

Disciplina: FARMACOLOGIA

Professor: Edilberto Antonio Souza de Oliveira - www.easo.com.br

Ano: 2011

APOSTILA Nº 07

RESUMO SOBRE O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO FÁRMACOS AGONISTAS COLINÉRGICOS FÁRMACOS ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS

Introdução

O **Sistema Nervoso** no organismo humano controla, e, coordena as funções de todos os sistemas do organismo como também, ao receber os devidos estímulos, tem a capacidade de capaz de interpretá-los, e, desencadear respostas adequadas aos respectivos estímulos. Enquanto muitas funções do sistema nervoso dependem da vontade (voluntários), muitas outras ocorrem sem que tenhamos a consciência (involuntários) dessa integração com o meio ambiente.

O Sistema Nervoso no organismo humano é dividido em **Sistema Nervoso Central (SNC)**, e, **Sistema Nervoso Periférico (SNP)**. O SNC compreende o cérebro, o cerebelo, o bulbo, e, a medula espinal (ou espinhal).

O Sistema Nervoso Periférico consiste em todos os neurônios aferentes (sensoriais), e, eferentes (motores).

No Sistema Nervoso Periférico os **nervos sensoriais e motores** são constituídos por feixes de axônios. A maioria dos nervos é mista (sensitivos e motores). Os nervos são considerados cranianos quando partem do crânio, e, espinhais quando partem da medula.

Os **gânglios** podem ser aferentes ou eferentes, sendo que os aferentes são os cranianos, e, espinhais. Os eferentes são autônomos.

O Sistema Nervoso **Periférico eferente** se subdivide em Sistema Nervoso **Somático** (voluntário), e, Sistema Nervoso **Autônomo** (involuntário).

O **sistema nervoso autônomo** é também chamado de **visceral, vegetativo ou involuntário** porque se encontra, em grande parte, fora da influência do controle voluntário, e, regula importantes processos do organismo humano como todas as secreções exócrinas e algumas endócrinas; a contração e o relaxamento da musculatura lisa; os batimentos cardíacos, e, certas etapas do metabolismo intermediário, como a utilização da glicose (veja o esquema do sistema nervoso no final desta Apostila).

Pode-se afirmar que, a função do Sistema Nervoso Autônomo, é a regulação do sistema cardiovascular, digestão, respiração, temperatura corporal, metabolismo, secreção de glândulas exócrinas, e, portanto, manter constante o ambiente interno (homeostase).

A denominação de Sistema Nervoso Autônomo foi criada pelo fisiologista britânico John Langley (1853-1925), acreditando que os seus componentes funcionariam em considerável grau de independência do restante do sistema nervoso. O conceito demonstrou-se errado, e, outros nomes foram propostos. Mas nenhum deles mostrou-se mais apropriado prevalecendo o nome proposto por Langley.

Embora para fins de estudo citamos apenas a divisão do sistema nervoso autônomo como parassimpático e simpático, pois, são incapazes de funcionar sem o sistema nervoso central (SNC), existe também o sistema nervoso entérico que possui capacidade de funcionar sem o SNC, e, consiste em neurônios situados nos plexos intramurais do trato gastrointestinal embora também receba influxos dos sistemas parassimpático e simpático.

Os sistemas parassimpático, e, simpático exercem ações opostas em algumas situações, por exemplo, no controle da frequência cardíaca, na musculatura gastrointestinal, mas, não exercem ações opostas em outras situações como em relação às glândulas salivares, e, o

músculo ciliar. Enquanto a atividade simpática aumenta no estresse, a atividade parassimpática predomina durante o repouso, e, a saciedade.

Embora os músculos ventriculares não sejam inervados pelo sistema parassimpático, este sistema tem significativo controle no nodo sinoatrial, e, no nodo atrioventricular.

Assim, ambos os sistemas, em condições normais, exercem o controle fisiológico contínuo de órgãos específicos.

No estudo da Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo deve ser lembrado que a inibição farmacológica de um sistema permite a predominância da atividade do sistema oposto.

Os principais transmissores do sistema nervoso autônomo são: **Acetilcolina** (no sistema nervoso parassimpático), e, a **noradrenalina** (no sistema nervoso simpático). Pois, a comunicação entre células nervosas, portanto, entre neurônios e órgãos efetadores, ocorre através da liberação de sinais químicos (substâncias químicas) específicos produzidos pelas terminações nervosas, denominados neurotransmissores. Esta liberação depende de processos provocados pela captação de íons cálcio e regulados pela fosforilação de proteínas plasmáticas. Existem receptores específicos para os neurotransmissores, pois, como são hidrofílicos, portanto, não lipossolúveis, não conseguem atravessar a membrana lipídica das células-alvo.

Embora sejam neurônios considerados simpáticos, nem todos os neurônios pós-ganglionares simpáticos liberam a noradrenalina, como por exemplo, os neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas, e, alguns vasos sanguíneos nos músculos esqueléticos que liberam a acetilcolina em vez da noradrenalina. (Veja tabela dos principais neurotransmissores no final da Apostila).

A via eferente autonômica é considerada bineuronal, simpática ou parassimpática, possuindo um neurônio pré-ganglionar, e, outro pós-ganglionar.

A sinapse chamada ganglionar é a que se situa nos gânglios nervosos entre os neurônios pré- e pós-ganglionares, e, neurotransmissor das sinapses ganglionares, tanto simpáticas como parassimpáticas, é a **acetilcolina**, que também é o neurotransmissor da sinapse neuroefetora do sistema parassimpático.

O neurotransmissor da sinapse neuroefetora do sistema simpático é a **noradrenalina**. Os gânglios simpáticos consistem em duas cadeias de 22 gânglios dispostos de forma segmentar, laterais à coluna vertebral, assim, as fibras pré-ganglionares simpáticas, geralmente, são curtas (os gânglios simpáticos estão próximos à coluna vertebral), enquanto as fibras pós-ganglionares simpáticas, de modo geral, são longas, pois, surgem nos gânglios vertebrais, e, seguem em direção às células efetoras inervadas.

Os neurônios que liberam a **noradrenalina** são denominados de **neurônios adrenérgicos** ou **noradrenérgicos**. Os neurônios que liberam a **acetilcolina** são denominados de **neurônios colinérgicos**.

Resumo do sistema parassimpático.

O sistema parassimpático é formado por algumas fibras que estão contidas nos pares cranianos III, VII, IX e X, e, por outras fibras que emergem da região sacra da medula espinhal. Esses nervos podem correr separadamente ou junto com alguns nervos espinhais.

O mais importante nervo parassimpático é o vago (pneumogástrico), de ampla distribuição, que transporta as fibras parassimpáticas a praticamente todas as regiões do corpo com exceção da cabeça, e, das extremidades

A **acetilcolina**, que é um composto de amônio quaternário, é sintetizada no citosol do neurônio a partir da acetil coenzima-A e da colina. A acetil coenzima-A tem origem mitocondrial, mas, tem como substrato a glicose que leva ao piruvato, sendo este é transportado para dentro das mitocôndrias onde é convertido em acetil-CoA. A colina provém da fenda sináptica, extracelular. A colina atravessa a membrana do terminal axônico por um mecanismo de transporte ativo específico, sendo que a combinação da acetil-CoA à colina é

catalisada pela colina-O-acetil transferase também chamada colina-acetiltransferase (CAT). Depois de formada, a acetilcolina se armazena, por processo de transporte ativo acoplado ao efluxo de prótons, nas vesículas pré-sinápticas.

As vesículas pré-sinápses, as mitocôndrias e a colina-O-acetil transferase derivam do soma do neurônio, sendo transportadas ao terminal axônico, provavelmente, pelos microtúbulos e neurofilamentos.

No terminal axônico, as vesículas pré-sinápticas, contendo acetilcolina, esférica ou achatadas, de aspecto agranular, ficam concentradas até que haja estímulo ou potencial de ação, propagado pelos canais de sódio sensíveis à voltagem.

A acetilcolina é inativada pela enzima **acetilcolinesterase** que tem origem na membrana pós-sináptica da sinapse colinérgica, e, também encontrada nas hemácias e na placenta. Esta enzima, que consiste em uma macromolécula protéica possuindo diversas subunidades, provoca a hidrólise da acetilcolina na neurotransmissão sináptica.

Foi identificada a **pseudocolinesterase** (também conhecida como colinesterase inespecífica, colinesterase plasmática ou butiril colinesterase, mas, a sua função fisiológica ainda não foi bem esclarecida, embora tenha ação sobre o metabolismo da succinilcolina, procaína, e, muitos outros ésteres.

No sistema cardiovascular, doses pequenas de acetilcolina provocam vasodilatação nas redes vasculares mais importantes do organismo, entretanto, esta vasodilatação depende de um intermediário denominado óxido nítrico. A acetilcolina, assim, produz diminuição das pressões sistólica e diastólica, além de reduzir a frequência cardíaca, produzindo a bradicardia.

No sistema respiratório, a acetilcolina, em doses pequenas produz broncoconstrição e aumento da secreção, o que pode desencadear crises asmáticas.

No sistema urinário, a acetilcolina provoca contração e redução da capacidade da bexiga, enquanto no trato gastrointestinal provoca o aumento da motilidade e do tônus da musculatura lisa, podendo provocar náuseas e vômitos.

Através do sistema autonômico simpático, a acetilcolina age nos receptores nicotínicos da medula supra-renal provocando a liberação de catecolaminas, como a adrenalina e a noradrenalina, o que em situações de estresse, aumenta a produção destas catecolaminas, provocando a vasoconstrição, elevação rápida da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca.

Os receptores colinérgicos são ou estão em macromoléculas encontradas nas membranas pré- e pós-sinápticas, apresentando estruturas de proteínas específicas.

Experiências comprovaram que a administração da **muscarina** que é o princípio ativo extraído do cogumelo venenoso *Amanita muscaria* produzem ações semelhantes as da acetilcolina em determinados receptores situados em alguns órgãos efetores sendo denominados de *receptores muscarínicos* (ou seja, nos mesmos receptores onde a acetilcolina age).

E, verificou-se também que administrando a **atropina** ocorre o bloqueio das ações estimuladas pela acetilcolina ou muscarina nos receptores muscarínicos, mas, em outros receptores, a administração da acetilcolina (mesmo logo após o bloqueio pela atropina) ocorre a produção de efeitos semelhantes aos da **nicotina**, assim, podemos afirmar que no sistema parassimpático ou transmissão colinérgica existem dois tipos de receptores nos órgãos efetores que são denominados de *receptores muscarínicos*, e, *receptores nicotínicos*.

Esses termos, nicotínicos ou muscarínicos, lembram as ações e os efeitos da nicotina, e, da muscarina.

Portanto, no efector, para obtermos uma resposta à estimulação colinérgica, deve existir um receptor farmacológico do tipo muscarínico ou nicotínico.

Os receptores colinérgicos são classificados em dois grupos:

Receptores nicotínicos ou N-colinérgicos; e, receptores muscarínicos ou M-colinérgicos

Podemos, então, associar as ações e efeitos da nicotina, e, denominar de ações e efeitos nicotínicos de acetilcolina, quando referimos aos seguintes locais: Sinapse colinérgica entre

neurônio e músculo estriado (placa mioneral); e, sinapse colinérgica ganglionar, entre neurônio pré-ganglionar e neurônio pós-ganglionar, tanto do sistema parassimpático como do simpático.

Os **receptores nicotínicos** (estão diretamente acoplados aos canais catiônicos) são classificados em dois grupos: *musculares*, e, *neurônais*.

Enquanto os *receptores ou tipos musculares (Nm)* são encontrados na junção neuromuscular esquelética; os *receptores ou tipos neurônais (Nn)* são encontrados principalmente no cérebro, e, em gânglios autônomos, e, terminação nervosa sensorial. (Como estes receptores existem na junção neuromuscular esquelética, portanto, na transmissão neuromuscular, as ações da acetilcolina são inibidas pelos bloqueadores neuromusculares como a tubocurarina, o pancurônio, o rocurônio, e, outros que serão estudados na Apostila Antagonistas Colinérgicos).

Os **receptores muscarínicos** (estão acoplados a proteína G) são classificados em: *M1 ou neural*, *M2 ou cardíacos*, e, *M3 ou glandular*. Existem mais dois tipos de receptores muscarínicos que ainda não estão bem caracterizados.

O *receptores M1 ou neurais* produzem excitação (lenta) dos gânglios (entéricos e autônomos), das células parietais (estômago), e, do SNC (córtex e hipocampo).

O *receptores M2 ou cardíacos* são encontrados nos átrios e provocam redução da frequência cardíaca e força de contração dos átrios. Estes receptores também agem na inibição pré-sináptica.

Os *receptores M3 ou glandulares* causam a secreção, contração da musculatura lisa vascular, e, relaxamento vascular (agindo no endotélio vascular).

Resumo do sistema simpático

O sistema simpático se origina em neurônios localizados na medula toracolombar. Os axônios dessas células emergem da medula pelas raízes ventrais e se estendem até uma série de gânglios simpáticos que se encontram em diferentes regiões do corpo. Alguns gânglios se localizam no pescoço e no abdome, porém a maior parte se encontra na região torácica. Esses últimos formam a cadeia simpática lateral.

Os neurônios adrenérgicos liberam como neurotransmissor a **noradrenalina**. No sistema simpático, a noradrenalina, portanto, é o neurotransmissor dos impulsos nervosos dos nervos autonômicos pós-ganglionares para os órgãos efetadores.

A noradrenalina é formada a partir do aminoácido **tirosina**, de origem alimentar, que chega até aos locais da biossíntese, como à medula adrenal, às células cromafins e às fibras sinápticas através da corrente sanguínea. A tirosina é transportada para o citoplasma do neurônio adrenérgico através de um carregador ligado ao sódio (Na⁺).

A enzima tirosina hidroxilase transforma a **tirosina** em **DOPA** (diidroxifenilalanina).

A DOPA é transformada em dopamina através da enzima dopa descarboxilase (também denominada L-amino-descarboxilase ácida aromática), sendo, então, a DOPA descarboxilada para se transformar em **dopamina**.

A dopamina recebendo a ação da enzima dopamina-beta-hidroxilase, transforma a dopamina em noradrenalina.

A transformação da noradrenalina em **adrenalina** ocorre, em maioria, na **medula supra-renal** através da enzima feniletanolamina-N-metil-transferase.

Depois de sintetizada, a noradrenalina é armazenada em forma ligada, no interior das vesículas, com ATP e com um grupo de proteínas heterogêneas chamadas cromograninas, constituindo um complexo que não se difunde, sendo, portanto, inativo. Ao lado dessa noradrenalina ligada existe outra forma (ou outras formas) de noradrenalina frouxamente ligada, ou mesmo livre, nos terminais axônicos e nas vesículas de depósito.

As vesículas pré-sinápticas que armazenam a noradrenalina se concentram, principalmente, no terminal adrenérgico. As vesículas que armazenam noradrenalina podem ainda ser encontradas na medula supra-renal e até mesmo em certos órgãos sem inervação adrenérgica.

As vesículas também encerram dopamina-beta-hidroxilase, (a enzima que transforma a dopamina em noradrenalina).

Depois que interage com seus receptores, situados na células pós-sináptica e na célula pré-sináptica, o neurotransmissor adrenérgico deve ser inativado rapidamente. Se isso não acontecesse, haveria excesso de sua ação, destruiria a homeostase e levaria a exaustão do organismo. A inativação da noradrenalina dois processos: enzimático e recapitação.

As enzimas **Monoamina oxidase (MAO)**, e, a **Catecol-O-metiltransferase (COMT)** inativam a noradrenalina.

A MAO é uma enzima desaminadora que retira grupamento NH₂ de diversos compostos, como noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina. A MAO localiza-se nas mitocôndrias dos neurônios, e, em tecidos não neurais, como o intestinal e o hepático, e, oxida a noradrenalina transformando no ácido vanilmandélico.

Existem duas formas moleculares de MAO: A que possui preferência de substrato para a 5-HT, denominada MAO-A (constituindo o principal alvo dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase), e, existe também a MAO-B que possui preferência de substrato para a feniletilamina, sendo que ambas as enzimas atuam sobre a noradrenalina e a dopamina.

A COMT, abundante no fígado, transforma a noradrenalina em compostos metanilados, metanefrina e normetanefrina. A COMT regula principalmente as catecolaminas circulantes.

As terminações nervosas adrenérgicas tem a capacidade também de recapturar a noradrenalina através da fenda sináptica, mediante um sistema metabólico transportador, sendo armazenada novamente nas vesículas pré-sinápticas, também através de outro sistema de transporte.

Os receptores adrenérgicos ou adrenoceptores reconhecem a noradrenalina, e, iniciam uma seqüência de reações na célula, o que leva a formação de segundos mensageiros intracelulares, sendo considerados os transdutores da comunicação entre a noradrenalina e a ação gerada na célula efetuada.

São conhecidos cinco grupos de adrenoceptores ou receptores adrenérgicos: Alfa 1 – alfa 2 – beta 1 – beta 2 - beta 3.

Estes adrenoceptores quando são ativados apresentam os seguintes efeitos:

Alfa 1: Vasoconstrição – aumento da resistência periférica – aumento da pressão arterial – midríase – estímulo da contração do esfíncter superior da bexiga – secreção salivar – glicogenólise hepática – relaxamento do músculo liso gastrintestinal.

Alfa 2: Inibição da liberação de neurotransmissores, incluindo a noradrenalina – inibição da liberação da insulina – agregação plaquetária – contração do músculo liso vascular.

Beta 1: Aumento da frequência cardíaca (taquicardia) – aumento da força cardíaca (da contratilidade do miocárdio) – aumento da lipólise.

Beta 2: Broncodilatação – vasodilatação – pequena diminuição da resistência periférica – aumento da glicogenólise muscular e hepática – aumento da liberação de glucagon – relaxamento da musculatura lisa uterina – tremor muscular.

Beta 3 - Termogênese e lipólise.

Ações do sistema nervoso parassimpático (grifadas), e, ações do sistema nervoso simpático (em negrito).

Contração do músculo ciliar (o cristalino se acomoda para visão próxima) parassimpático

Contração do músculo circular da íris (contração da pupila ou miose) – parassimpático

Contração do músculo radial da íris (dilatação da pupila ou midríase) - simpático
Secreção aquosa (abundante) da glândulas salivares - <u>parassimpático</u>
Secreção viscosa (espessa) da glândulas salivares - simpático
Diminuição da frequência cardíaca e da contratilidade - <u>parassimpático</u>
Aumento da frequência cardíaca e da contratilidade – simpático
Diminuição da pressão sanguínea – <u>parassimpático</u>
Elevação da pressão sanguínea - simpático (contraí vasos das vísceras e da pele)
Dilatação da traquéia e bronquíolos (broncodilatação) – simpático
Contração da traquéia, bronquíolos, e, aumento das secreções brônquicas (broncoconstrição) - <u>parassimpático</u>
Aumento do tono muscular e da motilidade gastrintestinal - <u>parassimpático</u>
Diminuição do tono muscular e da motilidade gastrintestinal - simpático
Contração de esfíncteres gastrintestinais - simpático
Contração do músculo dextrusor da bexiga - <u>parassimpático</u>
Relaxamento do trígono e do esfíncter (bexiga) – <u>parassimpático</u>
Relaxa o músculo dextrusor e contração do esfíncter (retenção urinária) - simpático
Estimula a ereção (acetilcolina e óxido nítrico) - <u>parassimpático</u>
Estimula a ejaculação - simpático
Elevação da glicemia – simpático (a adrenalina inibe a produção de insulina pelo pâncreas)
Liberação de ácidos graxos no sangue - simpático

FÁRMACOS AGONISTAS COLINÉRGICOS

Denomina-se de medicamento agonista o que possui afinidade celular específica produzindo ação farmacológica, assim, no caso de **fármaco ou medicamento agonista colinérgico, portanto, são os caracterizados pelos efeitos que produzem de modo semelhante aos da acetilcolina, e, agindo ao nível da sinapse colinérgica (do sistema nervoso autônomo parassimpático). Os fármacos agonistas colinérgicos** são também denominados de **parassimpaticomiméticos** ou **colinomiméticos**.

Geralmente, a acetilcolina não tem importância terapêutica, devido a sua multiplicidade de ações, e, sua rápida inativação pela acetilcolinesterase. Em situação ocasional, como agente local em Oftalmologia (principalmente para produzir miose em cirurgia oftálmica), alguns autores sugerem como única possibilidade do uso terapêutico da acetilcolina.

A injeção venosa de acetilcolina produz vasodilatação, e, queda da pressão arterial, além de um breve decréscimo da frequência cardíaca e do volume sistólico, seguido de disparo do nó sinoatrial, pois, a atividade vagal regula o coração através da liberação de acetilcolina ao nível do nó sinoatrial.

A hipotensão arterial pode ocorrer porque existem receptores colinérgicos nos vasos sanguíneos que, em resposta, causam a vasodilatação.

Os **fármacos agonistas colinérgicos** ou **parassimpaticomiméticos** ou **colinomiméticos** são distribuídos em dois grupos:

1 - **Agonistas colinérgicos de ação direta, também denominados de colinérgicos diretos ou colinomiméticos diretos ou parassimpaticomiméticos diretos** – que agem nos receptores colinérgicos como agonistas, ativando esses receptores e desencadeando respostas semelhantes às provocadas pela estimulação do parassimpático.

2 - **Agonistas colinérgicos de ação indireta, também denominados de colinérgicos indiretos ou colinomiméticos indiretos ou parassimpaticomiméticos indiretos** – que embora não tenham ação direta sobre os receptores colinérgicos, são drogas que proporcionam maior tempo da ação da acetilcolina, inibindo a enzima que tem o poder de destruir a acetilcolina, portanto, os inibidores da acetilcolinesterase ou anticolinesterásicos. Estes inibidores da acetilcolinesterase podem ser reversíveis e irreversíveis.

Deve ser lembrado que os medicamentos que afetam o sistema nervoso autônomo não agem de modo muito específico, portanto, com frequência, provocam efeitos colaterais em diferentes segmentos afetados.

OS FÁRMACOS AGONISTAS COLINÉRGICOS DE AÇÃO DIRETA

São utilizados com maior frequência: **Betanecol**, e, a **pilocarpina**.

O **betanecol** (*Liberan*) é um éster da colina, que não é hidrolisado pela acetilcolina, e, possui intensa atividade muscarínica, e, pouca ou nenhuma ação nicotínica. Devido a ação de estimular o músculo detrusor da bexiga, e, relaxar o trígono e o esfíncter, provocando a expulsão da urina, o betanecol é utilizado **para estimular a bexiga atônica**, principalmente no pós-parto, e, na retenção urinária não-obstrutiva pós-operatória. Devendo ser lembrados os efeitos adversos da estimulação colinérgica generalizada, como a queda da pressão arterial, a sudorese, a salivação, o rubor cutâneo, a náusea, a dor abdominal, a diarreia e o broncoespasmo.

A via de administração do betanecol deve ser a oral ou subcutânea, não devendo ser utilizada por via intramuscular, nem por via venosa, pois, pode provocar efeitos adversos potencialmente graves ou mesmo fatal principalmente a hipotensão arterial e, é contra-indicado na úlcera péptica, asma, insuficiência coronária, e, hipertireoidismo.

A **pilocarpina** (*Isopto Carpine*) é um alcalóide, capaz de atravessar a membrana conjuntival, e, consiste em uma amina terciária estável à hidrólise pela acetilcolinesterase. É muito menos potente do que a acetilcolina, possui atividade muscarínica. Com a aplicação ocular, produz contração do músculo ciliar, provocando a miose, e, também tem a ação de abrir a malha trabecular em volta do canal de Schlemm, sendo utilizada em oftalmologia para terapêutica do **glaucoma**, principalmente em situação de emergência, devido a capacidade de reduzir a pressão intra-ocular.

Como efeito adverso, a pilocarpina pode atingir o SNC (principalmente em idosos com a idade avançada provocando confusão), e, produzir distúrbios de natureza central, e, produzir sudorese, além de salivação profusa.

A via de administração da pilocarpina é unicamente ocular.

FÁRMACOS AGONISTAS COLINÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA OU ANTICOLINESTERÁSICOS

As drogas agonistas colinérgicos de ação indireta ou anticolinesterásicos inibem a enzima acetilcolinesterase, prolongando a ação da acetilcolina. Portanto, provocam a potencialização da transmissão colinérgica nas sinapses autônomas colinérgicas e na junção neuromuscular.

Estes anticolinesterásicos podem ser **reversíveis**, se a ação não for prolongada, e, **irreversíveis**, se esta ação for prolongada.

Os fármacos anticolinesterásicos **reversíveis** utilizados são: Fisostigmina – neostigmina – piridostigmina – edrofônio – inibidores dirigidos contra a enzima acetilcolinesterase no SNC.

A **fisostigmina** (*Antilirium*) (*Enterotonus*), alcalóide que consiste em uma amina terciária, bloqueia de modo reversível a acetilcolinesterase, potencializando a atividade colinérgica em todo o organismo, possuindo grande número de atividades, inclusive atingindo o SNC. A duração de ação da fisostigmina é 2 a 4 horas.

Embora seja menos eficiente do que a pilocarpina, também é utilizada por via ocular no tratamento do **glaucoma** porque produz miose, e, contração do músculo ciliar permitindo a drenagem dos canais de Schlemm, o que diminui a pressão intraocular.

Entretanto, a fisostigmina é mais utilizada no tratamento da superdosagem de fármacos com atividade anticolinérgica (por exemplo, a atropina, fenotiazínicos, e antidepressivos tricíclicos, pois, estes fármacos penetram no SNC), e, também é utilizada na atonia do intestino e da bexiga, aumentando a motilidade destes órgãos.

Para tratamento sistêmico, a fisostigmina pode ser administrada IM e IV sendo muito bem absorvida em todos os locais de aplicação, entretanto, distribui-se para o SNC, e, pode provocar efeitos tóxicos, inclusive convulsões.

A **neostigmina** (*Prostigmine*), derivado do trimetilbenzenamínio, também inibe reversivelmente a enzima acetilcolinesterase, entretanto é mais polar do que a fisostigmina e não penetra no SNC, tendo atividade sobre a musculatura esquelética mais intensa do que a fisostigmina. A duração de ação da neostigmina é de 2 a 4 horas.

A neostigmina possui as seguintes indicações: **Atonia do intestino e bexiga; miastenia grave** (prolongando a duração da acetilcolina na placa motora terminal, conseqüentemente, aumentando a força muscular); como **antídoto a agentes bloqueadores neuromusculares** (por exemplo, a tubocurarina).

A neostigmina é mais útil no tratamento da miastenia grave do que a fisostigmina, pois, a fisostigmina tem menor potencia na junção neuromuscular do que a neostigmina. Entretanto, a fisostigmina é mais útil do que a neostigmina em condições de etiologia central, como por exemplo, em caso de superdosagem de atropina (pois, a atropina penetra no SNC, e, a neostigmina não atinge o SNC).

Os efeitos adversos da neostigmina consistem em estimulação colinérgica generalizada, salivação, rubor cutâneo, queda da pressão arterial, náusea, dor abdominal, diarreia e broncoespasmo.

A forma parenteral da neostigmina pode ser administrada por via subcutânea, intramuscular e intravenosa.

A doença **miastenia grave** consiste em um distúrbio que afeta especificamente a junção neuromuscular, (ocorrendo em um para cada 2.000 indivíduos ou um em cada 25.000 em diferentes regiões), devido a falha da transmissão neuromuscular, o que provoca fraqueza muscular, e, aumento da fadigabilidade (fadiga rápida, e, intensa), além de resultarem na incapacidade dos músculos produzirem contrações persistentes. Assim, a ptose palpebral constitui um dos sinais dos pacientes astênicos. Trata-se de doença auto-imune onde anticorpos interferem com a transmissão do impulso no receptor de acetilcolina, mais especificamente nos receptores colinérgicos nicotínicos no músculo esquelético causando a

diminuição da quantidade de receptores funcionais, o que resulta em diminuição da sensibilidade do músculo à acetilcolina (fármacos corticosteróides podem ser também indicados no tratamento, pois, reduzem a resposta auto-imune).

Os medicamentos anticolinesterásicos (que inibem a enzima acetilcolinesterase, o que aumenta a ação da acetilcolina) são importantes tanto no diagnóstico (utilizando o edrofônio), como no tratamento.

As palavras "Myasthenia gravis" têm origem grega e latina, "mys" = músculo, "astenia" = fraqueza, e, "gravis" = pesado, severo. Entretanto, deve-se lembrar que a fraqueza muscular não tem que ser grave para se caracterizar a doença.

A **piridostigmina** (*Mestinon*), derivado do metilpiridínio, consiste em outro inibidor da acetilcolinesterase com duração de ação 3 a 6 horas, portanto, maior do que a neostigmina, e, a fisostigmina, também é utilizado no tratamento da miastenia grave e como antídoto de agentes bloqueadores neuromusculares.

A piridostigmina, e, a neostigmina pertencem ao grupo dos carbamatos (ésteres do ácido carbâmico), e, apresentam atividade agonista direta nos receptores nicotínicos existentes no músculo esquelético.

Os efeitos adversos são semelhantes aos da neostigmina, entretanto, com menor incidência de bradicardia, salivação e estimulação gastrointestinal.

A via de administração é de acordo com a forma farmacêutica.

O **edrofônio** (*Tensilon*), que consiste em uma amina quaternária, tem ações farmacológicas semelhantes às da neostigmina, entretanto, o edrofônio possui ação de curta duração, entre 10 a 20 minutos, sendo utilizada em administração venosa, geralmente para fins de **diagnóstico da miastenia grave**, provocando rápido aumento da força muscular, entretanto, o excesso pode levar a uma crise colinérgica. Tem sido também referido o uso do edrofônio para reverter os efeitos do bloqueador neuromuscular após uma cirurgia.

INIBIDORES DIRIGIDOS CONTRA A ENZIMA ACETILCOLINESTERASE NO SNC – Consistem nos fármacos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer, pois, tem facilidade em penetrar no SNC, e, com ação inibitória (reversível) da enzima acetilcolinesterase, conseqüentemente, aumentando o nível de acetilcolina.

A **Doença de Alzheimer** consiste em doença neurodegenerativa de desenvolvimento lento provocando a perda progressiva da memória, e, da função cognitiva (a cognição), comprometendo também capacidade de auto cuidado dos indivíduos, levando à demência. Estudos indicam que essas alterações funcionais são resultantes inicialmente da perda da transmissão colinérgica no neocórtex.

Existem quatro medicamentos inibidores da enzima acetilcolinesterase utilizados (até o momento) no tratamento da Doença de Alzheimer:

Tacrina (*Cognex*) (*Tacrinal*), **donepezil** (*Eranz*), **galantamina**(*Reminyl*), **rivastigmina** (*Exelon*) (*Prometax*).

A **tacrina** é considerada hepatotóxica, e, todos os fármacos atualmente utilizados no tratamento da doença, embora proporcionem melhora da função cognitiva, principalmente, em pacientes com alterações discretas a moderadas, mas, não retardam a evolução da doença. Estes fármacos não devem prescritos ou utilizados com muito cuidado em pacientes com história de asma, condução atrioventricular diminuída, obstrução urinária ou intestinal.

Os anticolinesterásicos irreversíveis correspondem aos compostos **organofosforados** sintéticos que possuem a capacidade de efetuar ligação covalente com a enzima acetilcolinesterase, com ação bastante prolongada, o que leva ao aumento duradouro da concentração de acetilcolina em todos os locais onde esta é liberada. As únicas drogas deste

grupo utilizadas como terapêutica é o **isofluorato** ou disopropilfluorofosfato (DFP), e, o **ecotiofato** (*Phospholine iodide*) utilizadas unicamente por via ocular no tratamento do **glaucoma**.

A maioria dos anticolinesterásicos irreversíveis foi desenvolvida com finalidade bélica, e, são também utilizados como inseticidas e pesticidas, e, acidentalmente, tem provocado intoxicações. Estudos revelam que a meia-vida de um agonista indireto irreversível dura cerca de 100 horas.

Veja abaixo os sinais e sintomas mais frequentes da intoxicação aguda por organofosforados, e, carbamatos.

Resumo da discussão sobre os conceitos de autacóides, hormônios, e, neurotransmissores

O conceito de **autacóide** (do grego *autos* significando “si mesmo” ou “próprio”, *akos* correspondendo a “remédio”) tem diferentes interpretações na literatura científica.

Alguns autores conceituam como autacóide qualquer grupo substancias, como os hormônios, que são produzidos em um órgão, e, transportadas pelo sangue ou linfa como um meio de controlar um processo fisiológico em outra parte do corpo.

Outros consideram que essas substancias tanto tem atividade fisiológica quanto fisiopatológica.

Os **autacóides** tem sido também denominados de **hormônios locais, hormônios teciduais** ou **agentes autofarmacológicos** consistindo em um conjunto de substancias naturalmente produzidas pelo organismo com estruturas, e, atividades farmacológicas bem diferentes correspondendo a um grupo de **mediadores da inflamação, e, da alergia** (por exemplo, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, histamina, bradicinina, óxido nítrico, angiotensina, serotonina, fator de ativação das plaquetas, e, as citocinas).

O consenso é que os autacóides são mediadores químicos produzidos pelo corpo humano.

Alguns autores também denominam de “autacóides” ou “secreções parácrinas” ou mesmo não citam essas substancias como pertencentes a alguma categoria distinta porque acreditam que ainda não está bem esclarecida a diferença entre os conceitos de hormônios, de neurotransmissores, e, de autacóides.

Inicialmente, os hormônios foram definidos como as substancias químicas secretadas pelo organismo, sem o auxilio de ducto, e, que através da corrente sangüínea atuava à distancia, quase sempre lentamente, sobre órgãos ou tecidos distantes. Enquanto as substancias produzidas pelo organismo, e, que atuam com brevidade, e, à curta distancia são classificadas em **neurotransmissores** porque são produzidos por neurônios.

Tem sido, então, também definidas como **autacóides** as substancias que também atuam com brevidade, e, à curta distancia, **mas, não são produzidas por neurônios.**

Entretanto, como existem substancias consideradas autacóides que, em determinada situação clínica também pode agir à distancia, assim, a tendência atual é classificar os mediadores químicos produzidos pelo corpo humano, como:

Predominantemente hormônios - Insulina, TSH, somatostatina, e, outros hormônios produzidos pelas glândulas;

Predominantemente neurotransmissores - Acetilcolina, adrenalina, e, noradrenalina (produzidas por neurônios);

Predominantemente autacóides - Prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, histamina, bradicinina, óxido nítrico, angiotensina, serotonina, fator de ativação das plaquetas, e, as citocinas (derivados da destruição de células ou da liberação de células ou de outras estruturas do organismo, e que, geralmente, que não são neurônios, nem células específicas constituintes das glândulas).

Tabela de Neurotransmissores

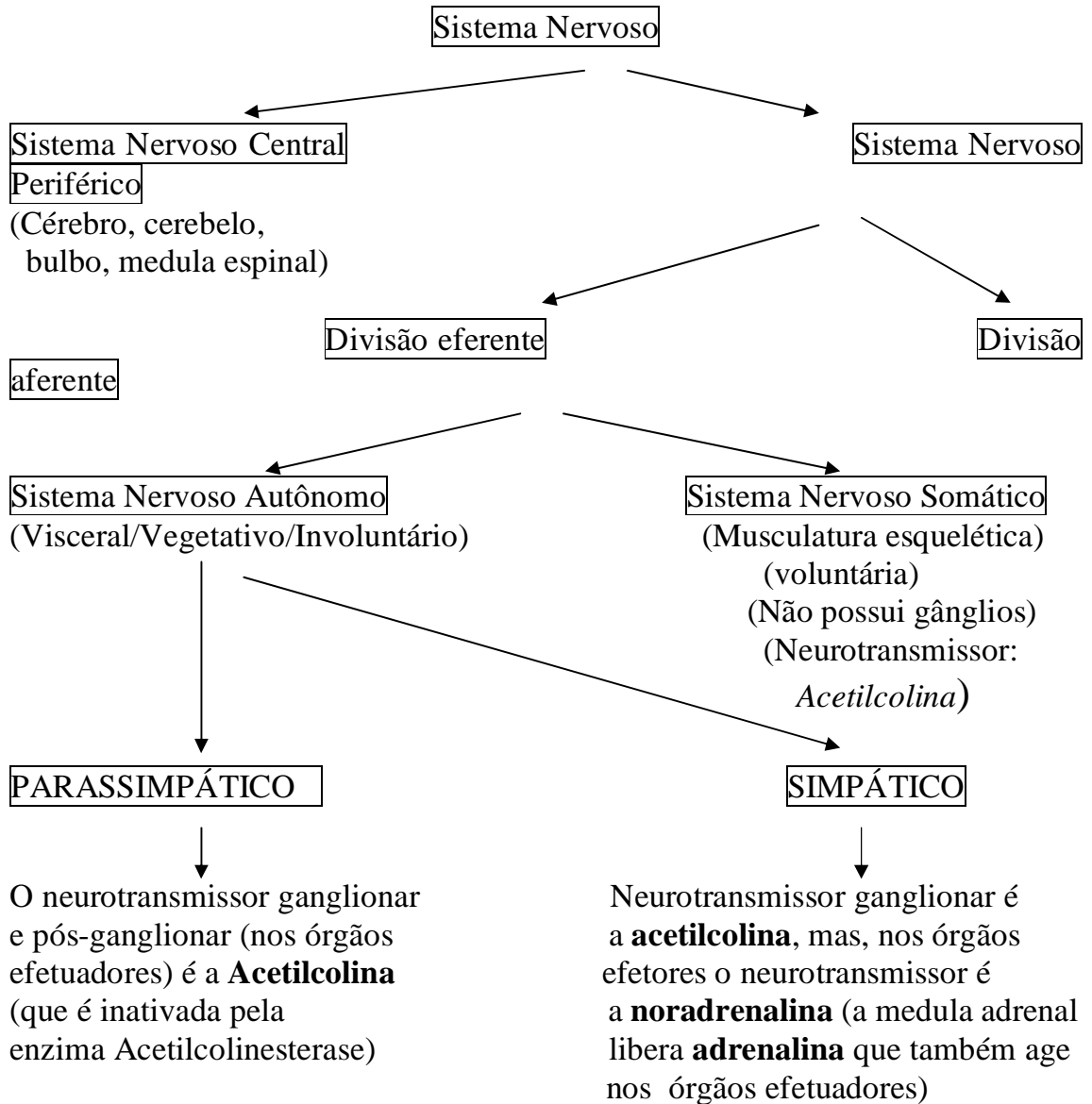
Molécula transmissora	Derivada de	Local de síntese
Acetilcolina	Colina	SNC, nervos parassimpáticos
<u>Serotonina</u>	Triptofano	SNC, células cromafins do trato digestivo, células entéricas
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Glutamato	SNC - O GABA é formado a partir do glutamato pela ação da GAD (ácido glutâmico descarboxilase) que é uma enzima encontrada somente em neurônios que sintetizam GABA no cérebro. Possivelmente, cerca de 30% de todas as sinapses no SNC tem como transmissor o GABA.
Histamina	Histidina	Hipotálamo
Adrenalina (ou epinefrina)	Tirosina	Medula adrenal, algumas células do SNC - A transformação da noradrenalina em adrenalina ocorre, em maioria, na medula supra-renal através da enzima feniletanolamina-N-metil-transferase
Noradrenalina (ou norepinefrina)	Tirosina	SNC, nervos simpáticos
Dopamina	Tirosina	SNC
Adenosina	ATP	SNC, nervos periféricos
Óxido nítrico (NO)	Arginina	SNC, trato gastrointestinal

Sinais e Sintomas mais Frequentes da Intoxicação Aguda por Organofosforados e Carbamatos

Tecidos Nervosos e Receptores Afetados	Locais Afetados	Manifestações
	Glândulas Exócrinas	Sialorréia (salivação em excesso), lacrimejamento, transpiração
	Olhos	Miose, ptose palpebral, borramento de visão, hiperemia conjuntival
Fibras nervosas pós-ganglionares parassimpáticas (Receptores Muscarínicos)	Trato Gastrointestinal	Naúseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, tenesmo, incontinência fecal
	Trato Respiratório	Hipersecreção brônquica, rinorréia, broncoespasmo, dispnéia, cianose
	Sistema Cardiovascular	Bradycardia, hipotensão
	Bexiga	Incontinência urinária
Fibras simpáticas e parassimpáticas (Receptores Nicotínicos)	Sistema Cardiovascular	Taquicardia, hipertensão, palidez
Nervos motores somáticos (Receptores Nicotínicos)	Músculos esqueléticos	Fasciculações, câimbras, diminuição de reflexos tendinosos, fraqueza muscular generalizada, paralisia, tremores
Cérebro (Rec. Acetilcolina)	S.N.C.	Sonolência, letargia, fadiga, labilidade emocional, confusão mental, perda de concentração, cefaléia, coma com ausência de reflexos, ataxia, tremores, respiração Cheyne-Stokes, dispnéia, convulsões, depressão dos centros respiratório e cardiovascular.

Fonte:

ECOBICHON, D. J. Toxic Effects of Pesticides. In: CASARETT, L. J., KLASSEN, L. DOULLS, P. *Toxicology - The Basic Science of Poisons*. 5^a ed. United States of América: McGraw-Hill.



FÁRMACOS ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS

Introdução.

Os antagonistas colinérgicos são drogas que agem nos receptores colinérgicos, bloqueando seletivamente a atividade parassimpática (reduzindo ou bloqueando a ação da acetilcolina), sendo estes antagonistas também chamados **parassimpaticolíticos** ou **fármacos anticolinérgicos** ou **anticolinérgicos** assim, diminuem, inibem ou bloqueiam a resposta colinérgica. Portanto, reduzem ou anulam o efeito de estimulação do sistema nervoso parassimpático (impede que a acetilcolina estimule os receptores colinérgicos), e, em determinadas situações (indiretamente) tem o efeito estimulante do sistema nervoso simpático.

Os antagonistas colinérgicos são agentes também chamados **espasmolíticos** ou **antiespasmódicos** porque reduzem os espasmos principalmente no trato gastrointestinal, e, apresentam a fórmula $R-COO(CH_2)_nN$, sendo que R corresponde ao grupo volumoso ligado ao nitrogênio básico através da ponte ou grupo isótero $-COO-$, e, a cadeia $-(CH_2)_n$.

De acordo o local da ação, e, os efeitos, os antagonistas colinérgicos são classificados em:

Bloqueadores ou agentes antimuscarínicos.

Bloqueadores ganglionares.

Bloqueadores neuromusculares.

Anticolinérgicos centrais.

BLOQUEADORES OU AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS

Conforme foi estudado na Apostila anterior, os **receptores muscarínicos** são os receptores colinérgicos (os que liberam a acetilcolina nos neurônios do sistema nervoso autônomo parassimpático) **que são estimulados pelo alcalóide muscarina, e, bloqueados pela atropina.**

Os **receptores muscarínicos** (estão acoplados a proteína G) são classificados em:

M1 ou neural, M2 ou cardíacos, e, M3 ou glandular. O *receptores M1 ou neurais* produzem excitação (lenta) dos gânglios (entéricos e autônomos), das células parietais (estômago), e, do SNC (córtex e hipocampo).

O *receptores M2 ou cardíacos* são encontrados nos átrios e provocam redução da frequência cardíaca e força de contração dos átrios. Estes receptores também agem na inibição pré-sináptica.

Os *receptores M3 ou glandulares* causam a secreção, contração da musculatura lisa vascular, e, relaxamento vascular (agindo no endotélio vascular).

Existem mais dois tipos de receptores muscarínicos que ainda não estão bem caracterizados.

Os **bloqueadores ou agentes antimuscarínicos** são seletivos para o sistema parassimpático, agindo unicamente nos receptores muscarínicos, bloqueando ou inibindo as ações da acetilcolina nestes receptores.

Existem vários agentes antimuscarínicos, entretanto, são mais utilizados:

Atropina.

Escopolamina ou hioscina.

Ipratrópio.

Propantelina.

Dicicloverina.

Diciclomina.

Glicopirrolato.

Ciclopentolato.

Tropicamida.

ATROPINA (*Sulfato de atropina*) A **atropina** é um alcalóide extraído, principalmente da planta *Atropa belladonna*, usado na forma de sulfato, consiste em um bloqueador muscarínico potente com ação tanto central quanto periférica, com duração de quatro horas, exceto quando administrado no epitélio ocular que pode durar alguns dias os seus efeitos. Todos os receptores muscarínicos são bloqueados pela atropina. Embora seja um fármaco relativamente seguro, em doses elevadas bloqueia as funções do sistema nervoso parassimpático.

Efeitos - indicações - vias de administração:

Os efeitos da atropina consistem em: Antiespasmódico (no trato gastrointestinal), broncodilatador, midriático, anti-secretório do trato respiratório superior e inferior, antiarrítmico.

O efeito antiespasmódico é utilizado no tratamento de **distúrbios gastrintestinais espásticos funcionais ou neurogênicos** (hipermotilidade gastrointestinal), utilizado por via oral ou subcutânea.

Na **asma**, como broncodilatador é utilizado em **crises asmáticas** via inalação diluído em 3 a 5 ml de solução salina através de nebulizador.

Como adjuvante da **anestesia** reduzindo as secreções, e, provocando a broncodilatação, pode ser administrada por via oral ou intramuscular.

Utilizado no exame oftalmológico como **midriático**, pelo epitélio ocular, para investigar melhor a retina (as ações midriáticas da atropina podem persistir por uma semana após a aplicação ocular, assim, tem sido preferidas, atualmente, outras drogas como ciclopentolato, e, a tropicamida, pois, a recuperação completa da acomodação visual ocorre, respectivamente, entre 6 a 24 horas, e, 2 a 6 horas).

Na **intoxicação por anti-colinesterásicos**, a atropina é utilizada também como antídoto aos efeitos dos inibidores da acetilcolinesterase, praguicidas organofosforados e muscarina, podendo ser administrada por via venosa (1 a 2 mg).

É utilizada na **bradicardia**, e, como **antiarrítmico** pode ser administrado por via venosa.

As **contra-indicações** da atropina consistem: glaucoma, pois, pode precipitar crise de glaucoma em indivíduos predispostos; uropatia obstrutiva; doença obstrutiva do trato gastrointestinal; íleo paralítico; atonia intestinal de pacientes debilitados ou idosos; colite ulcerativa grave, especialmente se complicada por megacolo tóxico; estado cardiovascular instável em hemorragia aguda; miastenia grave; hiperplasia da próstata.

Entre os **efeitos adversos** da atropina destacam-se: Secura da boca, cicloplegia, sede exagerada, dificuldade em urinar e rubor facial. No SNC, pode provocar confusão, inquietação, alucinações e delírio. Tem sido relatados casos de rubor, principalmente, na área maxilar devido à vasodilatação.

Em doses elevadas a atropina pode provocar a taquicardia, e, isquemia cardíaca.

Em crianças tem sido relatados casos de rubor (“vermelhidão intensa”) da face, e, do tronco após 15 a 20 minutos da injeção IM de atropina sendo denominado de “rubor atropínico”.

ESCOPOLAMINA OU HIOSCINA (*Buscopan*). (A associação com a dipirona corresponde ao *Buscopan composto*)

A escopolamina ou hioscina também é um alcalóide da belladona.

Efeitos - indicações - vias de administração:

Apresenta efeitos semelhantes aos da atropina, porém, a escopolamina tem ações e efeitos mais pronunciados no SNC, com a duração mais prolongada do que a atropina. Apresenta também o efeito de bloquear a memória recente.

Também é utilizado na hipermotilidade gastrointestinal, e, tem sido indicada para a prevenção da cinetose, evitando náuseas e vômitos de origem labiríntica e contra vômitos causados por estímulos locais no estômago, embora seja menos útil após instalada a náusea.

Em Obstetrícia, a escopolamina é utilizada associada à morfina, para produzir amnésia e sedação.

As vias de administração da hioscina são: Oral, parenteral e transdérmica (na prevenção da cinetose, sendo o fármaco aplicado numa unidade adesiva do tipo bandagem atrás da orelha).

IPRATRÓPIO (*Atrovent*)

Consiste em um derivado quartenário da atropina.

Efeitos - indicações - vias de administração:

Não tem efeitos sobre o SNC, é utilizado no tratamento da **asma, bronquite e DPOC** para a broncodilatação, principalmente sob a forma de brometo de ipratrópio através da via de administração inalatória.

As reações adversas sistêmicas são reduzidas e confinadas principalmente à boca, e, às vias aéreas.

Geralmente, a via de administração do ipratrópio é a inalatória.

PROPANTELINA

Consiste em um antagonista muscarínico utilizado como antiespasmódico, na rinite, na incontinência urinária, e, no tratamento da úlcera gástrica e duodenal. Em altas doses apresenta efeitos nicotínicos que levam ao bloqueio da transmissão neuromuscular.

DICICLOVERINA ou DICICLOMINA (*Bentyl*)

Antiespasmódico, e, espasmolítico derivado do ácido bicicloexilcarboxílico que reduz a contratura da musculatura lisa do tubo digestivo e do trato urinário.

Indicado para cólicas intestinais, cólon irritável ou espasmódico, colopatias funcionais agudas ou crônicas, e, incontinência urinária.

GLICOPIRROLATO

Um antagonista muscarínico utilizado como antiespasmódico, em alguns distúrbios do trato gastrointestinal e para reduzir a salivação decorrente da utilização de alguns anestésicos.

CICLOPENTOLATO e TROPICAMIDA

São utilizados em Oftalmologia como midriáticos.

Orientações para o paciente que utiliza fármacos anticolinérgicos

Ingerir dieta rica em fibras para evitar a constipação intestinal;

Avisar imediatamente em caso de: Aumento da frequência cardíaca (palpitações, batimentos cardíacos rápidos), boca seca, visão turva, dor ocular, dor à micção ou dificuldade de urinar, e, erupção cutânea.

BLOQUEADORES GANGLIONARES

Os Bloqueadores ganglionares bloqueiam os receptores nicotínicos, bloqueando os canais iônicos, não sendo seletivos para o sistema simpático ou parassimpático, tem sido utilizados mais de modo experimental, e, pouco usados na terapêutica, pois, possui ações complexas e imprevisíveis. Geralmente, não são ativos como bloqueadores neuromusculares, e, devido aos múltiplos efeitos colaterais, segundo alguns autores, a maioria dos fármacos bloqueadores ganglionares são considerados obsoletos.

Bloqueadores ganglionares: **Toxina botulínica - Nicotina – Trimetafano – mecamilamina.**

TOXINA BOTULÍNICA (*Botox*) (*Dysport*)

A toxina botulínica é desenvolvida a partir de uma cultura de *Clostridium botulinum* purificada e liofilizada em meio contendo amina N-Z e extrato de levedura, e, interfere na liberação da acetilcolina na junção neuromuscular provocando a paralisia do músculo esquelético, e, simultaneamente, o bloqueio ganglionar. A toxina botulínica sem a purificação

em laboratório pode provocar a morte resultante da insuficiência respiratória causada pela incapacidade de contração dos músculos do diafragma.

A toxina botulínica é indicada para o tratamento do espasmo facial e hemifacial, blefaroespasmo, alguns tipos de estrabismo, rugas faciais, hiperidrose axilar e das palmas das mãos, e, tratamento complementar da espasticidade dinâmica de membros superiores e inferiores em pacientes pediátricos com paralisia cerebral. Entretanto, somente deve ser administrada por profissional com experiência no seu manuseio, e, após reconstituição em solução salina estéril.

Os efeitos adversos são: Erupção da pele, edema local, alterações da sensibilidade, febre, artralgia, cefaléia, fraqueza geral, depressão, parestesia, diplopia, lacrimejamento, ptose palpebral.

NICOTINA (*Nicotinell*) (*Niquitin*)

A nicotina estimula os receptores neuronais (Nn) em baixas doses, e, posteriormente, bloqueia predominantemente estes receptores em altas doses. Os estímulos dos gânglios vagais cardíacos (que provoca a bradicardia) é menor que a estimulação simpática do coração (levando a taquicardia), assim como a ação simpática sobre os vasos sanguíneos provocando a vasoconstrição. Na medula adrenal, provoca estímulo da liberação das catecolaminas que levam a taquicardia e vasoconstrição, e, conseqüentemente ao aumento da pressão arterial temporária. Embora em baixas doses aumente a respiração, em doses elevadas pode provocar paralisia medular e bloqueios dos músculos esqueléticos da respiração causando a falência respiratória.

A cardiopatia isquêmica, a bronquite crônica, e 90% dos casos de câncer do pulmão têm como principal causa o uso do fumo, além de muitas outras doenças.

A **única** utilidade terapêutica da nicotina tem sido no **tratamento da interrupção do uso do fumo** sob a forma de goma de mascar ou emplastos transdérmicos (que freqüentemente tem provocado irritação e prurido locais).

TRIMETAFAANO (*Arfonad*)

Consiste em um bloqueador ganglionar nicotínico competitivo, com ação curta, utilizado em terapêutica ocasionalmente **para produzir hipotensão** controlada na anestesia, embora possa ser utilizado em outras emergências na crise hipertensiva (tratamento agudo da hipertensão arterial) principalmente provocada pelo edema pulmonar ou aneurisma dissecante da aorta.

Como bloqueia todos os gânglios autônomos e entéricos, além da hipotensão, pode causar inibição das secreções, paralisia gastrointestinal, e, comprometimento da micção.

MECAMILAMINA (*Inversine*)

Consiste reduz a atividade das ramificações simpática e parassimpática bloqueando os receptores nicotínicos (Nn). Como o sistema nervoso simpático controla a reatividade vascular, a mecamilamina bloqueia o tônus simpático para as arteríolas, resultando em vasodilatação e diminuição da pressão arterial, assim, tem sido utilizada no tratamento da hipertensão arterial moderada e grave, entretanto, devido aos efeitos colaterais, principalmente ao bloqueio também das ações parassimpáticas que predominam na maioria das estruturas efetoras, como o coração, olhos, trato gastrointestinal, bexiga, glândulas salivares, a mecamilamina tem sido menos utilizada como terapêutica atualmente. Pois, bloqueando a ações parassimpáticas, aumentam as ações simpáticas destas estruturas.

Assim, no coração o sistema parassimpático tem a capacidade de reduzir a frequência e a contratilidade, bloqueando esta ação parassimpática, aumenta a ação simpática o que leva a taquicardia.

As ações parassimpáticas bloqueadas de outras estruturas referidas, respectivamente, também podem provocar midríase, constipação, retenção da urina, e, xerostomia (ressecamento da boca devido à diminuição da produção de saliva aquosa).

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES.

Consistem em bloqueadores da transmissão colinérgica no **sistema somático** na placa motora neuromuscular da musculatura esquelética. Assim, combinam-se com os receptores nicotínicos bloqueando a ação da acetilcolina.

Tem sido utilizados principalmente na **anestesia para produzir relaxamento muscular, sem a necessidade de doses anestésicas mais elevadas**. Estes bloqueadores não penetram nas células com facilidade, sendo a maioria excretada pela urina de forma inalterada.

Bloqueadores neuromusculares:

Tubocurarina (alcurônio) – atracúrio – mivacúrio - rocurônio – vecurônio – pancurônio - succinilcolina. Estes bloqueadores são considerados de ação local.

Existem também os bloqueadores neuromusculares de ação central, como o **diazepam**, o dantrolene, e, o baclofeno, que serão estudados posteriormente.

Tubocurarina - Atualmente substituído pelo ALCURÔNIO (*Alloferine*).

Consiste em um alcalóide vegetal, pouco utilizado na atualidade devido provocar broncoconstrição e a hipotensão, relacionados a liberação de histamina. Tem sido substituído pelo derivado semi-sintético **alcurônio** que provoca menos efeitos colaterais. Anteriormente, foi utilizada a **galamina (*Flaxedil*)**, outro derivado semi-sintético da tubocurarina, entretanto, apresenta taquicardia sendo também pouco utilizado.

Atracúrio (*Tracrium*) (*Tracur*).

Apresenta início de ação rápida, sendo útil durante a ventilação mecânica, em pacientes que se encontrem comprometidos, principalmente pela degradação espontânea no plasma, podendo ser utilizada em pacientes com insuficiência renal. O efeito colateral mais importante é a hipotensão transitória.

Mivacúrio (*Mivacron*).

Tem a velocidade do início de ação rápida, e, tempo de recuperação mais rápida do que o atracúrio.

Pancurônio (*Pancuron*).

É considerado vagolítico (aumenta a frequência cardíaca).

Rocurônio (*Esmeron*).

Consiste no bloqueador neuromuscular de início de ação mais rápida (um minuto), útil na intubação da traquéia com estômago que não esteja vazio.

Vecurônio (*Norcuron*).

Útil em cirurgia de curta duração, e, apresenta início de ação rápida, sendo amplamente utilizado.

Succinilcolina (*Anectine*).

Este é o único bloqueador neuromuscular despolarizante, ou seja, provoca a contração muscular, ligando-se ao receptor nicotínico e agindo como a acetilcolina, provocando contrações transitórias (chamadas fasciculações). Entretanto, a succinilcolina não é destruída pela enzima acetilcolinesterase, permanecendo ligada ao receptor por longo tempo, assim,

posteriormente, a membrana repolariza-se (relaxamento), e, impede a ação da acetilcolina no receptor. A succinilcolina é degradada pelas colinesterases plasmáticas, e, tem sido utilizada quando é necessária a intubação endotraqueal rápida, evitando a aspiração do conteúdo gástrico durante a intubação.

Como efeitos colaterais, pode ocorrer a hipertermiamaligna, dores musculares pós-operatória, hipercalemia e aumento da pressão ocular.

ANTICOLINÉRGICOS CENTRAIS

Os anti-psicóticos (também denominados como neurolépticos) são largamente usados para tratamento de transtornos mentais crônicos. Entretanto, está associado a vários efeitos colaterais, incluindo distúrbios do movimento. Muitos pacientes com transtorno psicótico agudo que são medicados com neurolépticos também recebem drogas anticolinérgicas para reduzir alguns dos efeitos colaterais motores também conhecida como **Impregnação Neuroléptica** como, por exemplo, provocada pelo **haloperidol** (*Haldol*) que é um anti-psicótico (ou neuroléptico).

Assim, são utilizados os **anticolinérgicos centrais** que possuem a ação de bloquear a atividade parassimpática tanto no sistema nervoso periférico quanto no central sendo utilizados no tratamento sintomático do parkinsonismo (tremor, rigidez, bradicinesia ou acinesia, podendo apresentar outros sinais psicomotores característicos como a diminuição dos reflexos posturais, e, a salivação excessiva), e, no alívio de reações extrapiramidais provocadas por fármacos anti-psicóticos.

O termo acinesia corresponde à redução da quantidade de movimento, enquanto que bradicinesia significa lentidão na execução do movimento.

Os principais anticolinérgicos centrais comercializados no Brasil são:

Biperideno (*Akineton*).

Triexifendil (*Artane*).

A **prometazina** (*Fenergan*) também tem forte ação antimuscarínica central, podendo ser administrado juntamente aos anti-psicóticos, mas, é classificada como anti-histamínico.

Os efeitos adversos dos anticolinérgicos centrais são: Agitação, confusão mental, euforia, secura da boca, midríase, retenção urinária, e, constipação.

Portanto, se o paciente usar anti-psicótico, e, não utilizar anticolinérgico central ou anti-histamínico (prometazina), pode ocorrer a **reação distônica aguda** nas primeiras 48 horas de uso de anti-psicóticos em que se observa movimentos espasmódicos da musculatura do pescoço, boca, e, língua, **constituindo uma emergência**, sendo geralmente utilizado biperideno por via intramuscular.

Também pode ocorrer após a primeira semana de uso dos antipsicóticos o **parkinsonismo medicamentoso** com tremor de extremidades, rigidez muscular, hipercinesia, e, fácies inexpressiva. O tratamento com anticolinérgicos centrais é igualmente eficaz tanto no tratamento da reação distônica aguda, assim como do parkinsonismo medicamentoso.

REATIVAÇÃO DAS ENZIMAS COLINESTERASES

Como foram estudados na apostila anterior, os anticolinesterásicos irreversíveis (agonistas colinérgicos) correspondem aos compostos organofosforados sintéticos que possuem a capacidade de efetuar ligação covalente com a enzima acetilcolinesterase, com ação bastante prolongada, o que leva ao aumento duradouro da concentração de acetilcolina em todos os locais onde esta é liberada.

Entretanto, para reativar as colinesterases inibidas pelos organofosforados inibidores da colinesterase, é utilizada a **pralidoxima** (*Contrathion*), de uso parenteral, que consiste em um composto piridínico sintético, com a capacidade de deslocar o organofosforado através da fosforilação do inseticida ou composto relacionado, se a pralidoxima for utilizada dentro de pouco tempo após o uso do organofosforado, revertendo os efeitos dos inseticidas, como os efeitos sistêmicos do isofluorato, exceto os efeitos no SNC.

A pralidoxima deve ser usada somente em conjunção com a atropina, após oxigenação adequada.

A atropina é utilizada também no tratamento de paciente vítima de envenenamento por espécies de cogumelos que contém altas concentrações de muscarina, e, outros alcalóides relacionados.

Observações

Os fármacos anticolinérgicos, freqüentemente, provocam constipação podendo necessária a administração de laxativos, e, como os medicamentos que afetam o sistema nervoso autônomo não são muito específicos, os efeitos colaterais devem ser observados de acordo com o segmento afetado, como por exemplo, ressecamento da boca (reduz a salivação), náusea, vômito, diarreia, cólicas abdominais, taquicardia, dificuldade na deglutição, retenção urinária, e, fraqueza. Portanto, podem ser importantes procedimentos para aliviar alguns dos efeitos adversos.

Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site (www.easo.com.br)