o objetivo é apenas a manutenção de suas necessidades.

A posologia inicial de eletrólitos em NP deve ser individualizada para cada paciente. As doses iniciais de eletrólitos devem estar em níveis de manutenção, com avaliações diárias durante o início da TN parenteral (Quadro 69-1).

Equilíbrio ácido-básico. A concentração sanguínea do íon hidrogênio (H^+) é mantida dentro de limites estreitos e varia de 37 a 43 nmol/L ($37 \cdot 10^{-6}$ a $43 \cdot 10^{-6}$ mEq/L). A manutenção de H^+ a tais baixos níveis é essencial para a função celular normal pela alta reatividade de H^+ e outros compostos, especialmente proteínas. O pH é uma medida mais fácil nas concentrações fisiológicas de H^+ e é muito usado na clínica médica.

Os distúrbios clínicos de metabolismo ácido-básico classicamente são definidos em termos do sistema tampão HCO_3^-/CO_2 , respectivamente. Elevações ou queda de HCO_3^- são chamados alcalose ou acidose metabólicas, respectivamente, enquanto elevações ou queda de PCO_2 são acidose ou alcalose respiratórias. Maiores informações sobre o assunto podem ser consultadas na primeira edição deste compêndio.

Vitaminas

Ao avaliar as necessidades de vitaminas e de oligoelementos, recomenda-se:

a) usar o RDA como um guia; b) suplementar adequadamente de acordo com os resultados clínicos; c) monitorizar o paciente cuidadosamente para sinais de deficiências clínicas; d) administrar multivitamínicos.

As preparações multivitamínicas para administração intravenosa são essenciais para a TN parenteral total para a manutenção de estado nutricional e a reabilitação de pacientes.

As deficiências de vitaminas são comuns em desnutridos e durante a TN, quando as necessidades

não são suplementadas.

Quadro 68-2. Recomendações de vitaminas segundo AMA/FDA

Vitamina	Crianças até 11 anos e com peso inferior a 10 kg(kg/dia)	Crianças até 11 anos e com peso superior a 10 kg(dia)	Crianças com mais de 11 anos e adultos (dia)
A	200 UI	2.000 UI	3.300 UI
D	40 UI	400 UI	200 UI
	0,7 UI	7 UI	10 UI
B ₁	0,12 mg	1,2 mg	3 mg
B ₁	0,14 mg	1,4 mg	3,6 mg
B ₃	1,7 mg	17 mg	40 mg
B ₅	0,5 mg	5 mg	15 mg
B ₆	0,1 mg	1 mg	4 mg
B ₇	2 µg	20 µg	49 µg
B ₉	14 µg	140 µg	400 µg
B ₁₂	0,1 µg	1 µg	5 µg
C	8 mg	80 mg	100 mg
K	0,02 mg	0,2 mg	5 mg/semanal

B₁ = Tiamina; B₂ = riboflavina; B₃ = niacina; B₅ = pantotênico; B₆ = piridoxina; B₇ = biotina; B₉ = ácido fólico; B₁₂ = cianocobalamina e C = ácido ascórbico.

Oligoelementos. Os oligoelementos mais comumente utilizados em NP são: **zinco, cobre, cromo, manganês e selênio.**

O zinco é um elemento nutricional essencial que faz parte de metaloenzimas do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos, na síntese de ácidos nucleicos e no metabolismo da vitamina A. Desempenha papel importante na cicatrização e no sistema imunológico.

O cobre é um nutriente essencial importante na eritropoiese, no desenvolvimento normal do sistema nervoso central, de medula e tecidos conectivos.

O cromo, cofator da insulina, é fundamental à homeostase da glicose.

O manganês é um nutriente essencial importante na manutenção da estrutura medular normal, no funcionamento do sistema nervoso central e na reprodução. O selênio, também um nutriente essencial, atua como antioxidante.

As suas doses diárias recomendadas estão apresentadas no Quadro 69-3.

Quadro 69-3. Doses diárias recomendadas

Oligoelementos	Crianças >5 anos (µg/kg)	Adultos
Cobre	20	0,5 a 1,5 mg
Manganês	2 a 10	0,15 a 0,8 mg
Selênio	2-3	30 a 100 µg
Zinco	100	Estáveis: 2,5 a 4,0 mg; catabólicos: 4,5 a 6,0 mg perdas intestinais: 12,2 mg/l de perda líquida; 17,1 mg/l evacuação ou perda por ileostomia
Cromo	0,14 a 0,20	Estáveis: 10 a 15 µg; catabólicos: 20 µg

NP periférica

Soluções de glicose, aminoácidos, emulsões lipídicas, multivitaminas e oligoelementos podem ser administradas por via periférica. A osmolaridade é o fator limitante da quantidade calórica administrada por essa via. As NPs periféricas geralmente provêm apenas de 1.200 a 2.400 kcal/dia em 2.500 a 3.000 mL de volume, contendo grandes quantidades de lipídeos. Mesmo as soluções com concentrações finais de glicose de somente 10% apresentam osmolaridade de 900 a 1.100 mOsm/kg de água, o que, se o uso for prolongado, pode causar tromboflebite. A NP periférica é utilizada quando não se deseja cateterizar a veia central ou quando não há vantagem pelo período curto (até duas semanas) de tempo que será necessário. Recomenda-se o uso de emulsão lipídica diariamente para suprir as

necessidades calóricas.

NP central

A NP central é uma fórmula concentrada, hiperosmolar e deve ser administrada através da veia central. Usando-se uma concentração final de glicose acima de 35%, obtém-se uma osmolaridade aproximada de 1.800 mOsm/kg de água, que é muito irritante ao endotélio venoso. Portanto, essas soluções devem ser infundidas nas veias centrais, onde são rapidamente diluídas pela alta velocidade do fluxo sanguíneo. A ponta do cateter é introduzida na veia cava superior ou no átrio direito via subclávia ou veia jugular interna.

O uso de cateter de inserção periférica venosa central (PICC) para acesso intravenoso prolongado em crianças está aumentando, pois tem-se mostrado seguro em neonatos e crianças e de fácil inserção e manejo.

Indicações de NP. ♣ A NP é indicada quando o paciente é incapaz de manter uma ingestão oral adequada por mais de sete dias ou tem a absorção intestinal prejudicada por cirurgia ou convalescença. A NP é indicada nos seguintes casos: a) cirurgia, queimaduras graves e fraturas múltiplas; b) sepse; c) coma prolongado; d) anorexia.

Podem necessitar de NP, após o uso de enteral na fase inicial: a) Algumas fases da doença de Crohn, colite ulcerativa e pancreatite grave; b) Neonatologia, recém-nascido pré-termo; c) Pediatria, anomalias congênitas, diarreia não específica de longa duração. ♣

Complicações da NP. ♣ Com o advento da equipe multiprofissional, as complicações associadas a TN estão significativamente reduzidas. A habilidade e a experiência são os fatores mais importantes. As complicações em nutrição parenteral são: a) mecânicas ou técnicas; b) infecciosas e c) metabólicas.

As complicações mecânicas podem ser evitadas com medidas preventivas:

Embolia gasosa. *É rara, mas é uma das complicações mais perigosas. Os sintomas são angústia respiratória súbita, dor torácica súbita, dispneia, taquicardia, cianose e distensão da veia jugular.*

Pneumotórax. *A penetração da agulha na parte apical da pleura pode resultar no pneumotórax. É a complicação mais comum no estabelecimento de acesso venoso central. Os pacientes de risco são os de obesidade mórbida ou caquéticos, entre outros.*

Trombose venosa. *É um dos problemas mais comuns que ocorrem após o estabelecimento do acesso venoso central. Os fatores de risco são maiores, se os pacientes estiverem desidratados, acamados há longo tempo, com estase venosa, sepse ou hipercoagulação. Recomenda-se a adição de 3.000 a 12.000 U/dia de heparina para a solução NP no cuidado agudo em pacientes com problemas de coagulação sanguínea.*

As complicações infecciosas podem estar associadas a infecções no local de inserção, que podem ocorrer durante a inserção ou durante os cuidados de rotina. A infecção é um dos problemas mais comuns que surgem após o estabelecimento do acesso venoso central. As medidas preventivas primárias incluem procedimento asséptico rígido durante a inserção do cateter e durante o manuseio e uso exclusivo da linha para NP.

Muitas complicações metabólicas foram eliminadas da TP, principalmente as relacionadas a deficiências de vitaminas ou de oligoelementos. Porém, a hiperglicemia (nível de glicose de sangue >220 mg/dL) e complicações eletrolíticas relacionadas a sódio, potássio, cálcio, magnésio, fosfato e complicações ácido-básicas ainda são um problema. As complicações metabólicas são mais comuns que os problemas técnicos e sépticos, pois as necessidades de diferentes pacientes não podem ser reduzidas a um padrão. As principais complicações metabólicas estão listada a seguir:

Hiperglicemia. *É uma das complicações mais comuns associadas a TP em paciente grave; o metabolismo de glicose é alterado pelos hormônios de estresse.*

Hipertrigliceridemia. *É resultante da administração excessiva de lipídeos (>50% de calorias), que pode sobrecarregar o sistema reticuloendotelial no fígado, prejudicando a função fagocítica.*

Hipoglicemia. *É resultante da retirada súbita de NP. Recomenda-se diminuição progressiva da infusão.*

Síndrome de realimentação. *Ocorre em pacientes com perda maior que 30% do peso habitual, podendo apresentar falência cardiopulmonar se receberem TN agressiva. Acredita-se que a causa seja uma combinação de hipofosfatemia glicose-induzida, causando uma cardiomiopatia (desempenho cardíaco prejudicado como resultado de desnutrição cardíaca) e retenção hídrica (que produz sobrecarga de volume quando se administra NP). A síndrome pode ser prevenida aumentando-se gradualmente o volume de infusão e com cuidado na suplementação de eletrólitos, particularmente sódio, potássio, magnésio e fósforo. Nos pacientes gravemente desnutridos, deve-se iniciar com 20 a 30% de lipídeos como necessidade calórica diária e reduzi-los a 10%, quando alcançar a velocidade de infusão final.*

Sobrecarga de volume. *É evitada pela redução do volume hídrico; assim todos os medicamentos devem estar concentrados no menor volume possível ou incluídos na solução de NP.*

Hipofosfatemia. *É uma complicação grave induzida pela infusão de glicose, visto que o metabolismo e a oxidação da glicose são baixos durante o jejum, portanto, o gasto de fosfato para a glicólise e a produção de ATP são relativamente baixos. Quando se infunde a glicose, a demanda do fosfato aumenta dramaticamente e pode exceder a habilidade do organismo de mobilizá-lo do osso. Quando o nível de fosfato está abaixo de 1,0 mg/dL, o risco de efeitos clínicos adversos é alto, especialmente se houver hipoglicemia, que pode refletir a depleção de fosfato celular. As complicações de hipofosfatemia incluem fraqueza,*

paralisia muscular, diminuição do débito cardíaco, falência respiratória e diminuição da oxigenação dos glóbulos vermelhos e da atividade bactericida dos glóbulos brancos.

Hipocalcemia e hipercalemia. São outras complicações metabólicas comuns na TP, podem ser facilmente prevenidas e tratadas através do uso de quantidades apropriadas de potássio.

Hipo e hipernatremia. Requerem a avaliação de ambos, balanço de sódio e água. Frequentemente, ocorrem anormalidades na função hepática de pacientes em TP. Pode haver elevações suaves a moderadas da fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, transaminase glutâmico-oxalacética sérica (SGOT), desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina, sem nenhum padrão particular característico. Provavelmente, a causa é a deposição de gordura no fígado, induzida pela constante infusão de dextrose. Normalmente, é benigna e autolimitante, não necessitando de nenhuma intervenção. ♣

Preparação de NP. As soluções de NP devem ser preparadas com técnica asséptica sob um equipamento de fluxo unidirecional classe ISO 5. Durante as preparações devem-se seguir as diretrizes da Portaria 272 do Ministério da Saúde e sob um sistema de garantia de qualidade estabelecido, preparados para cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Recomenda-se NP antes e depois de tratamento para melhorar e manter o estado nutricional.

NUTRIÇÃO MISTA

Pode-se utilizar uma combinação de NP e enteral (ou oral) em pacientes cujo estado clínico não permita apenas o uso NE total. Assim, esse recebem uma nutrição mista de parenteral e enteral simultaneamente. Mesmo uma pequena quantidade de NE pode preservar a circulação enteroepática e a função de barreira do trato gastrointestinal.

As calorias na NP são supridas por glicose e emulsões lipídicas; a proteína, por aminoácidos cristalinos sintéticos e as vitaminas, minerais e oligoelementos nas formas puras. Quando necessário, é possível adicionar certos medicamentos, como a insulina.

RESUMO

- A nutrição enteral e parenteral são duas grandes categorias da Terapêutica Nutricional que faz parte da Terapêutica Médica.
- Os componentes nutricionais, modo de administração, indicações terapêuticas e complicações são abordadas na nutrição enteral
- Na nutrição parenteral são apresentados os diversos componentes, modo de administração periférico e central das preparações, indicações terapêuticas e complicações.
- A nutrição mista envolve a combinação de NP e NE que pode ser utilizada em pacientes cujo estado clínico não permita o uso NE total.

BIBLIOGRAFIA

- ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products. **Am J Health-Syst. Pharm.**, v.57, p.1150-1169, 2000.
- FISCHER, J. **Total parenteral nutrition.** Boston: Little, 1991.
- HANCOCK, S.; CRESCI, G.; MARTINDALE, R. The clear liquid diet: when is it appropriate? **Curr. Gastroenterol. Rep.**, v.4, p.324-331, 2002.
- HARDY, G.; BALL, P.; McELROY, B. Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Care**, v.1, p.291-296, 1998.
- KFOURI FILHO, M.; AKAMINE, D. (Eds.). **Terapia nutricional parenteral.** 2ed., São Paulo: Atheneu, 2005.
- MATARESE, L.P.; GOTTSCHLICH, M.M. (Eds.) **Contemporary nutrition support practice. A clinical guide.** Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.
- WHO **Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations.** Geneva: World Health Organization, 1998.

Capítulo 70

Radiofármacos

Pedro F. Lara

Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

Roberto DeLucia

Professor Titular da Faculdade de Medicina de Taubaté. Professor Doutor do Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Farmacologia da USP

INTRODUÇÃO

♣ Os radiofármacos são compostos, praticamente desprovidos de ação farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo, e são muito úteis em Medicina Nuclear, sendo usados no diagnóstico, no estudo funcional e no tratamento de certas moléstias. Os radionuclídeos que são empregados com fins diagnósticos e para estudos dinâmicos são emissores de radiações gama (emissão eletromagnética de origem nuclear, em geral). ♣

Os usados em terapêutica precisam possuir emissão beta (emissão corpuscular do núcleo, elétrons, em geral). As emissões gama alcançam vários metros, podendo ser identificadas por aparelhos apropriados (gama-câmaras, na maioria dos laboratórios). As emissões beta, quando muito alcançam cerca de 10 mm de tecido, tendo, em dose apropriada, a capacidade de destruí-lo especificamente.

Os radionuclídeos ligados a moléculas específicas têm como diferença principal em relação à molécula comum a possibilidade de se traçar todo o caminho seguido pelo radiofármaco após sua absorção. ♣

Neste sentido, as características físico-químicas do radiofármaco influenciam a sua farmacocinética, isto é, absorção, distribuição no órgão alvo (farmacopexia), metabolismo e excreção, enquanto que as características físicas do radionuclídeo determinam aplicação do composto em diagnóstico ou terapia. ♣

Nomenclatura. Costuma-se diferenciar os seguintes termos:

Indicadores. *Os indicadores são moléculas marcadas por radionuclídeos que não participam do metabolismo do organismo. Assim, costumam fixar-se em determinados órgãos em razão de suas propriedades biofísicas como, p. ex. o de macro-agregados de proteínas humanas marcado com tecnécio 99m ($m = \text{metaestável}$) ou com iodo 131 . Esse indicador é preparado em partículas com tamanho superior a 300 ângstrons (Å), o que faz com que as mesmas, introduzidas em solução por via intravenosa, alcancem o ventrículo direito e, distribuídas pela artéria pulmonar para ambos os pulmões, neles se fixem.*

As emissões gama dos radionuclídeos permitirão a visualização (imagens) das áreas perfundidas pela artéria pulmonar, e este é o princípio da cintilografia ou mapa pulmonar de perfusão. Obtêm-se resultados semelhantes com outros órgãos (fígado, baço, rins, cérebro, pâncreas, ossos, etc.).

Radiotraçadores. *Os radiotraçadores são moléculas marcadas que participam do metabolismo do organismo. Estas são, por assim dizer, manipuladas por determinados órgãos ou sistemas enzimáticos, e através desse estudo pode-se determinar o funcionamento dos mesmos. Quase todos os órgãos podem ser perscrutados dessa maneira.*

Este aspecto dos radiofármacos permite descortinar o mais promissor dos horizontes para eles. Um exemplo simples é o do ortoiodo-hipurato de sódio marcado com iodo 131 , radiofármaco que, de forma semelhante ao ácido paramino-hipúrico, permite o mais sensível estudo da função de cada rim, especialmente (mas não

unicamente) de sua capacidade de secreção (túbulo proximal).

QUESTÕES INTEGRATIVAS

1. O que se entende por radiofármacos e radionuclídeos ? E quais são as influências de suas características físico-químicas?
2. O que se entende por indicadores e traçadores ? Em que situação prática a diferenciação entre eles é difícil?
3. O que são radiofármacos de perfusão e específicos usados em diagnóstico ? E quais suas finalidades?
4. Quais são os radionuclídeos e radiofármacos usados com finalidade terapêutica?
5. Quais são as técnicas usadas para obtenção de imagens na Medicina Nuclear?

Aspectos dinâmicos do diagnóstico com radiofármacos

♣ No entanto, nem sempre essa diferenciação teórica é tão simples na prática. Assim, o ^{99m}Tc -pertechnetato de sódio (tecnécio ^{99m}Tc) é usado para a realização das cintilografias (ou mapas, ou cintigrafias) cerebrais. Em princípio, devemos denominar esse radiofármaco de indicador. Porém, certos tumores de origem meníngea (meningiomas) apresentam a capacidade de concentrar o radiofármaco, captando-o ativamente em maior proporção que os tecidos adjacentes. Este é um processo metabólico ativo, portanto funcional, em que o radiofármaco é considerado um traçador (uma das finalidades do mapeamento cerebral é a detecção de tumores). ♣

Outro aspecto muito importante é a visualização dinâmica (a filmagem) da passagem dos radiofármacos pelos vasos do organismo, permitindo conhecer o fluxo sanguíneo dos diferentes órgãos, sistemas e aparelhos. Isso pode ser feito através da análise da “primeira passagem” de um radiofármaco qualquer, como o próprio pertechnetato de sódio (^{99m}Tc), por uma parte do organismo como, p. ex. pelo cérebro, obtendo-se o fluxo cerebral. Análises semelhantes para praticamente todos os órgãos podem ser obtidas.

Além desse método, é usual marcar certas células, como as hemácias, que percorrem todo o organismo, e da mesma forma estudar-se o fluxo de cada órgão.

As hemácias podem ser marcadas in vitro, isto é, fora do organismo (usando-se o ^{51}Cr incubado com o sangue do próprio indivíduo a ser examinado) ou in vivo, empregando-se por via intravenosa um fármaco não marcado, como o cloreto estanhoso em geral associado ao pirofosfato de sódio. Após tempo adequado (cerca de 20 minutos), introduz-se também intravenosamente um radionuclídeo, p. ex. o ^{99m}Tc (sempre na forma de pertechnetato de sódio), que vai se juntar à primeira molécula que já penetrou no interior da hemácia. Assim, além do estudo da primeira passagem (fluxo sanguíneo), tem-se também o estudo mais apurado das câmaras cardíacas, dos pulmões, dos grandes vasos, da localização de órgãos, como testículos intra-abdominais, e mesmo a visualização de sangramentos (abdominais, cerebrais) etc.

Enfim, apesar da pequena quantidade de fármaco usada (insuficiente para causar reações gerais indesejáveis mesmo do tipo antígeno-anticorpo), os radiofármacos podem ser extremamente úteis em estudos anatômicos, fisiológicos e fisiopatológicos. Também nas doses recomendadas a quantidade de radiação absorvida pelo organismo é mínima (em geral, muito inferior a outros procedimentos: radiografias, tomografias etc.).

Existem vários radiofármacos específicos (ver adiante) úteis para a microdosagem de hormônios circulantes e substâncias endógenas (radioimunoensaio) ou de macromoléculas específicas de tecidos (radioligando: radiofármaco que se liga a receptores específicos de determinadas células ou tecidos). Para esses estudos são desenvolvidas, em geral, técnicas *in vitro* e *in vivo* de extrema sensibilidade e de delicada execução.

RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS COM FINALIDADE DE DIAGNÓSTICO

Radionuclídeos. A escolha de radionuclídeo para o desenvolvimento de um radiofármaco com aplicação em diagnóstico ou terapia depende principalmente das suas características físicas, tais como tipo de emissão nuclear, tempo de meia-vida, energia da emissão gama etc.

Os radionuclídeos para diagnóstico mais usados são o ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{67}Ga e o ^{201}Tl , eventualmente ligados a vários compostos. Outros, como ^{111}In , ^{124}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{66}Cu são usados com menor frequência. No Quadro 70-1 estão as principais características físicas de alguns radionuclídeos utilizados para diagnóstico.

Classificação. Os radiofármacos usados para diagnóstico estão classificados em radiofármacos

de perfusão (ou 1ª. Geração) e radiofármacos específicos (2ª. Geração). Os radiofármacos de perfusão se distribuem no sangue e atingem o órgão alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não apresentam sítios específicos de ligação e sua distribuição parece ser dependente do tamanho e carga da molécula.

Os radiofármacos específicos são direcionados por biomoléculas ativas (anticorpos e peptídeos), que se ligam a receptores das células ou são transportados para interior de determinadas células.

Radiofármacos de perfusão. O estudo dos principais radiofármacos de perfusão empregados com finalidade diagnóstica leva em consideração os órgãos, aparelhos ou sistemas nos quais eles atuam.

Encéfalo. Para a avaliação da função cerebral e sequelas de trombose utilizam-se (^{99m}Tc - HMPAO, Ceretec[®]) e (^{99m}Tc -ECD, NeuroLite[®]) administrados por via intravenosa.

Espaços líquidos. O mais usado é o ácido dietileno-tetraminopentacético (DTPA) marcado com o índio 111 (^{111m}In -DTPA), introduzido por punção lombar ou suboccipital.

Quadro 70-1. Características físicas de radionuclídeos usados para diagnóstico.				
Radionuclídeos	Modo de decaimento	Energia das emissões gama (KeV)	Abundância da emissão gama (%)	Tempo de meia-vida
^{99m}Tc	Transição isomérica	140,5	87,9	6 horas
^{131}I	Beta (β^-) e gama	364	79	8,05 dias
		640	9,3	
^{67}Ga	Captura eletrônica	93	42	78 horas
		184	20	
		300	17	
		394	5	
^{201}Tl	Captura eletrônica	135	3	73 horas
		167	20	
^{111}In	Captura eletrônica	393	64	67 horas

Tireoide. Emprega-se o ^{131}I - iodeto de sódio por via oral. Este radionuclídeo segue o caminho fisiológico do iodo comum (127), concentrando-se principalmente na glândula tireoide. Conhecendo-se a quantidade administrada, pode-se calcular a concentração na glândula em função do tempo (duas, seis e 24 horas após). Com esses valores, obtêm-se as porcentagens de captação em cada tempo estudado, as quais estão relacionadas ao funcionamento da tireoide. O ^{99m}Tc -pertechnetato de sódio e o ^{123}I -iodeto de sódio são também usados no diagnóstico do carcinoma da tireoide e do hipertireoidismo.

A visualização da glândula mostra basicamente sua forma e eventuais falhas de concentração do traçador.

Com o auxílio do exame clínico da palpação, poder-se-á determinar a presença de nódulos. Estes podem ser não *concentrantes* ou *hipoconcentrantes* (também chamados “frios”), *normoconcentrantes*, ou seja, com a mesma concentração do parênquima normal (chamados “mornos”), ou *hiperconcentrantes* (também chamados “quentes”).

Fígado e vesícula biliar. Para avaliação da função hepática, dutos e vesícula biliar são utilizados ^{99m}Tc -lidofenina (TechnoScan[®]), ^{99m}Tc - mebrofenina (Choletec[®]) e ^{99m}Tc - desofenina (Hepatolite[®]). O indicador mais usado na avaliação da função hepatobiliar é o enxofre coloidal marcado com ^{99m}Tc . O ideal é que as partículas a serem administradas por via intravenosa tenham cerca de 300 ângstroms (Å), uma vez que partículas menores, como existem normalmente, permitem a visualização do baço (Fig. 70-2).

Rins, bexiga e ureter. Os radiofármacos mais usados para avaliação da morfologia renal e função renal são o glicoeptonato de sódio (Glucosan[®]) e o ácido dietileno-tetraminopentacético marcados com tecnécio 99. Outros radiofármacos são também utilizados como ^{99m}Tc -DMSA e ^{99m}Tc -MAG3. Usa-se principalmente o ^{131}I -ortoiodo-hipurato de sódio para a realização do nefrograma isotópico, podendo estudar-se a função de cada rim em separado.

Ossos e esqueleto. Os radiofármacos usados para detecção de zonas com osteogênese alterada e metástases de tumor pulmonar, mama próstata são o ^{99m}Tc -metileno-difosfonato de sódio (Osteolite[®]) e

o ^{99m}Tc -HDP (OsteoScan HDP[®]).

Coração. a) Estudos anatômicos da musculatura cardíaca: emprega-se ^{99m}Tc -pirofosfato de sódio em presença de cloreto estanhoso e cloreto de tálio 201; b) Estudos funcionais: nas provas de esforço e de redistribuição utiliza-se a ^{201}Tl -cloreto de tálio. Em estudos complexos empregam-se hemácias marcadas e, com programas especiais, obtêm-se dados relativos à fração de ejeção dos ventrículos, débito cardíaco, volume sistólico e vários aspectos relacionados à atividade das paredes cardíacas. Na avaliação da isquemia e necrose no enfarte do miocárdio são usados ^{99m}Tc -Sestamibe (Cardiolite[®]), ^{99m}Tc -Tetrofosmina (Myoview[®]) e ^{99m}Tc -Q12 (TecheneCard[®]).

Tumores. Para visualização de tumor de pulmão e tumores primários como doença de Hodgkin e linfomas, usa-se o ^{67}Ga -citrato de gálio. O ^{18}F -FDG é utilizado para visualização de tumores da cabeça e pescoço.

Sistema circulatório. Na avaliação do sistema circulatório e da circulação pulmonar é usado o ^{99m}Tc -MAA (Pulmolite[®], Macrotec[®]).

Sangue. Os agentes hematológicos mais usados são o ^{99m}Tc -RBC para avaliação do pool sanguíneo, o ^{99m}Tc -leucócitos na localização de infecção e inflamação e o ^{99m}Tc -plaquetas na detecção de trombose venosa.

Medula óssea. Empregam-se coloides especiais com ^{99m}Tc , as partículas tendo cerca de 30 ângstrons (Å).

Glândulas salivares e crescimento anômalo de conjuntos de glândulas em intestino. Usa-se o ^{99m}Tc -pertechnetato de sódio e administrado por via intravenosa. As células glandulares concentram e secretam esse radiofármaco, permitindo assim o estudo da dinâmica de sua concentração, bem como visualização, localização e forma glandulares. Após estímulo por suco de limão pode-se estudar a função excretora das glândulas salivares através da eliminação do radiofármaco. Para a localização de divertículos onde há crescimento de células glandulares (semelhantes às salivares), usa-se também o mesmo traçador. A pesquisa do divertículo de Meckel é o principal objetivo nesses estudos.

Radiofármacos específicos. De acordo com o sítio de ação, os radiofármacos específicos são classificados de *receptor específico* ou *alvo específico*. O quadro 70-3 apresenta os radiofármacos específicos empregados em diagnóstico e suas aplicações.

Quadro 70-3. Radiofármacos específicos usados para diagnóstico

Radiofármacos	Sítios de ação	Aplicações
^{99m}Tc -TRODAT-1	Receptores do SNC	Esquizofrenia e doença de Parkinson
^{131}I ou ^{123}I -MIBG	Receptores adrenérgicos	Feocromocitoma, neuroblastoma, Tumores neuroendócrinos
^{111}In -pentreotida (OctreoScan [®])	Receptores da somatostatina	Adenoma da hipófise, gastrinoma, neuroblastoma
^{99m}Tc -P829 (NeoTec [®])		Tumor de pulmão
^{131}I -NP-59	Receptores das LDL	Adenoma adrenal e doença de Cushing
^{99m}Tc -arcitumomab (CEA-Scan [®])	Anticorpos monoclonais	Carcinoma do colón e reto
^{111}In -satumomab pententida (OncoScint CR/OV [®])		Tumor coloretal e dos ovários
^{99m}Tc -P280 (AcuTec [®])	Tromboembólicos	Deteção de trombos

O objetivo principal dos radiofármacos específicos é detectar alterações específicas na concentração de receptores em tecidos tumorais

Na prática, vários fatores que influenciam a interação dos radiofármacos com os receptores devem ser levados em conta: a) alta afinidade e especificidade do radiofármaco, b) estabilidade *in vivo* para que radiofármaco alcance intacto o alvo; c) a captação do radiofármaco depende do fluxo sanguíneo local, perfusão tecidual e permeabilidade capilar, d) tamanho molecular reduzido dos compostos (p. ex., neurotransmissores) faz com que eles sejam rapidamente eliminados da corrente sanguínea.

RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS COM FINALIDADES TERAPÊUTICAS

Radionuclídeos. Como já foi referido, os radionuclídeos que emitem partículas ionizantes (β , α) ou elétrons (Auger) são indicados no tratamento de tumores. Os radionuclídeos mais usados para terapia são o ^{131}I , ^{32}P , ^{89}Sr e ^{90}Y , eventualmente ligados a vários compostos. Outros são também utilizados como ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{186}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{213}Bi e ^{125}I .

No Quadro 70-4 estão apresentadas as principais características físicas de radionuclídeos emissores de partícula β^- que são os mais utilizados em terapia.

Quadro 70-4 Características físicas de alguns radionuclídeos para terapia				
Radionuclídeo	Modo de decaimento	Energia máxima beta (MeV)	Energia de emissão gama (MeV)	Tempo de Meia-vida (dias)
^{131}I	Beta (β^-)	0,81	0,364 (81%)	8,05
^{32}P	Beta (β^-)	1,71	-	14,3
^{89}Sr	Beta (β^-)	1,46	-	50,5
^{90}Y	Beta (β^-)	2,27	-	2,7horas

Radiofármacos. Para uso terapêutico existem radiofármacos se concentram em determinados órgãos ou tecidos metastáticos de tumores diferenciados de certos órgãos (tireoide, p. ex.), causando sua destruição. Bastante conhecido é o ^{131}I emissor gama variado, com intensidade principal de energia média, 0,364 MeV, e também emissor beta. Esse radiofármaco concentra-se na tireoide e nas metástases diferenciadas desse órgão, como adenocarcinoma folicular. Do ponto de vista terapêutico, encontra-se em desenvolvimento radiofármacos ligados a anticorpos para erradicação de células tumorais,

O estudo dos principais radiofármacos empregados com finalidade terapêutica são apresentados no quadro 70-5.

Radiofármacos	Tipo de ação	Tratamento
^{131}I -iodeto de sódio	Agente tireoidiano	Carcinoma papilar e folicular da tiroide, hipertireoidismo
^{32}P -fosfato de cromo coloidal	Agente tumoral de cavidades	Tumor dos ovários, renal e gastrointestinal e metástases intraperitoneais
^{132}P -ortofosfato de sódio	Agentes tumorais ósseos	Alívio da dor em metástases ósseas
^{89}Sr -cloreto (Metastron [®]) ^{153}Sm -EDTMP (Quadramet [®])		
^{131}I -MIBG	Agentes neurotumoriais	Tumores neuroendócrinos (neuroblastoma e feocromocitoma)
^{90}Y -DOTA-Tyr ³ -octreotideo*		
^{131}I - anticorpo anti-B1 (Bexar [®])* ^{90}Y -MX-DTPA- anticorpo anti-B1 (IDEC-Y2B8 [®])*	Radioimunoterapia	Linfoma não-Hodgkin

* Em desenvolvimento

RADIOFÁRMACOS USADOS EM MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE IMAGEM

Em Medicina Nuclear existem essencialmente duas técnicas que permitem a obtenção de imagens: a) SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e b) PET (*Positron Emission Tomography*).

Na técnica de SPECT são usados radiofármacos que têm na sua composição radionuclédeos emissores de radiações de gama e as imagens de SBPCT são obtidas por câmaras-gama, associadas a computadores para processamentos de dados, bem como a um sistema que permite a visualização e o registro das imagens. Esta técnica produz uma imagem tomográfica que mostra a distribuição radiação no organismo do paciente e possibilita a obtenção de imagens nos diversos planos anatômicos.

A segunda técnica, o sistema PET utiliza radionuclédeos emissores de pósitrons (partículas B^+): ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F ou ^{124}I , entre outros. Os pósitrons interagem rapidamente com elétrons, emitindo dois fótons γ (gama) que são recolhidos externamente num detector circular, originando imagens tridimensionais. A imagem cintilográfica obtida permite conhecer a distribuição do radiofármaco no organismo, quantificar a sua ligação (farmacopexia) em diversos tecidos, permitindo a realização do diagnóstico clínico.

RESUMO

- Os radiofármacos têm na sua composição um radionuclédeo, e são muito úteis em Medicina Nuclear, sendo empregados no diagnóstico, no estudo funcional e no tratamento de certas doenças.
- Os aspectos dinâmicos de diagnóstico com radiofármacos são apresentados para evidenciar os indicadores e radiotraçadores.
- Os radionuclédeos e radiofármacos específicos empregados com finalidade de diagnóstico são abordados em suas características físico-químicas e escolhas de uso.
- Para o uso terapêutico são apresentados radionuclédeos e radiofármacos que se concentram em órgãos ou tecidos alvos para o tratamento
- Em Medicina Nuclear, os métodos de obtenção imagem com radiofármacos são comentados para realização de diagnóstico clínico.

BIBLIOGRAFIA

- ADELSTEIN, S.J. The 2000 NCRP Lauriston S. Taylor lecture-administered radioactivity unde venimus quoque imus. National Council on Radiation Protection and Measurements. **Health Phys.**, v.80, p.317-324, 2001.
- ALAZRAKI, N.P.; MISHKIN, F.S. **Fundamentals of Nuclear Medicine. New York: The Society of Nuclear Medicine**, 1984.
- DE NARDO, G.L.; O'DONELL, R.T.; DE NARDO, S.J. Radiolabelled anti-lymphoma antibodies. **Cancer Chemother. Biol. Response Modif.**, v.19, p.297-308, 2001.
- LARA, P.F. Elementos para avaliação funcional semiquantitativa do nefrograma isotópico em indivíduos normais. **Rev. Med. IAMSPE**, v.6. p.6-15, 1975.
- LARA, P.F. Uso de radioisótopos no auxílio diagnóstico das insuficiências coronárias agudas e crônicas (métodos não-invasivos). **Rev. Bras. Med.**, v.38, p.74-81, 1981.
- MANKOFF, D.A.; BELLON, J.R. Positron-emission tomographic imaging of cancer: glucose metabolism and beyond. **Semin. Radiat. Oncol.**, v.1, p.16-27, 2001.
- MELMON, K.L.; MORRELLI, H. F. **Clinical Pharmacology**. New York: Macmillan, 1972.
- OLIVEIRA, R.; SANTOS, D; COELHO, P.M.B.; et al. Preparações farmacêuticas e suas aplicações. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.4, p.151-165, 2006.
- POWSNER, E.R.; RAESIDE, D.E. **Diagnostic Nuclear Medicine**. New York: Grune & Stratton, 1971.
- ROCHA, A.F.G.; HARBERT, J. C. **Medicina nuclear**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979.