

Simpaticolíticos

(Antagonistas de Adrenoceptores)

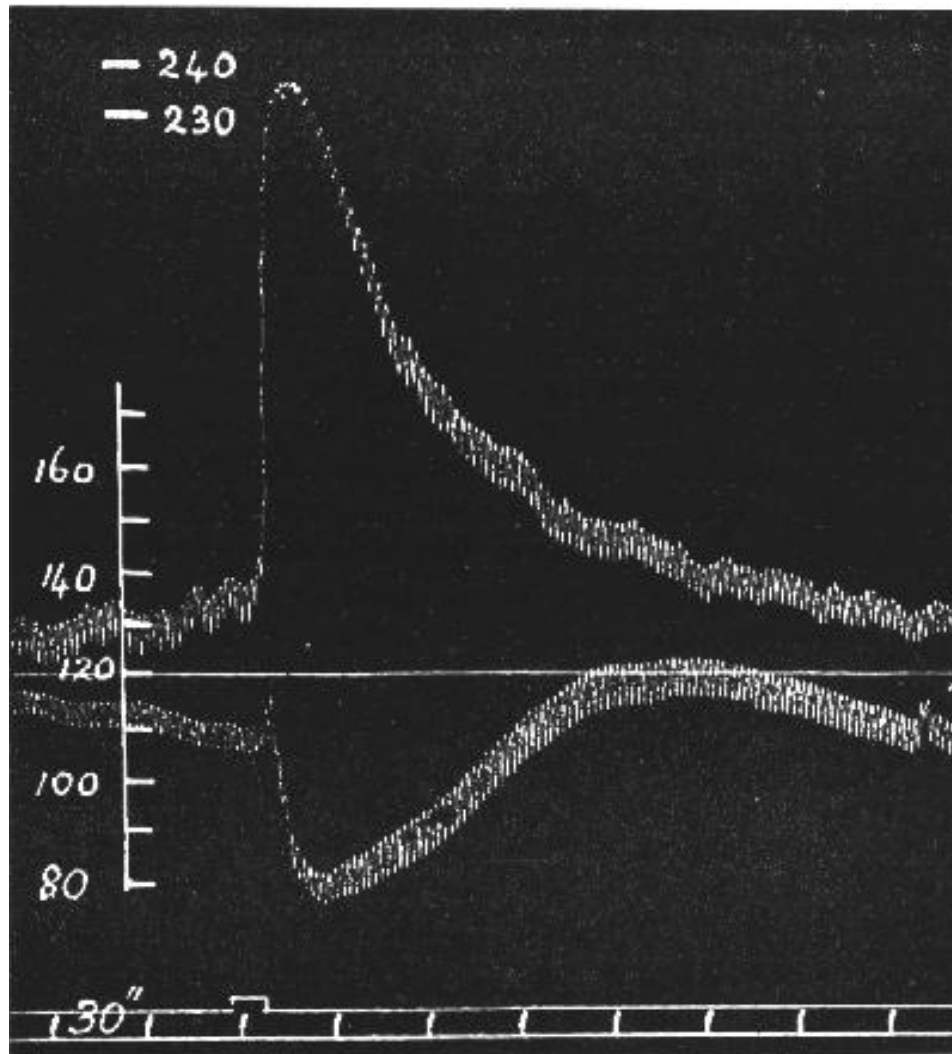
Objetivos

- 1. Classificação dos bloqueadores adrenérgicos**
- 2. Mecanismos de bloqueio adrenérgico (fármacos que bloqueiam pré- e pós-sináptica a transmissão adrenérgica)**
- 3. Classes representativas de drogas antagonistas α , β e inibidores neuronais;**
 - usos clínicos e efeitos adversos**
- 5. Exercícios**

Soraia K P Costa, skcosta@usp.br

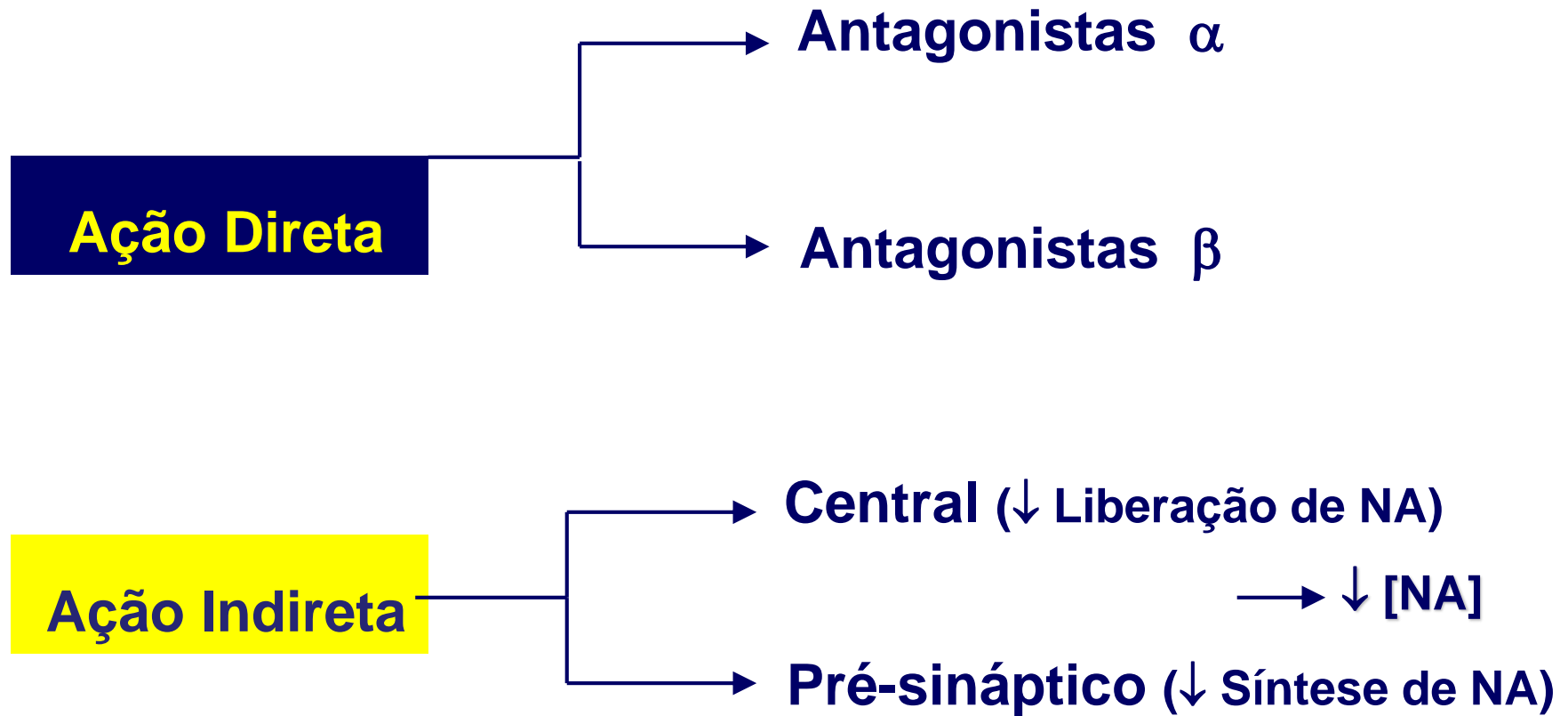
Sala 326 – ICB-I/USP

Inversão Vasomotora da Adrenalina



1906-1913 DALE - Adrenalina + Esporão de Centeio = ↓ PA (Ergotismo – bloqueio receptores alfa)...serotoninérgico, dopaminérgico

CLASSIFICAÇÃO: **Anti-adrenérgicos**



Antagonistas dos Receptores α

Não seletivos

Fenoxibenzamina
Fentolamina
Tolazolina

α -1 seletivos

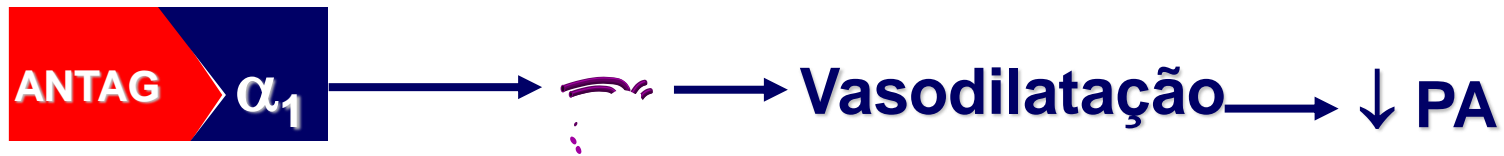
Prazosina
Terazosina
Doxazosina
Alfuzosina
Tansulosina
Indoramina
Urapidil
Bunazosina

α -2 seletivos

loimbina

ANTAGONISTAS α (não seletivos)

+FENOXIBENZAMINA
*FENTOLAMINA
*TOLAZOLINA



EFEITOS COLATERAIS:

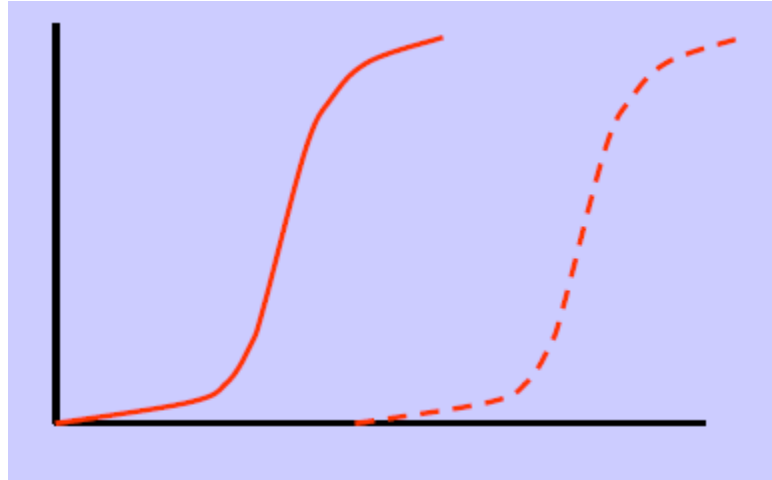
Taquicardia reflexa (α_1 e α_2) e > DC, hipotensão postural
↓ retenção urinária (α_1 esfíncter)

Disfunção sexual (α_1 ejaculação), obstrução nasal

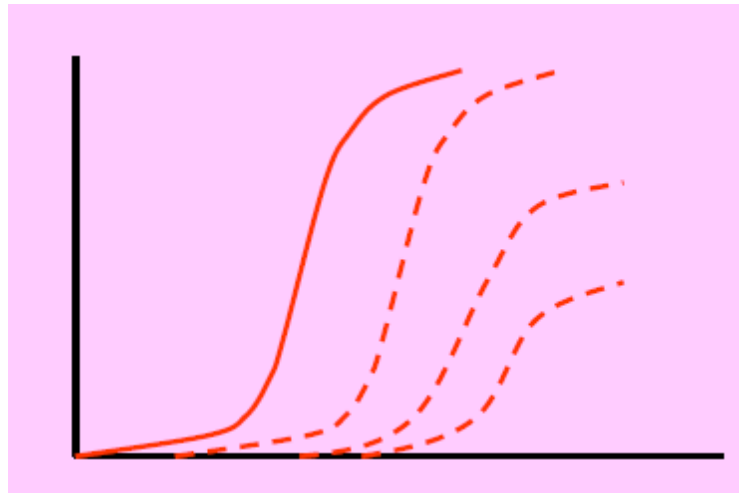
+ Primeiro antagonista tratamento hiperplasia prostática benigna

Antagonista alfa-adrenérgicos

1. Antagonismo competitivo: fentolamina - prazosin



2. Antagonismo irreversible: fenoxibenzamina

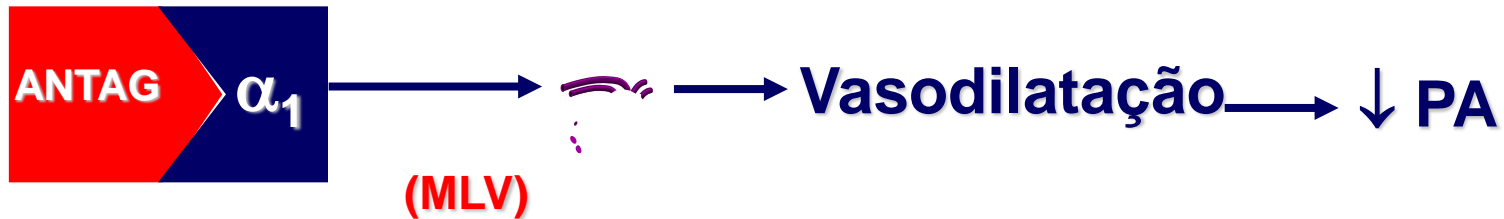


ANTAGONISTAS α_1 (seletivos)

Prazosina, terazosina, doxazosina, alfuzocina, tamsulosina

Afinidade $\alpha_1 \gggggg \alpha_2$ receptores

Afinidade (Tansulosina) $\alpha_{1A} \ggg \alpha_{1B}$



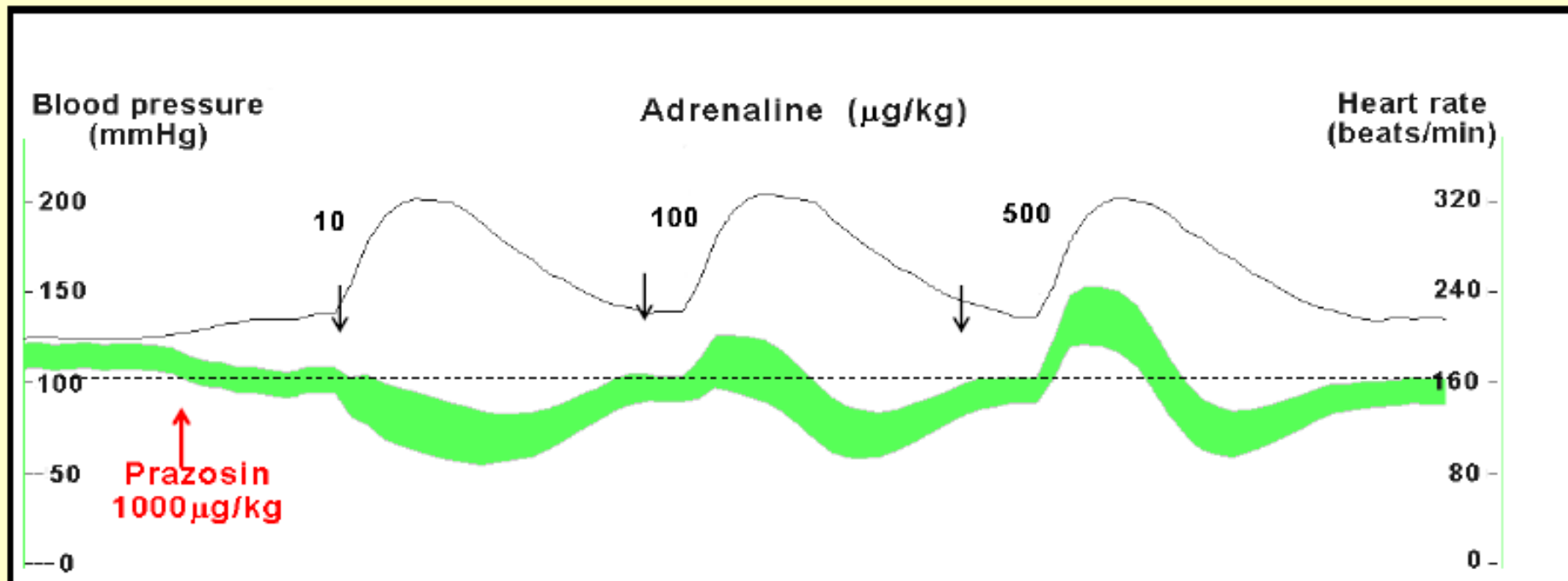
EFEITOS ADVERSOS:

Taquicardia reflexa, hipotensão postural (iniciar terapia noite), vertigem, miose, disfunção sexual (inibe ejaculação), reduz retenção urinária, congestão nasal, efeito de 1^a dose - desmaio

INFLUÊNCIA DO PRAZOSIN NOS EFEITOS DA ADRENALINA

Premedicação: **prazosin** (α_1 -bloqueador) na dose de 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Doses de **adrenalina** usadas: 0.1 – 1 – 10 – 100 – 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$



Após administração de prazosin (pré-medicação), a ADR em baixas dose causou significativa queda da PA aumento da frequência cardíaca (β_1 , β_2 receptores).

Na presença de prazosin aumento da PA com ADR só foi conseguido com doses elevadas que são capazes de reverter o bloqueio (competição) causado pelo antagonista utilizado.

Antagonistas α_2 (seletivo)

loimbina

- Afinidade $\alpha_2 \gggggg \alpha_1$ receptores
- Penetra rapidamente no SNC
 - ↑ PA, ↑ FC
 - ↑ atividade motora
 - produção tremores
- **Obsoleto (Sem uso terapêutico atual)**
- No passado foi utilizada para o tratamento da disfunção erétil
- **Pode desencadear sintomas de pânico**



Antagonistas dos Receptores β Adrenérgicos

Antagonistas dos Receptores β

Não seletivos 1° geração

Nadolol
Pebutolol
Pindolol
Propranolol
Timolol

β -1 seletivos 2° geração

Acebutolol
Atenolol
Bisoprolol
Esmolol
Metoprolol

Não seletivos 3° geração

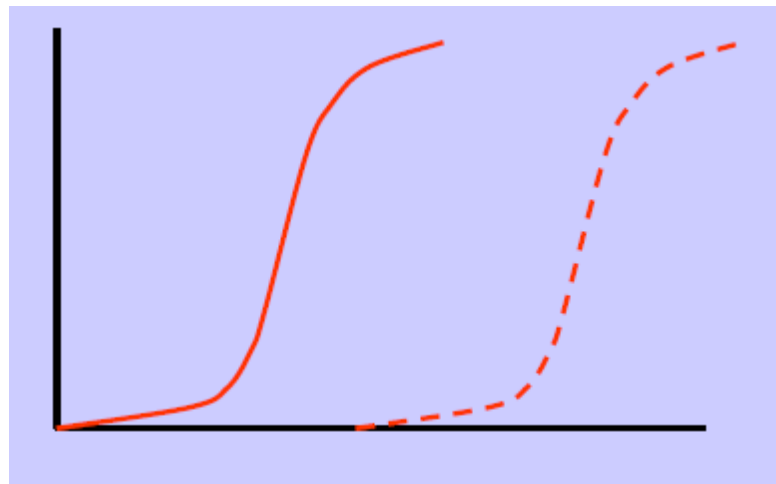
Carteolol
Bucindolol
Carvedilol
Labetalol

β -1 seletivos 3° geração

Betaxolol
Celiprolol
Nebivolol* beta
3 agonista parcial

IMPORTANTE: Seletividade β_1

- β -bloqueadores podem ser :
 - Seletivos (ex.: atenolol)
 - Não-seletivos (ex.: propranolol)
- Os β -bloqueadores seletivos β_1 são considerados cardio-seletivos em doses adequadas; mas, em altas doses podem bloquear β_2 .



ANTAGONISMO
COMPETITIVO

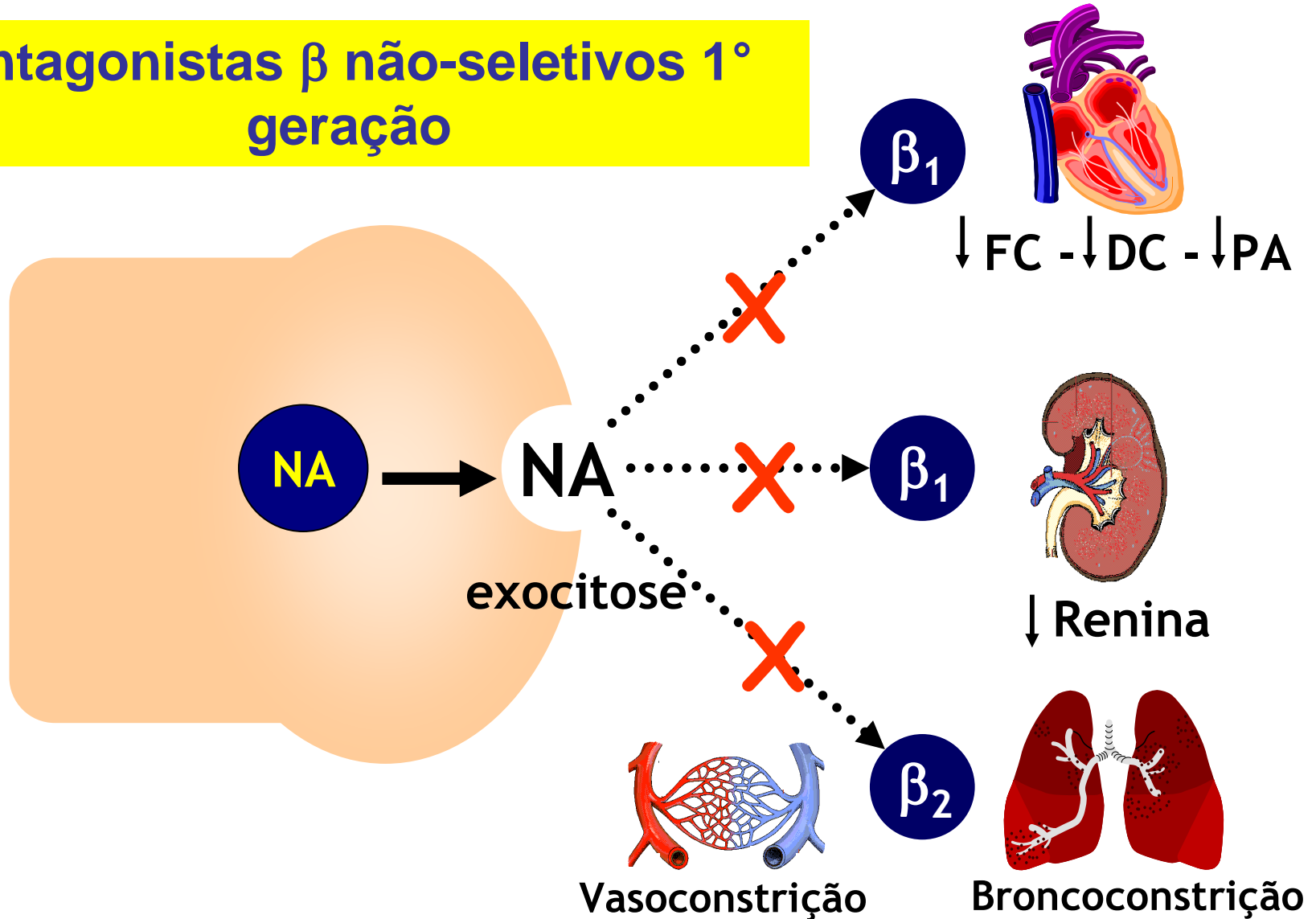
Antagonistas β não-seletivos 1^o geração

Nadolol, Pebutolol, Pindolol, Propranolol, Timolol

- \downarrow FC, \downarrow DC, \downarrow PAM, \downarrow Contratilidade, \downarrow Condução
- Tratamento da Hipertensão arterial, Angina (\downarrow contratilidade, \downarrow consumo O_2)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Arritmias Cardíacas (após IAM)
- Glaucoma (Timolol)
- Enxaqueca (Propranolol)



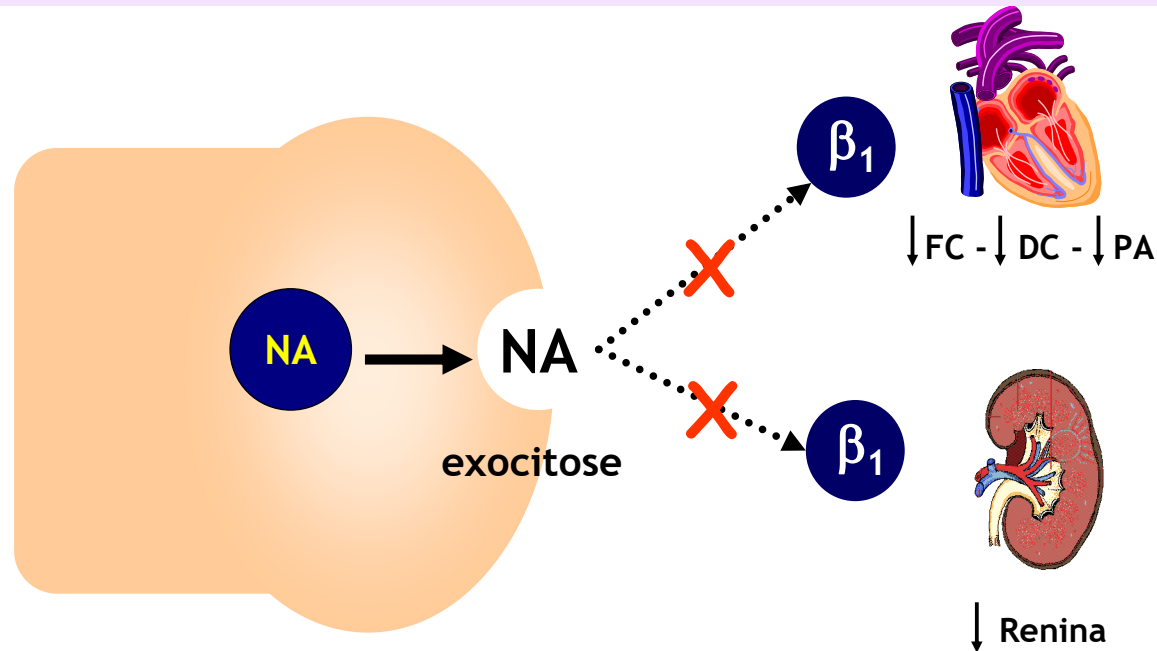
Antagonistas β não-seletivos 1^o geração



EFEITOS ADVERSOS: Aumento resistência β_2 (ASMA!!!!!!), \downarrow tolerância exercício físico, hipoglicemia (DIABÉTICOS!!!!!!!!!!!!!!), ganho de peso.

Antagonistas β_1 seletivos 2ª geração

Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol



- ↓ Contratilidade, ↓ Condução

USOS

- Hipertensão arterial (<DC, <descarga SNS)
- Angina (↓ **contratilidade**, ↓ **consumo O₂**)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Arritmias Cardíacas (após IAM).

Antagonistas 3ª geração

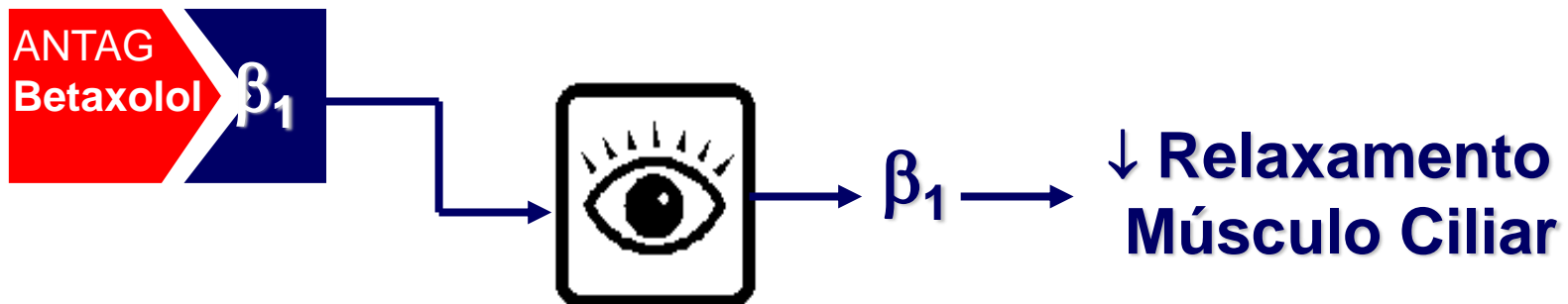
Não seletivos: Carteolol, Bucindolol, Carvedilol, Labetalol

Seletivos: Betaxolol, Celiprolol, Nebivolol

- ↓ FC, ↓ DC, ↓ PAM, ↓ Contratilidade, ↓ Condução, **Vasodilatação**

USOS

- Tratamento da hipertensão arterial
- Angina, Insuficiência cardíaca congestiva
- Arritmias Cardíacas (após IAM)
- **Glaucoma**



Mecanismos – Antagonistas Adr 3^a geração (vasodilatadores)

Não seletivos: Carteolol, Bucindolol, Carvedilol, Labetalol

- Bloqueadores dos receptores α_1 : Labetalol, Carvedilol, Bucindolol
- Bloqueadores dos receptores beta 1 e 2 : Carvedilol (antioxidante)
- Aumento da produção de NO: Nebivolol β_3 , Carteolol

Seletivos: Betaxolol, Celiprolol, Nebivolol (β_3 agonista parcial)

- Ativ intrínseca β_2 : celiprolol, carteolol
- Bloqueio da entrada de Ca^{++} : Carvedilol, betaxolol

Farmacocinética - Antagonistas β -adrenérgico

- Em geral, possuem $T_{1/2}$ geralmente curta (<4hrs), mas preparações de longa duração estão disponíveis.
- Metabolização hepática e eliminação renal; porém, compostos lipossolúveis atravessam barreiras.

IMPORTANTE: efeito rebote

- A interrupção abrupta dos β -bloqueadores pode causar:
 - Arritmias cardíacas
 - Agravar a Insuficiência Coronariana
 - Infarto do Miocárdio (ocasionalmente)
 - Morte súbita (ocasionalmente)



Retirada dos β -antagonistas deve ser gradual

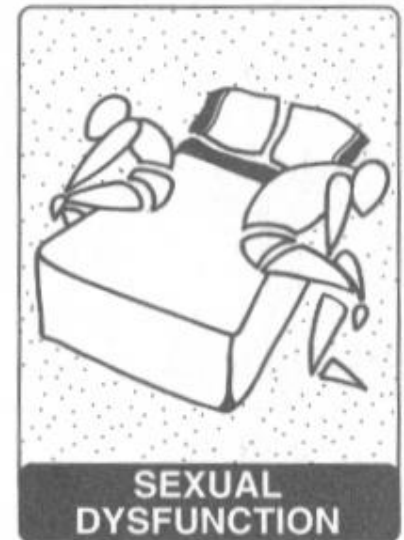
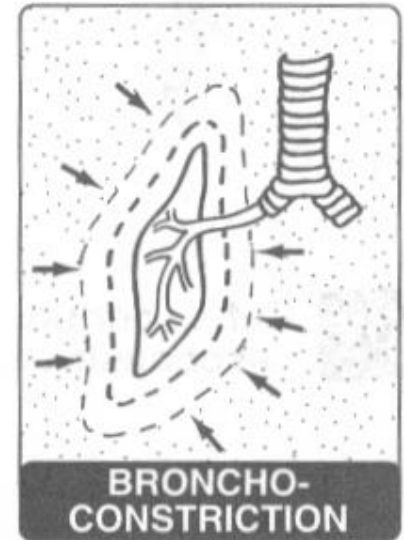
Possíveis causas Efeito Rebote

Cessaçãõ dos efeitos protetores dos β -bloqueadores;

- Alteraçãõ na sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos;
- Alteraçãõ do número de receptores β -adrenérgicos (up-regulation);
- Aumento das catecolaminas circulantes

Efeitos Adversos Antagonistas β -adrenérgicos

- Indução ICC em \uparrow susceptíveis
- Cansaço, fraqueza
- Insônia (compostos lipossolúveis)
- Bradicardia ou Bloqueio AV
- (-) taquicardia induzida por hipoglicemia
- Perda do libido (homens)/orgasmo



Contra-indicações



- 🧑 Asmáticos
- 🧑 Angina vasoespástica (β_2 coronária)
- Insuficiência cardíaca
- 🧑 Diabéticos (uso com cautela)

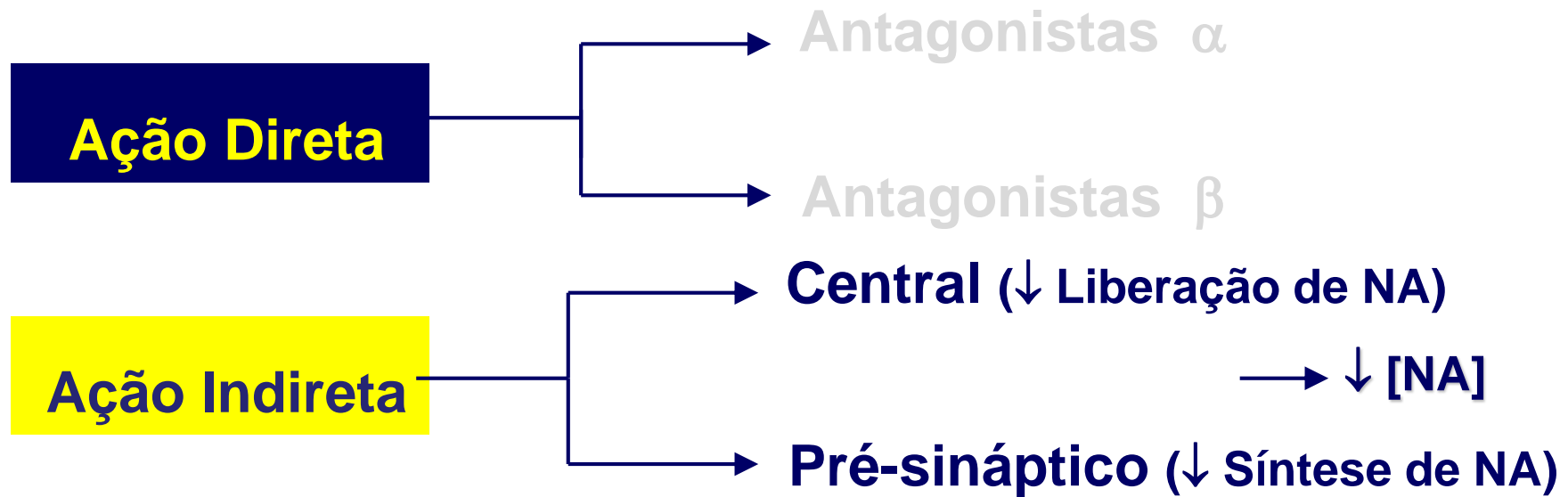
Simpaticolíticos

(Antagonistas de Adrenoceptores)

Objetivos

1. Regulação da pressão sangüinea, reflexo cardiovascular, histórico;
2. Classificação dos bloqueadores adrenérgicos
3. Mecanismos de bloqueio adrenérgico (fármacos que bloqueiam pré- e pós-sináptica a transmissão adrenérgica)
4. Classes representativas de drogas antagonistas α , β
5. **Antagonista indireto (inibidores neuronais): usos clínicos e efeitos adversos**
5. **Revisão / Exercícios**

CLASSIFICAÇÃO: **Anti-adrenérgicos**



“Anti-adrenérgicos de ação indireta (ou inibidores neuronais) são drogas capazes de reduzir a saída do transmissor de neurônios simpáticos, ou seja, "o tônus simpático". Sua ação principal é hipotensora; no entanto, sendo mal tolerados, eles têm uso terapêutico limitado”.

α -Metildopa

Mecanismo de ação

Formação falso neurotransmissor (α -metilNA)
< potência que NA em α_1 e > potência em α_2

Uso terapêutico

Hipertensão severa, especialmente gestacional e pré-eclampsia.

Efeitos adversos

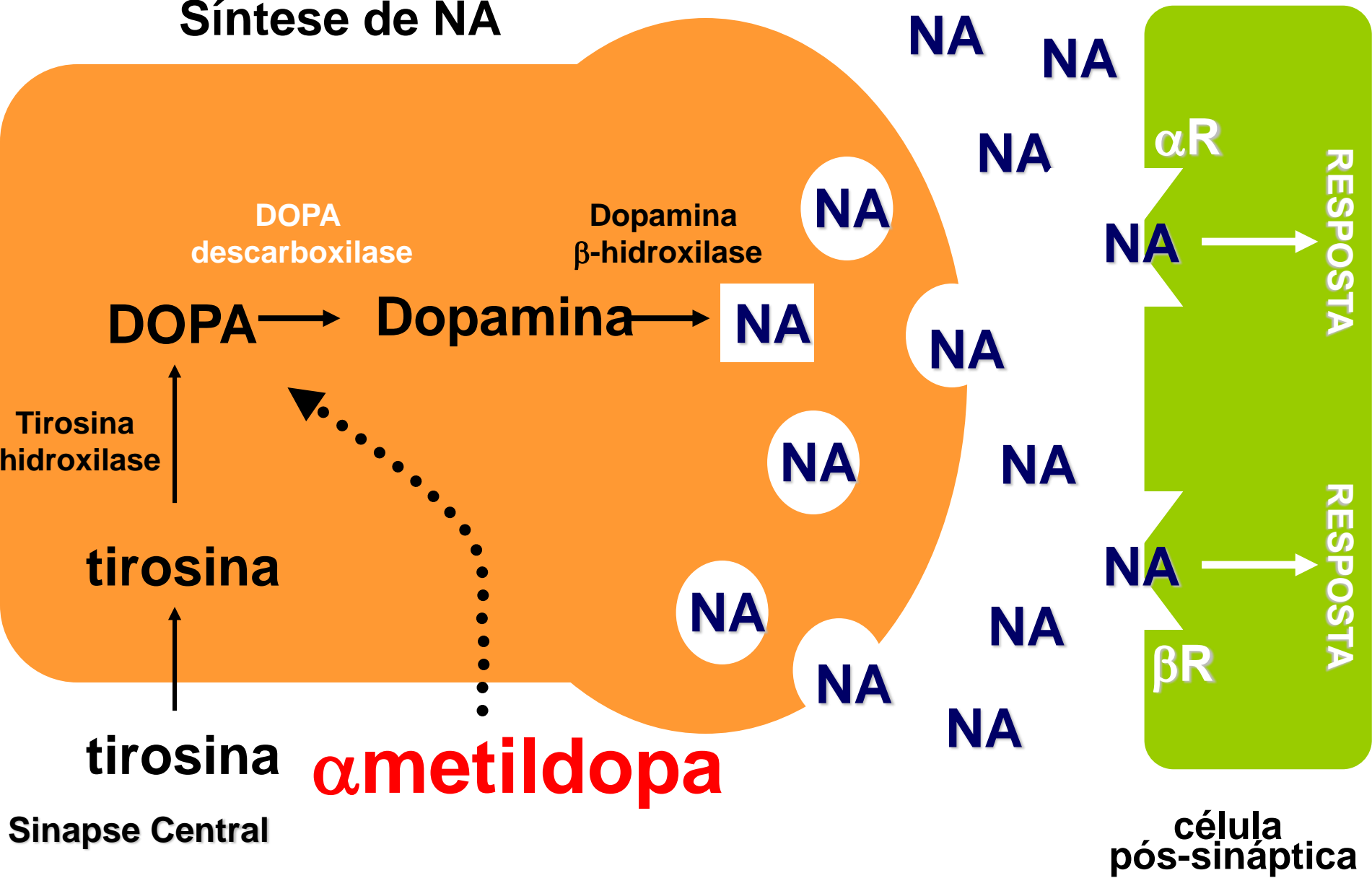
Boca seca, depressão,
perda da libido, dificuldade de
concentração, sedação
Hipotensão postural

Interações medicamentosas contra-indicadas

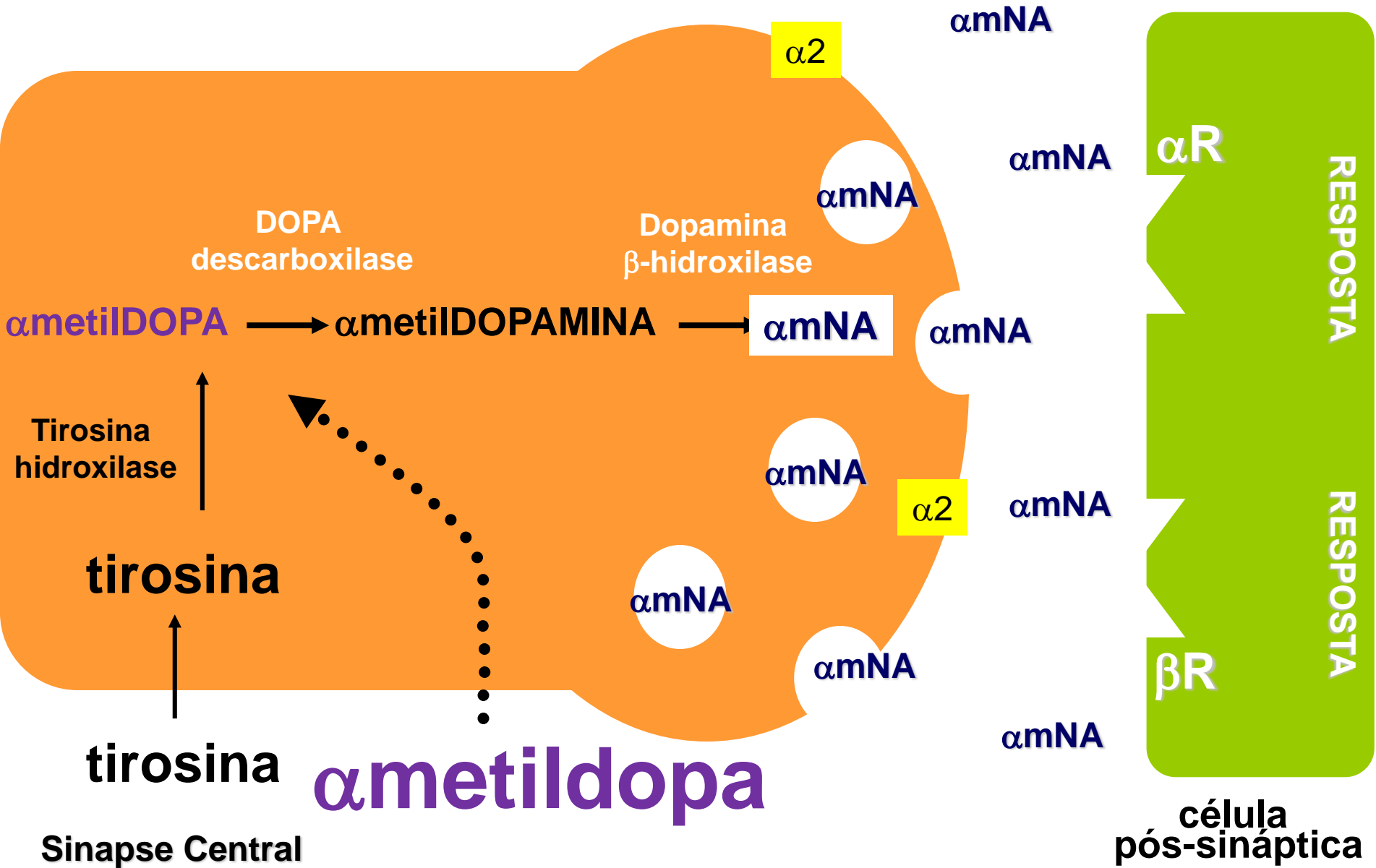
Anti-depressivos tricíclicos
L-dopa
resistente a MAO

Anti-adrenérgico - Ação indireta

Síntese de NA

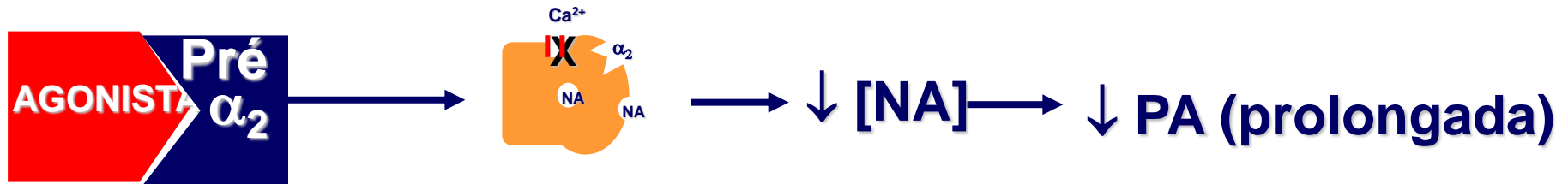


Afeta a Síntese de NA



Agonista α_2

Clonidina, Guanabenzol



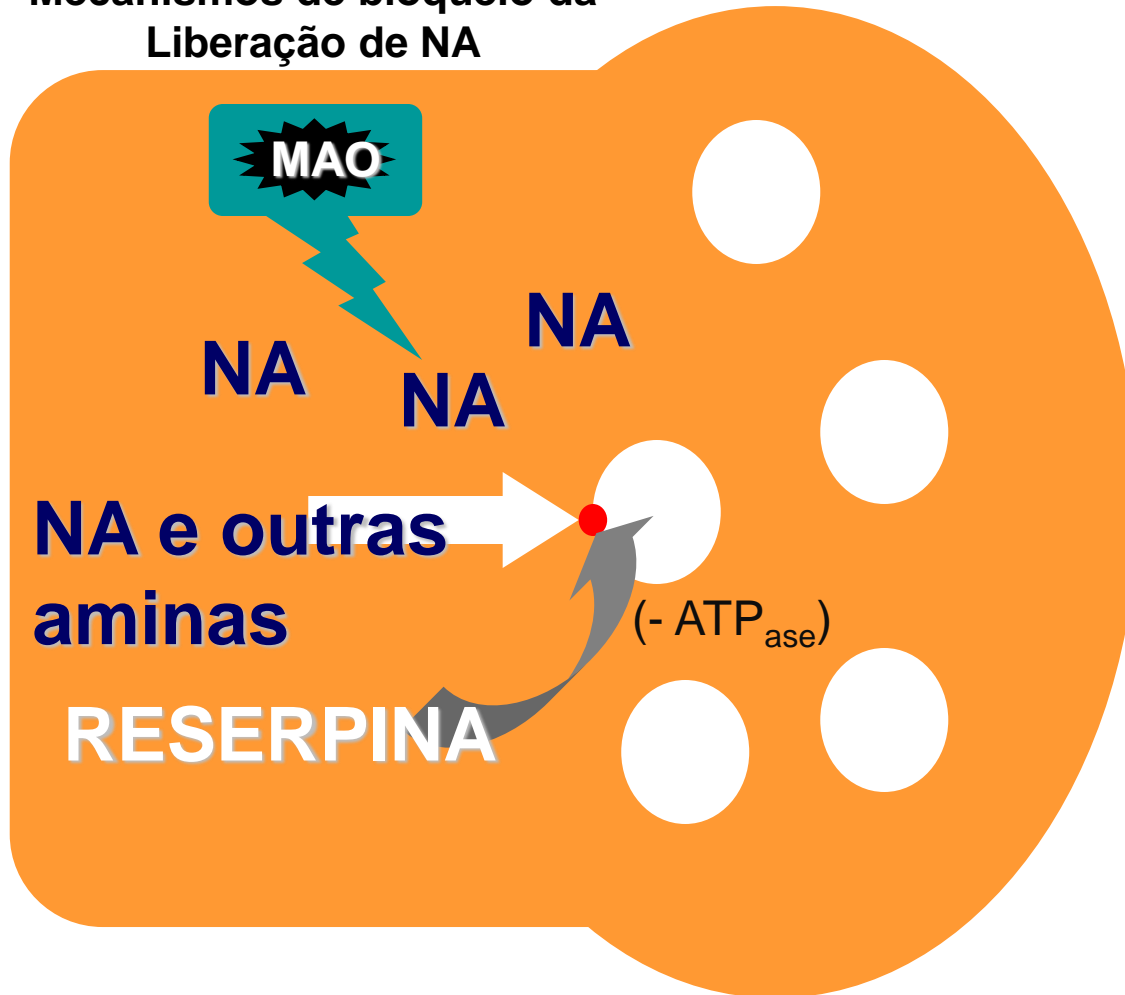
Uso terapêutico: Hipertensão, desintoxicação narcóticos
(↓ ativ SNS associada com a retirada)

Efeitos adversos: sedação, secura na boca, hipotensão ortostática, disfunção sexual, dermatite contato.

“ Crise Hipertensiva ”

Anti-adrenérgico - Ação indireta

Mecanismos de bloqueio da Liberação de NA



αR

βR

célula pós-sináptica

Sinapse Central

RESERPINA

Mecanismo de ação

Inibição da captação de NA pelas vesículas

Destruição da NA pela MAO

Depleção dos terminais adrenérgicos

Uso terapêutico

Hipertensão severa

Efeitos adversos

Sedação, depressão,
congestão nasal, diarreia, aumento da secreção
gástrica, bradicardia, hipotensão postural,
disfunção sexual

Anti-adrenérgico - Ação indireta

Liberação de NA

MAO

NA

Guanetidina

Estabiliza

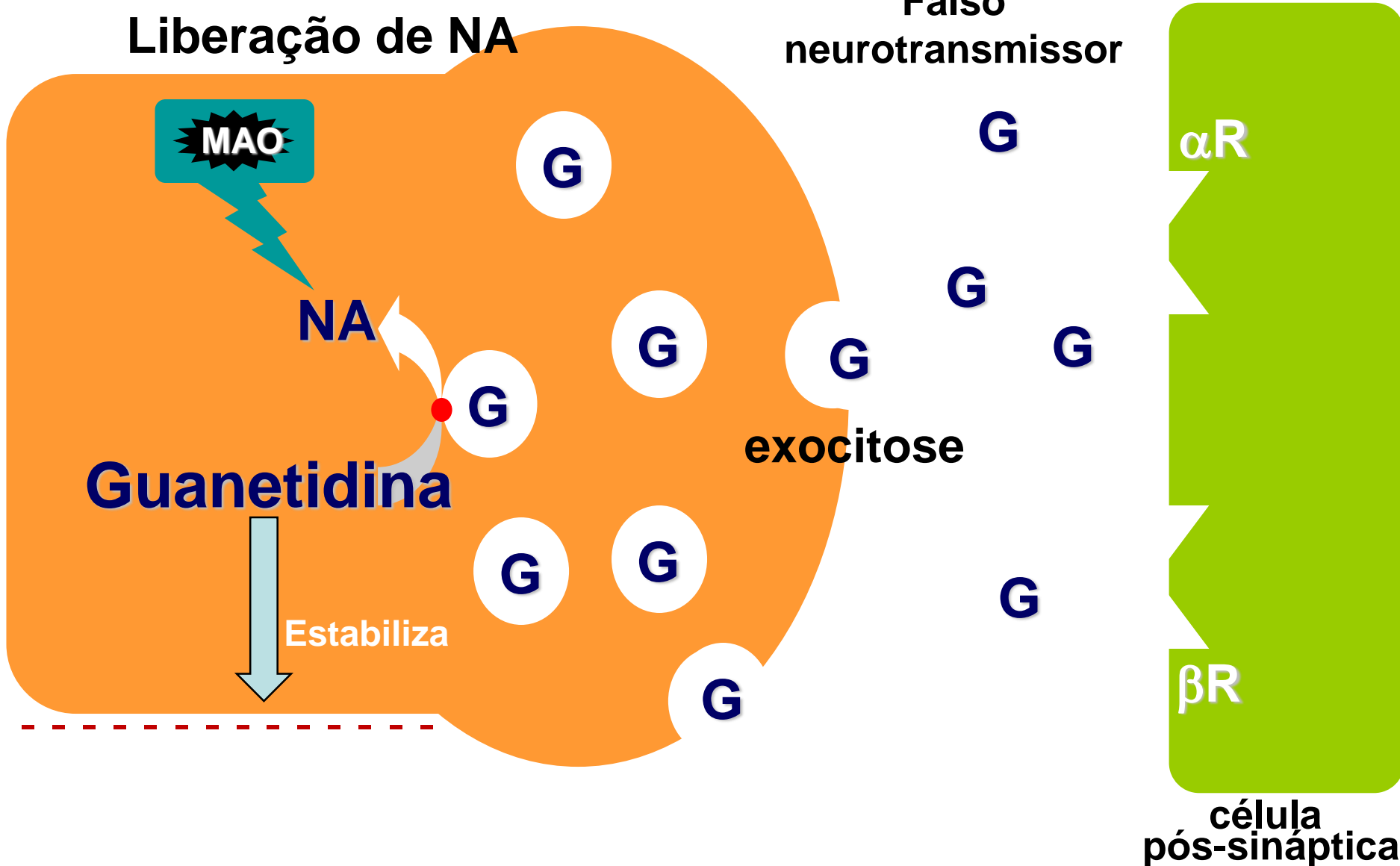
Falso neurotransmissor

exocitose

αR

βR

célula pós-sináptica



Guanetidina

Mecanismo de ação

Competição pela captação nas vesículas
Falso neurotransmissor

Uso Terapêutico

Hipertensão Severa

Efeitos Adversos

Hipotensão postural
Disfunção sexual
Diarréia

Referências

- 1- The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Goodman & Gilman's*. (2010). McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
- 2- Farmacologia Básica & Clínica. Katzung. 11 ed. (2011). Guanabara
- 3- Farmacologia Integrada. Roberto de Lúcia & Ricardo M de Oliveira Filho, 3^a ed. (2007). Revinter Ed.
- 4- Farmacologia Humana. Brody. 4^a ed. (2006) Elsevier. Ed.
- 5- Farmacologia. H. P. Rang, M.M. Dale., J.M. Ritter, P.K. Moore. 7th ed. (2013). Elsevier Ed.
5. Farmacologia e terapêutica para dentistas. Yagela 6a ed. MOSBY 2011
- 6- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>