Fundamentos de Farmacologia

PROFESSORA
Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

ACESSE AQUI O SEU LIVRO NA VERSÃO **DIGITAL!**

EXPEDIENTE

DIREÇÃO UNICESUMAR

Reitor Wilson de Matos Silva **Vice-Reitor** Wilson de Matos Silva Filho **Pró-Reitor de Administração** Wilson de Matos Silva Filho **Pró-Reitor Executivo de EAD** William Victor Kendrick de Matos Silva **Pró-Reitor de Ensino de EAD** Janes Fidélis Tomelin **Presidente da Mantenedora** Cláudio Ferdinandi

NEAD - NÚCLEO DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

Diretoria Executiva Chrystiano Mincoff, James Prestes, Tiago Stachon **Diretoria de Graduação e Pós-graduação** Kátia Coelho **Diretoria de Cursos Híbridos** Fabricio Ricardo Lazilha **Diretoria de Permanência** Leonardo Spaine **Diretoria de Design Educacional** Paula Renata dos Santos Ferreira **Head de Graduação** Marcia de Souza **Head de Metodologias Ativas** Thuinie Medeiros Vilela Daros **Head de Recursos Digitais e Multimídia** Fernanda Sutkus de Oliveira Mello **Gerência de Planejamento** Jislaine Cristina da Silva **Gerência de Design Educacional** Guilherme Gomes Leal Clauman **Gerência de Tecnologia Educacional** Marcio Alexandre Wecker **Gerência de Produção Digital e Recursos Educacionais Digitais** Diogo Ribeiro Garcia **Supervisora de Produção Digital** Daniele Correia **Supervisora de Design Educacional e Curadoria** Indiara Beltrame

PRODUÇÃO DE MATERIAIS

Coordenador de Conteúdo Sidney Edson Mella Junior **Designer Educacional** Daniele Bellese dos Santos **Curadoria** Katia Salvato **Revisão Textual** Nágela Neves da Costa **Editoração** Juliana Oliveira Duenha, Matheus Silva de Souza **Ilustração** Geison Odlevati Ferreira, Welington Oliveira **Realidade Aumentada** Eduardo Pereira Carvalho, Maicon Douglas Curriel **Fotos** Shutterstock.

FICHA CATALOGRÁFICA

U58 **Universidade Cesumar - UniCesumar.**

Fundamentos de Farmacologia / Elaine Campana Sanches Bornia. - Florianópolis, SC : Arqué, 2023.

248 p. : il.

ISBN papel 978-85-459-2220-9
ISBN digital 978-85-459-2199-8

"Graduação - EaD".

1. Fundamentos 2. Farmacologia 3. Farmacometria. 4. Elaine Campana Sanches Bornia. I. Título.

CDD - 22 ed. 615

Núcleo de Educação a Distância.

Bibliotecária: Leila Regina do Nascimento - CRB- 9/1722.

Ficha catalográfica elaborada de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Impresso por:

Pró Reitoria de Ensino EAD Unicesumar
Diretoria de Design Educacional

UniCesumar

NEAD - Núcleo de Educação a Distância
Av. Guedner, 1610, Bloco 4 - Jd. Aclimação - Cep 87050-900 | Maringá - Paraná
www.unicesumar.edu.br | 0800 600 6360

AVALIE ESTE LIVRO!



ACESSE O QRCODE

CRIAR MOMENTOS DE APRENDIZAGENS
INESQUECÍVEIS É O NOSSO OBJETIVO E POR ISSO,
GOSTARÍAMOS DE SABER COMO FOI SUA EXPERIÊNCIA.

Conta para nós! leva ***menos de 2 minutos*** *Vamos lá?!*

DIGITE O CÓDIGO

02511257

Aa

RESPONDA A PESQUISA

?

MINHA HISTÓRIA
MEU CURRÍCULO



Aqui você pode conhecer um pouco mais sobre mim, além das informações do meu currículo.

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

Olá, meu nome é Elaine Campana Sanches Bornia, sou graduada em farmácia pela UEM, possuo mestrado e doutorado em Ciências Farmacêuticas, também, pela UEM. A área acadêmica sempre foi minha paixão; por isso, desde a graduação, já pensava em seguir com mestrado e doutorado. Sou casada com o Flávio e tenho um casal de filhos, João Guilherme e Maria Fernanda, e, também, tenho um cachorrinho, chamado Toy. Sou fã da prática de esportes, como tênis e voleibol, tento praticá-los sempre que possível para sair do sedentarismo. Gosto de assistir séries e filmes e de cozinhar para minha família (não sou uma master chef). Adoro viajar com a família e amigos para recarregar as energias. Estou na carreira docente há mais de 15 anos, e entre as várias disciplinas que ministro está a farmacologia. Como docente tento passar aos meus alunos o quanto o conhecimento farmacológico pode fazer a diferença na vida profissional e na vida dos pacientes.

http://lattes.cnpq.br/6073139281684734

RECURSOS DE IMERSÃO



REALIDADE AUMENTADA

Sempre que encontrar esse ícone, esteja conectado à internet e inicie o aplicativo Unicesumar Experience. Aproxime seu dispositivo móvel da página indicada e veja os recursos em Realidade Aumentada. Explore as ferramentas do App para saber das possibilidades de interação de cada objeto.



RODA DE CONVERSA

Professores especialistas e convidados, ampliando as discussões sobre os temas.



PÍLULA DE APRENDIZAGEM

Uma dose extra de conhecimento é sempre bem-vinda. Posicionando seu leitor de QRCode sobre o código, você terá acesso aos vídeos que complementam o assunto discutido



PENSANDO JUNTOS

Ao longo do livro, você será convidado(a) a refletir, questionar e transformar. Aproveite este momento.



EXPLORANDO IDEIAS

Com este elemento, você terá a oportunidade de explorar termos e palavras-chave do assunto discutido, de forma mais objetiva.



EU INDICO

Enquanto estuda, você pode acessar conteúdos online que ampliaram a discussão sobre os assuntos de maneira interativa usando a tecnologia a seu favor.

Quando identificar o ícone de QR-CODE, utilize o aplicativo Unicesumar Experience para ter acesso aos conteúdos on-line.
O download do aplicativo está disponível nas plataformas:

Google Play App Store

FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA

A disciplina **Fundamentos de Farmacologia** é integrada com os estudos citológicos, fisiológicos e patológicos, pois precisamos entender como os mecanismos corporais funcionam para que possamos compreender o papel dos medicamentos na resolução das doenças ou na produção de efeitos tóxicos, quando utilizados de modo incorreto. A ação de um fármaco somente pode ser compreendida no contexto do restante dos acontecimentos no organismo.

Desse modo, no início da maioria das unidades, introduzimos uma breve discussão sobre os processos fisiológicos e bioquímicos relevantes para a ação dos fármacos descritos. Por exemplo, imagine que seja solicitado a você um colírio para produção de midríase (dilatação da pupila). Como estudante da disciplina de farmacologia qual seria sua conduta? Você sabe como a midríase pode ser obtida? Seria necessário conhecermos os mecanismos oculares para desenvolvimento dessa situação requerida?

Dentro da farmacologia, podemos modificar as ações do sistema nervoso autônomo que controla o mecanismo da produção de midríase. Essa ação poderá ser obtida por meio da administração de gotas oftálmicas pertencentes a classes farmacológicas denominadas de colinolíticos ou anticolinérgicos e simpatomiméticos.

Diante da informação anterior, você precisará entender qual o mecanismo de ação através do qual as gotas oftálmicas com ação colinolítica e simpatomimética produzirão midríase, uma vez que pertencem às classes farmacológicas diferentes. Dessa forma, busque na bibliografia básica da disciplina como o bloqueio da atividade parassimpática ou a ativação da atividade simpática pode levar ao efeito farmacológico midriático.

Após sua pesquisa sobre os dois medicamentos citados na produção da midríase, você consegue observar semelhanças ou diferenças na ação desses dois fármacos? Você entende a importância de conhecermos as diversas classes farmacológicas, seus mecanismos de ação e as possibilidades de aplicações clínicas na prática profissional? Como os dois fármacos midriáticos pertencem às classes farmacológicas diferentes, é importante que você observe a possibilidade de indicações específicas de uso e a ocorrência de efeitos colaterais diferentes entre eles.

Nesta Unidade 1, discutiremos inúmeros conceitos aplicados à área da farmacologia que serão úteis durante todo estudo da disciplina. Identificaremos as etapas pelas quais uma substância com potencial terapêutico deverá passar até que seu uso como medicamento seja aprovado e a evolução tecnológica envolvida na busca do desenvolvimento de novos fármacos e novas formulações.

Na Unidade 2, daremos início ao estudo da farmacocinética, desde a sua administração, absorção, distribuição e metabolismo até a sua excreção. Cada uma dessas etapas pode afetar, de forma positiva ou negativa, a ação do fármaco, tendo inúmeros interferentes como características de cada medicamento, características do local, entre outras.

Na Unidade 3, finalizaremos o estudo da farmacocinética com a etapa da excreção dos fármacos. Também verificaremos os possíveis mecanismos de toxicidade e as opções terapêuticas que poderão ser empregadas para o tratamento dos casos de intoxicação. Serão apresentados conceitos de farmacometria, uma metodologia que tem como objetivo identificar as moléculas com maior potencial farmacológico.

PROVOCAÇÕES INICIAIS

Na Unidade 4, daremos início ao estudo da farmacodinâmica, que descreve as ações dos fármacos no organismo e as influências das suas concentrações na intensidade das respostas, ou seja, ajuda-nos na compreensão do mecanismo de ação pelos quais um fármaco produz o efeito terapêutico (dose terapêutica) ou efeito tóxico (superdosagens). Os conhecimentos farmacodinâmicos podem proporcionar as bases para o uso terapêutico racional de fármacos e o desenvolvimento de outros agentes terapêuticos mais novos e eficazes.

Na Unidade 5, abordaremos o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). As interferências nas funções do SNA, através de fármacos que mimetizam ou antagonizam suas ações, poderão ser utilizadas em várias manobras farmacológicas em benefício do paciente, como no processo da digestão, no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo e nas secreções glandulares.

Na Unidade 6, você aprenderá sobre o Sistema Nervoso Somático (SNS) que é responsável pela inervação da musculatura esquelética (junção neuromuscular (JNM) ou placa motora terminal). A utilização de fármacos específicos, como os bloqueadores neuromusculares, é utilizada clinicamente para produção de paralisia muscular em procedimentos cirúrgicos. Estudaremos o mecanismo de ação dos anestésicos locais e suas aplicações clínicas e abordaremos aspectos relacionados à adição a fármacos e álcool.

Na Unidade 7, você aprenderá sobre a produção das células sanguíneas e as células de defesa que compõe o sistema imune (Hematopoiese), as funções do sistema imunológico, como ocorre a resposta inflamatória, a resposta álgica (dor), o processo febril. Também abordaremos os fármacos que podem ser utilizados para a resolução desses quadros, os chamados AINEs.

Na Unidade 8, falaremos sobre outros mediadores inflamatórios — como a histamina e bradicinina — liberados durante lesões teciduais, reações alérgicas, infecções virais e outros fenômenos inflamatórios; verificaremos os aspectos farmacológicos dos antagonistas desses mediadores, por exemplo: os anti-histamínicos. Abordaremos, também, a importância da presença de fatores de crescimento, minerais e vitaminas para o correto funcionamento da hematopoiese.

Por fim, na Unidade 9, discutiremos o conceito de reação adversa a medicamentos e suas implicações clínicas, verificaremos os vários tipos de interações farmacológicas que poderão ocorrer quando mais de um fármaco é administrado ao paciente, interações com alimentos, álcool e algumas das possíveis interferências dos medicamentos em exames laboratoriais. Também, abordaremos conceitos importantes associados ao uso racional de medicamentos, medicalização e resistência bacteriana.

Durante sua jornada profissional, provavelmente, você será questionado com dúvidas de pacientes e, até mesmo, profissionais da área de saúde sobre o porquê de existir a mesma ação terapêutica produzida por classes farmacológicas diferentes, se há vantagem na utilização de uma sobre a outra, entre outras dúvidas. É aí que você irá fazer uso dos conhecimentos construídos e adquiridos durante essa disciplina.

Esse e outros desafios esperam por você em cada novo assunto abordado no decorrer das unidades. Os conteúdos foram elaborados para que você consiga utilizar a farmacologia da melhor maneira possível em sua prática profissional. Sua dedicação ao estudo desses conteúdos é fundamental para a obtenção do sucesso profissional. Vamos mergulhar no universo da farmacologia?

CAMINHOS DE APRENDIZAGEM

1 **11**
PRINCÍPIOS GERAIS DA FARMACOLOGIA

2 **31**
FARMACOCINÉTICA I

3 **61**
FARMACOCINÉTICA II

4 **79**
FARMACODINÂMICA

5 **103**
NEUROFARMACO-LOGIA I

6 **135**
NEUROFARMACO-LOGIA II

7 161
INFLAMAÇÃO, IMUNOMODULAÇÃO E HEMATOPOESE I

8 183
INFLAMAÇÃO, IMUNOMODULAÇÃO E HEMATOPOESE II

9 207
TÓPICOS ESPECIAIS

1 Princípios Gerais da Farmacologia

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

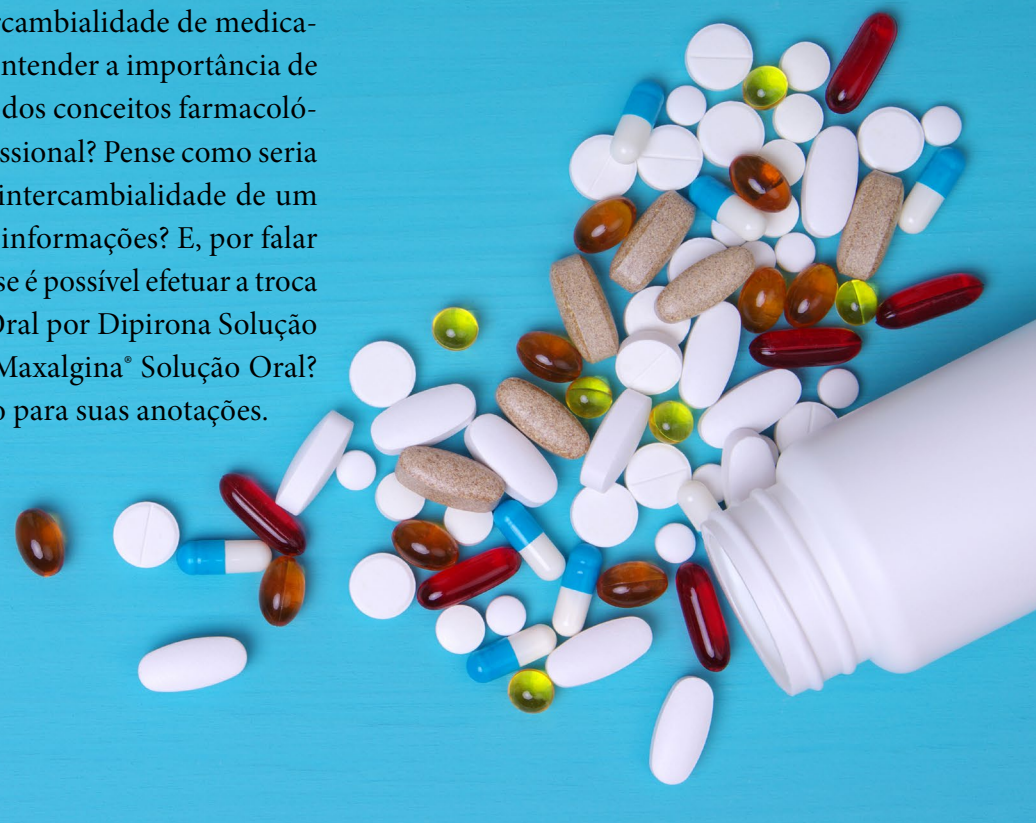
Nesta unidade, discutiremos inúmeros conceitos aplicados à área da farmacologia que serão úteis durante todo o estudo da disciplina. Será apresentada a origem dos estudos farmacológicos e seus efeitos terapêuticos ou tóxicos. Identificaremos as etapas pelas quais uma substância com potencial terapêutico deverá passar até que seu uso como medicamento seja aprovado pelas entidades regulamentadoras de cada país. Por fim, veremos a evolução tecnológica envolvida na busca do desenvolvimento de novos fármacos e novas formulações.

Quando você se depara com termos, como medicamento genérico, referência, similar, ou palavras como dispensação, drogas, fármaco, entre outros diversos utilizados na farmacologia, esses termos estão claros para você? Às vezes, utilizamos essas palavras sem sabermos o que realmente significam. Dessa forma, é primordial que você entenda esses significados para que não haja erros de interpretação em uma determinada situação. Além disso, você tem ideia de quanto tempo de estudo é necessário para que um medicamento seja disponibilizado nas prateleiras da farmácia para uso da população? Por que pagamos tão caro por um medicamento?

É comum você chegar à farmácia com uma receita de medicamento e ser questionado pelo farmacêutico se você quer a troca do medicamento prescrito por um genérico ou similar equivalente. Para entender como a troca é possível, você precisa conhecer as definições desses termos e saber se o medicamento prescrito pelo médico poderá ou não ser intercambiável. A intercambialidade, na maioria das vezes, é realizada porque existe uma diferença de custo entre medicamentos com o mesmo princípio ativo, a mesma dosagem e indicação. Isso se deve ao fato de que os medicamentos — referência ou inovador — percorreram um árduo caminho entre a observação de um determinado efeito farmacológico e a obtenção do medicamento pronto para ser disponibilizado aos pacientes. Em cada etapa do desenvolvimento de um fármaco, você notará que alguns aspectos importantes deverão ser observados para que haja garantia de segurança e eficácia.

Na atuação profissional, é preciso entender quando é possível realizar a intercambialidade entre os medicamentos. Você sabe o que é intercambialidade? Se um paciente chegasse até você com uma prescrição de Novalgina® Solução Oral e pedisse a troca por Dipirona Solução Oral (genérico) ou por Maxalgina® Solução Oral, você saberia como proceder? Será que você poderia sugerir a troca do medicamento? Vamos descobrir! Peço que você realize uma pesquisa sobre as diferenças entre os medicamentos genéricos, referência e similares; assim, entenderá quando a intercambialidade é possível entre eles. Você pode buscar na bibliografia básica da disciplina, na Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (lei dos genéricos), e, também, na Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 58/2014.

Agora que você pesquisou sobre as nomenclaturas que envolvem a intercambialidade de medicamentos, você consegue entender a importância de dominar os significados dos conceitos farmacológicos para a prática profissional? Pense como seria possível você realizar a intercambialidade de um medicamento sem essas informações? E, por falar nisso, agora, você já sabe se é possível efetuar a troca da Novalgina® Solução Oral por Dipirona Solução Oral (genérico) ou por Maxalgina® Solução Oral? Utilize o diário do bordo para suas anotações.



DIÁRIO DE BORDO



A **Farmacologia** é a ciência das drogas, seu preparo e efeitos. Ela estuda substâncias que atuam no ser vivo, modificando de alguma maneira suas funções. A palavra farmacologia vem da junção de duas outras palavras: *pharmakon* (droga ou medicamento) e *logia* (estudo). Utilizamos muitos conceitos próprios da área, e alguns termos são utilizados pela população como sinônimos, mas o conceito farmacológico poderá ser diferente em alguns casos, e a compreensão correta desses termos é fundamental para a boa prática profissional.

Você já ouviu o uso das palavras **medicamento** e **remédio** utilizado como sinônimos por algumas pessoas? O significado farmacológico é diferente para cada uma delas, por exemplo, **remédio** é definido como qualquer ato capaz de melhorar o organismo, pode ser medicamentoso ou não. Enquanto que o **medicamento** é definido como produto farmacêutico, tecnicamente elaborado com finalidades profiláticas, curativas, paliativas, contraceptivas e diagnósticas e que pode conter mais de uma substância ativa (SILVA, 2010). Outro ponto importante para você lembrar é: os medicamentos podem ser denominados de **alopáticos** (origem sintética) ou **fitoterápicos** (derivados de partes de plantas medicinais) (RANG *et al*., 2016).

Quando falamos de intercambialidade, que é a troca de medicamentos com o mesmo princípio ativo, as denominações **genérico**, **referência** e **similar** devem estar bem claras. Você já domina esses conceitos? O **medicamento referência** é o produto inovador, registrado no órgão federal responsável pela Vigilância Sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. Após o vencimento do prazo legal (estabelecido pela Lei das Patentes), no caso da indústria farmacêutica, é, em média, 10 anos, a fórmula torna-se um patrimônio público (SILVA, 2010).

Título: O impacto das patentes farmacêuticas no Brasil e o direito social à saúde como direito humano fundamental: o longo caminho da tecnologia à realidade

Autores: Raquel Fabiana Lopes Sparemberger e Marcio Zanoel.

Comentário: este artigo trata da dependência tecnológica dos países em desenvolvimento e o monopólio do conhecimento técnico criado pelo sistema de patentes. Analisa as peculiaridades das patentes sobre produtos farmacêuticos e a possibilidade de obtenção de licenças compulsórias. Por fim, traça algumas perspectivas e desafios com vistas ao desenvolvimento do direito à saúde no Brasil, relativamente ao acesso da população a medicamentos indispensáveis à continuidade da vida.

A Lei dos **genéricos** (Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999) estabelece que o **medicamento genérico** é um medicamento similar e intercambiável com um produto de referência ou inovador. O genérico contém os mesmos ativos do medicamento de referência (dose, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica). Ele é produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária, possui comprovada eficácia, segurança, qualidade, biodisponibilidade e bioequivalência do medicamento referência (ARAÚJO *et al*., 2010).

Já o **medicamento similar** é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica. Ele é equivalente ao medicamento referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (ANVISA, 2014; SILVA, 2010).

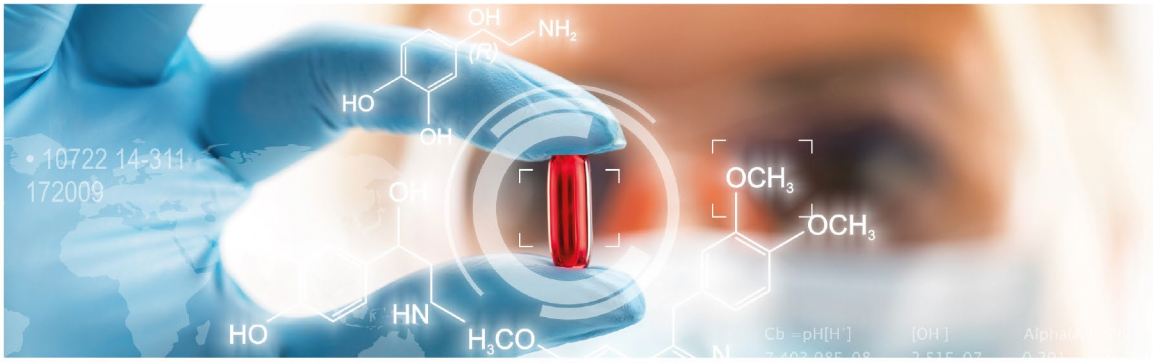
Será considerado **intercambiável** o medicamento similar cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A Agência disponibiliza, em seu site eletrônico, a relação dos medicamentos similares (a tabela que você acessou para a pesquisa), indicando os medicamentos de referência com os quais são intercambiáveis. As trocas deverão seguir — à risca — a tabela, já que cada medicamento de referência terá seu similar correspondente. Além disso, a informação a respeito da intercambialidade deverá constar na bula do medicamento similar (ANVISA, 2014).

Os medicamentos similares equivalentes só poderão ser intercambiáveis com os medicamentos referências, ou seja, **a troca de um similar intercambiável por um genérico ou por outro similar é vetada.** O farmacêutico é o responsável pela realização dessa troca, desde que o paciente esteja de acordo, a não ser que o médico tenha determinado em seu receituário, que não aceita a intercambialidade. Os medicamentos similares, assim como os genéricos, poderão ser produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária do medicamento referência. No Brasil, após 2014, todos os medicamentos similares deverão conter os testes de biodisponibilidade relativa (ANVISA, 2020; LIRA *et al*., 2014). A seguir, temos algumas informações/conceitos importantes para que você possa compreender o conteúdo desta e das outras unidades.

DEFINIÇÕES DE ALGUNS CONCEITOS UTILIZADOS EM FARMACOLOGIA

CONCEITO	DEFINIÇÃO
Biodisponibilidade	Testes que estudam a quantidade e a velocidade de absorção do fármaco contido no genérico ou similar e liberado no organismo humano ao ser ingerido. Quando dois medicamentos apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo, sua eficácia clínica é considerada comparável ou compatível, permitindo a intercambialidade.
Bioequivalência	É a demonstração de que o medicamento similar ou genérico e seu respectivo medicamento de referência apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo (apresenta a mesma eficácia clínica para resolução da doença que está sendo tratada).
Dispensação	Ato de fornecimento do fármaco ao paciente ou comprador, de acordo com a legislação em vigor, sendo para muitos medicamentos, mediante a apresentação da receita.
Dose	Quantidade de droga suficiente para produzir efeito terapêutico.
Droga	Qualquer substância química ou matéria-prima de origem definida capaz de interagir com algum receptor do organismo vivo e produzir efeito farmacológico, isto é, provocar alterações somáticas ou funcionais, benéficas (droga-medicamento) ou maléfica (droga-tóxico).
Equivalência Farmacêutica	Testes realizados "in vitro" que comprovam que a fórmula farmacológica do medicamento similar deve ser equivalente farmacêutico ao respectivo medicamento de referência.
Fármaco	Substância química (ativa) de estrutura definida que produz efeito benéfico ao interagir com o organismo.
Fitoterapia	Tratamento feito com plantas medicinais que possuem propriedades de cura ou de prevenção de doenças.
Iatrogenia	Alteração por um tratamento errôneo.
Medicamento Isento de Prescrição (MIP)	Medicamentos que poderão ser adquiridos sem prescrição médica.

CONCEITO	DEFINIÇÃO
Placebo	Medicamento inerte, as respostas surgem das expectativas do paciente em relação a seus efeitos e do desejo de obter benefício.
Planta medicinal	É toda planta que administrada ao homem ou ao animal por qualquer via ou forma, exerça alguma espécie de ação farmacológica.
Polifarmácia	Grande número de substâncias ativas na mesma fórmula farmacêutica, ou, um receituário com vários medicamentos.
Posologia	Sistema de dosagem ou estudo da dose, intervalo de administração das doses.
Prescrição	Ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita.
Princípio ativo	É a substância ativa que está na fórmula do medicamento e que deverá exercer o efeito desejado para o tratamento do paciente.
Pró-fármaco	Substância originalmente inativa, que adquire atividade farmacológica ao ser administrada ao organismo.

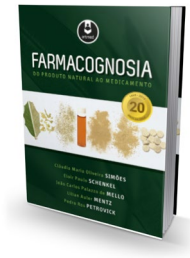


Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: na imagem, temos ao centro o título "Definições de alguns conceitos utilizados em farmacologia" e, ao redor, temos os conceitos com suas definições. Os conceitos são: Biodisponibilidade, Bioequivalência, Dispensação, Dose, Droga, Equivalência Farmacêutica, Fármaco, Fitoterapia, Iatrogenia, Medicamento Isento de Prescrição (MIP), Placebo, Planta medicinal, Polifarmácia, Posologia, Prescrição, Princípio ativo, Pró-fármaco.

Diante de tantas definições, você pode se perguntar **como a farmacologia surgiu**? A farmacologia surgiu como ciência, quando a ênfase passou da descrição da ação dos fármacos para a explicação de como funcionam. Em seus primórdios, antes da invenção da química orgânica sintética, a farmacologia se relacionava, exclusivamente, à compreensão dos efeitos de substâncias naturais, principalmente extratos botânicos e algumas substâncias químicas, principalmente as tóxicas, como o mercúrio e o arsênico (RANG *et al.*, 2016).

A utilização de plantas com fins medicinais é, demasiadamente, antiga e perdura ao longo da história em diversas civilizações. No Brasil, desde os primeiros séculos após o descobrimento e até hoje, há relatos na literatura de viajantes e cientistas que mostraram o quanto comunidades locais conhecem sobre as plantas e seus usos. A esse estudo, dá-se o nome de **etnofarmacobotânica** (LIMA, 1952). O prefixo "etno" acoplado à "farmacobotânica" e correlaciona-se a ideias de caráter cultural sobre o uso de plantas voltados à cura de problemas de saúde (medicina popular) que são partilhadas por todos os membros de um determinado grupo social, por meio da aprendizagem (ALEXIADES; SHELDON, 1996; CAMARGO, 2008).



Título: Farmacognosia do produto natural ao medicamento
Autor: Cláudia Maria Oliveira Simões et al.
Editora: ArtMed
Sinopse: esta obra tem como foco de estudo os produtos de origem natural, em especial de origens vegetal e animal, que são reconhecidos, mundialmente, como matérias-primas sustentáveis e renováveis para a obtenção de substância e produtos a serem empregados na fabricação de medicamentos. Reúne, também, os principais temas pertinentes ao estudo desses produtos, objetivando o desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Escrito por docentes pesquisadores da área, esta obra é uma fonte de consulta qualificada sobre produtos naturais, sua constituição química e suas propriedades farmacológicas.
Comentário: a obra abrange o que estudamos na Unidade 1 com riqueza de detalhes, na descrição do caminho de alguns fármacos da natureza à indústria. Você pode encontrar este livro na Biblioteca Digital Unicesumar.

Você pode encontrar descrito na literatura vários exemplos observacionais que relatam atividade terapêutica sobre o uso de plantas, como a observação de cabras que saltitavam, após a ingestão de grãos de café (cafeína), o uso da planta *Atropa beladona* (atropina) para dilatar as pupilas (midríase), flechas contendo curare (tubocurarina) utilizadas pelos índios sul-americanos para a paralisação da caça, suco da papoula (ópio), contendo morfina, para o alívio de disenterias, entre outros exemplos (GOODMAN; GILMAN, 2012).

A **seleção etnofarmacológica** (Figura 1) de plantas para a pesquisa e desenvolvimento de um fármaco, baseada na alegação humana sobre um determinado efeito terapêutico, pode ser um atalho valioso para a descoberta de novos medicamentos (ELISABETSKY, 2003).

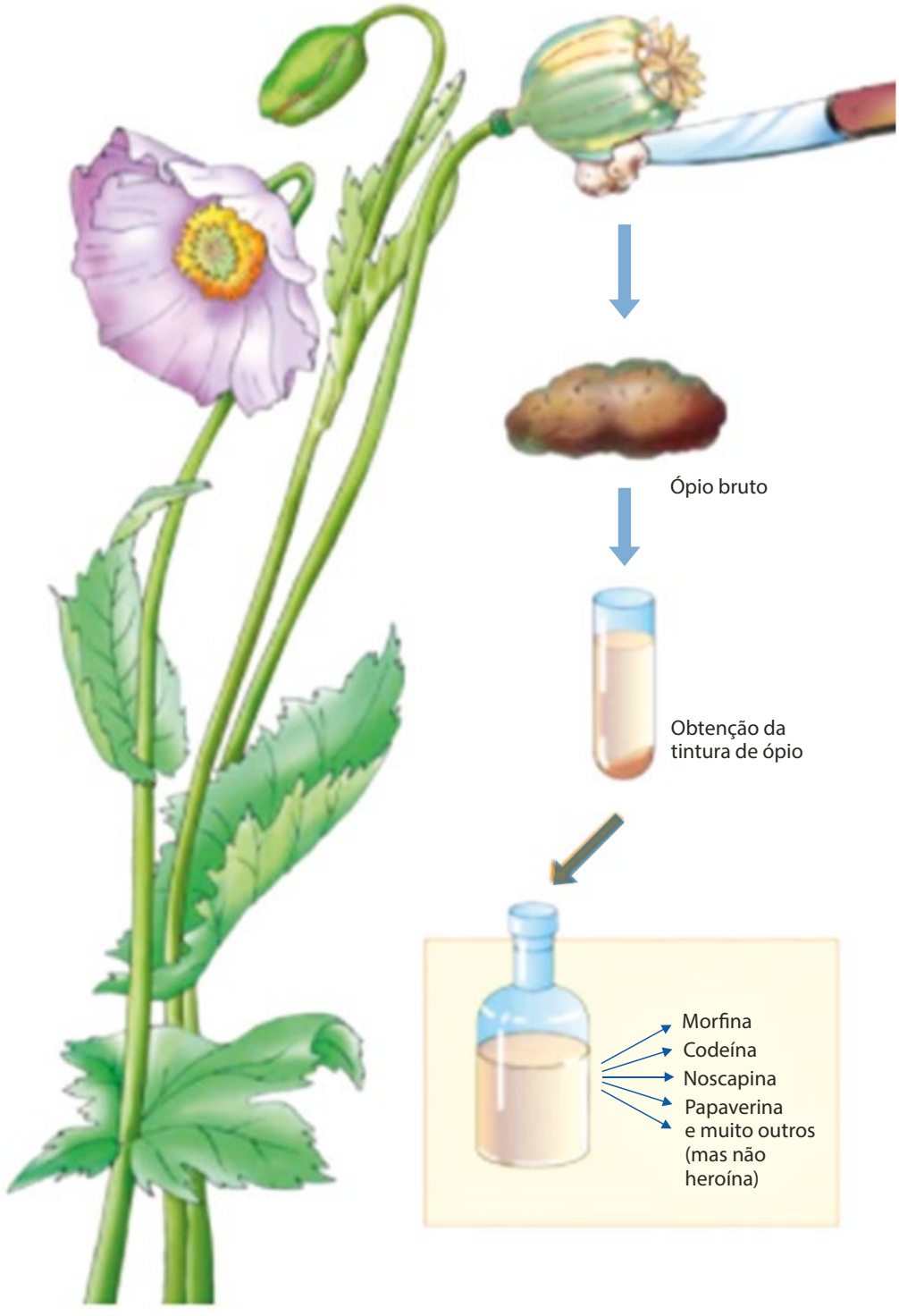


Figura 1 - Seleção Etnofarmacológica: da Papoula à Morfina e derivados / Fonte: adaptada de Lüllmann, Mohr e Hein (2017).

Descrição da Imagem: a imagem é uma ilustração que tem três galhos de Papoula juntos, eles possuem folhas, uma flor aberta e dois botões. Ao lado direito dessa planta, tem-se uma sequência, de cima para baixo: uma faca realizando a incisão na cápsula da Papoula em um dos botões; uma seta diretiva que aponta para um desenho que representa a resina extraída e, junto, o texto (ópio bruto). Depois, tem-se outra seta e um tubo de ensaio com um líquido dentro e, ao lado, o texto "obtenção da tintura de ópio", outra seta que aponta para um frasco, também com líquido e setas apontando para o texto: "Morfina", "Codeína", "Noscapina", "Papaverina" e "muito outros (mas não heroína)".

Embora essa abordagem continua útil, a invenção de fármacos atuais usa, em geral, abordagem inversa, ou seja, parte da hipótese de que certa via ou proteína tem papel importante na patogênese de certa doença e que, alterando a atividade desta proteína ou via a doença, terá resolução (RANG *et al.*, 2016). Você pode notar que, da **observação** do efeito medicamentoso de uma planta ou da descoberta de uma molécula com potencial terapêutico até o **desenvolvimento** de um medicamento pela indústria farmacêutica, houve um longo período de evolução da ciência. Acompanhe na figura a seguir.

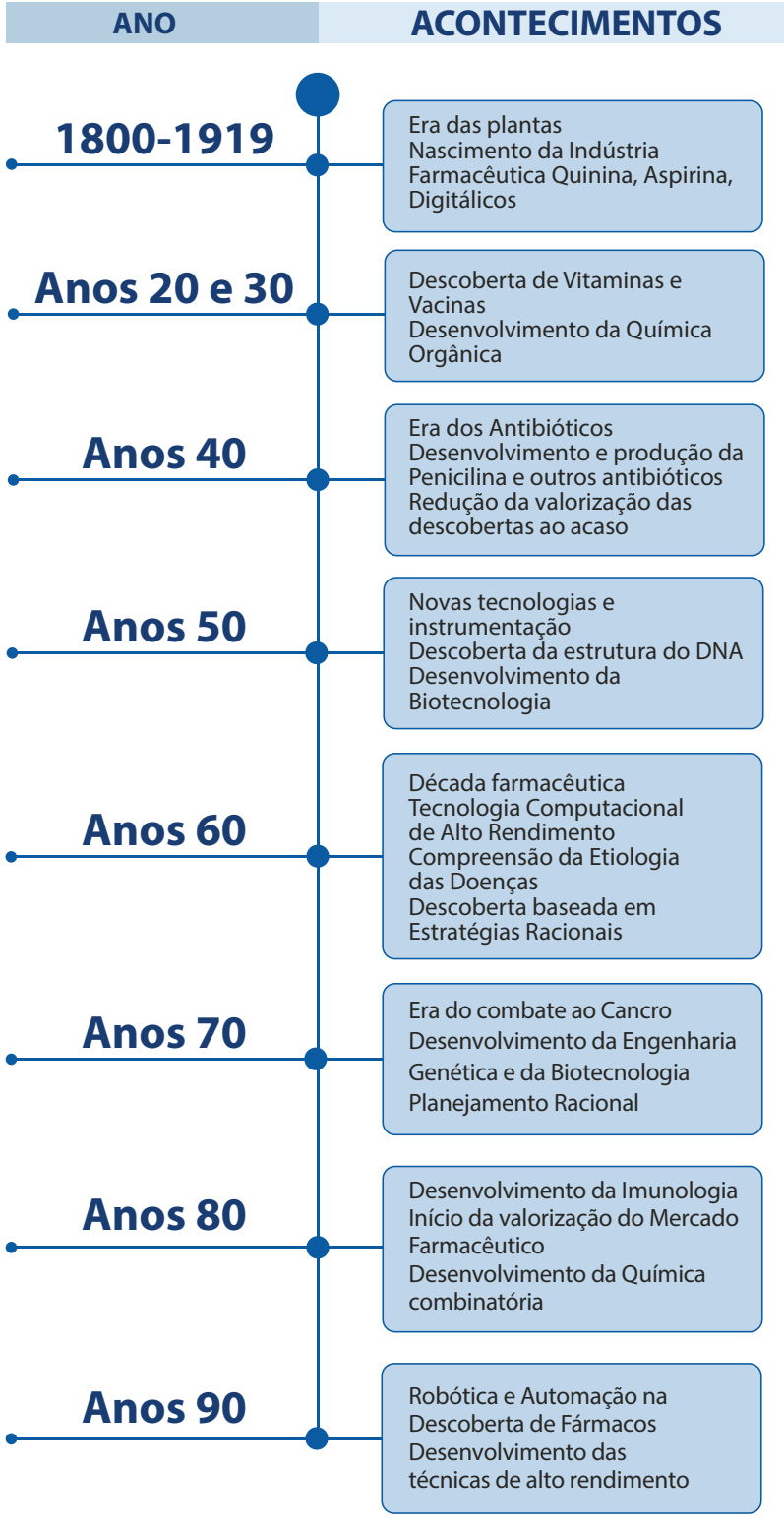


Figura 2 - Cronologia da descoberta de fármacos / Fonte: adaptada de Barreiro e Fraga (2005).

Descrição da Imagem: na imagem, temos uma linha do tempo com alguns anos/décadas e seus respectivos acontecimentos. Trata-se de uma cronologia da descoberta de fármacos. De cima para baixo, temos os anos/décadas de: 1800/1919; anos 20 e 30; depois década por década de 40 até 90.

Na atualidade, temos bibliotecas contendo milhões de compostos capazes de interagir com alvos moleculares específicos ou de produzir uma determinada resposta biológica. As **bibliotecas químicas** são sintetizadas usando técnicas modernas de síntese de química orgânica, que criam grandes coleções de substâncias relacionadas, as quais podem ser testadas quanto à atividade em sistemas altamente específicos. Os testes utilizados pela indústria farmacêutica (**escrutínios**) para a avaliação dos compostos contidos nas bibliotecas empregam sistemas robóticos altamente eficientes. Os testes são sensíveis, específicos e desenhados para dar sinais detectáveis da interação do fármaco potencial, com um alvo proteico específico, como uma proteína receptora ou uma enzima que se pretende ativar ou inibir com o fármaco (ARAÚJO *et al.*, 2015; GOODMAN *et al.*, 2015).

Você deve entender que o sucesso do **escrutínio** nem sempre resultará em um fármaco comerciável, uma vez que outras propriedades — como especificidade e propriedades farmacológicas de uma molécula viável para comercialização — podem não ser observadas no composto testado, inicialmente. Na maioria das vezes, são necessárias alterações químicas nas moléculas estudadas, como a inserção de grupamentos químicos em pontos específicos para que haja a atividade biológica desejada.

Como você observou até agora, o desenvolvimento de fármacos não é tarefa simples e fácil de ser executada, envolve um esforço multidisciplinar. Diversas etapas de trabalho são necessárias para que um medicamento possa ser considerado seguro para uso clínico (GOODMAN; GILMAN, 2012; RANG *et al.*, 2016). Observe que, de modo simplificado, o processo que envolve — desde o desenvolvimento de um fármaco, na atualidade, até sua introdução no mercado — pode ser dividido em seis etapas, cada uma com seus objetivos específicos.

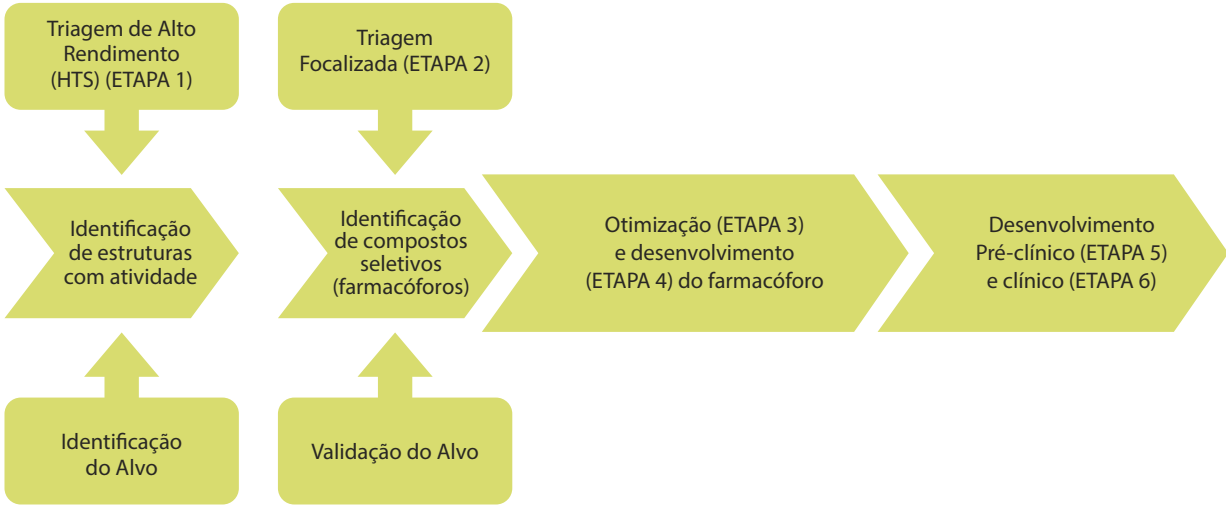


Figura 3 - Processo atual de desenvolvimento de fármacos / Fonte: adaptada de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2010).

Descrição da Imagem: na imagem, as 6 etapas do processo de desenvolvimento de fármacos. Na parte superior, à esquerda, de cima para baixo, temos: a Etapa 1 "Triagem de alto rendimento", depois, "Identificação de estruturas com atividade" e, por último, "Identificação do alvo". Ao lado da Etapa 1, de cima para baixo, temos a Etapa 2 "Triagem focalizada", depois "Identificação de compostos seletivos" e, por último, "Validação do alvo". Na parte central da imagem, lado direito da "Identificação de compostos seletivos", temos a Etapa 3 "otimização" e Etapa 4 "Desenvolvimento do farmacóforo". Seguindo, ao lado direito dessas etapas, temos as Etapas 5 "Desenvolvimento pré-clínico" e 6 "clínico".

Na **Etapa 1**, denominada de identificação do composto potencialmente ativo, ocorre um processo robotizado, chamado de *High Throughput Screening* (HTS), ou triagem de alto rendimento, em que são avaliadas milhares de estruturas, de acordo com o alvo terapêutico escolhido. Esse ensaio pode ser simples, como a determinação da afinidade de ligação das substâncias avaliadas a um receptor, ou mais sofisticado, por meio de reações celulares ou bioquímicas complexas (ARAÚJO *et al.*, 2015; GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). A **Etapa 2** é a pesquisa de potenciais farmacóforos que possam atuar no alvo predeterminado, de forma a alterar o percurso da doença. Tais estruturas deverão possuir atividade *in vitro* aceitável, alguma atividade em modelos *in vivo*, um bom potencial farmacocinético e de segurança (GUIDO; OLIVA; ANDRICOPULO, 2008; WERMUTH, 2008).

A **Etapa 3** é denominada de otimização de farmacóforos; nela, as melhores substâncias que se ajustam — em termos de potência, seletividade, eficácia e segurança nos modelos *in vivo* — são selecionadas. O resultado do processo de otimização do protótipo é a seleção de uma ou mais moléculas adequadas para serem testadas em seres humanos. Nesta etapa, é importante que mais de uma substância com perfil químico diferente seja selecionada como reserva. Após essa etapa, a molécula passa para o desenvolvimento do fármaco, iniciando as atividades pré-clínicas e clínicas (ROCCO *et al.*, 2010). Na **Etapa 4**, ocorre o desenvolvimento do(s) farmacóforo(s) selecionados na Etapa 3, e é importante ter, pelo menos, dois farmacóforos selecionados para que, caso um candidato fracasse nos testes de desenvolvimento, o outro possa ser testado.

A **Etapa 5** é marcada pelo desenvolvimento pré-clínico, no qual são realizados testes para avaliar potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano. São realizados os testes farmacológicos, farmacocinéticos e os toxicológicos (Quadro 1). As orientações sobre a condução desses estudos podem ser obtidas no *Guia de estudos pré-clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos* (ANVISA, 2013). Além dos estudos descritos a seguir, é realizada a preparação dos documentos reguladores e apresentação de relatórios às autoridades sanitárias do país, que avaliarão os resultados e segurança dos testes pré-clínicos antes de liberar os estudos em humanos (testes clínicos). Todos os estudos ou ensaios devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) (ANDRADE *et al.*, 2016; GOODMAN *et al.*, 2015).

Não necessário BPL		BPL
In vitro	**In vivo**	**In vivo**
1) Propriedades físicas/químicas (lipofilicidade, solubilidade, estabilidade química (pKa))	1) Perfil Farmacocinético (concentração x tempo) • Área sob a curva • C_{max} • T_{max} • Distribuição • Clearance • Tempo de meia-vida	1) Toxicocinética - Perfil farmacocinético (concentração x tempo) • Área sob a curva • C_{max} • T_{max} • Distribuição • Clearance • Tempo de meia-vida
2) Estabilidade Metabólica	2) Biodisponibilidade	2) Biodisponibilidade
3) Clearance Hepático	3) Linearidade	3) Metabolização
4) Interação entre substâncias (inibição/ indução do Cit P450)	4) Metabolização	4) Rotas de Excreção
5) Características fisiológicas (proteínas plasmáticas/ligação a tecidos)	5) Rotas de Excreção	5) Quantificação em fluidos biológicos, órgãos, tecidos, produtos de excreção e ar expirado (quando necessário)
6) Permeabilidade		
7) Estabilidade plasmática e coeficiente de partição sangue total/plasma		
BPL: Boas Práticas Laboratoriais; Cmax: Concentração máxima; Tmax: Tempo máximo.		

Quadro 1 - Recomendação de ensaios pré-clínicos de absorção, distribuição, metabolização, excreção/farmacocinética / Fonte: adaptado de Andrade et al. (2016).

Por fim, temos a **Etapa 6**, chamada de desenvolvimento clínico. Antes que os estudos clínicos se iniciem, é necessário o preenchimento de documentos que comprovem os resultados dos ensaios pré-clínicos, estrutura do fármaco em estudo, mecanismo de ação, possíveis efeitos secundários e informações de produção, tipo de estudo que será aplicado. Esses documentos são avaliados para garantir que os participantes dos ensaios clínicos não serão expostos a riscos (GOODMAN; GILMAN; 2012; KATZUNG *et al*. 2017). A Etapa 6, estudos clínicos, é dividida em quatro fases (Figura 4).

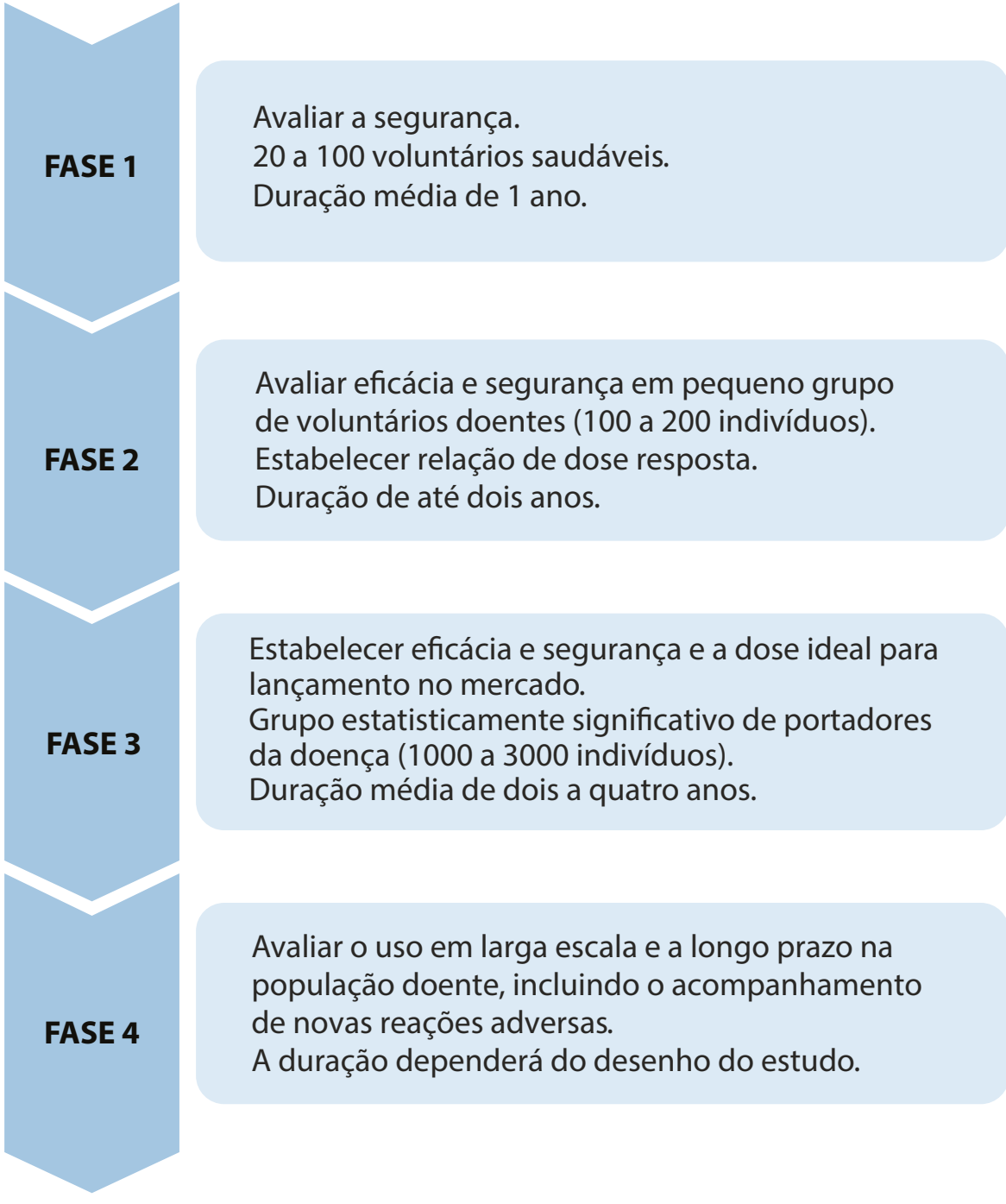


Figura 4 - Fases da Etapa 6 (Estudos Clínicos) de desenvolvimento de um fármaco / Fonte: a autora.

Descrição da Imagem: na imagem, temos as 4 fases da Etapa 6 que são os estudos clínicos. Na parte superior, à esquerda, de cima para baixo, temos a identificação da Fase 1 e, ao lado, a descrição das atividades realizadas nesta fase "Avaliar a segurança; 20 a 100 voluntários saudáveis; Duração média 1 ano". Abaixo da Fase 1, temos a identificação da Fase 2 e, ao lado, a descrição das atividades realizadas nesta fase "Avaliar eficácia e segurança em pequeno grupo de voluntários doentes (100 a 200 indivíduos); estabelecer relação de dose resposta; duração de até dois anos". Abaixo da Fase 2, temos a identificação da Fase 3 e, ao lado, a descrição das atividades realizadas nesta fase "Estabelecer eficácia e segurança e a dose ideal para lançamento no mercado; grupo estatisticamente significativo de portadores da doença (1000 a 3000 indivíduos); duração média de dois a quatro anos". Por fim, abaixo da Fase 3, temos a identificação da Fase 4 e, ao lado, a descrição das atividades realizadas nesta fase "Avaliar o uso em larga escala e no longo prazo em população doente, incluindo o acompanhamento de novas reações adversas; a duração dependerá do desenho do estudo".

O que você precisa saber para entender a diferença nos custos de produção dos medicamentos que são dispensados ao paciente? Sugiro que você acesse alguns materiais sobre essas etapas de desenvolvimento e elaboração de um medicamento. Deixo dois vídeos que ajudarão a entender o processo de produção dos medicamentos. O primeiro é "Como é feito o medicamento?" e o outro "Como funciona o desenvolvimento dos medicamentos". Após conhecer as etapas de desenvolvimento de um medicamento e o investimento realizado pela indústria, você conseguirá compreender melhor o quanto de valor agregado existe no custo de um medicamento.

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Visto isso, você deve se perguntar: quanto tempo leva entre a descoberta e o desenvolvimento de um fármaco? Qual o valor empregado pela indústria farmacêutica nesse processo? A resposta a essas perguntas é demonstrada na figura seguinte, em que podemos observar, em média, um tempo de 15 anos para o desenvolvimento de um fármaco inovador e um valor investido de quase US $900 milhões de dólares pelo laboratório farmacêutico responsável pelo fármaco.



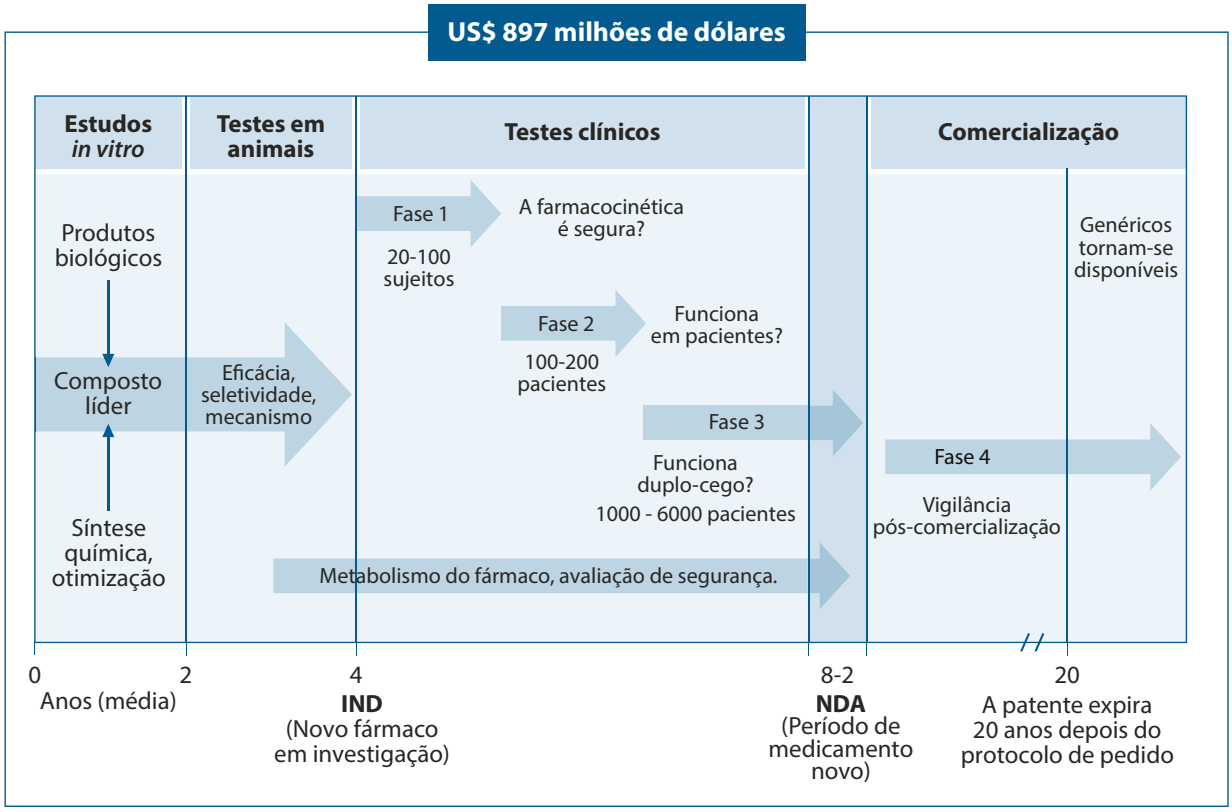


Figura 5 - Valor e tempo aproximado de desenvolvimento de um novo medicamento / Fonte: adaptada de Katzung et al. (2017).

Descrição da Imagem: na imagem, temos o valor e o tempo aproximado de desenvolvimento de um novo medicamento. Na parte superior central, temos o valor estimado de desenvolvimento de um fármaco 897 milhões de dólares. Na parte superior esquerda, temos estudos in vitro, abaixo produtos biológicos, composto líder, síntese química, otimização e anos (média) 0 a 2 anos. Ao lado dos estudos in vitro, temos testes em animais; abaixo: eficácia, seletividade e mecanismo, 2 a 4 anos IND (novo fármaco em investigação). Ao lado dos testes em animais, temos os testes clínicos; abaixo, temos a Fase 1 e, ao lado, "a farmacocinética é segura?"; abaixo, 20 a 100 sujeitos; abaixo, Fase 2 e, ao lado, "funciona em pacientes?"; abaixo, 100 a 200 pacientes; abaixo Fase 3, abaixo "funciona duplo cego?"; abaixo 1.000 a 6.000 pacientes; abaixo, metabolismo do fármaco, avaliação de segurança; ao lado e abaixo, 8 a 9 anos NDA (Pedido de medicamento novo). Ao lado dos testes clínicos, temos a comercialização; abaixo, genéricos tornam-se disponíveis; abaixo, a Fase 4, vigilância pós-comercialização; abaixo, 20 anos, a patente expira 20 anos depois do protocolo do pedido.

Outro questionamento que você e a maioria das pessoas fazem é: por que existe **diferença de preço** entre medicamentos contendo o mesmo princípio ativo, mas classificados como referência, genérico ou similar? Os medicamentos classificados como referência são os medicamentos inovadores, nos quais a indústria farmacêutica investiu em estudos, tempo e tecnologia para o desenvolvimento. Eles possuem proteção patentária definida por lei por um determinado tempo, ou seja, somente a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do medicamento pode comercializá-lo. Após expirar o prazo da patente, outros laboratórios podem fabricá-lo e comercializá-lo como genérico ou como similar e, geralmente, com preços bem inferiores ao medicamento referência, uma vez que não tiveram os custos com os estudos para o desenvolvimento do medicamento. Os fabricantes dos medicamentos genéricos e similares devem demonstrar equivalência terapêutica do novo produto, ou seja, deve conter a mesma quantidade do fármaco ativo e alcançar as mesmas concentrações no sangue, quando administrados pela mesma via (GOODMAN; GILMAN, 2012; RANG *et al.*, 2016).

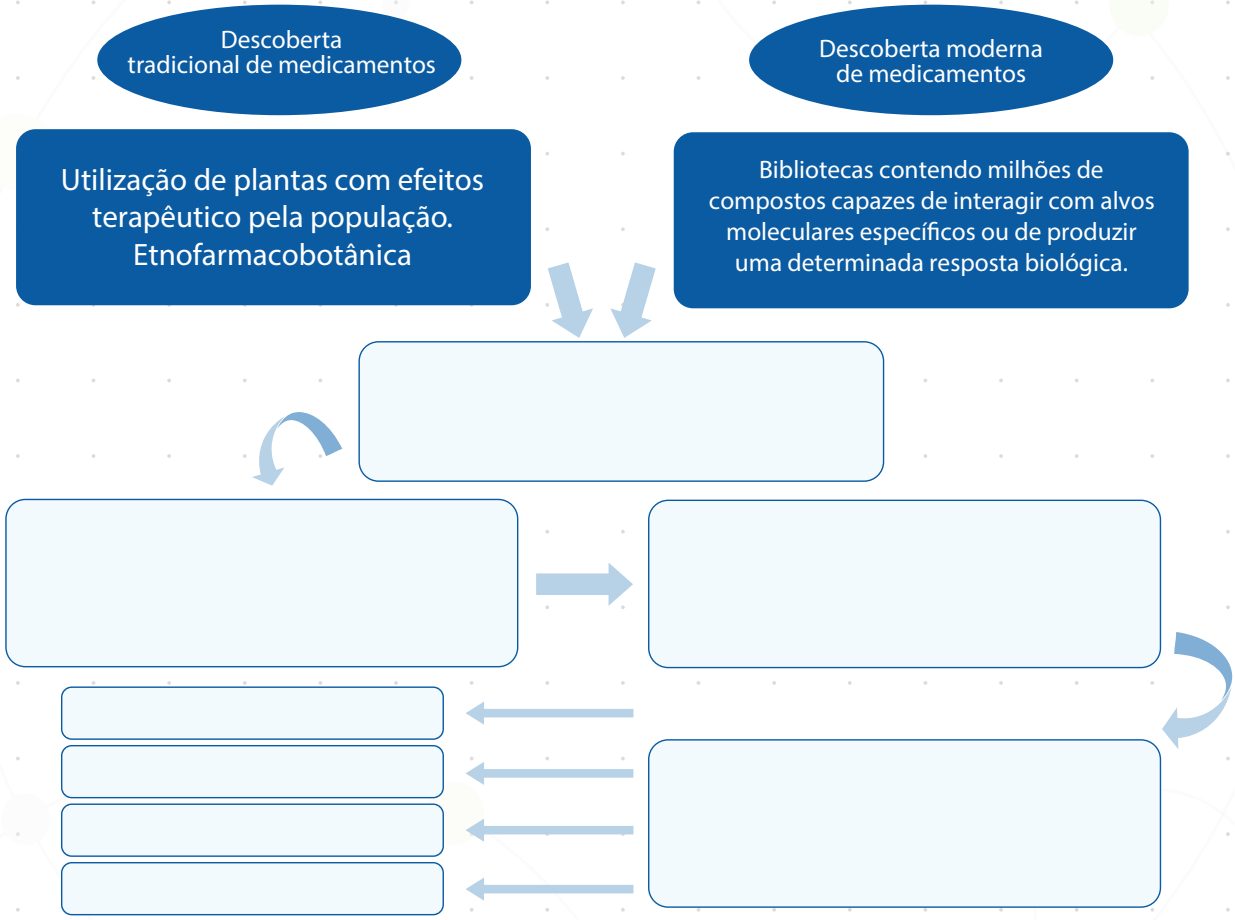


Quer ver como a intercambialidade de medicamentos funciona na prática profissional? Neste podcast, vamos falar um pouco sobre isso e sobre as principais dúvidas envolvendo o tema intercambialidade. Aperte o play.

Para você que é um estudante da área da saúde, conhecer os principais conceitos e suas aplicações na área da farmacologia bem como entender os meios pelos quais um medicamento é desenvolvido, as particularidades existentes em cada etapa da produção até que ele chegue às farmácias para ser utilizado pelos pacientes é fundamental para que você obtenha sucesso, quando for inserido no mercado de trabalho.

Como você pode observar, o entendimento dos conceitos farmacológicos e das etapas de desenvolvimento de um medicamento são fundamentais para a prática profissional, pois são ferramentas que auxiliarão suas ações no dia a dia, seja para de uma simples orientação ao paciente sobre o uso correto de medicamentos, seja para sua participação como profissional da área em alguma das etapas de pesquisa e desenvolvimento de um fármaco.

Vamos verificar, agora, quais são os principais itens que discutimos nesta unidade e de que forma se relacionam. Como sugestão a você, querido(a) aluno(a), proponho a criação de um mapa conceitual que identifique os principais conceitos, tópicos e aplicações dos itens discutidos. Apresento, a seguir, uma proposta de um mapa no formato de fluxograma, no qual reuni os itens que considero importantes ao longo da unidade. Como desafio, proponho que você complemente o mapa iniciado. Vamos lá!



MAPA MENTAL

1. A maioria dos novos fármacos ou produtos farmacêuticos são desenvolvidos por meio de estudos divididos e documentados em várias fases e etapas. Ensaios moleculares e celulares, de sistemas orgânicos, ou em animais como um todo, são usados para definir a atividade seletiva do fármaco. Considerando esse contexto, avalie as asserções a seguir e a relação proposta entre elas.

   I) Os candidatos a fármacos que sobrevivem aos procedimentos iniciais de triagem devem ser avaliados cuidadosamente por uma fase denominada de estudos pré-clínicos.

   PORQUE

   II) Os ensaios pré-clínicos contemplam os estudos farmacológicos e toxicológicos dos fármacos candidatos, esses estudos buscam comprovar a ausência de potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano, isso permite que o fármaco avance para a fase de estudos clínicos.

   Assinale a alternativa correta:

   a) As asserções I e II são proposições falsas.
   b) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a asserção II é uma proposição falsa.
   c) A asserção I é uma proposição falsa, e a asserção II é uma proposição verdadeira.
   d) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a segunda é uma justificativa correta da primeira.
   e) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a segunda não é uma justificativa correta da primeira.

2. Na receita abaixo, temos a prescrição do Dramim e do Buscopan composto.



AGORA É COM VOCÊ

Considerando que o Dramim é o medicamento de referência e que a substância ativa é o dimenidrinato, um medicamento muito utilizado para tratamento de náuseas, marque a alternativa correta que corresponde aos medicamentos possíveis de dispensação, em uma farmácia privada, seguindo as regulamentações da intercambialidade, em especial a Lei dos genéricos — Lei 9.787, de 1999 — e a RDC n. 58 de 2014:

a) Somente os medicamentos Similares Intercambiáveis e Genéricos.
b) Somente ele mesmo (Dramim / – Referência) e Genéricos.
c) Somente ele mesmo (Dramim / – Referência), Similares Intercambiáveis e Genéricos.
d) Somente os medicamentos Similares Intercambiáveis, Similares não intercambiáveis e Genéricos.
e) Somente ele mesmo (Dramim / – Referência).

3. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a condução de ensaio clínico para as vacinas covid-19: a BNT162b1 e a BNT162b2. Vacinas desenvolvidas pelas empresas BioNTech e Pfizer (Wyeth). As vacinas são baseadas em ácido ribonucleico (RNA), que codifica um antígeno específico do vírus Sars-CoV-2. O RNA é traduzido pelo organismo humano em proteínas que irão, então, induzir uma resposta imunológica. Para a testagem da vacina, 29 mil voluntários participaram do estudo, sendo mil deles do Brasil. O ensaio clínico foi um estudo fase 1/2/3, controlado com placebo, randomizado, cego para o observador, de determinação de dose, para avaliar a segurança, a tolerabilidade, a imunogenicidade e a eficácia das vacinas de RNA de Sars-CoV-2 contra Covid-19 em adultos. Avalie a alternativa correta sobre as fases do ensaio clínico:

a) Na Fase 1, procura-se a dose segura, efeitos relacionados ao medicamento teste, o grupo de indivíduos a ser observado é grande, os participantes possuem a enfermidade e, ainda, são realizados os testes farmacodinâmicos e farmacocinéticos.
b) A Fase 2 engloba participantes com a enfermidade e sem a enfermidade, estudos mais longos que na fase 1 e avalia-se a eficácia do medicamento teste, independente da segurança do mesmo.
c) Na Fase 3, procura-se o perfil terapêutico, indicações e contraindicações, farmacoeconomia e qualidade de vida, também, podem ser avaliadas. É a última fase pré-registro.
d) A Fase 4 é a última fase de teste de determinado medicamento para que o ele seja registrado, permite acompanhar os efeitos dos medicamentos no longo prazo, incluindo o acompanhamento de novas reações adversas.
e) O acesso à terapia pode ser ampliado a outros indivíduos na fase 4, pois não há uma exigência de que sejam participantes de estudo para receberem a terapia.

4. Sabemos que a adesão do paciente ao tratamento muitas vezes é barrada pelo custo do tratamento para uma determinada patologia. Existem muitos medicamentos que podem ser intercambiáveis e com isso há a possibilidade de redução do valor do tratamento e a adesão ao tratamento pelo paciente é alcançada. Desta forma, explique por que há essa diferença entre valores de medicamentos com os mesmos princípios ativos e as mesmas concentrações.

2

Farmacocinética I

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, daremos início ao estudo da farmacocinética, parte essencial para o entendimento da farmacologia, uma vez que nos ajuda na compreensão da atuação dos fármacos no organismo, desde a sua administração, absorção, distribuição e metabolismo até a sua excreção. Cada uma dessas etapas pode afetar — de forma positiva ou negativa — a ação do fármaco, tendo inúmeros interferentes, como características de cada medicamento, características do local, entre outras.

Você já se perguntou: por que temos horários diferenciados para a administração de medicamentos, como a cada 6 horas, 8 horas, 12 horas ou 24 horas? Posso administrar um medicamento em jejum ou após alimentação? Ou por que existem no mercado diversas formas farmacêuticas com o mesmo princípio ativo? Como o fármaco consegue penetrar no organismo do paciente e alcançar seu local de ação? O fármaco consegue produzir o efeito farmacológico e terapêutico desejado? Nesta unidade, você observará que todas essas perguntas, e outras, serão respondidas por meio dos estudos farmacocinéticos de cada medicamento.

Você observará que, por meio dos estudos farmacocinéticos de um medicamento, é possível prever, na prática clínica, a via de administração ideal para que haja a melhor resposta terapêutica para uma dada condição clínica, como também evitar os efeitos adversos que determinadas classes de medicamentos podem produzir ao paciente, de acordo com a via em que serão administrados. Isso faz com que o estudo deste tópico seja fundamental para o entendimento dessas situações, sendo um precioso auxílio em benefício do paciente.

Vamos colocar a mão na massa? Um paciente procura uma unidade de saúde com queixas de fortes dores na região do tornozelo direito devido a uma torção. Foi prescrito para ele, diclofenaco sódico 75 mg na forma injetável (administrar no glúteo) que é um anti-inflamatório. O paciente perguntou ao médico se não poderia tomar o medicamento na forma de comprimido através da via oral, uma vez que tem medo de tomar injeções. O médico explicou que o efeito do medicamento por via parenteral seria muito mais rápido e efetivo para o caso dele, mas mesmo assim o paciente insistiu pela administração oral, sendo prescrito para ele 1 comprimido de diclofenaco de sódio de 50 mg a cada 8 horas (após as refeições). Após 2 dias de tratamento tomando comprimidos de diclofenaco de sódico, o paciente volta a unidade de saúde reclamando de fortes dores estomacais e, ainda, queixando-se de dor na região da torção. Quando questionado se havia tomado os comprimidos de diclofenaco após as refeições, o paciente respondeu que havia tomado os comprimidos em jejum.

Será que você poderia explicar por que o paciente, ainda, sente dores no tornozelo e está reclamando de dores estomacais? Vamos descobrir! Peço que você realize uma pesquisa para explicar a diferença de início e eficácia de ação do diclofenaco de sódio administrado através da via injetável e da via oral. Pesquise, também, se existe relação entre a administração do diclofenaco por via oral e as dores estomacais relatadas pelo paciente. Após a pesquisa, analise o caso apresentado e responda: por qual motivo o paciente, ainda, sente dores no tornozelo e, agora, reclama de dores estomacais? Você pode buscar na bibliografia básica da disciplina, como também em artigos científicos disponibilizados nas bases de dados da Unicesumar.

Agora que você pesquisou sobre a importância da escolha das vias de administração e formas farmacêuticas de um medicamento, você consegue entender como os estudos farmacocinéticos dos medicamentos são importantes para que haja aproveitamento terapêutico máximo de um determinado fármaco e redução de efeitos indesejáveis associados à sua administração? Como seria possível estabelecer os horários de administração, a melhor via de administração, a melhor forma farmacêutica sem as informações farmacocinéticas?

E, por falar nisso, você conseguiu responder: por que o médico havia prescrito para o paciente diclofenaco de sódio injetável (administração no glúteo) ao invés de comprimidos? Após o paciente insistir em tomar o diclofenaco por via oral, você descobriu por que o médico prescreveu as administrações após refeições? Descobriu por que o paciente teve dores gástricas após o uso do medicamento? Utilize o diário do bordo para suas anotações.



DIÁRIO DE BORDO

Você já ouviu falar em **farmacocinética**? Já se perguntou quais são os estudos importantes para garantir maior segurança e eficácia do medicamento que será comercializado? De forma simples, podemos dizer que a **farmacocinética** estuda o que o nosso organismo faz com o fármaco. Esse estudo é possível por meio da avaliação da **absorção, distribuição, biotransformação e eliminação** do medicamento, ou seja, as propriedades farmacocinéticas determinam a velocidade do início da ação, a intensidade do efeito e a duração da ação do fármaco. Para que você compreenda melhor esse conceito, podemos dizer que as variáveis farmacocinéticas permitem ao clínico elaborar e otimizar os regimes terapêuticos, incluindo as decisões quanto à via de administração de cada fármaco, à quantidade e à frequência de cada dose, à duração do tratamento e à redução de efeitos tóxicos (CLARK *et al*., 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

Antes de iniciarmos os conceitos farmacocinéticos, é importante sabermos sobre as **formas farmacêuticas e as vias de administração dos medicamentos**, uma vez que essas duas propriedades interferem na farmacocinética do medicamento. A administração de um medicamento em uma **forma farmacêutica** (comprimido, cápsula, xarope etc.), por uma **via de administração** (oral, intramuscular, subcutânea, endovenosa etc.) em uma única dose ou em doses múltiplas (repetidas), tem por finalidade obter um efeito terapêutico para resolução ou alívio de uma situação patológica, como alívio da dor, diminuição da ansiedade, regularização da pressão arterial, controle da taxa glicêmica, entre outras. Para que isso ocorra é importante considerar a concentração do princípio ativo no local de ação e a velocidade que o princípio ativo chega no local. O conhecimento das **formas farmacêuticas e das vias de administração** é importante para que você entenda de que forma a disponibilização do fármaco pode ser mais eficiente no seu local de ação, sem causar toxicidade.



Você já pensou: por que um determinado medicamento tem a forma farmacêutica de um comprimido, um xarope, um supositório ou um injetável? Qual motivo de tantas formas farmacêuticas diferentes?

A **forma farmacêutica** que o medicamento é administrado ao paciente é a responsável pela veiculação do fármaco para dentro do organismo; é por meio dela que o fármaco consegue entrar em contato com o organismo (cápsulas, comprimidos, drágeas, soluções, suspensões, entre outras) ou ser mantido em contato com ele

(adesivos transdérmicos, cremes, implantes subcutâneos, pomadas, entre outras). De acordo com o tipo de formulação farmacêutica, a absorção inicia-se em locais diferentes do nosso organismo (LÜLLMANN *et al*., 2010).

Junto com as formas farmacêuticas, as **vias de administração** de um medicamento são importantes, pois também interferem na absorção do fármaco. Para você entender qual a finalidade de termos à disposição um grande número de formas farmacêuticas, é necessário que conheçamos as vias de administração pelas quais cada uma delas poderá ser administrada. A via de administração é determinada, primariamente, pelas propriedades do fármaco, por exemplo, hidrossolubilidade ou lipossolubilidade e pelos objetivos terapêuticos, como a necessidade de um início rápido de ação, o tratamento por longo tempo, a restrição de acesso a um local específico ou a redução de efeitos tóxicos. Todas essas considerações são importantes no momento da escolha do medicamento (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Cada via de administração possui suas particularidades, como: padrão de absorção, vantagens e desvantagens (Quadro 1). É fundamental que você conheça esses parâmetros para que haja sucesso na utilização de um medicamento pelo paciente. As **vias principais** de administração de fármacos incluem a enteral, a parenteral e a tópica. A **administração enteral** contempla as vias **oral, sublingual** e **retal** em que a absorção do fármaco ocorre no trato gastrointestinal. A **via parenteral** engloba as vias **intravenosa, intramuscular, subcutânea** e **intradérmica** (Figura 2). A via parenteral introduz diretamente o fármaco na circulação sistêmica (utiliza agulhas), evitando as barreiras orgânicas. A **via tópica** é composta pelas vias **cutânea, respiratória, conjuntival** e **genitourinária**, é usada quando se deseja um efeito localizado do fármaco (SILVA, 2010; GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al*., 2013).

Na Figura 1, você pode observar **diferentes formulações administradas por via oral**, as regiões marcadas pela cor vermelha mais acentuada representam o local onde há maior liberação de princípio ativo. É observado, na figura, que formulações representadas por cápsulas e comprimidos normais, sem qualquer tipo de tratamento, liberam o princípio ativo, ainda, no estômago; enquanto formulações que sofreram tratamento gastro-resistente só promovem a liberação do fármaco, na primeira porção do duodeno ou no intestino grosso. Você pode observar, também, que: em formulações de liberação controlada, a liberação do fármaco ocorre ao longo de todo trato-gastrintestinal e, em formulações líquidas (solução), o fármaco já se encontra disponível para a absorção quando é administrado. Assim, você pode notar que, dependendo da forma farmacêutica administrada ao paciente, a absorção ocorrerá em locais diferentes do trato gastrointestinal e, consequentemente, a biodisponibilidade do fármaco poderá ser diferente (LÜLLMANN; MOHR; HEIN, 2017).

ADMINISTRAÇÃO

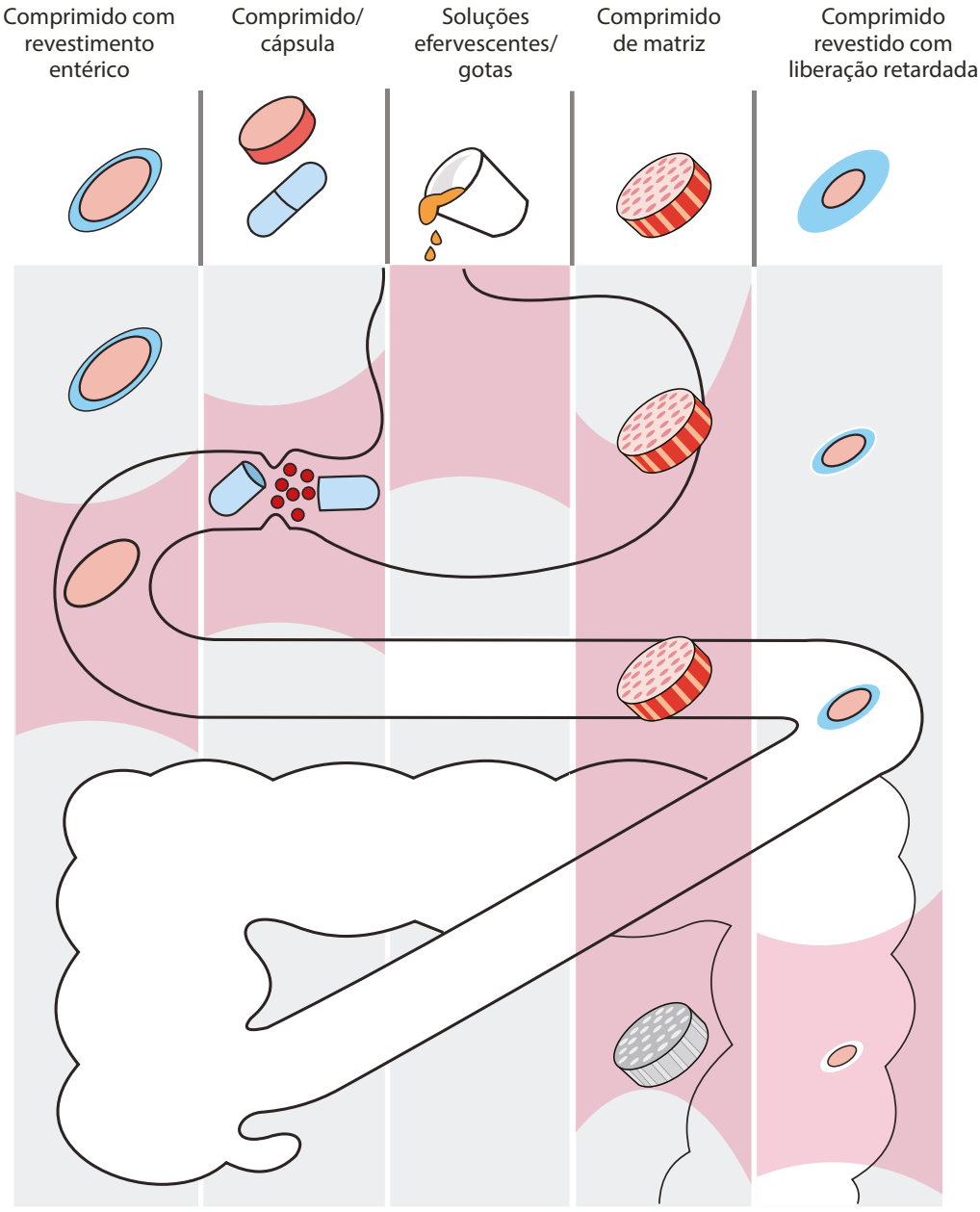


Figura 1 - Liberação e absorção de drogas de administração oral / Fonte: adaptada de Lüllmann, Mohr e Hein (2010).

Descrição da Imagem: na imagem, temos uma ilustração representando o estômago (parte superior), duodeno (parte central), intestino delgado e intestino grosso (parte inferior). O desenho foi dividido em 5 colunas verticais que indicam a forma farmacêutica do medicamento administrado e mostram onde ocorre a liberação do ativo, de acordo com cada formulação. Da esquerda para direita, na primeira coluna, temos comprimido de revestimento entérico, na forma oval de cor vermelha. Na segunda coluna, temos o comprimido na forma de cápsula, um comprimido redondo vermelho e um comprimido azul oval. Na terceira coluna, temos as soluções efervescentes gotas, um copo com líquido laranja. Na quarta coluna, temos o comprimido de matriz, um comprimido redondo branco e vermelho. Na quinta coluna do lado direito, temos o comprimido revestido com liberação retardada, comprimido oval vermelho com um halo azul. As regiões marcadas pela cor vermelha mais acentuada representam o local onde há maior liberação de princípio ativo, de acordo com a forma farmacêutica administrada.

No quadro a seguir, temos as diferentes vias de administração, como ocorre a absorção em cada uma delas e suas vantagens e desvantagens. Confira!

Vias de administração	Padrão de absorção	Vantagens	Desvantagens
Oral	Variável, afetada por vários fatores do fármaco, como hidrossolubilidade, lipossolubilidade, grau de ionização etc., pH do local, tamanho da superfície de absorção.	Via de administração segura e mais comum, conveniente e econômica.	Absorção limitada de alguns fármacos. Os alimentos podem interferir na absorção. É necessária a aderência do paciente. Os fármacos podem ser biotransformados, antes de serem absorvidos sistemicamente. Alguns fármacos podem causar lesões gastrointestinais.
Sublingual	Depende do fármaco: poucos fármacos (ex. nitroglicerina) têm absorção sistêmica direta e rápida. A maioria dos fármacos tem absorção incompleta e errática.	Evita o efeito de primeira passagem. Evita a destruição pela acidez gástrica. Mantém a estabilidade do fármaco, porque a saliva tem pH relativamente neutro. Pode causar efeitos farmacológicos imediatos.	Limitada a fármacos que podem ser tomados em pequenas doses. Pode perder parte do fármaco se deglutido.
Retal	Variável.	Evita, parcialmente, o efeito de primeira passagem. Evita a destruição pela acidez gástrica. Ideal se o fármaco causa êmese. Ideal para pacientes com êmese ou comatosos.	O fármaco pode irritar a mucosa retal. Não é uma via “bem-aceita”.
Intravenosa	A absorção não é necessária.	Pode ter efeitos imediatos. Ideal para dosagens de altos volumes. Adequada para substâncias irritantes e misturas complexas. Valiosa para emergências. Permite a titulação da dosagem. Ideal para fármacos proteicos de alta massa molecular e peptídeos.	Imprópria para substâncias oleosas ou pouco absorvidas. A injeção em bôlus pode resultar em efeitos adversos. A maioria das substâncias deve ser injetada lentamente. São necessárias técnicas de assepsia estritas.

Vias de administração	Padrão de absorção	Vantagens	Desvantagens
intramuscular	Depende dos diluentes do fármaco: - soluções aquosas: imediata; - preparações de depósito: liberação lenta e prolongada.	Adequada se o volume é moderado. Adequada para veículos oleosos e certas substâncias irritantes. Preferível à via intravenosa se o paciente deve se autoadministrar.	Afeta certos testes de laboratório (creatinaquinase). Pode ser doloroso. Pode causar hemorragia intramuscular (evitar durante o tratamento com anticoagulante).
Subcutânea	Depende do diluente do fármaco: - soluções aquosas: imediata; - preparações de depósito: liberação lenta e prolongada.	Adequada para fármacos de liberação lenta. Ideal para algumas suspensões pouco solúveis.	Dor e necrose se o fármaco é irritante. Inadequada para fármacos administrados em volumes elevados.
Inalatória (respiratória)	Pode ocorrer absorção sistêmica, o que nem sempre é desejado.	Absorção é rápida; pode ter efeitos imediatos. Ideal para gases. É eficaz para pacientes com problemas respiratórios. A dose pode ser titulada. Se o alvo do efeito é localizado nos pulmões: são usadas doses menores comparadas àquelas que usam a via oral ou parenteral. Menos efeitos adversos sistêmicos.	Principal via de adictos (o fármaco pode acessar rapidamente o cérebro). Os pacientes podem ter dificuldade em regular a dose. Alguns pacientes têm dificuldades no uso dos inaladores (crianças e idosos).
Cutânea	Absorção errática e variável.	Minimiza a ocorrência de efeitos adversos sistêmicos. Evita o efeito de primeira passagem.	Irritação local e alergias. Pode causar fotossensibilidade.

Quadro 1 - Padrão de absorção, as vantagens e as desvantagens das vias de administração mais comuns
Fonte: adaptado de Clark et al. (2013).

LEGENDA!

Efeito de primeira passagem: passagem pelo fígado.
Êmese: vômito.
Comatoso: em estado de coma.
Injeção em bôlus: administração intravenosa em dose grande.
Adicto: vício em alguma substância, geralmente ilícita.

Na Figura 2, você pode observar os diferentes ângulos de aplicação de medicamentos (inserção da agulha) utilizados pelas diferentes vias parenterais, a via intramuscular utiliza o ângulo de 90°, a via subcutânea utiliza o ângulo de 45°, a via intravenosa utiliza o ângulo de 25°, enquanto a via intradérmica utiliza ângulos de 10° a 15°. No momento da aplicação, a observação das angulações da agulha é importante para que o medicamento seja depositado no tecido em que terá melhor desempenho terapêutico (GOODMAN; GILMAN, 2012; RANG *et al.*, 2016).

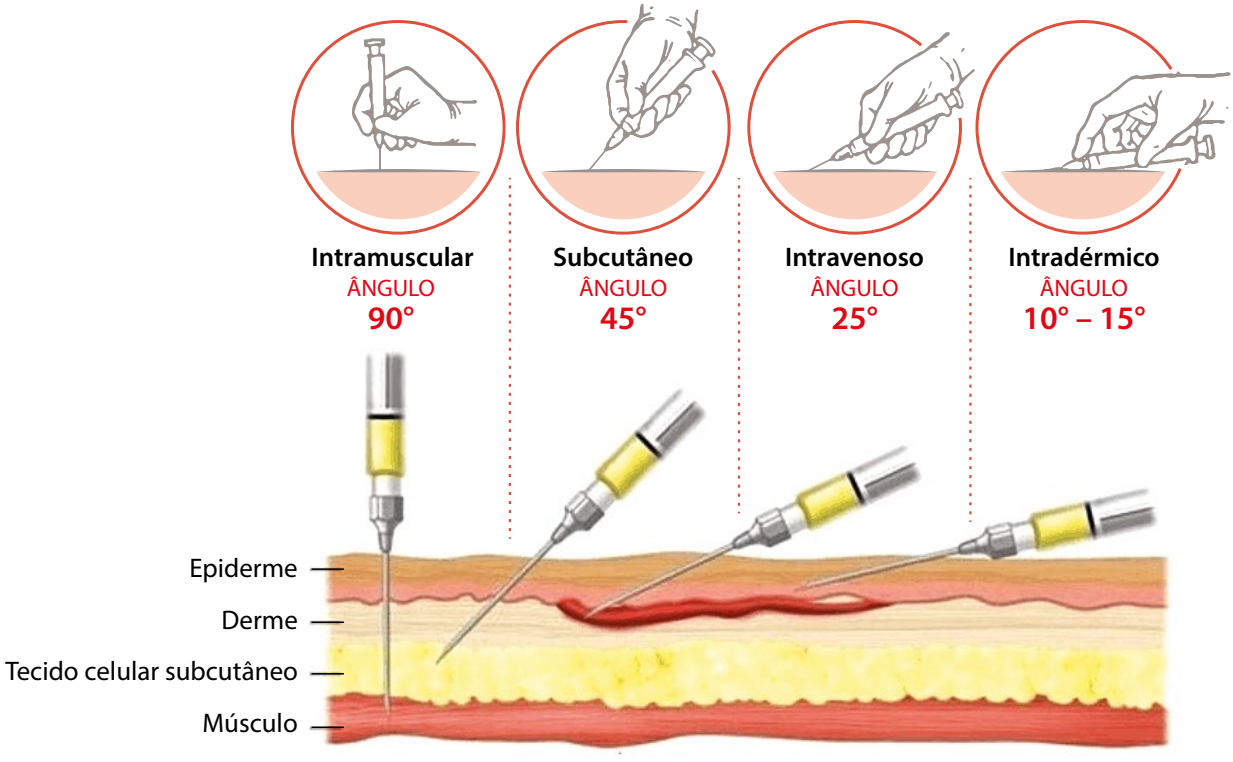


Figura 2 - Identificação das vias de administração parenteral e seus respectivos ângulos de aplicação
Fonte: Enfermagem Cuidados Intensivos (2017, on-line).

Descrição da Imagem: na imagem, temos a representação das quatro vias parenterais de administração de medicamentos. Na parte inferior da imagem, temos as representações dos ângulos de aplicação em cada local. Logo acima, temos a representação das camadas da pele, de cima para baixo, epiderme, derme, tecido subcutâneo e o músculo. Na parte superior da imagem, temos quatro seringas, cada uma sendo administrada de acordo com uma via. Da esquerda para direita, temos a via intramuscular (IM) e a representação do ângulo (90º) de entrada da agulha no tecido, depois a via subcutânea (SC) e a representação do ângulo (45º) de entrada da agulha no tecido, ao lado a via endovenosa (EV) e a representação do ângulo (25º) de entrada da agulha no tecido e, por último, temos a via intradérmica (ID) e a representação do ângulo (10 º - 15º) de entrada da agulha no tecido.

Agora que você já conhece as vias de administração e as formas farmacêuticas dos medicamentos, podemos dar início ao estudo das quatro etapas da **farmacocinética** do medicamento, ou seja, uma vez que o medicamento foi administrado por uma das várias vias disponíveis será avaliado o modo como o fármaco será **absorvido**, **distribuído**, **metabolizado** ou **biotransformado** e **eliminado** do organismo (esta última etapa da eliminação, iremos estudar na Unidade 3). As quatro propriedades farmacocinéticas determinam a velocidade do início da ação, a intensidade do efeito e a duração da ação do fármaco (GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al.*, 2013).

A **primeira etapa farmacocinética** que devemos considerar, após a administração de um medicamento, é a **absorção**, que é a transferência de um fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea. A velocidade e a eficiência da absorção dependem de alguns fatores — como o ambiente onde o fármaco é absorvido, característica química do mesmo e da via de administração — os quais influenciarão na biodisponibilidade do medicamento, que é o quanto chegará na corrente sanguínea para a produção do efeito terapêutico desejado. Para a via intravenosa, não ocorre absorção, ou seja, toda a dose do fármaco administrada alcançará a circulação sistêmica (100%). A administração do fármaco por outras vias pode resultar em absorção parcial e, consequentemente, em menor biodisponibilidade (CLARK *et al*., 2013).

A **absorção pela via oral** (trato gastrointestinal), por exemplo, é determinada por fatores, como: área disponível à absorção (a área do intestino é maior que a área do estômago), fluxo sanguíneo local, estado físico do fármaco (solução, suspensão ou sólido), hidrossolubilidade (forma ionizada) e lipossolubilidade (forma não ionizada) do fármaco, sua concentração no local de absorção, presença de alimentos no estômago, entre outros (GOODMAN; GILMAN, 2012; RANG *et al*., 2016).

Em alguns casos, os medicamentos devem ser administrados com o estômago cheio para evitar ou minimizar ação irritativa sobre a mucosa intestinal (um exemplo são alguns dos anti-inflamatório não esteroidais), ou ser administrado com algum componente alimentar que facilita sua absorção (como exemplo, a administração de comprimidos contendo ferro para o tratamento de anemia pode ter a absorção facilitada, quando ingerido em conjunto com frutas cítricas). Em outros casos, a ingestão do medicamento em jejum é necessária para que haja absorção ideal (como exemplo, temos: a tiroxina utilizada por pacientes com hipotiroidismo) (SANTOS; BARROS; PRADO, 2018).

Assim, você pode observar que a administração oral de um medicamento — antes, junto ou depois das refeições — pode ter importância na terapêutica desejada, uma vez que pode influenciar na absorção do mesmo, ou ser necessária para evitar a ação irritativa da mucosa gastrointestinal. Para ter a absorção, o fármaco precisa atravessar as membranas plasmáticas de constituição lipídica das células (ex.: mucosa gastrointestinal, túbulo renal, barreira hematoencefálica, placenta) até alcançar seu local de ação. A maior parte da absorção pela via oral ocorre por **difusão passiva** através das membranas celulares que são lipossolúveis, ou através da transferência **mediada por transportadores** (Figura 3) (GOODMAN; GILMAN, 2012).

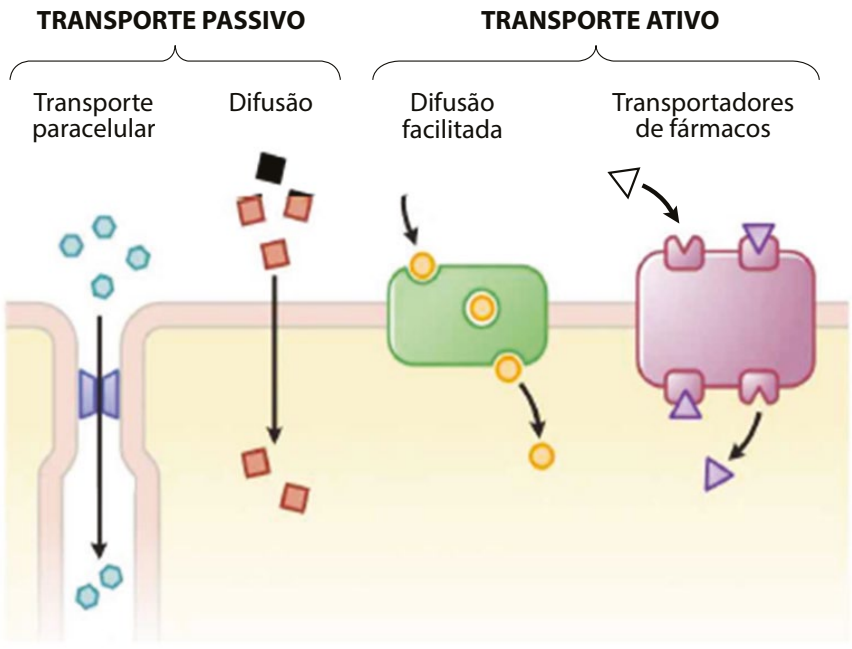


Figura 3 - Tipos de transporte para absorção e distribuição dos fármacos pelo corpo
Fonte: Goodman e Gilman (2012, p. 18).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta uma ilustração dos processos de absorção dos medicamentos. Na parte inferior da imagem, temos o desenho da membrana celular e, na parte superior, temos o desenho das moléculas representando os tipos de transporte. Na parte superior do lado esquerdo, está escrito "Transporte Passivo"; abaixo dele, está escrito "Transporte Paracelular"; abaixo a esta a ilustração desse transporte, há quatro bolinhas azuis e uma flecha na cor preta sai delas, atravessa a membrana, passa por uma estrutura roxa e indica duas bolinhas azuis. Ao lado de transporte paracelular, está escrito "Difusão" e, abaixo dele, está a ilustração desse transporte; há quatro quadrados pequenos, três vermelhos e um preto, uma flecha na cor preta sai desses quadrados atravessa a membrana e indica dois quadrados vermelhos. Do lado direito da imagem, na parte superior, está escrito "Transporte Ativo" e, abaixo dele, está escrito "Difusão facilitada" e, abaixo, temos a ilustração desse transporte, uma flecha preta aponta para uma estrutura redonda amarela que está entrando em uma estrutura retangular verde; logo, abaixo, há outra estrutura amarela redonda dentro da estrutura verde e outra saindo da mesma, uma flecha preta sai dessa estrutura amarela e indica outra igual, já dentro da membrana. Do lado de difusão facilitada, está escrito "Transportadores de fármacos"; há um triângulo preto e, dele, sai uma flecha na cor preta indicando uma estrutura retangular roxa, na superfície dessa estrutura há uma pequena estrutura roxa com encaixe em V, onde o triângulo preto vai se encaixar. Já dentro da membrana, uma flecha sai da estrutura roxa e indica um triângulo roxo.

É importante você saber que a maioria dos medicamentos são ácidos e **bases fracos**, isso se torna um fator importante em relação à permeação das membranas celulares (**difusão passiva**), pois podemos prever que fármacos de caráter ácido serão melhores absorvidos em local de pH ácido, como o estômago (pH de 1,0 - 2,0) devido à baixa ionização, do que no intestino (pH de 3,0 - 6,0), no qual ocorreria uma maior proporção do fármaco na forma ionizada. O mesmo raciocínio podemos aplicar para medicamentos que são bases fracas, ou seja, serão melhores absorvidos no intestino, onde ocorrerá menor quantidade de formas ionizadas, e mal absorvidos no estômago devido à maior proporção de formas ionizadas que se formará neste local (partição pelo pH) (GOODMAN; GILMAN, 2012; RANG *et al.*, 2016).

A **Equação de Henderson-Hasselbalch** poderá ser utilizada para avaliar a proporção de formas ionizadas (não são absorvidas) e não ionizadas (são absorvidas) de acordo com o pH do meio e a constante de dissociação (pKa) que cada fármaco possui e, desta forma, verificar o melhor local de absorção de um determinado medicamento administrado pela via oral.

Para um ácido fraco, AH

$$AH \overset{Ka}{\rightleftharpoons} A^- + H^+$$

$$pK_a = pH + \log_{10} \frac{[AH]}{A^-}$$

Para uma base fraca, B

$$BH^+ \overset{Kb}{\rightleftharpoons} B + H^+$$

$$pKa = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Equação de Henderson-Hasselbalch para fármacos com caráter de ácido fraco (AH) ou base fraca (B). Em ambos os casos, a espécie ionizada, BH+ ou A–, apresenta solubilidade lipídica muito baixa, sendo virtualmente incapaz de difundir-se através de membranas, exceto onde exista um mecanismo específico de transporte. A lipossolubilidade de uma espécie sem carga, B ou AH, depende da natureza química do fármaco; para muitos fármacos, a espécie sem carga é suficientemente lipossolúvel para permitir uma rápida difusão através da membrana (RANG *et al.*, 2016). Observe o exemplo descrito abaixo da utilização da Equação de Henderson-Hasselbalch para a avaliação do processo de absorção dos fármacos.

O curare é um composto quaternário de amônio (base fraca), causa bloqueio da musculatura esquelética, essa substância foi utilizada durante muito tempo por índios da região amazônica para imobilização de animais durante a caça, o curare era colocado na ponta das flechas que atingiam os animais. Porém os índios se alimentavam da carne dos animais abatidos com o curare e não sofriam intoxicação. Podemos demonstrar porque a intoxicação não ocorre através do consumo da carne contaminada com curare, utilizando a Equação de Henderson-Hasselback, os valores do pH estomacal e o pKa do curare.

Observe os cálculos:

pH estomago= 4,0

pKa curare= 6,0

Equação de Henderson-Hasselback para uma base fraca:

$$pKa = pH + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$6,0 = 4,0 + \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$6,0 - 4,0 = \log_{10} \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$10^2 = \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\frac{100}{1} = \frac{[BH^+]}{[B]}$$

Por meio da resolução da Equação de Henderson-Hasselback, podemos verificar que, para cada 100 formas do curare que se ionizam $[BH^+]$, teremos 1 forma não ionizada $[B]$, ou seja, as formas ionizadas não serão absorvidas, este fato justifica a não intoxicação dos índios que se alimentavam com a carne da caça contendo o curare.

A partição pelo pH não é o principal determinante do local de absorção de fármacos no trato gastrointestinal. A área de absorção do local, também, é importante. Como exemplo, as vilosidades e microvilosidades do íleo são muito maiores quando comparadas com a área de absorção do estômago, que é muito menor. Além disso, o estômago também possui uma espessa camada de muco, que também contribui para a redução da absorção. Desse modo, a absorção de um fármaco ácido, como a aspirina, é aumentada por fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (ex.: metoclopramida) e retardada por fármacos que o reduzem (ex.: a propantelina), apesar de o pH ácido do estômago favorecer a absorção de ácidos fracos. Outro fator que altera a absorção de fármacos é o **fluxo sanguíneo dos tecidos**, como o fluxo de sangue para o intestino é muito maior do que o fluxo para o estômago, a absorção no intestino é maior do que a que ocorre no estômago (RANG *et al.*, 2016; CLARK *et al.*, 2013).

A absorção de determinados grupos de fármacos, também, pode ser comprometida por **transportadores específicos**, por exemplo, a **glicoproteína P**, que é uma proteína transportadora transmembrana para vários fármacos, nas áreas de expressão elevada da glicoproteína-P ocorre diminuição da absorção de fármacos, pois esta proteína transporta vários fármacos para fora das células (transporte reverso). Alguns estudos apontam que este transportador, também, é responsável por impedir que inúmeros fármacos cheguem ao sistema nervoso central (SNC), onde essa proteína estaria na membrana celular das células epiteliais que revestem a barreira hematoencefálica e impediria, portanto, a passagem do fármaco do leito vascular para o SNC (GOODMAN; GILMAN, 2012). Uma vez que o fármaco foi absorvido, você pode se perguntar: qual será o próximo passo?

A quantidade do fármaco que chega à circulação sanguínea após o processo de absorção é denominada de **fração biodisponível**, ou seja, é a quantidade de fármaco que estará pronta para ser distribuída para que haja a produção do efeito terapêutico desejado. Por definição, a **biodisponibilidade** da via intravenosa é de 100% (toda a dose administrada no paciente estará biodisponível para produzir o efeito terapêutico), enquanto a biodisponibilidade de um fármaco administrado pela via oral pode variar de 40 a 50% da quantidade administrada. Veja esse exemplo: se 100 mg de um fármaco forem administrados por via oral e 50 mg desse fármaco forem absorvidos inalterados, a biodisponibilidade será de 50%. Determinar a biodisponibilidade é uma das ferramentas essenciais da farmacocinética, já que seu valor deve ser considerado quando se calcula as doses para administração de drogas por vias diferentes da intravenosa. A via de administração do fármaco bem como as suas propriedades físicas e químicas afetam sua biodisponibilidade (CLARK *et al*., 2013; SILVA, 2012).

Quando um fármaco é administrado através da via oral, podemos observar variações na atividade enzimática da parede intestinal ou do fígado, no pH gástrico ou na motilidade intestinal; sendo assim, **tais fatores podem comprometer a biodisponibilidade do fármaco**. Um outro ponto importante a ser observado na administração através da via oral é que assim que o fármaco é absorvido pelo trato gastrointestinal ocorre a passagem pela circulação portal (fígado – metabolismo de primeira passagem), antes de entrar na circulação sistêmica (Figura 4). Se o fármaco é rapidamente biotransformado no fígado ou na parede intestinal (**metabolismo de primeira passagem**) durante esta passagem inicial, a quantidade de fármaco inalterado que tem acesso à circulação sistêmica diminui, isso limita a eficácia de vários fármacos, quando usados por via oral (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

Vamos tomar como exemplo o medicamento nitroglicerina. Se ele for administrado pela via oral, teremos 90 % de depuração em uma única passagem através do fígado, ou seja, somente 10% do fármaco chegará à corrente sanguínea, essa é a principal razão pela qual este fármaco é administrado por via sublingual (evita o metabolismo de primeira passagem). Fármacos que sofrem biotransformação elevada de primeira passagem devem ser administrados em quantidade suficiente para assegurar que o fármaco ativo alcance a concentração desejada ou serem administrados por outra via que assegure melhor biodisponibilidade (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

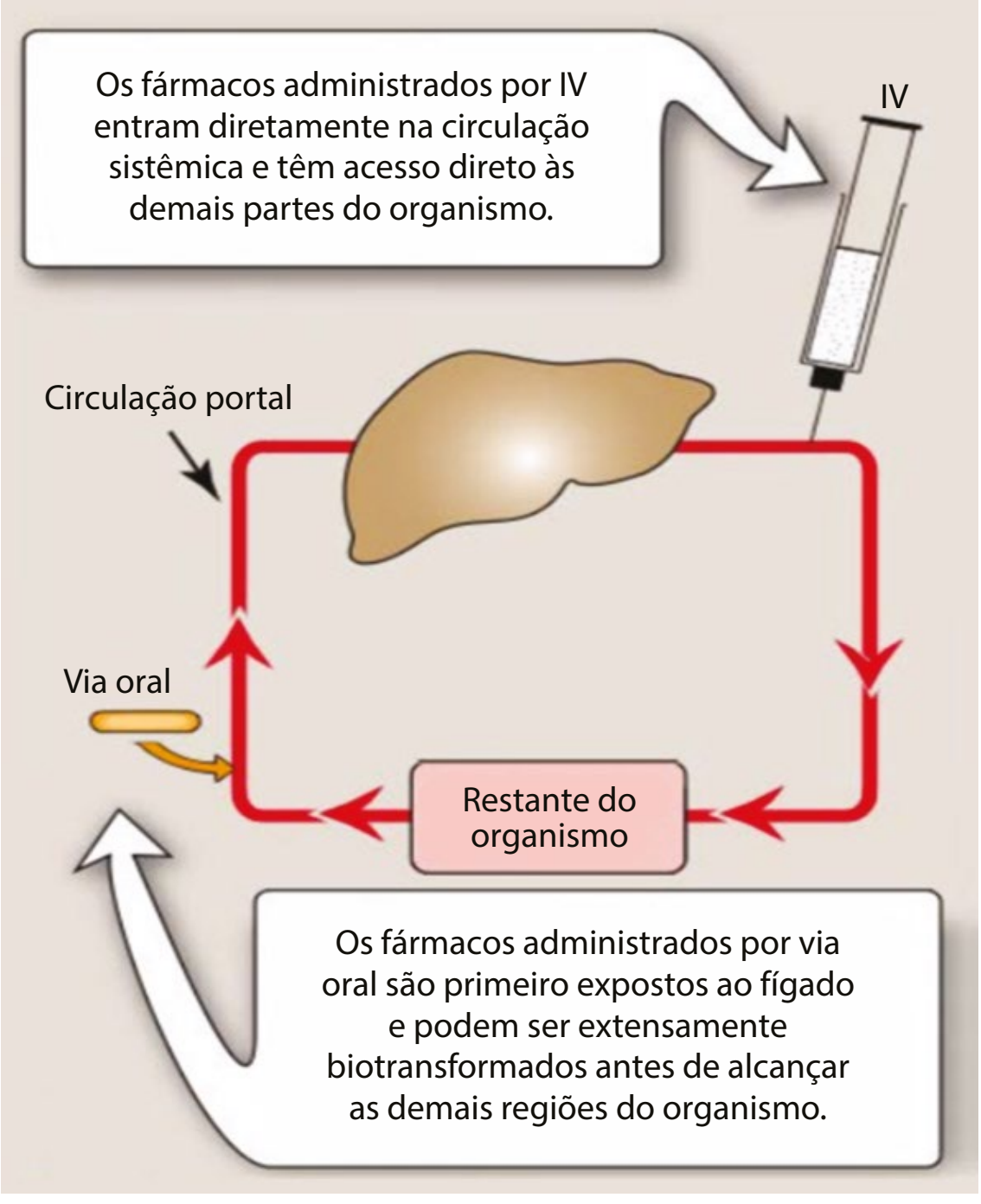


Figura 4 - A biotransformação de primeira passagem pode ocorrer com fármacos administrados por via oral
Fonte: Clark et al. (2013, p. 9).

Descrição da Imagem: temos uma ilustração em forma de circuito, em que setas indicam circulação portal, segue da esquerda para direita. No centro da imagem, um desenho representando um fígado, depois uma seringa representando a via intravenosa, o circuito continua e se liga a um retângulo com o texto (Restante do organismo) dentro, depois uma seta, indica o texto (via oral), um pouco antes do circuito retornar para o fígado uma nova seta com o texto (circulação portal). Na parte superior da imagem, temos o texto (Os fármacos administrados por IV entram diretamente na circulação sistêmica e tem acesso direto às demais partes do organismo) o texto aponta para a seringa do circuito. Na parte inferior da imagem, temos o texto (Os fármacos administrados por via oral são primeiro expostos ao fígado e podem ser extensamente biotransformados antes de alcançar as demais regiões do organismo) e o texto aponta para a palavra oral no circuito.

A **instabilidade química** de alguns fármacos é outro fator que compromete a absorção por via oral e, consequentemente, a biodisponibilidade do fármaco. Por exemplo, a benzilpenicilina é instável no pH gástrico e, assim, a administração pela via intramuscular proporciona melhor biodisponibilidade para esse fármaco. Já a insulina, é destruída no trato gastrointestinal pelas enzimas e, neste caso, a melhor via para administração que garanta boa biodisponibilidade é a subcutânea. Outro ponto importante que você deverá observar é que a absorção do fármaco pode ser alterada por fatores **não relacionados com a estrutura química**, como o tamanho da partícula, o tipo de sal, o revestimento entérico e a presença de excipientes (como os agentes aglutinantes e dispersantes). Estes fatores podem influenciar na facilidade da dissolução e, por isso, alterar a velocidade de absorção e, consequentemente, a biodisponibilidade do fármaco (SILVA, 2012; GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al*., 2013).

Aqui, eu gostaria de relembrar você sobre a importância dos testes de **biodisponibilidade** e **bioequivalência** para que haja a intercambialidade entre fármacos referência por genéricos ou similares equivalentes, como vimos na Unidade 1. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, ou seja, são equivalentes terapêuticos por apresentarem a mesma eficácia clínica e o mesmo potencial para gerar efeitos adversos, essas propriedades garantem a possibilidade da intercambialidade (STORPIRTIS *et al*., 2004).

Você sabe o que acontecerá com a quantidade de fármaco **biodisponível** na corrente sanguínea? Após estar disponível no sangue, o fármaco será **distribuído** por todos os sistemas, incluindo o líquido intersticial, líquido intracelular, tecido muscular, tecido ósseo, SNC, tecido adiposo, além de unhas e pelos. Dependendo dos fatores fisiológicos e características físico-químicas, cada fármaco terá um perfil próprio de distribuição, ou seja, tecidos mais vascularizados deverão receber em menor tempo uma concentração maior, quando comparado a tecidos menos ou não vascularizados como tecido adiposo e pelos; outro fator relacionado à circulação sanguínea é o débito cardíaco, pois, se comparado a um paciente normal, portadores de insuficiência cardíaca possuem um prejuízo considerável na velocidade de distribuição (Figura 5). Ainda, fármacos altamente lipossolúveis quando comparados a fármacos hidrossolúveis irão se difundir com maior afinidade para o tecido adiposo (SILVA, 2012; GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al*., 2013).

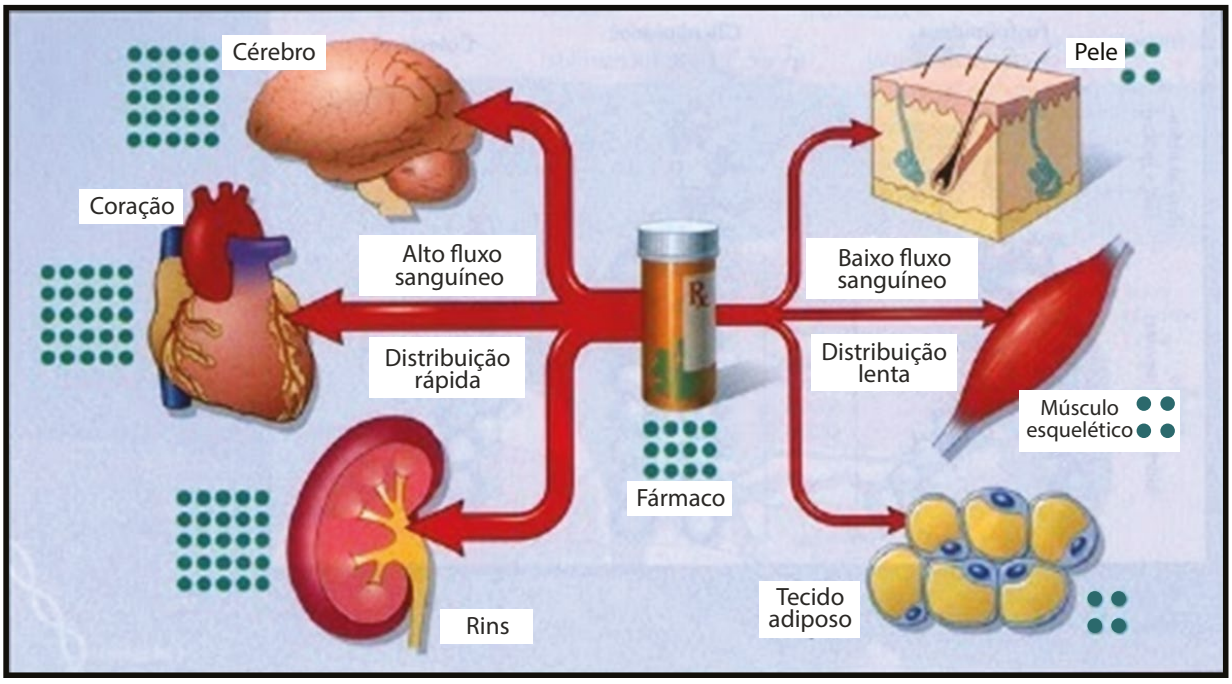


Figura 5 - Representação esquemática da distribuição de fármacos de acordo com a vascularização dos sistemas
Fonte: Raffa et al. (2006, p. 28).

Descrição da Imagem: no centro, temos o desenho de um frasco representando um fármaco. Do lado esquerdo da figura temos três setas grossas, entre elas o texto (Alto fluxo sanguíneo, distribuição rápida), dessas setas, uma aponta para cima onde temos o desenho de um cérebro, outra aponta para um coração e a última apontando para baixo indicando um rim. Em cada desenho, temos ao lado, 25 círculos pequenos formando um quadrado, isso indica órgãos bem vascularizados. Do lado direito, temos três setas finas e entre elas o texto (Baixo fluxo sanguíneo, distribuição lenta), dessas setas, uma aponta para cima, um desenho representando as 3 camadas da pele, a segunda seta aponta para a representação de um músculo esquelético e a terceira aponta para um desenho representando o tecido adiposo. Em cada um desses desenho, temos ao lado 4 círculos pequenos, formando um quadrado, isso indica órgãos pouco vascularizados.

A **permeabilidade dos capilares** existentes em nosso organismo, também, são diferenciadas de acordo com cada órgão e interferem na passagem para os locais de ação do fármaco. Por exemplo, no fígado e no baço, grande parte da membrana basal é exposta a capilares descontínuos e grandes, através dos quais podem passar grandes proteínas plasmáticas e fármacos. Isso contrasta com o cérebro, onde a estrutura capilar é contínua e não existem fendas (**barreira hematoencefálica**). Para ter acesso ao cérebro, o fármaco necessita ter **lipossolubilidade** ou utilizar-se de transportadores específicos, por exemplo, o transportador específico de aminoácidos neutros transporta levodopa (fármaco utilizado no tratamento da doença de Parkinson) para o interior do cérebro (RANG *et al.*, 2016; CLARK *et al.*, 2013).

Em contraste, fármacos lipossolúveis entram facilmente no SNC, pois podem se dissolver na membrana das células endoteliais. Fármacos **ionizados** ou **polares**, em geral, fracassam em entrar no cérebro, pois são incapazes de atravessar as células endoteliais do SNC, que não apresentam junção com fendas (barreira hematoencefálica). A placenta, também, é um outro tecido que merece atenção, uma vez que a utilização de medicamentos pela mãe poderá comprometer o desenvolvimento fetal, uma vez que sua permeabilidade não é tão seletiva quando comparada à barreira hematoencefálica (RANG *et al*., 2016; CLARK *et al*., 2013).



O artigo "Fisiologia e farmacologia da placenta: efeitos da anestesia sobre o útero, placenta e feto" traz ao leitor informações úteis para a condução adequada da anestesia obstétrica. O conhecimento sobre as técnicas anestésicas e o uso dos fármacos em obstetrícia são de suma importância para a segurança materno-fetal. Acesse pelo QR Code e confira.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Outros fatores associados ao fármaco que podem interferir no processo da distribuição da corrente sanguínea para o restante do corpo são a capacidade de **ligação a proteínas plasmáticas e a ligação a proteínas dos tecidos.** Essas propriedades podem afetar além do modo como os medicamentos serão distribuídos (Figura 6), como também serem responsáveis por interações farmacológicas entre alguns grupos de medicamentos. Após alcançar a corrente sanguínea, o fármaco irá se ligar às proteínas plasmáticas presentes no plasma sanguíneo que são transportadoras de fármacos. As principais são a **albumina, alfa1-glicoproteína ácida e globulina.** Os fármacos de característica ácida possuem forte afinidade pela albumina, enquanto os fármacos básicos se ligam preferencialmente à alfa-glicoproteína ácida e os hormônios as globulinas (RANG *et al*., 2016).

Desta forma, você pode observar que quando o fármaco possui baixa afinidade pela proteína transportadora, a distribuição deste para os tecidos aumenta (a **forma que é distribuída** para os tecidos é a **forma livre do fármaco**), e quando sua afinidade é alta pela proteína transportadora, ocorre menor distribuição tecidual para o local de ação (LÜLLMANN *et al*., 2010).

Os fármacos podem **acumular-se nos tecidos** como resultado da ligação a lipídeos, proteínas ou ácidos nucléicos presentes, estes tecidos podem servir de fonte do fármaco e prolongar sua ação ou, por outro lado, podem causar toxicidade no tecido pelo depósito do fármaco. Como exemplo, temos a acroleína, o metabólito da ciclofosfamida, que é tóxica para os rins, pois se acumula nas células renais (CLARK *et al*., 2013).

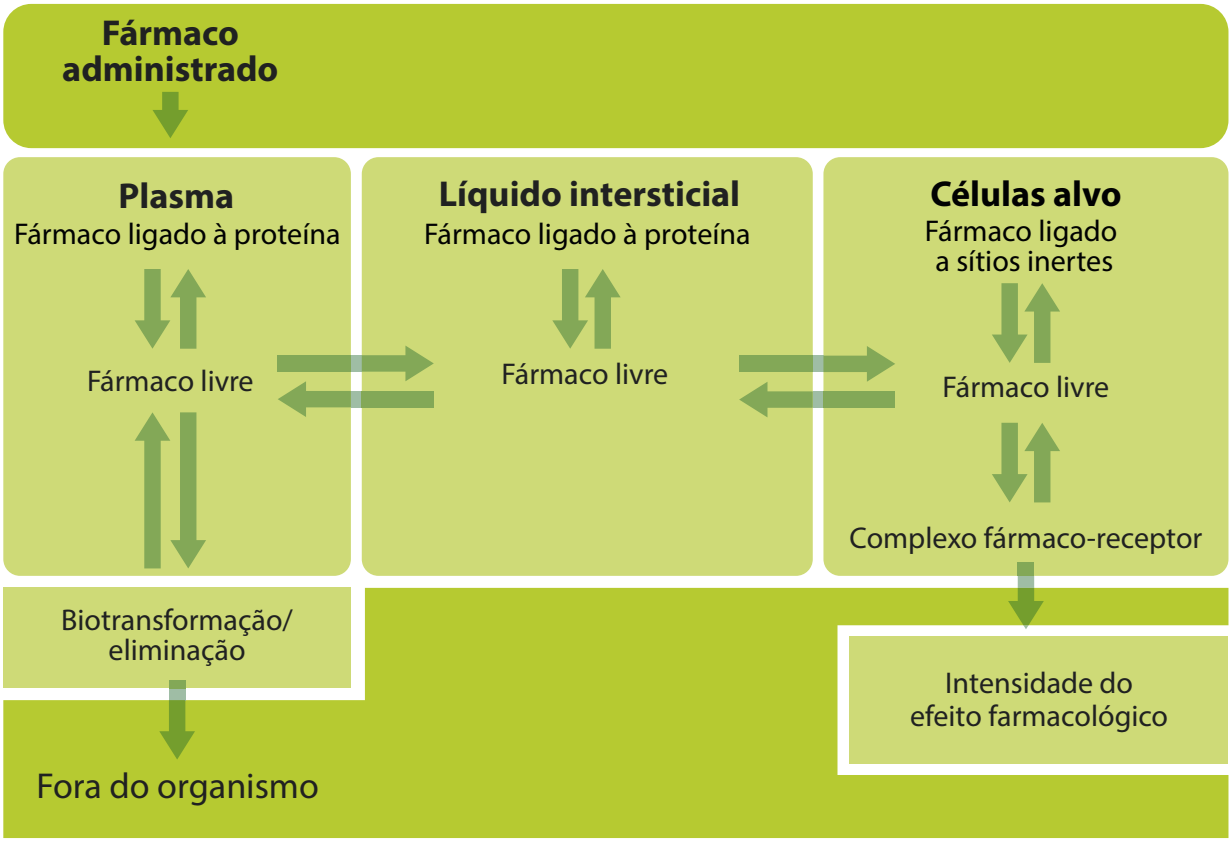


Figura 6 - Distribuição dos fármacos por meio da circulação sanguínea para os tecidos / Fonte: Delucia et al. (2007, p. 19).

Descrição da Imagem: a figura apresenta um esquema dividido em 3 colunas, que segue da esquerda para direita. Na parte superior esquerda, temos o texto (Fármaco administrado) e uma seta para baixo. Na primeira coluna, de cima para baixo, temos o texto (plasma) seguido de (fármaco ligado à proteína), depois duas setas, uma aponta para o texto anterior e outra para o próximo (fármaco livre); novamente temos duas setas, como as anteriores e o texto (biotransformação/eliminação); por último, uma seta aponta para baixo e o texto (fora do organismo). Na segunda coluna de cima para baixo, temos o texto (líquido intersticial e fármaco ligado às proteínas); depois, duas setas, uma aponta para o texto anterior e outra para o texto abaixo (fármaco livre); no lado esquerdo do texto (fármaco livre), temos duas setas, uma aponta para o texto da primeira coluna (fármaco livre) e a outra para o texto (fármaco livre) da segunda coluna; no lado direito do texto (fármaco livre), temos duas setas, uma aponta para o texto da terceira coluna (fármaco livre) e a outra para o texto (fármaco livre) da segunda coluna. Na terceira coluna de cima para baixo, temos o texto (células alvo e fármaco ligado a sítios inertes); depois, duas setas, uma aponta para o texto anterior (fármaco ligado à sítios inertes) e outra para o texto abaixo (fármaco livre); no lado esquerdo do texto (fármaco livre), temos duas setas, uma aponta para o texto da segunda coluna (fármaco livre) e a outra para o texto (fármaco livre) da terceira; abaixo, temos mais duas setas, uma aponta para o texto anterior (fármaco livre) e a outra para o texto abaixo (complexo fármaco-receptor); abaixo, temos uma seta que aponta para o texto (intensidade do efeito farmacológico).

O volume de distribuição de um medicamento pelo nosso corpo é denominado de **volume de distribuição aparente** ou ***Vd.*** Em termos gerais, o volume de distribuição aparente de um fármaco pode ser considerado como uma constante de proporcionalidade entre as variáveis doses administradas (DA) concentração plasmática do fármaco (Cp). Esse volume não se refere, necessariamente, a um volume fisiológico determinável, mas simplesmente ao volume de líquido que seria necessário para conter todo o fármaco presente no corpo, na mesma concentração dosada no sangue ou plasma. Abaixo, temos a equação que representa esse volume de distribuição (Vd) (GOODMAN; GILMAN, 2012; SILVA, 2012).

$$Vd = \frac{DA}{Cp}$$

$$Vd = \frac{mg}{mg/l} = l$$

O ***Vd*** pode ser considerado um volume imaginário, porque, para muitos fármacos, ele é maior que o volume de qualquer compartimento corporal, ou de todos eles reunidos. Para você entender melhor, observe o exemplo descrito. Para um homem de 70Kg o volume plasmático é de 3 litros, o volume sanguíneo é de aproximadamente 5,5 litros, volume de líquido extracelular (exceto plasma) é de 12 litros e o volume de água corporal total de aproximadamente 42 litros. Muitos fármacos apresentam *Vd* acima desses valores. Vamos observar o exemplo a seguir: foi administrado a um indivíduo de 70 Kg, 30 mg de um determinado fármaco, com concentração plasmática de aproximadamente 0,05 mg/L. Aplicando esses valores na equação do cálculo do *Vd* teremos:

$$Vd = \frac{DA}{Cp}$$

$$Vd = \frac{mg}{mg/l} = l$$

$$Vd = \frac{30mg}{0,05mg/l}$$

$$Vd = 600l$$

Neste caso, teríamos um *Vd* de 600 l, que é cerca de 10 vezes maior que o volume corporal total de um homem de 70 Kg. Isso ocorre com fármacos que se distribuem preferencialmente pelos músculos e tecido adiposo, restando no plasma uma pequena fração do fármaco para ser dosada (GOODMAN; GILMAN, 2012). O ***Vd*** de um fármaco reflete a extensão em que ele está nos tecidos extracelulares, exceto no plasma. Desta forma, um ***Vd*** elevado tem influência importante na **meia-vida do fármaco (**$t_{1/2}$**)**, pois a sua eliminação depende da quantidade de fármaco ofertada ao fígado ou aos rins (ou outro órgão onde ocorre a biotransformação) por unidade de tempo.

A oferta de fármaco aos órgãos de eliminação depende não só do fluxo sanguíneo, como também da fração de fármaco no plasma. Se o ***Vd*** é elevado, o $t_{1/2}$ do fármaco também será elevado, pois a maior parte do fármaco está no espaço extra plasmático e indisponível para os órgãos excretores. Portanto, qualquer fator que aumente o ***Vd***, pode levar a um aumento no $t_{1/2}$ e prolongar a duração de ação do fármaco. O ***Vd*** pode variar de acordo com o grau de ligação dos fármacos a seus receptores, dos níveis de proteínas plasmáticas e teciduais, do coeficiente de distribuição do fármaco no tecido adiposo, com a idade, sexo, composição corporal e doenças existentes nos pacientes (GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

Uma das principais aplicações do cálculo do ***Vd*** é a determinação da melhor dose de ataque (dose maior administrada inicialmente), no início de uma terapia medicamentosa. Deve ser considerado que a dose de ataque visa alcançar uma concentração plasmática terapêutica em estado de equilíbrio mais rapidamente, quando comparado ao método tradicional de administração. Este cálculo pode ser determinado pela seguinte equação: $DA = VdxCp$. Onde: DA é a dose de ataque; Vd é o volume de distribuição; e Cp é a concentração plasmática desejada (esta deve ser a terapêutica).

A dose de ataque é calculada para preencher o volume de distribuição, de modo a alcançar a concentração terapêutica rapidamente (em algumas situações mais graves, é necessário iniciar a terapia com a dose de ataque). Essa concentração terapêutica alcançada deverá ser mantida, posteriormente, pelas doses de manutenção. É importante ressaltar que a dose seguinte à de ataque deve ser a dose, normalmente, utilizada na terapêutica, ou seja, a dose de ataque não deve ser mantida como dose de manutenção (CLARK *et al*., 2013).

Como você pode observar na Figura 6, os fármacos livres poderão ser excretados em sua forma inalterada, porém a maioria das substâncias medicamentosas necessitam sofrer um processo de biotransformação ou metabolização para que seja excretado do organismo. Você pode pensar por que a biotransformação é necessária?

Como vimos anteriormente, para um fármaco ser absorvido, uma característica importante é a lipossolubilidade. Porém, para sofrer o processo de excreção renal ou eliminação do organismo, é necessário que ele esteja na forma hidrossolúvel. Chamamos o processo de conversão de **biotransformação** ou **metabolização**.

Como as moléculas orgânicas farmacologicamente ativas tendem a ser lipofílicas e permanecem não ionizadas, ou parcialmente ionizadas em pH fisiológico (dificulta a excreção renal), o papel das reações de biotransformação é deixá-las **hidrossolúveis** para que não ocorra a reabsorção de imediato pelo filtrado glomerular no néfron (rim), o que provocaria um tempo de ação prolongado desses fármacos. Por exemplo, o tiopental e fenobarbital, teriam $t_{1/2}$ bastante longas, se não fosse pela conversão metabólica a compostos mais hidrossolúveis. O principal órgão envolvido no processo de biotransformação é o **fígado**, especialmente pelo sistema do citocromo P450 (CYP), apesar desse processo também ocorrer em outros locais, como: trato gastrointestinal, pulmões, pele, rins, cérebro. As reações de biotransformação hepáticas são denominadas de **Fase I** e **Fase II** (Figura 7) (KATZUNG, 2013).

As reações bioquímicas envolvendo a biotransformação ou metabolização modificam os fármacos, convertendo-os em formas passíveis de excreção renal (eliminação), e essa etapa do metabolismo de fármacos abrange outras funções, além desta, como podemos observar na Figura 7. Um fármaco poderá ser diretamente conjugado pelas reações de fase II sem passar pela fase I, ou passarem pela reação de fase I, onde ocorrerá a conversão de um fármaco em metabólitos com atividade modificada, ou conversão de um fármaco ativo em metabólito inativo; e, após a ocorrência das reações de conjugação da fase II, deixará os compostos hidrossolúveis para serem excretados. O objetivo final da metabolização é tornar fármacos lipossolúveis em hidrossolúveis, ou seja, tornar um fármaco não excretável em metabólito passível de excreção (RANG *et al*., 2016).

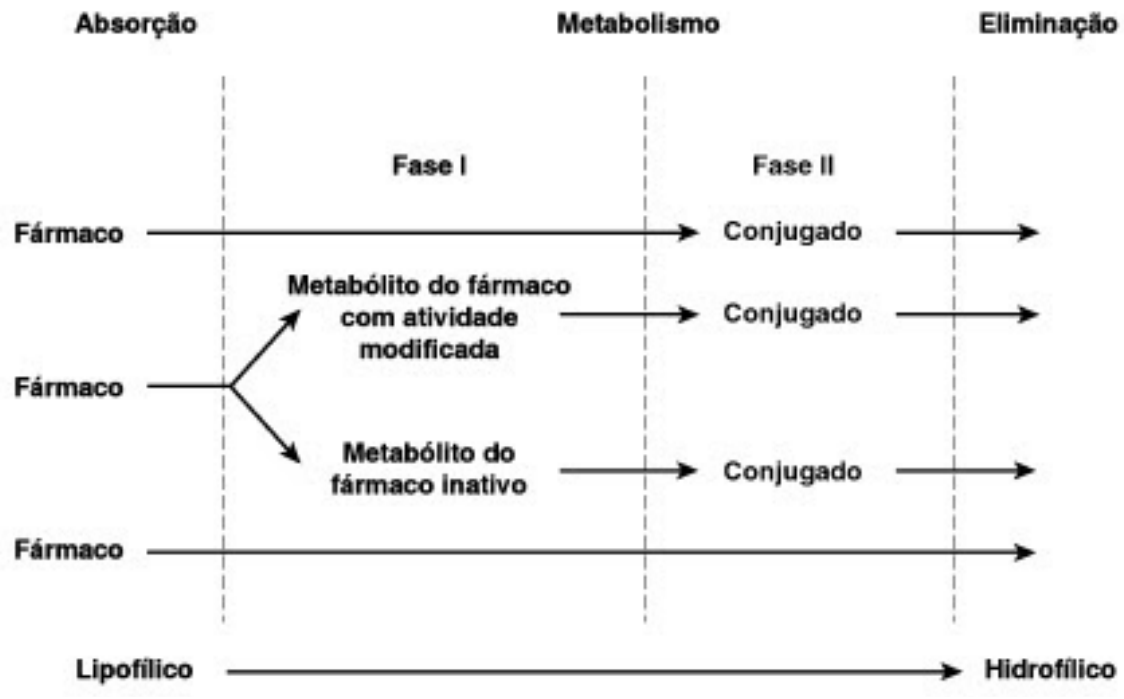


Figura 7 - Reações de fase I e fase II na biotransformação de fármacos / Fonte: Katzung (2013, p. 54).

Descrição da Imagem: a figura é dividida em quatro colunas, indicando as etapas de absorção (primeira coluna) metabolização (segunda e terceira coluna) e eliminação (quarta coluna). Iniciando à esquerda, de cima para baixo, temos a primeira coluna que indica a absorção e o texto (fármaco), ao lado direto do texto uma seta que passa pela segunda coluna (fase I) e chega a terceira coluna (fase 2), segue o texto (conjugado), do lado direito do texto segue uma seta para quarta coluna (eliminação). Na primeira coluna, abaixo do primeiro texto (fármaco), segue o texto com a segunda descrição (fármaco); do lado direito, segue uma seta que se bifurca em direção à segunda coluna, a seta bifurcada de cima indica o texto (metabólito do fármaco com atividade modificada); do lado direito do texto, segue uma seta para a terceira coluna que indica o texto (conjugado); ao lado direito do texto, segue outra seta para a quarta coluna. A seta bifurcada de baixo indica o texto (metabólito do fármaco inativo); ao lado direito do texto, segue uma seta para a terceira coluna que indica o texto (conjugado); ao lado direito do texto segue outra seta para a quarta coluna. Na primeira coluna, abaixo do terceiro texto, descrito como (fármaco) tem o texto Lipofílico; do lado direito desse texto, tem a seta que segue até a quarta coluna.

As reações de **Fase I** convertem moléculas lipofílicas do fármaco em moléculas mais **polares**, introduzindo ou desmascarando um grupo funcional polar, como -OH, -NH2 ou –SH. As reações dessa fase podem aumentar, diminuir ou deixar inalterada a atividade farmacológica do fármaco, e ocorrem reações de **oxidação, redução** ou **hidrólise** (catalisadas pelo sistema citocromo **P450** hepático). Caso os metabólitos de Fase I sejam suficientemente polares, podem ser excretados de imediato. Entretanto, muitos produtos da fase I não são eliminados rapidamente e sofrem reação subsequente com um substrato endógeno, como ácido glicurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou um aminoácido para formar um composto bastante polar, essas reações marcam a **Fase II** ou reações de conjugação (Figura 8) (RANG *et al.*, 2016; CLARK *et al.*, 2013).

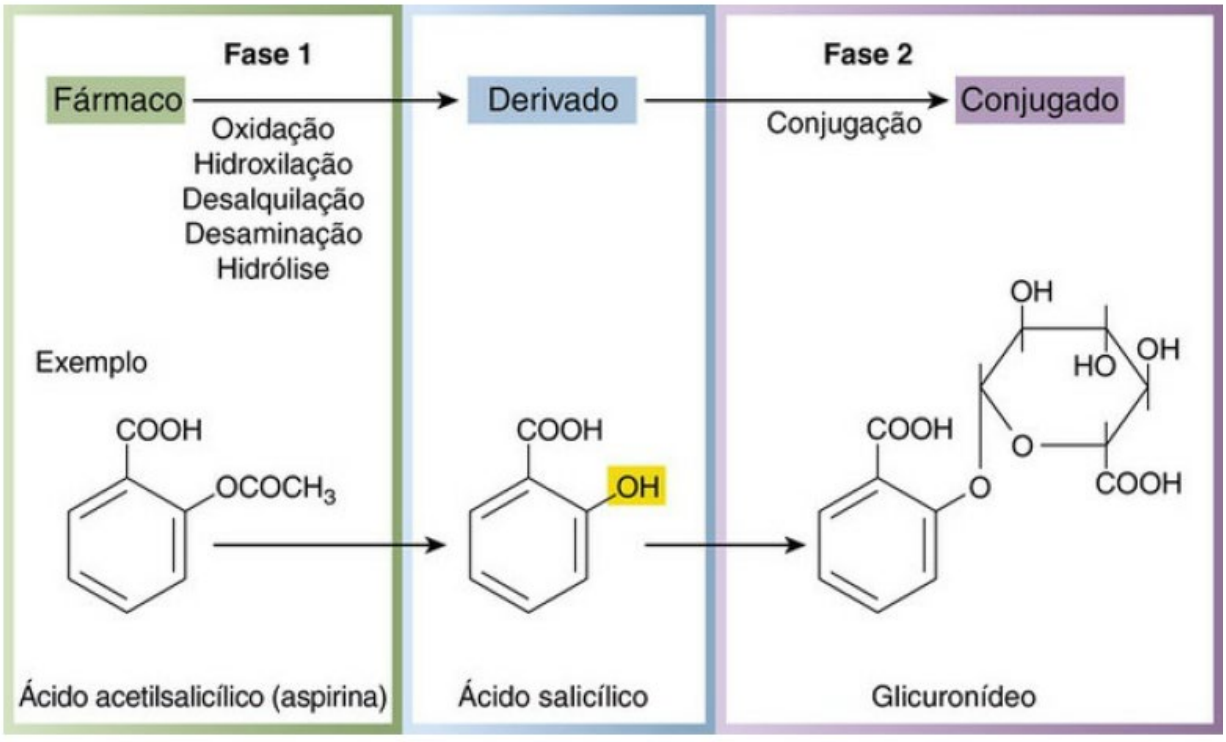


Figura 8 - As duas fases do metabolismo dos fármacos / Fonte: Rang et al. (2016, p. 298).

Descrição da Imagem: a Figura 8 está dividida em 3 partes que se encontram lado a lado, onde da esquerda para a direita, temos primeiro a fase 1. De cima para baixo, temos na parte superior o texto (Fase 1; Fármaco; Oxidação; Hidroxilação; Desalquilação; Desaminação e Hidrólise); no meio, temos o texto (Exemplo) e baixo a representação de uma molécula química em forma de um hexágono, em um dos lados da molécula temos COOH e de outro OCOCH3. Na parte inferior da imagem, temos o texto (Ácido Acetilsalicílico – Aspirina). Na segunda parte, temos o texto (Derivado), e baixo a representação de uma molécula química em forma de um hexágono, em um dos lados da molécula temos COOH e de outro OH. Na parte inferior da imagem, temos o texto (Ácido salicílico). Na terceira parte, temos o texto (conjugado, conjugação), e baixo a representação de uma molécula química com duas formas de hexágono; no hexágono abaixo, em um dos lados da molécula, temos COOH e de outro o O que se liga ao segundo hexágono que tem na estrutura do lado de baixo um O e COOH e do lado de cima três OH. Na parte inferior da imagem, temos o texto (Glucoronídeo).

É importante que você saiba que há vários genes diferentes que codificam as múltiplas enzimas hepáticas, e há **várias isoformas P450 diferentes**. Estas enzimas têm a capacidade de modificar um grande número de substratos estruturalmente distintos. Um fármaco individual pode ser substrato para mais de uma isoenzima (Quadro 2). Foram descritas 74 famílias de genes CYP, das quais as três principais (CYP1, CYP2 e CYP3) estão envolvidas no metabolismo de fármacos no fígado humano (RANG *et al.*, 2016). Após o fármaco passar pela etapa da biotransformação, ele está pronto para sofrer o processo de eliminação, que será abordado na Unidade 3.

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

Quadro 2 - Fámacos metabolizados pelas isoformas P450 / Fonte: Rang et al. (2016, p. 299).

As enzimas P450 exibem considerável **variabilidade genética entre indivíduos** e grupos raciais. Variações na atividade P450 podem alterar a eficácia dos fármacos e o risco de efeitos adversos. A frequência desse polimorfismo, em parte, é determinada racialmente, com a prevalência de 5 a 10% em brancos europeus, comparada com menos de 2% em asiáticos do Sudoeste. Observe esse exemplo: o polimorfismo caracterizado para a subfamília CYP2C fez com que a agência de regulação dos Estados Unidos — a *Food and Drug Administration* (FDA) — exigisse a colocação de uma advertência em tarja preta no clopidogrel (anticoagulante) para salientar o significado desse polimorfismo.

Pacientes que são maus biotransformadores devido à baixa ação do CYP2C19 têm maior incidência de eventos cardiovasculares (por exemplo, choque ou infarto do miocárdio quando usam clopidogrel). Esse fármaco é um pró-fármaco, e a ativação pelo CYP2C19 é necessária para convertê-lo no metabólito ativo, o que não acontece quando o polimorfismo está presente (GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2016).

Outro fator importante que você observará é que alguns fármacos podem ser indutores ou inibidores enzimáticos. Dessa forma, o uso em associação com outros medicamentos metabolizados pela mesma enzima pode levar ao aparecimento de interações medicamentosas. Os problemas clínicos derivados de **induções enzimáticas** são muito variados e incluem rejeição de transplantes devido à perda de efetividade de tratamentos imunossupressores, convulsões provocadas pela perda de eficácia de anticonvulsivantes, gravidez indesejada devido à perda de eficácia dos contraceptivos orais e trombose (perda de eficácia da varfarina) ou hemorragia (devido à incapacidade de reconhecer a necessidade de diminuir a dosagem de varfarina, quando a indução for reduzida). Mais de 200 fármacos provocam indução enzimática e, consequentemente, diminuem a atividade farmacológica de uma série de outros fármacos (RANG *et al.*, 2016).

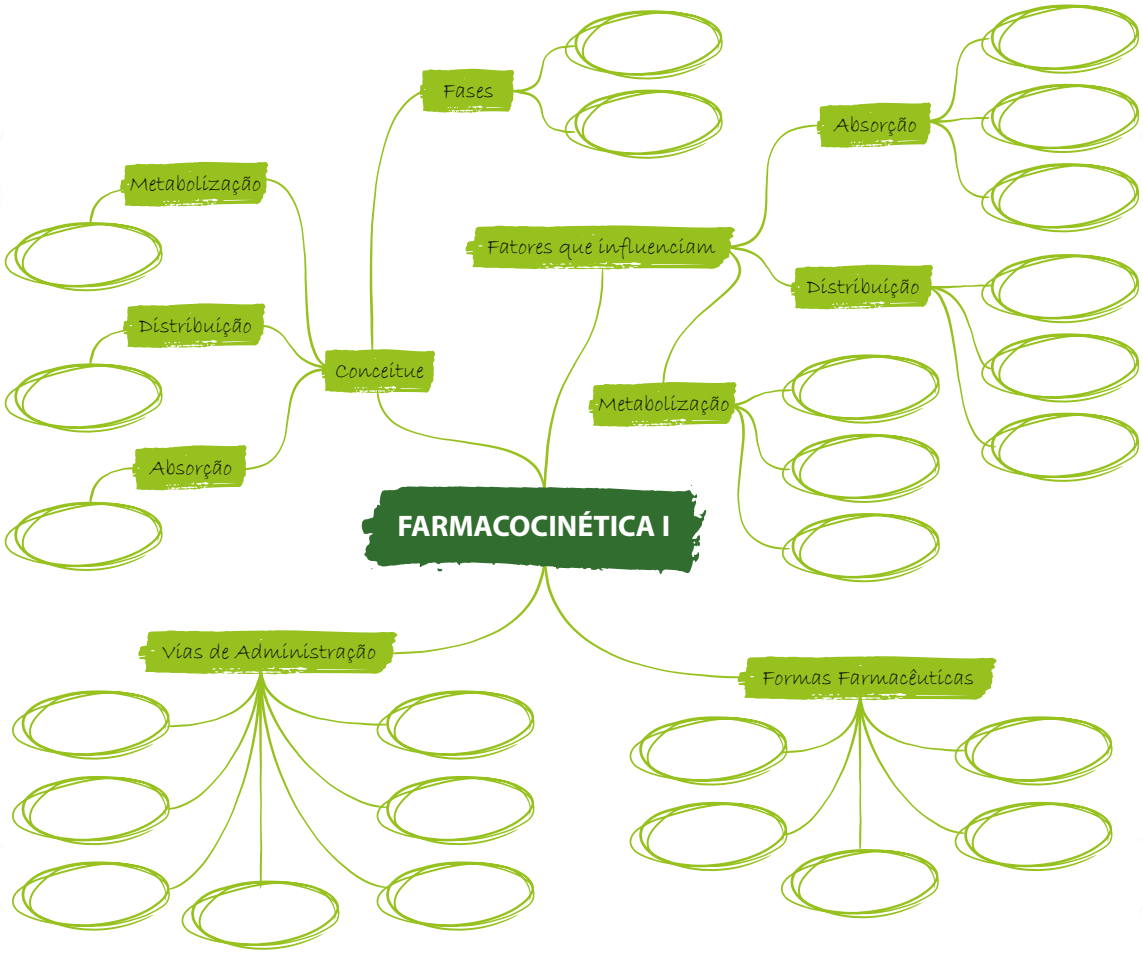
A **inibição enzimática**, especialmente das enzimas CYP, reduz o metabolismo e, consequentemente, aumenta a ação de outros fármacos inativados pelas enzimas. Por exemplo, o omeprazol é um inibidor importante de três das isoenzimas CYP responsáveis pela biotransformação da varfarina. Se os dois fármacos são tomados juntos, a concentração plasmática de varfarina aumenta, o que aumenta a inibição da coagulação, o risco de hemorragias e outros sangramentos graves podem aparecer (CLARK *et al.*, 2013). Após a etapa de metabolização, o fármaco estará pronto para a etapa de eliminação.

Trabalharemos, aqui, as variadas formas farmacêuticas disponíveis no mercado, entendendo as diferenças entre elas e as condições que influenciam na sua escolha. Vamos aprender um pouco mais sobre formas farmacêuticas? Acesse pelo QR Code.

Como você pôde observar, o entendimento dos conceitos farmacocinéticos e de suas etapas são fundamentais para o estudo de cada medicamento utilizado na prática clínica. A compreensão do caminho do fármaco pelo corpo é importante para que haja a definição de regimes terapêuticos, incluindo as decisões quanto à via de administração de cada fármaco, à quantidade e à frequência de cada dose, assim como a duração do tratamento. Por meio dos estudos farmacocinéticos, é possível obter o efeito terapêutico desejado e a redução de efeitos tóxicos.



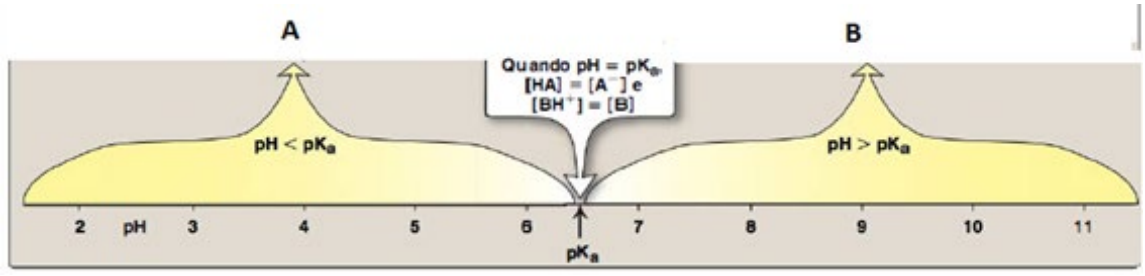
Vamos verificar, agora, quais são os principais itens que discutimos nesta unidade e de que forma se relacionam. Proponho a você, querido(a) aluno(a), a criação de um mapa conceitual que identifique os principais conceitos, tópicos e aplicações dos itens discutidos. Apresento, a seguir, uma proposta de um mapa no qual reuni os itens que considero importantes ao longo da unidade. Como desafio, proponho que você complemente o mapa iniciado. Vamos lá!



MAPA MENTAL

1. Um paciente deverá receber como medicação o ácido acetilsalicílico (AAS), entretanto há uma grande dúvida: o AAS será melhor absorvido em um meio de pH= 1,5 (estômago) ou em um meio de pH tamponado de valor 7,5 (intestino)? Dado: pKa do AAS é igual a 3,5. Responda à questão utilizando a **equação de Henderson-Hasselbalch** para verificar a concentração de formas ionizadas e não ionizadas que serão produzidas em cada local de absorção.

2. Um fármaco atravessa as membranas lipídicas celulares mais facilmente, se ele estiver não ionizado. Assim, para os ácidos fracos, a forma HA não ionizada consegue permear através das membranas, mas a forma A^- não consegue. Para a base fraca, a forma não ionizada B consegue penetrar através das membranas celulares, contudo a forma protonada BH^+ não consegue. Por isso, a concentração efetiva da forma permeável de cada fármaco no seu local de absorção é determinada pelas concentrações relativas entre as formas ionizada e não ionizada. A relação entre as duas formas é, por sua vez, determinada pelo pH no local de absorção e pela força do ácido ou base fracos, que é representada pela constante de ionização, o pKa. OBSERVE a figura a seguir e ANALISE as afirmações:



CLARK, M. A. et al. Farmacologia Ilustrada. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 8.

Descrição da Imagem:a imagem é dividida em lado A (à esquerda) e lado B (à direita). Abaixo, da esquerda para direita, temos uma reta que indica os valores de pH (2 até 11). Do lado A, temos uma seta que sai da reta do ponto anterior ao 1, sobe da esquerda para direita e encontra no ponto 4 com uma segunda seta que sai do ponto entre 6 e 7 e segue da direita para esquerda; abaixo do encontro das duas setas, temos a caixa de texto (pH < pka). No centro da figura, entre o ponto 6 e 7, temos, de baixo para cima, uma caixa de texto (pKa), seta para cima, uma caixa de texto com seta para baixo (Quando pH=pKa, [HA]=[A-] e [BH+]=[B]. Do lado B, temos uma seta que sai do ponto entre 6 e 7, sobe da esquerda para direita e encontra-se, no ponto 9, com uma segunda seta que sai do ponto após o 11 e segue da direita para esquerda; abaixo do encontro das duas setas, temos a caixa de texto (pH < pka).

pH > pka	pH < pka
Ácido: forma ionizada.	Ácido: não ionizada (HA).
Base: forma não ionizada (B).	Base: ionizado.

AGORA É COM VOCÊ

I) No ponto identificado pela letra A, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas.

II) Os medicamentos de caráter ácido e básico alcançam melhores níveis de absorção, quando o pKa do medicamento é igual ao pH do meio em que ele será absorvido.

III) No ponto identificado pela letra B, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas.

IV) No ponto identificado pela letra B, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter básico, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas.

V) No ponto identificado pela letra A, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido e básico, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas dos medicamentos é semelhante.

É CORRETO o que se afirma em:

a) Somente, as alternativas I, II e IV estão corretas.

b) Somente, as alternativas IV e V estão corretas.

c) Somente, as alternativas I e IV estão corretas.

d) Somente, as alternativas, II, IV e V estão corretas.

e) Somente, as alternativas I, IV e V estão corretas.

3. Deseja-se verificar, se para um paciente de 100 kg de peso corpóreo, uma dose de ataque (DA) igual a 1500 mg de paracetamol é efetiva ou tóxica. Para a obtenção da resposta utilize a equação a seguir

DA = Vd X Cp

DA = dose de ataque.

Vd = Volume de distribuição aparente.

Cp = Concentração plasmática ou efetiva.

Dados:

Vd = 67 L/70 kg

Concentração plasmática efetiva ou terapêutica = 10 a 20 mg/L.

Concentração plasmática tóxica = > 300 mg/L.

4. A biotransformação é um dos processos farmacocinéticos que compreende muitas reações metabólicas, estas levam à formação de produtos inativos ou ativos de fármacos. Sobre as reações de biotransformação, AVALIE as afirmativas a seguir:

I) O complexo do citocromo P-450 contém as principais enzimas de biotransformação, o que faz do intestino o principal local de preparo dos fármacos para excreção.

II) Existem fármacos que podem ser tomados na sua forma inativa (pró-fármacos) e serem biotransformados em metabólitos ativos pelas reações da fase I.

III) As reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) têm por objetivo exibir ou inserir grupos funcionais que produzem metabólitos polares preparando as moléculas para excreção ou para as reações de fase II.

IV) Nas reações de fase II, normalmente ocorre a conjugação do fármaco, com o objetivo de torná-lo mais lipossolúvel, para facilmente ser eliminado.

V) Certos fármacos podem agir como indutores ou inibidores das enzimas microssomais do fígado; deste modo, podem alterar a taxa em que outros fármacos são biotransformados.

É correto o que se afirma em:

a) Apenas, as alternativas I, IV e V estão corretas.

b) Apenas, as alternativas II, III e V estão corretas.

c) Apenas, as alternativas III, IV e V estão corretas.

d) Apenas, as alternativas II e III estão corretas.

e) Apenas, as alternativas I e V estão corretas.

MEU ESPAÇO

3

Farmacocinética II

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, finalizaremos o estudo da farmacocinética (iniciado na Unidade 2), com a etapa da excreção dos fármacos. Verificaremos os possíveis mecanismos de toxicidade dos fármacos e as opções terapêuticas que poderão ser empregadas para o tratamento dos casos de intoxicação. Também, serão apresentados os conceitos de Farmacometria.



Você já pensou que a via de eliminação de um determinado fármaco poderá influenciar no tempo e na maneira de ação da substância em nosso organismo? Já ouviu falar que a administração conjunta de fármacos que utilizam a mesma via de eliminação poderá produzir aumento ou redução de atividade de um deles? Você conhece os mecanismos pelos quais um fármaco poderá causar toxicidade? Existe antídoto para todo tipo de intoxicação?

Por meio do estudo deste capítulo, você entenderá como ocorrem os processos envolvidos na eliminação de um fármaco e como tais processos poderão ser alterados pela administração conjunta de fármacos, levando ao desenvolvimento de interações farmacológicas e modificação de atividade biológica e/ou efeitos tóxicos. Também, observará que o conhecimento do processo de eliminação de fármacos é uma ferramenta importante, uma vez que, por meio dela, é possível prever, na prática profissional, a possibilidade de alteração do tempo de ação de inúmeros medicamentos bem como prever efeitos tóxicos que poderão ocorrer devido a disfunções no processo de eliminação ou como a alteração do pH urinário poderá ser utilizada para favorecer a excreção de uma determinada substância, durante um processo de intoxicação. Você verá que, para algumas situações de intoxicação, teremos a disposição à utilização de antídotos. Outra ferramenta importante que será apresentada a você, nesta unidade, são os conceitos de farmacometria para otimização da utilização de drogas — Índices: Farmacocinética (PK) / Farmacodinâmica (PD).

A associação de alguns medicamentos é explorada pela indústria farmacêutica, que usa as propriedades de alguns deles para reduzir a eliminação renal e aumentar o tempo de permanência do fármaco ativo na circulação, aumentando, assim, a eficácia de alguns medicamentos. Ou seja, tais interações, também, poderão ser utilizadas com o objetivo de melhorar a atividade terapêutica de uma determinada substância.

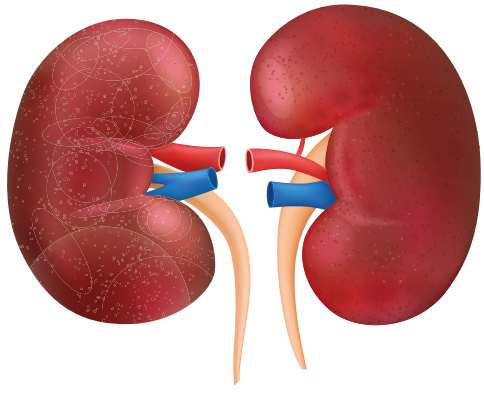
Um exemplo clássico é a associação de penicilinas com probenicida (uricosúrico). Desse modo, sugiro — como forma de observação desta manobra farmacológica — que você pesquise qual é o objetivo dessa associação entre as penicilinas e um agente uricosúrico, como a probenicida. Você pode buscar na bibliografia básica da disciplina, como também em artigos científicos disponibilizados nas bases de dados da UniCesumar.

Agora que você pesquisou sobre as interações de medicamentos utilizadas pela indústria farmacêutica, como manobra para potencializar a ação de determinados fármacos, você consegue entender a importância de conhecer os mecanismos de eliminação das substâncias pelo organismo? Como o domínio desses conceitos farmacológicos poderão ser aplicados na elaboração de composições farmacológicas que desempenharão melhor eficácia? E, por falar nisso, você chegou à conclusão de qual benefício clínico há em associar penicilinas com probenicida? Utilize o diário do bordo para suas anotações.

DIÁRIO DE BORDO

Você já se perguntou como os fármacos podem ser **eliminados** do organismo? Quais as possíveis vias de eliminação poderão ser utilizadas? Será que existem interações farmacológicas, quando dois medicamentos utilizam a mesma via de eliminação? A remoção do fármaco ocorre por meio de **numerosas vias**, sendo o **rim** o órgão mais importante para a excreção dos fármacos e seus metabólitos. Os fármacos — ingeridos através da via oral e não absorvidos — são excretados, predominantemente, através das **fezes**; em algumas circunstâncias, também, poderá ocorrer a excreção pela **via biliar** de metabólitos dos fármacos. A excreção pelo **leite materno** também deverá ser verificada, uma vez que poderá causar efeitos farmacológicos indesejáveis para o lactante. Os **pulmões** são importantes na eliminação de fármacos voláteis. Outras vias, com papel menor na eliminação de fármacos, são: **salivar**, **sudorípara**, **lacrimal** e **nasal** (CLARK *et al.*, 2013; GOODMAN; GILMAN, 2019).

Você conhece a função desempenhada pelos rins para que haja a excreção dos fármacos através da urina?



O processo de **excreção renal** é realizado através dos néfrons, que é a unidade funcional dos rins. O néfron é composto pela região glomerular, do túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor. O fluxo sanguíneo chega nos rins por meio da arteríola aferente, que realiza o suprimento sanguíneo adequado para a região glomerular para que haja mecanismos de filtração e na área tubular e do ducto coletor ocorra os mecanismos de secreção tubular ativa bem como a reabsorção tubular passiva (RANG et *al*., 2016).

A quantidade e a velocidade de eliminação de um fármaco ou de seus metabólitos, através dos rins, é quantificada por meio da **Depuração** ou **Clearance renal** (CL_{ren}). Essa função é calculada a partir da concentração plasmática (Cp) do fármaco, da concentração urinária do fármaco (Cu) e da velocidade do fluxo urinário do paciente (Vu), utilizando a seguinte equação:

$$CL_{ren} = \frac{(CuxVu)}{Cp}$$

Portanto, o cálculo da posologia e da dose do medicamento depende amplamente da função renal. A velocidade com que os fármacos e seus metabólitos são eliminados pelos rins é muito variável, pois depende das funções de **filtração glomerular**, **secreção tubular ativa** e **reabsorção tubular** que pode ser diferente para cada substância eliminada (RANG et *al*., 2016).

O processo de **excreção** do fármaco se inicia com a **filtração no glomérulo renal** (Figura 1), porém, apenas, as moléculas não ligadas às proteínas transportadoras é que passam pelos microporos da Cápsula de Bowman. A extensão da filtração é diretamente proporcional à taxa de filtração glomerular e a fração do fármaco não ligado às proteínas transportadoras, como a albumina. Por exemplo: se um fármaco tem taxa de ligação de 95% à albumina, somente 5% do fármaco da concentração plasmática estará presente no filtrado; desta forma, você pode observar que a filtração glomerular de fármacos que possuem altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas é baixa (CLARK *et al*., 2013).

A lipossolubilidade, a ionização, a não ionização e, inclusive, o pH não influenciam a passagem dos fármacos para o filtrado glomerular. Os capilares glomerulares permitem a difusão de moléculas de drogas de peso molecular inferior a 20.000 Da (Dalton) no filtrado glomerular. Como a albumina plasmática possui o peso molecular 68.000 Da, esta é quase totalmente retida, enquanto os fármacos livres (com peso inferior a 20.000 Da) atravessam a rede capilar para o espaço de Bowman, como parte do filtrado glomerular (SILVA, 2012; RANG *et al*., 2016).

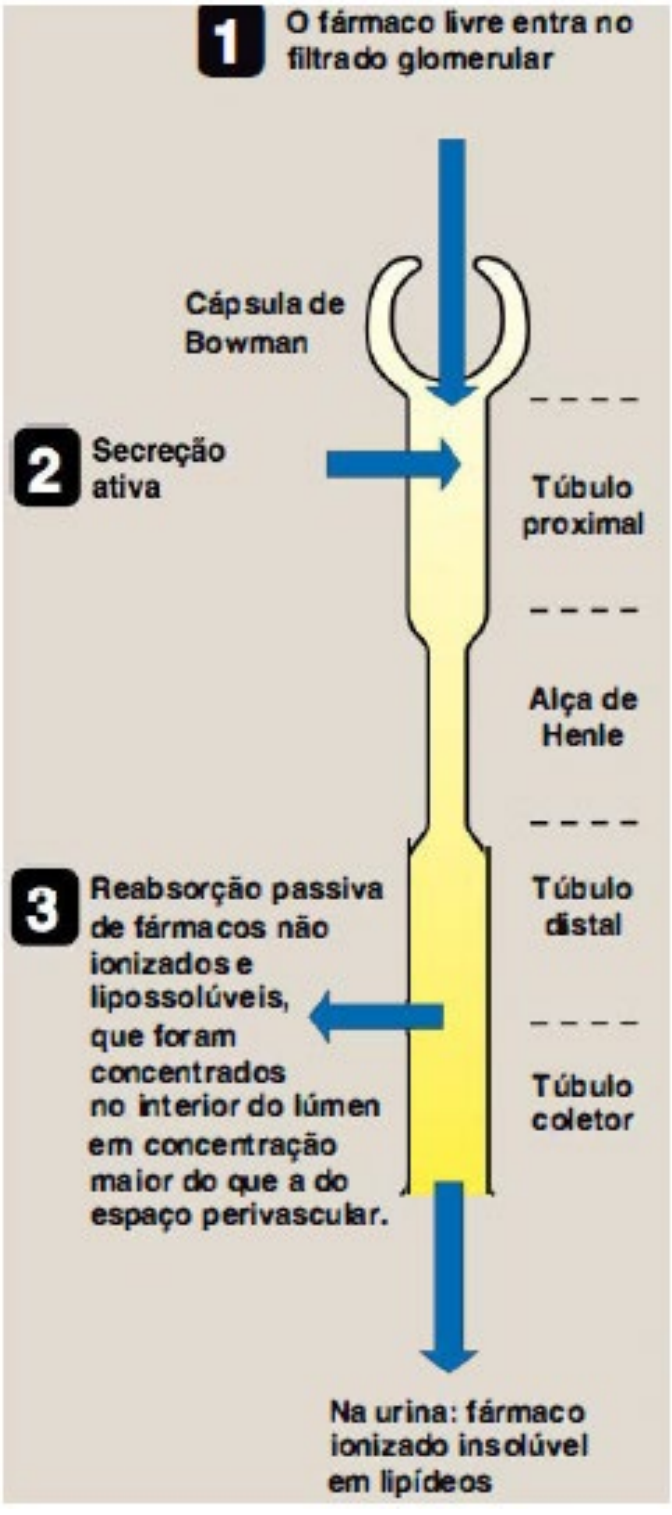


Figura 1 - Representação dos sistemas de filtração, secreção e reabsorção na eliminação dos fármacos no rim / Fonte: Clark et al. (2013, p.17).

Descrição da Imagem: a imagem apresenta um desenho com a representação dos sistemas de filtração, secreção e reabsorção na eliminação dos fármacos no rim. Na parte superior da imagem, está escrito em preto "1. O fármaco livre entra no filtrado glomerular". Abaixo, há uma seta em azul indicando para baixo uma estrutura em amarelo, representando um néfron e suas partes. A estrutura começa com uma abertura em formato de "U"; do lado esquerdo dessa estrutura, está escrito "Cápsula de Bowman"; na parte inferior do "U", a estrutura começa a se estreitar e forma um canal que segue; do lado direito desse canal, está escrito "Túbulo proximal"; do lado esquerdo, está escrito "2. Secreção ativa", uma flecha em azul indica dentro desse canal. O canal se afunila formando uma parte mais estreita, do lado direito está escrito "Alça de Henle". Seguindo o canal, volta a forma normal, igual à primeira parte; do lado direito está escrito "Túbulo distal" e, abaixo, está escrito "Túbulo coletor". Do lado esquerdo do canal, sai uma flecha azul indicando o texto "3. Reabsorção passiva de fármacos não ionizados e lipossolúveis, que foram concentrados no interior do lúmen em concentração maior do que a do espaço perivascular". No final do canal, na parte inferior da imagem, sai uma flecha azul indicando o texto "Na urina: fármaco ionizado insolúvel em lipídeos".

Aproximadamente 20% do volume plasmático é filtrado, os outros 80% seguem pela arteríola eferente e passam para os capilares peritubulares que são vasos que correm ao redor dos túbulos e da alça Henle, onde poderão sofrer o processo de **secreção tubular proximal ativa** (Figura 1) (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013).

Você entende como o processo de **secreção tubular** acontece? As moléculas do fármaco com tamanho superior a 20.000 Da ou ligadas às proteínas plasmáticas são transferidas dos capilares peritubulares para o lúmen tubular por dois sistemas de transportadores independentes e relativamente não seletivos, um transporta os fármacos ácidos na sua forma aniônica negativa (**OAT**), enquanto o outro transporta bases orgânicas na forma protonada catiônica (**OCT**). Como pelo menos 80% do fármaco que chega aos rins é apresentado ao transportador, a **secreção tubular** é potencialmente o **mecanismo mais efetivo** de **eliminação renal de fármacos**, pois, mesmo quando a maior parte dele está ligada a proteínas plasmáticas, o processo de secreção tubular ocorre de forma eficiente. Você pode observar, no Quadro 1, alguns dos fármacos mais importantes que são eliminados através da secreção tubular ativa (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

OAT (Transportador de Fármacos Ácidos)	OCT (Transportador de Fármacos Básicos)
Ácido p-amino-hipúrico	Amilorida
Furosemida	Dopamina
Conjugados do ácido glicurônico	Histamina
Conjugados de glicina	Mepacrina
Indometacina	Morfina
Metotrexato	Petidina
Penicilina	Compostos de amônio quaternário
Probenicida	Quinina
Conjugados de sulfato	5-hidroxitriptamina (serotonina)
Diuréticos tiazídicos	Triantereno
Ácido úrico	

Quadro 1 - Fármacos importantes e substâncias relacionadas secretados ativamente no túbulo proximal renal por transportadores OAT ou OCT / Fonte: adaptado de Rang et al (2016).

Você pode notar que, como os transportadores tubulares (OAT e OCT) envolvidos no processo de secreção tubular de fármacos não são seletivos, podemos ter inúmeras **interações medicamentosas entre fármacos** que utilizam o mesmo sistema de transporte para serem excretados.

Este artigo, de revisão, descreve o fenômeno das interações medicamentosas, um dos temas mais importantes da farmacologia para a prática clínica dos profissionais da saúde. O uso concomitante de vários medicamentos, enquanto estratégia terapêutica, e o crescente número desses agentes no mercado são alguns dos fatores que contribuem para ampliar os efeitos benéficos da terapia, mas que, também, possibilitam a interferência mútua de ações farmacológicas, podendo resultar em alterações dos efeitos desejados, essas interações entre os fármacos podem ocorrer no processo de excreção (SECOLI, 2001). **Acesse pelo QR Code e confira**.

Como você observou, somente 20% do filtrado passará para a região tubular do néfron, onde poderão sofrer o processo de **reabsorção tubular**. A reabsorção tubular de fármacos ocorre em proporção maior nas células do túbulo distal que apresentam, entre outras características, uma superfície luminal grande e bastante mitocôndrias. 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, sendo os fármacos que permanecem na forma não ionizada melhores reabsorvidos (DELUCIA *et al.*, 2007).

Você já percebeu que, para ocorrer a **excreção efetiva** do fármaco, a maioria das moléculas deverão estar na forma ionizada? A manipulação do pH da urina, para aumentar a **forma ionizada** do fármaco no lúmen tubular, pode ser feita para minimizar a extensão da reabsorção e, assim, aumentar a depuração de um fármaco indesejável. Como regra geral, **ácidos fracos** podem ser eliminados, **alcalinizando a urina**, enquanto a eliminação de **bases fracas** pode ser aumentada por **acidificação da urina**. Observe esse exemplo: um paciente, apresentando dose excessiva de fenobarbital (um ácido fraco), pode receber bicarbonato, que alcaliniza a urina e mantém o fármaco ionizado, diminuindo, assim, a reabsorção. Se a dosagem excessiva é com uma base fraca, como a anfetamina, a acidificação da urina com NH4CI leva à protonação do fármaco (se torna ionizado) e aumenta a sua excreção renal. Essas são algumas das manobras farmacológicas que poderão ser utilizadas para acelerar a excreção do fármaco e reduzir o potencial de toxicidade, em caso de uma intoxicação (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2016).

O **mecanismo de excreção** renal dos fármacos não é seletivo. Dessa forma, podemos observar inúmeras interações entre medicamentos que utilizam o mesmo mecanismo de excreção, podendo levar à toxicidade. Essas interações podem ocorrer de acordo com a afinidade de ligação a proteínas plasmáticas, o que pode alterar a filtração do fármaco, inibição da secreção tubular, ou alteração do fluxo e/ou pH urinário. Como o rim é a principal região utilizada para o processo de excreção dos fármacos, interações farmacológicas que ocorrem nessa área merecem atenção, e o conhecimento do mecanismo de excreção de substâncias, também, poderá ser utilizado pela indústria farmacêutica como manobra para potencializar a atividade de preparações farmacêuticas, contendo mais de um princípio ativo (RANG *et al.*, 2016).

REALIDADE AUMENTADA



Absorção, distribuição, metabolização e excreção de medicamentos (via oral).

Como você observou, anteriormente, que existem também outras vias de excreção pelas quais o fármaco pode ser eliminado. A **bile** pode receber, através do fígado, os fármacos do plasma por um sistema de transporte semelhante ao existente nos túbulos renais (transportadores de cátions e de ânions), ou fármacos que sofrem conjugação hepática com o ácido glicurônico. Esse último é enviado até o intestino, onde o glicoronídeo é hidrolisado por bactérias intestinais, liberando o fármaco ativo que pode ser reabsorvido para a circulação sanguínea novamente (**circulação êntero-hepática**). Esse mecanismo pode funcionar como um reservatório do fármaco recirculante, prolongando sua ação. Os fármacos que não são hidrolisados são eliminados através das fezes (GOODMAN; GILMAN, 2012; CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2016).

Existem **outras vias de excreção** de fármacos, como **suor**, **saliva** e **lágrimas**, porém desempenham um papel pequeno na eliminação. O **leite materno** como forma de excreção de medicamentos merece atenção, uma vez que poderá produzir efeito tóxico no lactante; o leite materno é mais ácido que o plasma, logo fármacos mais alcalinos poderão ficar concentrados no leite materno, enquanto fármacos mais ácidos apresentarão concentração baixa nesse líquido. A atenção deverá ser dada para compostos não eletrolíticos, como o etanol, que será transferido para o leite, atingindo a mesma concentração do plasma, independentemente do pH do leite (GOODMAN; GILMAN, 2019).



Você pode observar que, no processo de passagem do fármaco pelo organismo (absorção, distribuição, metabolização e eliminação), também, pode ocorrer, além da ação farmacológica prevista (desejável), **efeitos adversos** e **tóxicos** associados ao uso do fármaco (Figura 2).

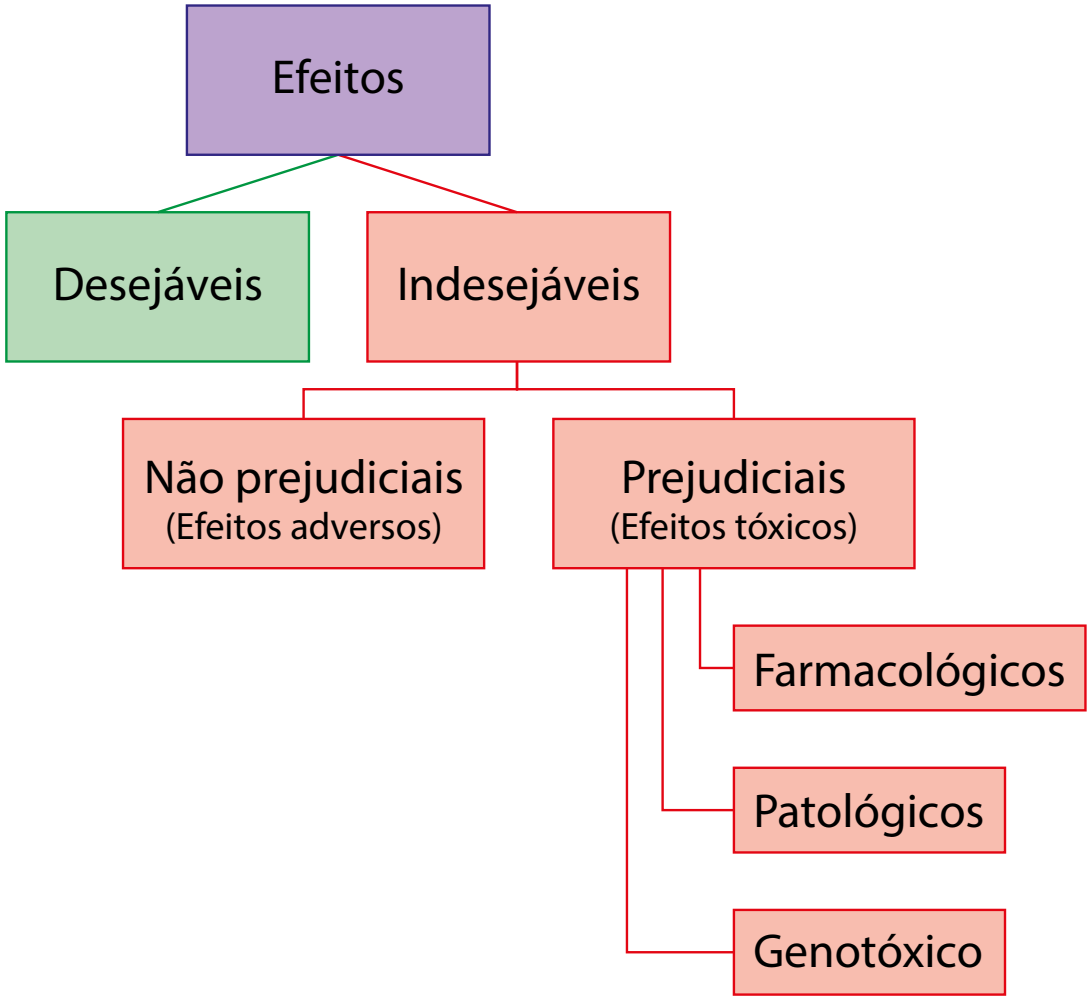


Figura 2 - Espectro dos efeitos dos fármacos / Fonte: Goodman e Gilman (2012, p. 75).

Descrição da Imagem: a imagem é um fluxograma em blocos que segue de cima para baixo. No topo, temos "Efeitos"; este se liga com um traço, à esquerda, a "Desejáveis" e um traço, à direita, a "Indesejáveis'; este último se liga com mais dois blocos, um à esquerda "Não prejudiciais (efeitos adversos)" e um à direita "Prejudiciais (efeitos tóxicos)"; este último possui outros três blocos ligados a ele, são: "farmacológicos", "patológicos" e "genotóxicos".

É importante que você saiba a **diferença** entre **efeito adverso ou colateral** e **efeito tóxico**. Os **efeitos adversos ou colaterais** são previsíveis, uma vez que são relacionados com o mecanismo geral da ação do fármaco nas terapêuticas estabelecidas. Vamos observar um exemplo: quando tomamos um medicamento como a n-butil-escopolamina para cólicas no trato gastrointestinal, podemos ter como efeito colateral, boca seca (xerostomia). Esse efeito incomoda, mas não é deletério (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2016).

Você sabe como a reação alérgica a um medicamento é classificada? A **alergia** é um tipo de **reação adversa** que algumas classes de medicamentos podem ocasionar no paciente, após o uso. Esse tipo de reação é mediada pelo sistema imune, no qual ocorre a combinação do fármaco ou do seu produto metabólico com proteínas endógenas, formando complexos antigênicos que induzem a síntese de anticorpos. Em exposições subsequentes à substância química, teremos a interação entre antígeno e anticorpo, o que leva à manifestação da reação alérgica (GOODMAN; GILMAN, 2019; NAGAO-DIAS *et al.*, 2004). As reações alérgicas são divididas de acordo com o mecanismo de ação imunológico envolvido (Tabela 1).

Tipo	Nome alternativo	Doenças associadas	Mediadores
I	Hipersensibilidade imediata ou reações anafiláticas.	Anafilaxia. Asma. Alergias alimentares. Urticária. Dermatite atópica.	IgE.
II	Hipersensibilidade mediada por anticorpos ou reações citolíticas.	Anemia hemolítica autoimune. Síndrome de Goodpasture. Eritroblastose fetal.	IgG ou IgM e Complemento.
III	Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos.	Doença do Soro. Reação de Arthus. Nefrite lúpica.	IgG e Complemento.
IV	Hipersensibilidade tardia.	Rejeição de transplante. Demartite de contato. Tuberculose.	Linfócitos T, macrófagos e histiócitos.

Tabela 1 - Classificação das reações de hipersensibilidade segundo Gell e Coombs / Fonte: adaptada de Nagao-Dias et al. (2004).

Este artigo de revisão descreve as reações alérgicas que representam um terço das reações adversas a medicamentos. São consideradas eventos raros, mas com elevada morbimortalidade. Na prática clínica, é muito difícil a correlação de sinais e sintomas das reações alérgicas a medicamentos, com o mecanismo imunológico envolvido, sem o auxílio de testes laboratoriais. Testes cutâneos in vivo e testes in vitro são empregados nas suspeitas de reações alérgicas a medicamentos. No entanto há poucos produtos comerciais adequados para sua execução (NAGAO-DIAS et al., 2004).

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Já os **efeitos tóxicos** dos fármacos, geralmente, estão relacionados com dose elevada da substância ingerida e com o tempo de exposição. As determinações das curvas dose-resposta dos fármacos são importantes para a obtenção das doses efetivas (DE) e doses letais (DL). Por meio dessas doses, é possível calcular o Índice Terapêutico (IT) e a Margem de Segurança (MS) de uso de um medicamento. Medicamentos com IT e MS altas estão relacionados com menor probabilidade de causar intoxicações (GOODMAN; GILMAN, 2019; OGA, 2014).

O potencial tóxico ou **efeito tóxico** dos fármacos pode ser classificado como: farmacológico, patológico ou genotóxico (Figura 2). O efeito **tóxico farmacológico** de um medicamento é observado quando ocorre elevação da dose do fármaco acima da terapêutica (dose-dependência), ou há um prolongamento no tempo de uso do fármaco. Você pode observar o exemplo dos barbitúricos. O uso dessa classe de medicamentos provoca, inicialmente, redução da ansiedade e sedação; e, se houver um aumento contínuo da dose, ocorre sonolência que pode evoluir para o coma. Um outro exemplo é a discinesia tardia, ocorrida com o uso de antipsicóticos. Nesse caso, observamos que o tempo de exposição ao fármaco desencadeia o efeito tóxico (GOODMAN; GILMAN, 2012; OGA, 2014; RANG *et al*., 2016).

O efeito **tóxico patológico** está, geralmente, associado a dano celular irreversível, podendo ser observado em doses do fármaco acima das terapêuticas. Como exemplo temos o uso do paracetamol, que, em doses elevadas, ocorre maior ativação da via de metabolização hepática responsável pela produção de um composto com potencial hepatotóxico, o NAPQI (N-acetil-p-benzoquinoneimina) (Figura 3).

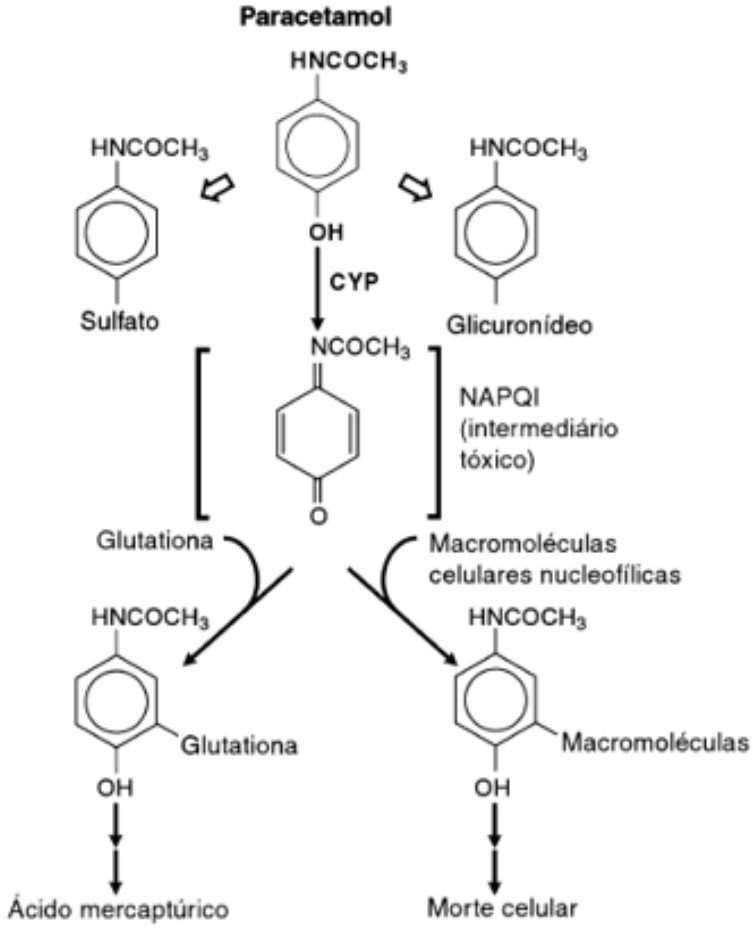


Figura 3 - Vias do metabolismo e toxicidade do paracetamol. O intermediário tóxico NAPQI é a N-acetil-p-benzoquinoneimina
Fonte: Goodman e Gilman (2012, p. 76).

Descrição da Imagem: a imagem é uma ilustração que segue de cima para baixo, em que, no topo, temos a palavra "Paracetamol"; abaixo, a representação de uma molécula química em forma de um hexágono; na parte de cima da molécula, temos "HNCOCH3" e, na parte de baixo, "OH". Desta molécula, saem duas setas diretivas, uma para o lado esquerdo que aponta para a representação de uma outra molécula química em forma hexagonal, onde na parte superior temos "HNCOCH3" e na parte inferior a palavra "Sulfato", e outra para o lado direito, onde temos a representação de uma outra molécula, também, em forma de hexágono, na parte superior temos "HNCOCH3" e na inferior a palavra "Glicuronídeo". Ligado ao "OH" da primeira molécula, temos uma seta para baixo e a sigla "CYP". Abaixo desta sigla, entre colchetes, outra molécula hexagonal, onde na parte de cima temos "HCOCH3" e na parte de baixo uma dupla ligação e um "O", ao lado direito, fora do colchete o texto "NAPQI-intermediário tóxico". Destes colchetes saem duas setas bifurcadas diretivas, uma para o lado esquerdo com a palavra "Glutationa" e a representação de outra molécula hexagonal com "HNCOCH3" na parte superior, uma "Glutationa" ligada do lado direito e abaixo um "OH', de onde saem duas setas para baixo e o texto "Ácido mercaptúrico". Na outra seta bifurcada, lado direito, temos o texto "Macromoléculas celulares nucleofílicas", outra molécula hexagonal, onde na parte superior temos "HNCOCH3", do lado direito uma ligação com a palavra "Macromoléculas" e na parte inferior um "OH", de onde saem duas setas para baixo e temos o texto "Morte celular".



O efeito **tóxico genotóxico**, geralmente, é ocasionado por substâncias que lesionam o DNA e causam mutagenicidade ou carcinogenicidade. Várias substâncias químicas, radiações ionizantes, são conhecidas por produzirem lesão no DNA celular; e vários fármacos quimioterápicos contra o câncer podem ter efeito genotóxico (GOODMAN; GILMAN, 2019). Você já se perguntou se os efeitos tóxicos podem ser revertidos? Ou se há antídoto para todos os tipo de intoxicação?

Alguns efeitos **tóxicos farmacológicos** e **patológicos** podem ser bloqueados pelo uso de **antídotos** ou **antagonistas**, enquanto o efeito tóxico genotóxico, uma vez ocorrido, é irreversível. Antídotos químicos específicos foram desenvolvidos para a intoxicação por inúmeros produtos químicos ou classe de substâncias tóxicas. Observe alguns exemplos de estratégias que formam a base para o uso de antídotos químicos específicos, como exemplo de como cada qual pode ser aplicado.

ESTRATÉGIA	EXEMPLO
Antagonismo farmacológico da ação tóxica.	A atropina é um antagonista de receptor muscarínico, usado como "antídoto" na intoxicação por anticolinesterásicos. Atua bloqueando o excesso de acetilcolina nos receptores muscarínicos.
Remoção do estresse oxidativo mediado pela substância tóxica.	O paracetamol (acetaminofeno), em dosagem muito alta, produz necrose hepática como resultado da sua ativação metabólica pelos citocromos P450. A administração de N-acetilcisteína serve de substituto para a glutationa, removendo os metabólitos reativos produzidos do paracetamol.
Oferecer um alvo alternativo.	A intoxicação com cianeto é tratada em duas etapas. Primeiro é administrado nitrito de sódio para induzir a oxidação da hemoglobina a metemoglobina que tem alta afinidade de ligação pelo cianeto, produzindo cianometemoglobina. A segunda etapa é acelerar a desintoxicação. A administração de tiossulfato de sódio acelera a produção de tiocianato que é muito menos tóxico do que o cianeto e é rapidamente excretado na urina.
Diminuir a ativação metabólica.	A toxicidade do metanol é atribuída ao ácido fórmico, que é produzido pela biotransformação do metanol pela álcool-desidrogenase. O fomepizol é o antídoto do metanol, porque inibe a álcool-desidrogenase, retardando a biotransformação do metanol, diminui-se a produção de ácido fórmico e, assim, reduz-se a toxicidade.
Restabelecer o alvo alterado.	A acetilcolinesterase, que foi inibida com a fosforilação pelo organofosforado, pode ser reativada com uso do antídoto pralidoxima.
Quelantes.	Quelantes são substâncias que formam ligações covalentes com metais catiônicos. O complexo quelante-metal é excretado na urina, facilitando a eliminação do metal pesado. Infelizmente, os quelantes não são específicos para os metais pesados e metais essenciais como o zinco também podem ser quelados. Além disso, alguns quelantes têm potencial próprio para efeitos adversos graves, e seu emprego no tratamento da intoxicação por metais pesados só é feito quando o benefício supera os riscos associados. Exemplos: Dimercaprol (quela mercúrio e arsênico); Edetato Dissódico de Cálcio (EDTA) é usado primariamente no tratamento da intoxicação por chumbo, mas pode ser usado contra o envenenamento por outros metais.

Quadro 2 - Estratégias para a utilização de antídotos químicos específicos / Fonte: adaptado de Clark et al (2013).

Os medicamentos são parte essencial da terapêutica na saúde, no entanto a sociedade moderna adotou o uso irracional de drogas no seu dia a dia. Fato que pode justificar o motivo dos medicamentos serem os principais responsáveis por casos de intoxicações humana (SINITOX, [2022])1. Trabalharemos, aqui, alguns casos de síndromes tóxicas, discriminando os principais sintomas de identificação, as principais classes de medicamentos envolvidas e tratamento disponível. Vamos aprender um pouco mais sobre as principais síndromes tóxicas!



Deve ficar claro para você que o **tratamento farmacológico ideal** é aquele que produz o **efeito benéfico desejado** com **efeitos adversos mínimos** e **sem efeitos tóxicos**. Quando seleciona um medicamento, o médico deve determinar a dose que mais se aproxima dessa meta. Para alcançar esse objetivo, são empregados os estudos de **farmacometria** que é o ramo da farmacologia que estabelece quanto e com que frequência é necessário administrar um medicamento para obter o efeito desejado, além de permitir que a segurança e a eficácia dos medicamentos sejam avaliadas e comparadas. Utilizam os conceitos de **farmacocinética (PK)** e **farmacodinâmica (PD)** para a otimização dos regimes de dosagens (MUÑOZ *et al.*, 2014).

A farmacodinâmica (PD) (será abordada na Unidade 4) estuda a parte de concentração-efeito da interação do fármaco no organismo, e a farmacocinética a dose-concentração. Como você observou anteriormente (Unidade 2 e início da 3), a farmacocinética — através dos processos de absorção, distribuição e eliminação —determina com que rapidez e por quanto tempo o fármaco aparecerá no órgão-alvo, enquanto os conceitos farmacodinâmicos de resposta máxima e sensibilidade determinam a magnitude do efeito em uma determinada concentração (KATZUNG, 2013).

Observe na Figura 4 que a concentração fornece a ligação entre a farmacocinética (dose-concentração) e farmacodinâmica (concentração-efeito), sendo o foco da abordagem racional do uso de medicamentos (produção de efeito terapêutico sem efeito tóxico).

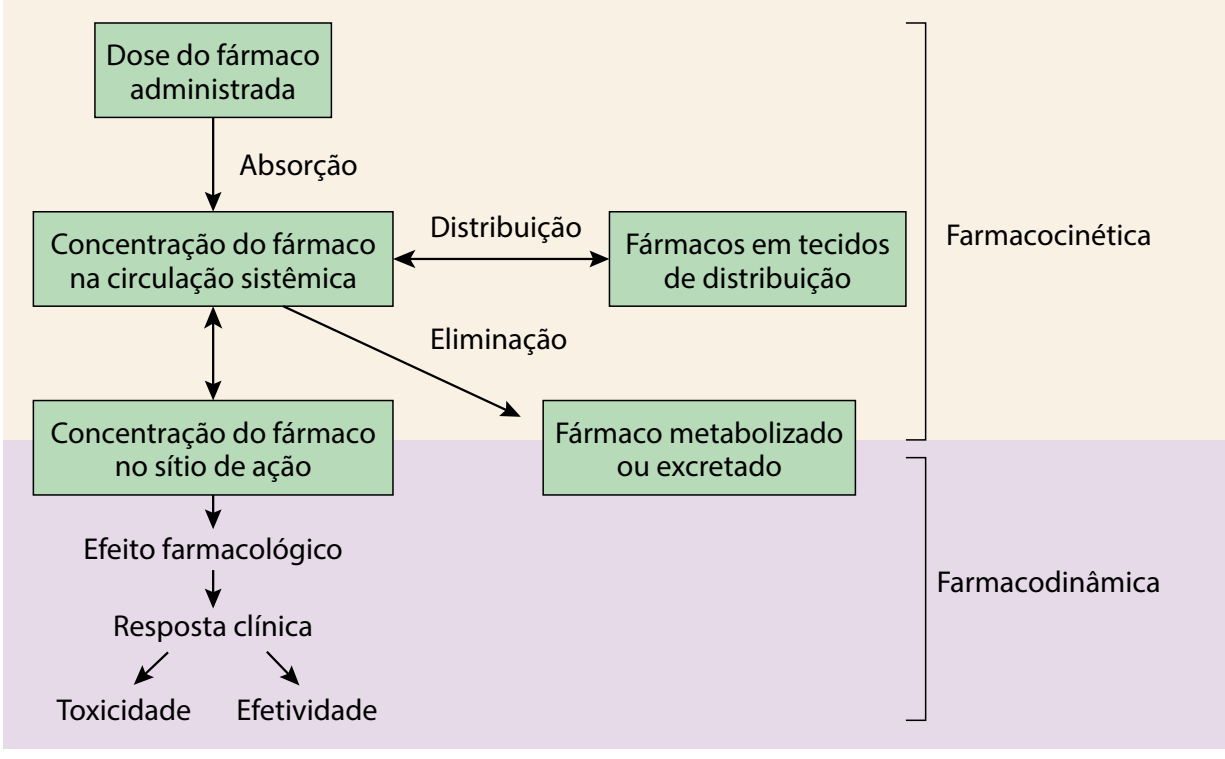


Figura 4 - A relação entre dose e efeito pode ser separada em componentes farmacocinéticos (dose-concentração) e farmacodinâmicos (concentração-efeito) / Fonte: Katzung (2013, p. 38).

Descrição da Imagem: a imagem é um fluxograma de blocos, em que temos os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Na parte superior, à esquerda, de cima para baixo temos um bloco com o texto "Dose do fármaco administrada"; na sequência, uma seta diretiva para baixo e, ao lado da seta, a palavra "Absorção"; abaixo da seta, temos outro bloco com o texto "Concentração do fármaco na circulação sistêmica". Deste bloco saem três setas, uma seta dupla à direita deste bloco com a palavra "Distribuição" em cima e, depois, um bloco com o texto "Fármacos em tecidos de distribuição". A outra é uma seta transversal que sai para o lado direito e para baixo, onde temos a palavra "Eliminação" na seta e um bloco com o texto "Fármaco metabolizado ou excretado". Estes blocos são sinalizados, à direita, por um colchete e a palavra "Farmacocinética". A terceira seta, que também é dupla, aponta para baixo, onde temos um bloco com o texto "Concentração do fármaco no sítio de ação". Deste bloco sai uma seta para baixo, indicando o texto "Efeito farmacológico", de onde sai outra seta para baixo apontando o texto "Resposta clínica", de onde saem duas setas, uma à esquerda com a palavra "Toxicidade" e, outra à direita, com a palavra "Efetividade". Este último bloco e palavras estão sinalizadas, à direita, por um colchete com a palavra "Farmacodinâmica".

A quantificação do efeito farmacológico é diferente nas fases experimentais ou básicas do desenvolvimento de um medicamento para o procedimento utilizado nas fases clínicas. Você deve observar que, nas fases experimentais, o efeito farmacológico é quantificado pela realização das chamadas **curvas "dose-resposta" ou "dose-efeito"** (Unidade 4), enquanto na fase clínica são utilizados ensaios que comparam o medicamento em estudo com outra substância ou procedimento atual para o tratamento de um problema específico de saúde. Esses ensaios devem ser realizados, preferencialmente, com grupos aleatórios de paciente e estudo duplo-cego (grupo tratado e grupo controle). Para que haja a obtenção de um efeito farmacológico útil, é necessário manter a concentração do fármaco a um nível que garanta a resposta biológica sem que haja toxicidade (Figura 5) (MUÑOZ *et al.*, 2014).

A Farmacometria e a farmacocinética são os pilares básicos da dosagem, pois, para estabelecer quanto medicamento e com que frequência um determinado paciente deve recebe-lo, é necessário considerar a atividade do medicamento e os processos que regulam sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Só, assim, é possível definir o intervalo de administração da dose necessária, para o qual é necessário considerar o fator de variação individual na resposta, condicionado por características fenotípicas ou funcionais específicas de cada indivíduo (MUÑOZ *et al.*, 2014).

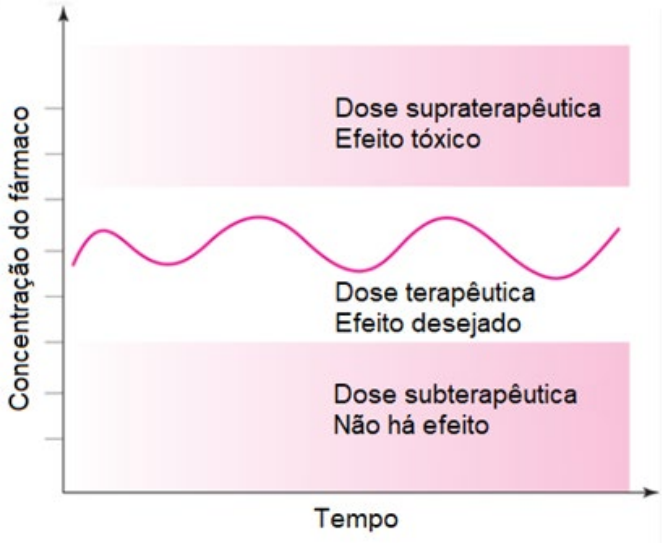


Figura 5 - Variações na resposta biológica observada, em função da quantidade de fármaco administrado / Fonte: adaptada de Muñoz et al. (2014).

Descrição da Imagem: a imagem a imagem é um gráfico, no qual temos no eixo X a representação do (tempo) e no eixo Y a (concentração do fármaco). O gráfico está dividido em três partes horizontais. De cima para baixo temos: "Dose supraterapêutica" e "Efeito tóxico"; no meio temos "Dose terapêutica" e "Efeito desejado" e, na parte inferior, "Dose subterapêutica" e "Não há efeito". Na parte central, temos uma linha que oscila para baixo e para cima, mas permanece dentro da "Dose terapêutica" e "Efeito desejado".

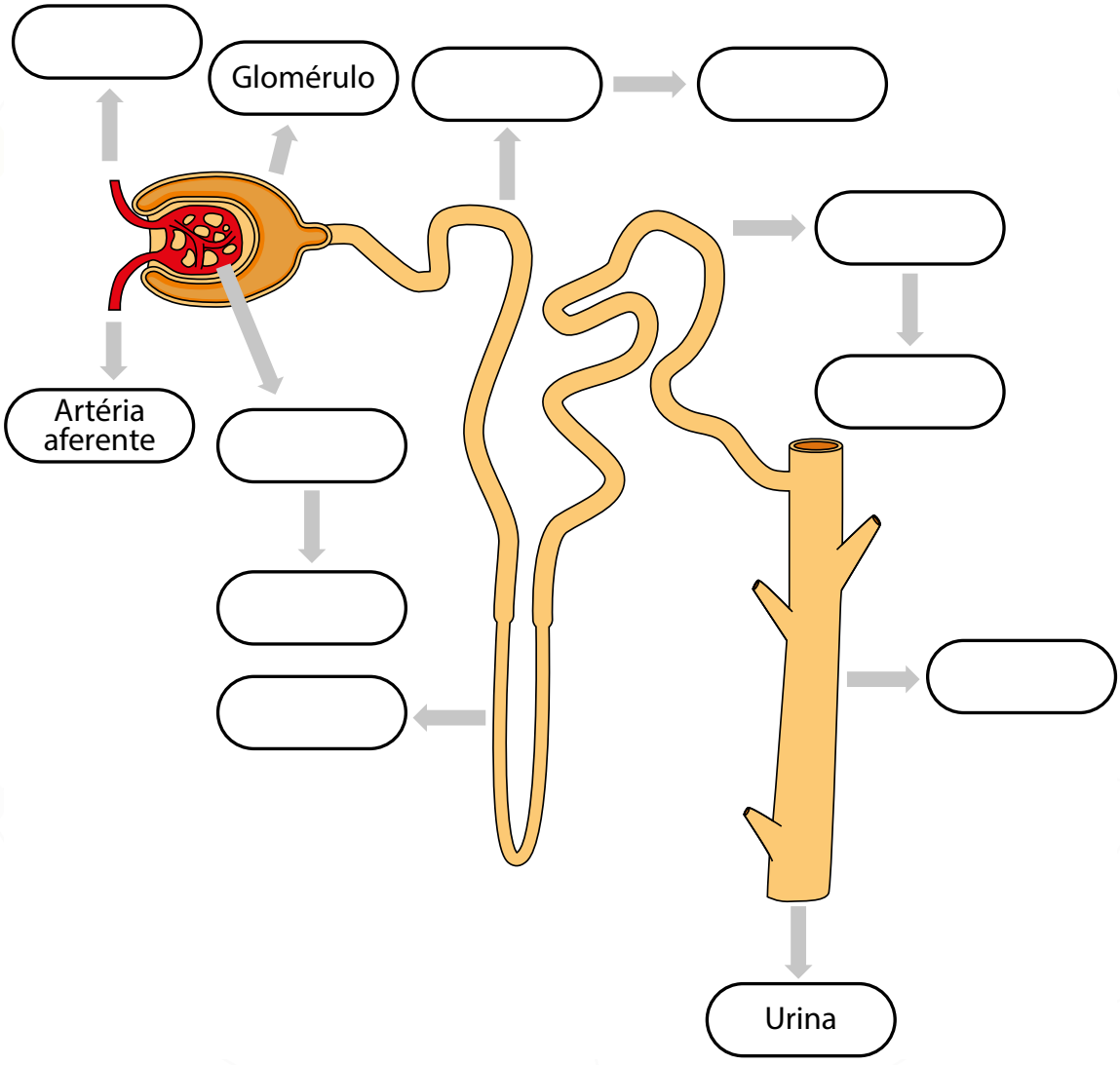
Alguns modelos matemáticos podem ser empregados para análise de probabilidades de diferentes abordagens terapêuticas e para auxiliar na tomada de decisão, utilizando os índices PK/PD. O **método de Monte Carlo** é um desses modelos e se caracteriza, essencialmente, pelo uso de um software que, com plataformas de simulação, expande o tamanho da amostra de um estudo e fornece previsões dos resultados prováveis para o desfecho do tratamento ou, mais precisamente, o alvo terapêutico, considerando situações diversas, como alterações de dose, frequência de administração e condição clínica do paciente (FREDERICO *et al.*, 2017).

É importante você observar que a utilização das informações sobre os medicamentos, quando aplicada na prática médica, torna-se uma importante ferramenta para a individualização da terapia farmacológica, gerando, assim, melhores desfechos clínicos para o paciente.

Como você pôde observar, a eliminação do fármaco do organismo, através de diversas vias, é o processo que estabelece o fim do efeito do fármaco no nosso organismo. O entendimento das vias de eliminação de um medicamento é fundamental para algumas manobras farmacológicas, como aumentar o tempo de duração de uma determinada substância para ganhar mais eficácia terapêutica. Por outro lado, a excreção de um medicamento pelo leite pode produzir toxicidade no lactente.

Muitas vezes, ocorrem manifestações de efeitos tóxicos ou alergias associadas ao uso de medicamentos. Geralmente, a toxicidade poderá ocorrer em superdosagens ou devido a interações medicamentosas, enquanto os quadros de alergias estão associados a reações de hipersensibilidade de diversos tipos. Desta forma, vimos nesse capítulo que os estudos de farmacometria são elaborados para que haja o aproveitamento máximo da atividade farmacológica de um determinado medicamento, buscando o mínimo de aparecimento de reações adversas e tóxicas.

Como verificamos nesta unidade, o processo de eliminação de um fármaco é importante para que haja o término da ação da substância ingerida. No processo de eliminação de fármacos, os rins se destacam como responsáveis pela maior parte do processo de excreção. Como sugestão, querido(a) aluno(a), proponho que você complemente o mapa iniciado no desenho da estrutura de um néfron, identifique as principais estruturas renais e etapas envolvidas no processo de excreção renal. Vamos lá!



MAPA MENTAL

1. Um homem de 30 anos de idade é levado ao hospital por apresentar comportamento agressivo, agitação e pensamentos incoerentes com mania de perseguição. É relatado por amigos que o paciente é usuário de metanfetamina (base fraca). Depois da avaliação médica, o paciente recebeu sedativo, hidratação, diurético e cloreto de amônio (ácido fraco) por via parenteral. Explique qual é a finalidade da administração do cloreto de amônio.

2. Uma mãe que amamenta necessita tomar um medicamento de uso contínuo. Há a disposição do médico para prescrição de dois medicamentos que seriam indicados para a resolução do problema de saúde da mãe: uma base fraca (pKa=4,6) e um ácido fraco (pKa=3,6). Pensando no medicamento que tem chances de estar presente em grande quantidade no leite materno e causar toxicidade ao bebê, qual será a prescrição médica? Dados: pH leite materno: 6,6.

3. Precisa-se saber a informação da velocidade de eliminação de um fármaco X ou para o cálculo da dose e posologia. A concentração plasmática (Cp) do fármaco é 10 mg, a concentração urinária do fármaco (Cu) 3 mg, e a velocidade do fluxo urinário do paciente (Vu) é de 2 mg/mim. Logo, a Depuração ou Clearance renal (CL_{ren}) do medicamento X é de:

   a) 0,3 mg/mim.
   b) 2,0 mg/min.
   c) 0,6 mg/mim.
   d) 5,0 mg/min.
   e) 6 mg/min.

4. O acetaminofeno ou paracetamol é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) utilizado como analgésico e antitérmico. Está presente em diversas apresentações e combinações medicamentosas. É considerado um medicamento seguro, desde que as doses terapêuticas não sejam ultrapassadas. A dificuldade de reconhecer sua presença em diferentes formulações ou o não entendimento de orientações de dosagem podem propiciar casos de intoxicação, como hepatotoxicidade. Alguns efeitos tóxicos farmacológicos e patológicos podem ser bloqueados por meio do uso de antídotos ou antagonistas. Dessa forma, assinale a aternativa que contém o antídoto utilizado no caso de intoxicação pelo paracetamol.

   a) Atropina.
   b) Contration.
   c) Acetilcisteína.
   d) Fomepizol.
   e) EDTA (*Ethylenediamine tetraacetic acid* ou ácido etilenodiamino tetra-acético).

5. A farmacometria é um campo de estudo da metodologia e aplicação de modelos para doenças e medição farmacológica. Ele usa modelos matemáticos de biologia, farmacologia, doença e fisiologia para descrever e quantificar as interações entre os xenobióticos e os pacientes, incluindo efeitos benéficos e efeitos adversos. AVALIE as seguintes asserções e a relação proposta entre elas.

   I) Os estudos de farmacometria estabelecem o quanto e com que frequência é necessário administrar um medicamento para obter o efeito desejado, além de permitir que a segurança e a eficácia dos medicamentos sejam avaliadas e comparadas.

   PORQUE

   II) A otimização dos regimes de dosagens é realizada com base nos estudos de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), tais índices estabelecem com segurança os dados para a otimização dos regimes de dosagens.

   A respeito dessas asserções, ASSINALE a opção correta.

   a) As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II é uma justificativa correta da I.
   b) As asserções I e II são proposições verdadeiras, mas a II não é uma justificativa correta da I.
   c) A asserção I é uma proposição verdadeira, e a II é uma proposição falsa.
   d) A asserção I é uma proposição falsa, e a II é uma proposição verdadeira.
   e) As asserções I e II são proposições falsas.

4 Farmacodinâmica

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, daremos início ao estudo da farmacodinâmica. Ela nos ajuda na compreensão do mecanismo de ação pelos quais um fármaco produz o efeito terapêutico ou efeito tóxico. Os conhecimentos farmacodinâmicos podem proporcionar as bases para o uso terapêutico racional de fármacos e o desenvolvimento de outros agentes terapêuticos mais novos e eficazes.



Você já ouviu falar em receptores farmacológicos? Já se perguntou como um medicamento interage com as células do organismo para produzir um determinado efeito farmacológico? Já observou que determinados pacientes relatam que o uso do medicamento já não produz o efeito desejado? Já ficou em dúvida se a administração de dois ou mais medicamentos pode ser realizada no mesmo horário?

Durante o estudo dos conceitos farmacodinâmicos, você observará que será possível prever a possibilidade da ocorrência de interações farmacológicas entre medicamentos que utilizam o mesmo tipo de receptor ou a mesma via de transdução da resposta para produção do efeito farmacológico. Dessa forma, será possível evitar a ocorrência de interações que poderão produzir respostas potencializadas ou respostas nulas, devido à associação desses fármacos. O entendimento dos conceitos farmacodinâmicos é fundamental para que haja sucesso no tratamento terapêutico dos pacientes.

Digamos que um paciente de 48 anos chega a uma Unidade Básica de Saúde (UBS), relatando fortes dores de cabeça e tontura. Após a verificação da pressão arterial do paciente, foi constatado valores elevados (180 x 90). Quando questionado sobre o uso de outros medicamentos, o paciente relata que é asmático e faz uso diário de Duovent N® aerossol, um broncodilatador que contém uma associação de Brometo de ipratrópio e Bromidrato de fenoterol. A conduta médica deverá ser a prescrição de um fármaco para redução da pressão arterial do paciente.

Na UBS, os fármacos anti-hipertensivos disponíveis são o Captopril 25 mg e o Propranolol de 40 mg. A escolha do clínico para este paciente é o captopril de 25 mg (tomar 1 comprimido de 12/12 horas e monitorar os valores da pressão arterial). O paciente relata ao médico que tem Propranolol de 40 mg em sua casa, pois sua esposa é hipertensa e utiliza esse medicamento, porém o médico orienta o paciente a não tomar o propranolol em nenhuma hipótese e, caso não ocorra o controle da pressão arterial, o paciente deverá procurar um cardiologista para acompanhamento.

Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Você conseguiria dizer por que o médico foi enfático em proibir o uso do propranolol pelo paciente? Vamos descobrir? Peço que você realize uma pesquisa para explicar o porquê da proibição médica do uso do Propranolol por esse paciente e qual tipo de interação medicamentosa poderá ocorrer entre o uso do Duovent® e do Propranolol em conjunto. Deixo, em QR Code, dois materiais que auxiliarão a sua pesquisa.

Bula - Duovent®

Agora que você pesquisou sobre o mecanismo de ação dos medicamentos, consegue entender como os estudos farmacodinâmicos são importantes para que haja aproveitamento terapêutico máximo de um determinado fármaco e redução de interações medicamentosas associadas a administração conjunta de vários medicamentos? Consegue responder por que o médico prescreveu o anti-hipertensivo Captopril 25 mg para o paciente e proibiu o uso do Propranolol 40 mg? Qual o tipo de interação medicamentosa poderemos observar na ocorrência da associação Duovent N® aerossol e Propranolol 40 mg? Utilize o diário do bordo e anote as informações importantes que encontrou na pesquisa e as respostas para essas perguntas.

DIÁRIO DE BORDO

Você, como estudante de **farmacologia**, já se perguntou como os medicamentos administrados aos pacientes produzem o efeito terapêutico desejado, ou efeito tóxico para o organismo? Essas questões são respondidas por meio do estudo da **farmacodinâmica**; de modo simples, a farmacodinâmica descreve as ações dos fármacos no organismo e as influências das suas concentrações na magnitude das respostas. A maioria dos fármacos exerce seus efeitos, desejados ou indesejados, interagindo com **receptores** (isto é, macromoléculas-alvo especializadas) presentes na superfície ou dentro da célula. O complexo fármaco-receptor (FR) inicia alterações na atividade bioquímica e/ou molecular da célula, por meio de um processo denominado transdução de sinal (CLARK *et al.*, 2013) (Figura 1).

Você pode observar que a **transdução de sinal** é caracterizada por alterações celulares, que são desencadeadas pela **ligação do fármaco ao seu receptor**. Dessa forma, teremos uma resposta celular específica. Em geral, os fármacos alteram a velocidade ou a magnitude de uma resposta celular intrínseca (que já existia), em vez de produzir reações que antes não ocorriam. Muitos fármacos interagem com proteínas plasmáticas, como a albumina (chamadas de aceptores) que não produzem diretamente alteração na resposta bioquímica ou fisiológica, porém essa interação pode levar a alterações no padrão farmacocinético da substância (GOODMAN; GILMAN, 2019).



Figura 1 - O reconhecimento de um fármaco pelo receptor inicia a resposta biológica / Fonte: Clark et al. (2013, p. 25).

Descrição da Imagem: na Figura 1, temos dois quadros, um superior, número 1, com o texto: "Os receptores não ocupados não influenciam os processos intracelulares"; abaixo, a representação de um receptor sem resposta biológica (7 tubos representam o receptor, pelos tubos passa um fio que se externaliza em formato de "Y" na parte superior do primeiro tubo a esquerda). Abaixo, segue o segundo quadro, número 2, com o texto: "Os receptores ocupados alteram as propriedades físicas e químicas que levam a interação com moléculas celulares, causando resposta biológica"; no primeiro desenho, de cima para baixo, temos o fármaco representado por um círculo, uma seta diretiva e o receptor sem ocupação biológica (7 tubos representam o receptor, pelos tubos passa um fio que se externaliza em formato de "Y" na parte superior do primeiro tubo a esquerda), seta diretiva indicando para baixo o fármaco (círculo) ligado ao receptor biológico, novamente temos 7 tubos que representam o receptor, pelos tubos passa um fio que se externaliza em formato de "Y" onde o círculo está ligado na parte superior do primeiro tubo a esquerda; à direita dos 7 tubos, temos uma sequência de setas diretivas (uma seta, seguida de duas setas e estas seguidas de 4 setas), texto abaixo das setas "transdução de sinais", e texto à direita das setas "resposta biológica".

As células têm **diferentes tipos de receptores**, cada qual específico para um ligante particular, e, assim, produzir uma resposta única. O coração, por exemplo, tem receptores de membrana que ligam e respondem à epinefrina ou norepinefrina (taquicardia) bem como receptores muscarínicos específicos para acetilcolina (bradicardia). Esses receptores interagem de modo dinâmico para controlar funções vitais do coração (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

O receptor pode ser qualquer molécula biológica à qual um fármaco se fixa e produz uma resposta mensurável. Assim, enzimas, ácidos nucleicos e proteínas estruturais podem ser consideradas **receptores farmacológicos**. As proteínas são a fonte mais rica de receptores farmacológicos responsáveis pela transdução dos sinais extracelulares em respostas intracelulares, que são os efeitos. Os **receptores intracelulares** são ativados por substâncias lipofílicas, capazes de atravessar a membrana plasmática e ativar receptores citoplasmáticos ou nucleares. Eles são importantes para as ações dos hormônios tireóideos e esteroidais. Para alguns hormônios, essas proteínas receptoras localizam-se no citosol (por exemplo, glico e mineralocorticóides, andrógenos e gestágenos) e, para outros, no núcleo da célula (por exemplo, estrogênio e hormônios tireóideos) (Figura 2) (LÜLLMANN *et al*., 2017; DELUCIA *et al*., 2007).

Esses receptores podem ser divididos em quatro famílias: (a) canais iônicos disparados por ligantes; (b) receptores acoplados à proteína G; (c) receptores ligados a enzimas; e (d) receptores intracelulares (receptor regulador da síntese proteica) (Figura 2) (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al*., 2007).

Os **receptores formados por canais iônicos** (Figura 2) são constituídos de várias subunidades que podem conter muitas sequências transmembranas, as quais delimitam um canal iônico específico, no qual ocorre o fluxo de íons do meio extracelular para o interior da célula; e o acionamento desse tipo de receptor é responsável por respostas celulares rápidas. Os neurotransmissores rápidos — como a acetilcolina, o ácido 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 (DELUCIA *et al*., 2007).

Os **receptores acoplados à proteína G** inserem-se na membrana citoplasmática através de um feixe de sete hélices transmembrana. A ligação do ligante ou fármaco se dá na fenda da porção extracelular do feixe, a proteína G liga-se à face citoplasmática do receptor (possui vários tipos G_s, G_i,G_q etc.); e, de acordo com o tipo de proteína G, a resposta celular poderá ser excitatória ou inibitória. 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^+, levando à ativação de outras enzimas (por exemplo, proteína-quinase), o que resulta em um efeito celular mais lento, quando comparado com a velocidade da resposta da ativação de um receptor, que é um canal iônico (Figura 2). Os receptores acoplados à proteína G constituem uma grande classe de receptores para transmissores lentos e hormônios, podendo ser representados tipicamente pelos receptores beta-adrenérgicos (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Os **receptores ligados a enzimas** são constituídos 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. O alvo mais comum para a fosforilação é o aminoácido tirosina; geralmente, a transdução de sinais envolve dimerização de receptores. Estas macromoléculas receptoras mediam ações de diversas citocinas, fatores de crescimento e hormônios, como a insulina (Figura 2) (LÜLLMANN *et al*., 2017).

Os fármacos, quando se ligam a receptores, independentemente do tipo do receptor, podem possuir atividade agonista ou antagonista. Você conhece esses conceitos? Os fármacos que se ligam aos receptores fisiológicos e simulam os efeitos dos compostos sinalizadores endógenos são chamados de agonistas, enquanto que o fármaco — que se liga aos receptores fisiológicos, produzindo um bloqueio ou a redução da ação do composto sinalizador endógeno — é chamado de antagonista.
Fonte: adaptado de Goodman e Gilman (2019) e Rang et al. (2016).

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 neutralizar o HCl (ácido clorídrico) do estômago (DELUCIA *et al*., 2007).

Na Figura 2, temos um exemplo de mecanismo de sinalização de transmembrana. A imagem apresenta 4 partes (A, B, C e D), sendo que em (A) o ligante se une a domínios extracelulares do canal estimulado por ligante; (B) o ligante se une a um domínio no receptor transmembrana, que está acoplado à proteína G; (C) o ligante se une ao domínio extracelular de um receptor que ativa uma enzima quinase; (D) o ligante lipossolúvel difunde-se através da membrana para interagir com seu receptor intracelular. R = proteína inativa.

Você já ouviu falar que um determinado medicamento pode causar **redução de atividade**, devido ao uso crônico, ou produzir uma **resposta exacerbada**? As propriedades farmacológicas de muitos fármacos podem mudar de acordo com o tempo e frequência de administração, pois os receptores, também, estão sujeitos aos controles homeostáticos que envolvem síntese ou degradação de receptores por diferentes tipos de mecanismos. As proteínas transdutoras e efetoras são reguladas de modo semelhante aos receptores. As variações na sensibilidade do receptor a um fármaco agonista podem ocorrer, tanto no sentido de diminuição (dessensibilização ou tolerância) como de aumento (hipersensibilização).

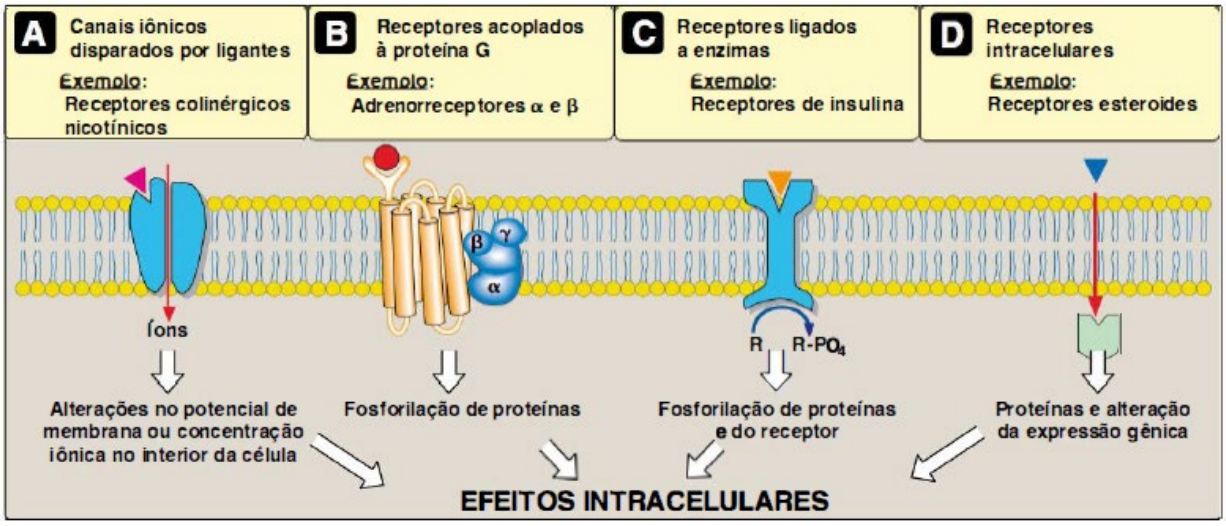


Figura 2 - Mecanismos de sinalização transmembrana / Fonte: Clark et al. (2013, p. 26).

Descrição da Imagem:a Figura 2 é uma ilustração e está dividida em 4 partes que se encontram lado a lado, em que, da esquerda para a direita, temos: primeiro o quadro A com o texto "Canais iônicos disparados por ligantes. Exemplo: receptores colinérgicos nicotínicos". De cima para baixo, temos a representação de uma membrana celular com a estrutura de um canal iônico (representado por duas estruturas azuis em formado elíptico inseridos na membrana celular), uma seta passa dentro do canal e o texto "íons", uma seta branca e o texto "Alterações no potencial de membrana ou concentração iônica no interior da célula", seta branca à direita e o texto "Efeitos intracelulares". Ao lado do quadro A, temos o quadro B com o texto "Receptores acoplados à proteína G. Exemplo: adrenorreceptores α e β". De cima para baixo, temos a representação de uma membrana celular com a estrutura de um receptor acoplado à proteína G, um círculo vermelho ligado ao receptor (representado por 7 tubos, pelos tubos passa um fio que se externaliza em formato de y; ligados ao lado direito dos sete tubos, temos 3 estruturas elípticas em azul de tamanhos diferentes com os textos "α, β e γ"), uma seta branca e o texto "fosforilação de proteínas", seta branca à direita e o texto "Efeitos intracelulares". Ao lado do quadro B, temos o quadro C com o texto "Receptores ligados a enzimas. Exemplo: receptores de insulina". De cima para baixo, temos a representação de uma membrana celular com a estrutura de um receptor ligado à enzima, um triângulo laranja ligado ao receptor (formato de um X azul), uma seta azul e o texto "R RPO4", seta branca e o texto "Fosforilação de proteínas e do receptor", seta branca à esquerda e o texto "Efeitos intracelulares". Ao lado do quadro C, temos o quadro D com o texto "Receptores intracelulares. Exemplo: receptores esteroides". De cima para baixo, temos a representação de uma membrana celular um triângulo azul, seta vermelha, estrutura verde (formato da letra M) que representa um receptor intracelular, seta branca e o texto "Proteínas e alteração da expressão gênica", seta branca à esquerda e o texto "Efeitos intracelulares".

A **dessensibilização** ou **taquifilaxia** (do grego: proteção rápida) se caracteriza pela perda de responsividade do receptor ao agonista (por períodos de tempo curto como minutos ou horas), consequente à contínua exposição ao fármaco (geralmente, ocorre internalização de receptores). Isso pode ocorrer pela presença permanente do agonista ou pela dissociação lenta do complexo fármaco-receptor. A dessensibilização poderá ser homóloga (perda da resposta específica para o agonista ao qual o receptor foi exposto) ou heteróloga (a exposição prolongada ao agonista termina por acarretar redução generalizada do receptor a outras categorias de agonistas) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).



A **tolerância** é caracterizada pela perda de responsividade do receptor ao agonista (por períodos mais longos, como dias ou meses), consequente à acentuada redução do efeito com uso contínuo da mesma quantidade de substância, ou necessidade de quantidades muito maiores da substância para que haja intoxicação ou o efeito desejado (OGA, 2014).

Muitos mecanismos diferentes podem dar origem a esse tipo de fenômeno, incluindo: alteração conformacional dos receptores, perda de receptores, depleção de mediadores, aumento da degradação metabólica da droga, adaptação fisiológica, extrusão ativa da droga das células. É comum o desenvolvimento de tolerância com administrações contínuas de agonistas beta-adrenérgicos, benzodiazepínicos, barbitúricos, etanol, anfetamina, morfina, entre outros fármacos. A dependência que é caracterizada pelo uso contínuo e frequente pode levar à indução da tolerância, sendo está caracterizada como um dos critérios para a avaliação da dependência (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Já a **hipersensibilização** associada a receptores é caracterizada pela hipersensibilidade do efetor à ação do fármaco. São vários os mecanismos responsáveis, sendo que, na vigência do fenômeno, ocorre aumento do número de receptores e síntese elevada de AMP_c, indicando aumento da atividade da adenilato ciclase (DELUCIA *et al*., 2007).



Outro ponto importante da farmacodinâmica que você deverá observar é a relação **dose-resposta** de um fármaco agonista, ou seja, a intensidade do efeito depende da concentração do fármaco no local do receptor que, por sua vez, é determinada pela dose do fármaco administrado, pela afinidade do fármaco ao receptor e por fatores característicos do perfil farmacocinético do fármaco, como velocidade de absorção, distribuição e biotransformação (CLARK *et al*., 2013).

À medida que a concentração de um fármaco aumenta, a intensidade do seu efeito farmacológico aumenta. Isso pode ser demonstrado por meio da construção de curvas denominadas **dose-resposta**. Algumas propriedades importantes dos fármacos podem ser retiradas a partir da interpretação dessas curvas, como o $\mathbf{CE_{50}}$ ou EC_{50} (concentração de fármaco que produz um efeito igual a 50 % do máximo). A CE_{50} é usada para determinar a **potência** de um fármaco, quando comparado a outro. A **potência** é definida como a quantidade de fármaco necessária para produzir um efeito de uma dada intensidade, ou seja, quanto menor a quantidade de fármaco para a produção de um efeito farmacológico, maior será a sua potência (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013).

Outra propriedade observada na interpretação das curvas dose-resposta é a **eficácia**, que significa a habilidade do fármaco de provocar a resposta farmacológica máxima, quando interage com um receptor, independentemente da dose administrada. A eficácia depende do número de complexos fármaco-receptor formados e da eficiência do acoplamento, desde a ativação do receptor até a resposta celular (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013).

Na Figura 3, você pode observar que temos a comparação entre fármacos diferentes (**A, B** e **C**), o fármaco A é o mais potente dos três (o valor da EC_{50} que produz 50% do efeito máximo é menor), porém tem a mesma eficácia do fármaco B; enquanto o fármaco C apresenta menor potência e eficácia, quando comparado com os fármacos A e B.

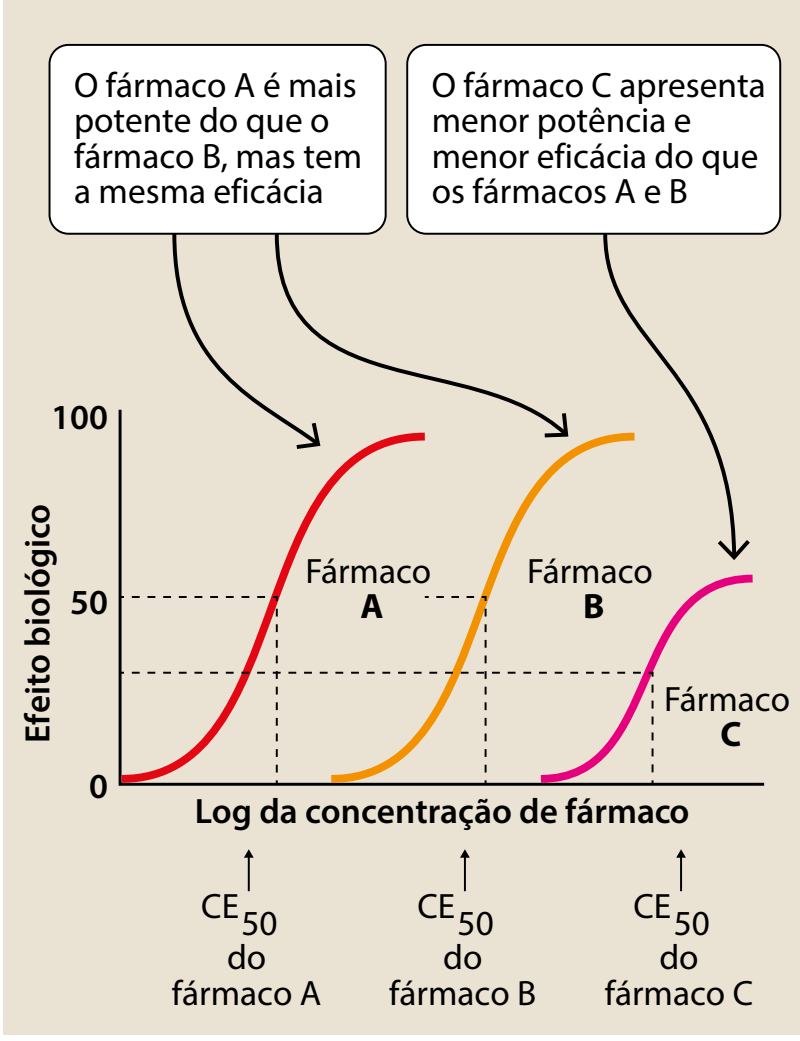


Figura 3 - Curvas de dose-resposta típicas para fármacos que mostram diferenças em potência e eficácia / Fonte: Clark et al. (2013, p. 31).

Descrição da Imagem:na Figura 3, temos na caixa da esquerda o texto "O fármaco A é mais potente do que o fármaco B, mas tem a mesma eficácia", na caixa da direita o texto "O fármaco C apresenta menor potência e menor eficácia do que os fármacos A e B". Abaixo, temos um gráfico, no eixo Y temos os números 0, 50 e 100 e o texto "Efeito biológico", no eixo X o texto "Log da concentração do fármaco"; no interior do gráfico, temos três curvas, a primeira curva em vermelho se refere ao fármaco A (alcança 100, no eixo Y), a segunda em amarelo se refere ao fármaco B (alcança 100, no eixo Y) e a terceira curva em pink se refere ao fármaco C (alcança 50, no eixo Y). Abaixo do eixo Y, temos as representações das CE50 dos fármacos A, B e C, respectivamente.

Você deve compreender que um fármaco com **maior eficácia é terapeuticamente mais benéfico do que um que é mais potente**, uma vez que podemos ter um fármaco com potência maior (o valor da EC_{50} que produz 50% do seu efeito máximo é menor), porém com eficácia menor, quando comparado a outro fármaco (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016). Observe a Figura 4 (eixo X representa a Dose (escala logarítmica), o eixo Y representa a Resposta ou Efeito (%)). O fármaco A possui maior potência do que os fármacos B e C, os fármacos A e C possuem a mesma eficácia (indicada pela resposta máxima alcançada (efeito teto 100)), enquanto o fármaco B é mais potente do que C, porém sua eficácia máxima é menor.

As curvas dose-resposta dos fármacos, também, são utilizadas para o cálculo da **DL_{50}** (dose letal que mata 50% da população estudada). Por meio da divisão dos valores da DL_{50}, pelos valores de EC_{50}, é possível realizar o cálculo do Índice Terapêutico (IT) de um fármaco, definido como a diferença existente entre a dose que produz efeito e a dose letal.

$$IT = \frac{DL_{50}}{EC_{50}}$$

Quanto maior o valor do IT de um fármaco, menor será o risco de promover intoxicação. Observe o exemplo da comparação do IT de dois fármacos que possuem a mesma indicação clínica.

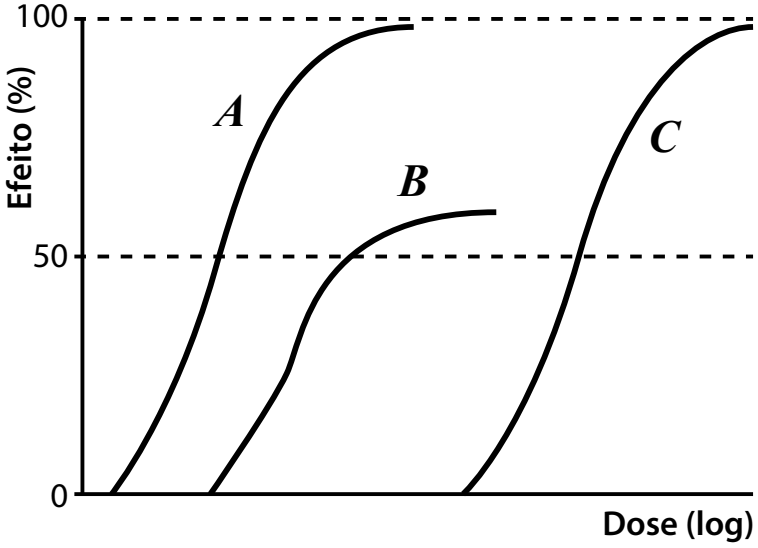


Figura 4 - Comparação das curvas dose-resposta ou dose-efeito dos fármacos A, B e C Fonte: UEL (2014, p. 7).

Descrição da Imagem:na Figura 4, temos a representação de um gráfico dose-efeito. No eixo Y, temos os números 0, 50 e 100 e o texto "Efeito (%)"; no eixo X, o texto "Dose - escala logarítmica". A primeira curva refere-se ao fármaco A (produz efeito máximo com dose menor), a segunda curva refere-se ao fármaco B (mesmo que aumente a dose não atinge o efeito máximo) e a terceira curva refere-se ao fármaco C (produz efeito máximo, porém com dose maior que A).

Sabe-se que a DL50 do fármaco A é 1,0 mg/Kg, a CE50 de 0,01 mg /Kg, enquanto o fármaco B, também, possui uma DL50 de 1,0 mg/Kg e a CE50 de 0,1 mg/Kg. Através do cálculo do IT, qual fármaco seria mais seguro para administração?

Fármaco A

$$IT = \frac{DL_{50}}{EC_{50}} = \frac{1mg/Kg}{0,01mg/Kg} = 100$$

Fármaco B

$$IT = \frac{DL_{50}}{EC_{50}} = \frac{1mg/Kg}{0,1mg/Kg} = 10$$

Você pode observar que, por meio do cálculo do IT, o fármaco A terá uma segurança maior na administração, uma vez que o IT de A é 10 vezes maior, quando comparado ao IT de B.

Você já ouviu falar que a **atividade agonista** de um fármaco pode ser classificada em **total, parcial ou inversa**? Os receptores biológicos existem nos estados conformacionais **ativo** e **inativo** que estão em equilíbrio reversível entre si. Os fármacos que ocupam o receptor e podem estabilizá-lo em um estado conformacional ativo semelhante ao ligante endógeno e com atividade intrínseca máxima são denominados de **agonista total** (Figura 5). Os fármacos que estabilizam o receptor no estado ativo, mas com atividade intrínseca baixa, ou se ligam também em uma pequena parcela de receptores, estabilizando-os no estado inativo, são denominados de **agonistas parciais**. Mesmo que todos os receptores sejam ocupados, os agonistas parciais não conseguem produzir um efeito máximo da mesma amplitude de um agonista total. Uma das características desses fármacos é que, sob condições apropriadas, o agonista parcial pode atuar como um antagonista de um agonista total (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al.*, 2017).

Os **agonistas inversos**, diferentemente dos agonistas totais, estabilizam a forma R inativa. Todos os receptores, constitutivamente ativos, são forçados ao estado inativo pelo agonista inverso. Isso diminui o número de receptores ativados para menos do que observado na ausência do fármaco e, assim, os agonistas inversos revertem a atividade constitutiva dos receptores e exercem um efeito farmacológico oposto aos agonistas (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al.*, 2017). Ainda, na Figura 5, o receptor pode existir em conformações ativa (R_a) e inativa (R_i) e os fármacos (L) que se ligam a uma dessas duas formas de receptor, ou a ambas, podem afetar o equilíbrio entre as duas conformações de R e o efeito final das reações controladas por esse receptor. A ordenada (eixo X) representa a atividade do receptor produzido pela conformação R_a, ou receptor ativo (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Quando um fármaco L liga-se seletivamente ao R_a, a resposta produzida é máxima. Quando o fármaco L tem a mesma afinidade por R_i e R_a, ele não interfere no equilíbrio entre as duas conformações e não produz qualquer efeito na atividade final; este fármaco L poderia parecer um antagonista competitivo, se bloqueasse um local de ligação do agonista. Quando o fármaco se liga seletivamente ao R_i, o efeito final e a quantidade de R_a disponível diminuem. Quando L consegue ligar-se ao receptor em uma conformação ativa (R_a), mas também se liga ao receptor inativo (R_i) com menos afinidade, o fármaco produz uma resposta parcial, e L é um agonista parcial. Quando há R_a suficiente para produzir uma resposta basal aumentada na ausência do ligante (atividade constitutiva agonista-independente) e L liga-se ao R_i, então essa atividade basal é inibida. Desse modo, o fármaco L é um agonista inverso. Os agonistas inversos ligam-se, seletivamente, à forma inativa do receptor e desviam o equilíbrio conformacional no sentido do estado inativo (GOODMAN; GILMAN, 2019).

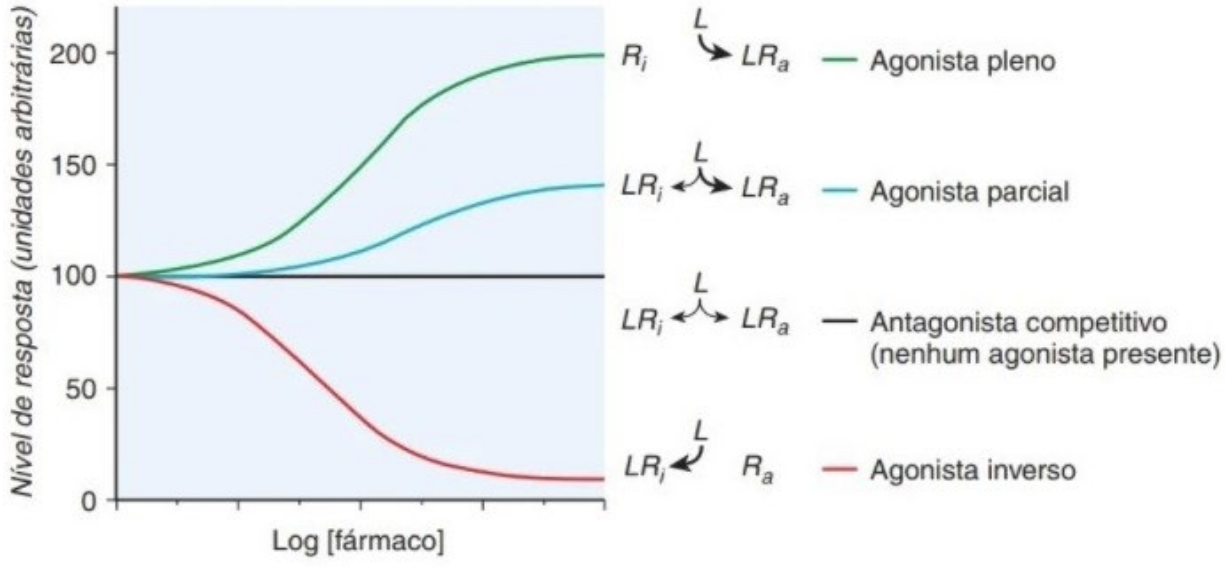


Figura 5 - Regulação da atividade de um receptor com fármacos seletivos (L) para sua conformação
Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 39).

Descrição da Imagem: na Figura 5, temos a representação de um gráfico dose-efeito. No eixo Y, temos os números 0, 50, 100, 150 e 200 e o texto "Nível de resposta - unidades arbitrárias", no eixo X o texto "Log [fármaco]". No interior do gráfico, a curva verde sai do meio do eixo Y (100) e sobe, deslocando-se, à direita, até o ponto 200 (eixo Y), em frente à seta verde texto "Ri", letra L, seta, texto "LRa" traço verde e o texto "agonista pleno", a curva azul sai do meio do eixo Y (100) e sobe, deslocando-se à direita até o ponto abaixo de 150 (eixo Y), texto "LRi", seta menos letra L, seta maior, texto "LRa", traço azul e o texto "agonista parcial", linha horizontal preta no ponto 100 (eixo Y), a curva vermelha sai do meio do eixo Y (100) e desce, deslocando-se à direita até o ponto um pouco acima de zero (eixo Y), texto "LRi", letra L, texto "Ra", traço vermelho e o texto "agonista inverso".

Como você pode observar na Figura 5, **os antagonistas** são fármacos que diminuem ou se opõem à ação de outro fármaco ou ligante endógeno. Um antagonista não tem efeito na ausência de um agonista. O antagonismo pode ocorrer de vários modos e muitos atuam na mesma macromolécula receptora que o agonista. Entretanto os antagonistas não têm atividade intrínseca e, por isso, não provocam efeitos por si próprios. Ainda que os antagonistas não tenham atividade intrínseca, eles são capazes de se fixar, avidamente, aos receptores-alvo, porque possuem forte afinidade (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Você pode verificar que, se tivermos o antagonista e agonista ligando-se ao mesmo local no receptor, eles são denominados **"competitivos"**. O **antagonista competitivo** impede que um agonista se ligue ao seu receptor e mantém este receptor no estado conformacional inativo (desloca a curva dose-efeito do agonista para a direita, diminui a potência do agonista, sem alterar a sua eficácia), o efeito do antagonista competitivo pode ser superado com adição de mais agonistas. Um **antagonista irreversível** causa uma redução do efeito máximo, sem deslocamento da curva no eixo das doses (causa diminuição da eficácia do agonista, sem afetar a potência), e, ao contrário do anterior, o efeito do antagonista irreversível não pode ser superado adicionando mais agonista (Figura 6) (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al*., 2007).

Entre os fármacos podemos, também, notar o **antagonismo químico** (por exemplo, a neutralização do ácido gástrico por hidróxido de alumínio) e o **antagonismo fisiológico**, por exemplo, a epinefrina (broncodilatação) usada para neutralizar a resposta da histamina (broncoconstrição) em processos alérgicos e asmáticos (RANG *et al*., 2016).

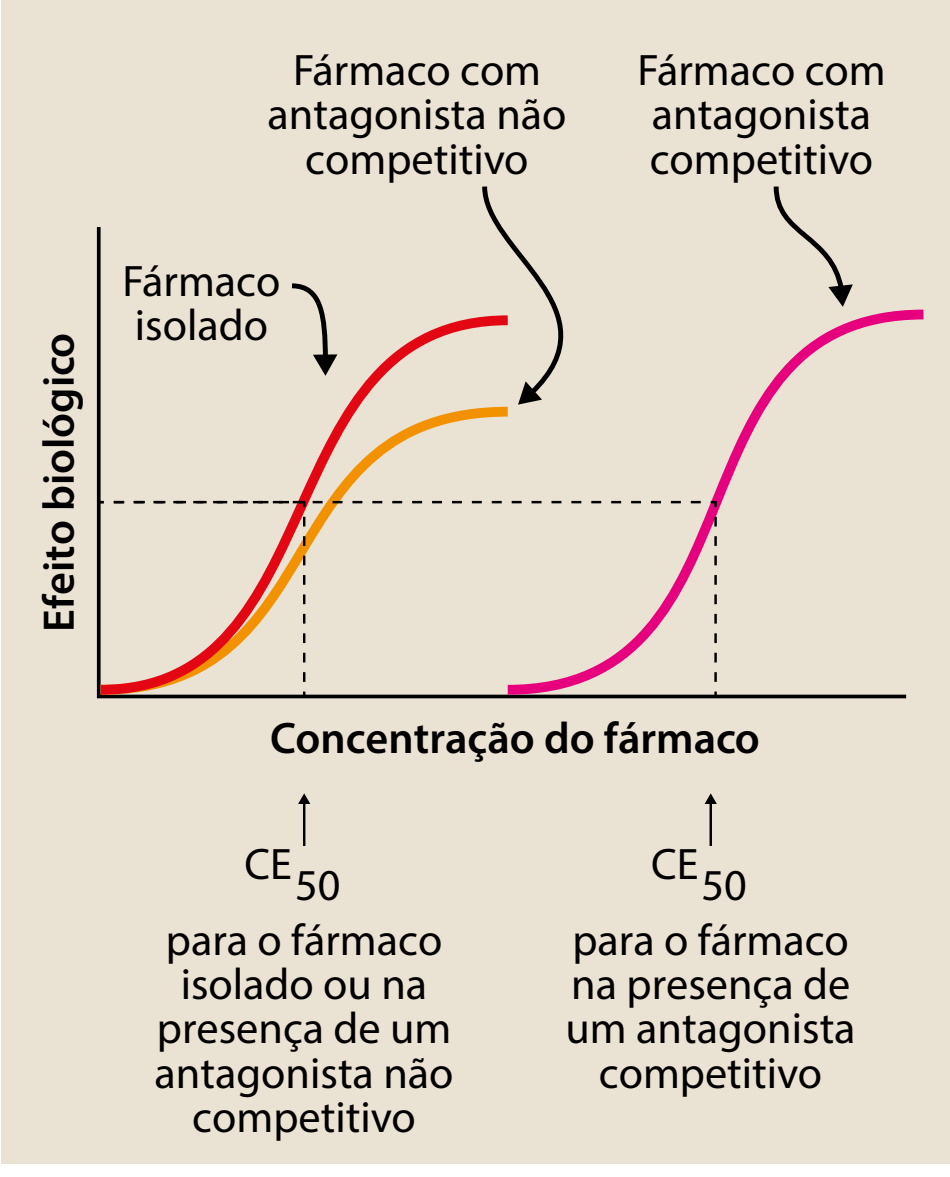
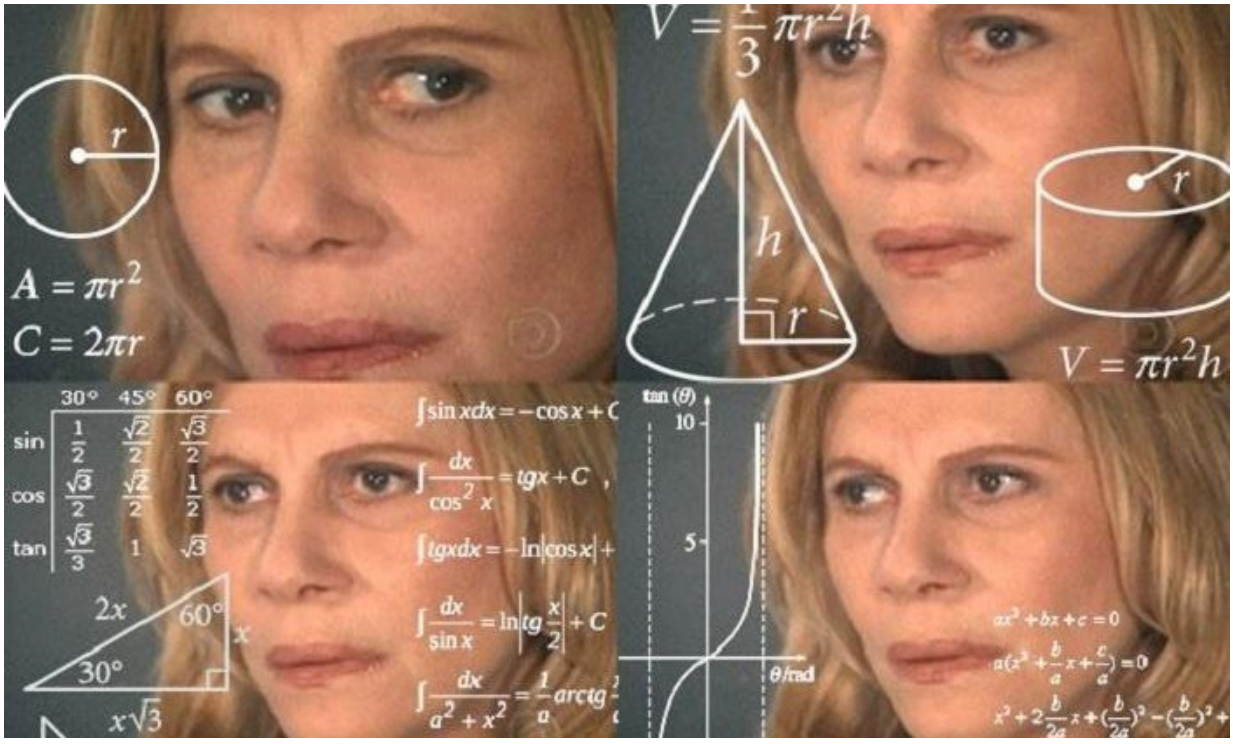


Figura 6 - Efeitos de fármacos antagonistas competitivos e não competitivos. CE50 = dose do fármaco que provoca 50% da resposta máxima / Fonte: Clark et al. (2013, p. 34).

Descrição da Imagem: na Figura 6, temos um gráfico dose-efeito. O eixo Y representa o efeito biológico, e o eixo X, a concentração do fármaco. A primeira curva é vermelha e está à esquerda, no gráfico; ela sai do início do eixo X e Y e se desloca à direita, uma seta diretiva de cima para baixo aponta para essa linha com o texto "fármaco isolado". À direita, temos a segunda curva que é amarela, ela se desloca à direita, ficando abaixo da curva vermelha, em que temos uma seta de cima para baixo com o texto "fármaco com antagonista não competitivo". A terceira curva, na cor rosa, está à direita da curva amarela e se desloca a direita na mesma altura da curva vermelha, temos uma seta de cima para baixo e o texto "fármaco com antagonista não competitivo". Abaixo do eixo X, da esquerda para direita, temos o texto "CE50 para o fármaco isolado ou na presença de um antagonista não competitivo", seguindo da esquerda para direita o texto "CE50 para o fármaco na presença de um antagonista competitivo".

Agora que já abordamos, nas Unidades 2 e 3, o que o organismo faz com o fármaco após sua administração (**farmacocinética**) e na Unidade 4 quais as interações do fármaco com o organismo (**farmacodinâmica**) para produção do efeito terapêutico desejado, é importante que você entenda como são realizados os **cálculos de doses** para os medicamentos.



Como você observou, os medicamentos chegam até o consumidor com doses e horários de administração (posologia) já preestabelecidos, de acordo com os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. A prescrição médica do **cálculo de dose** terá que ser ajustada para cada paciente, de acordo com seu peso corporal, e o intervalo entre as doses deverá ser respeitado para que haja manutenção da concentração plasmática do fármaco para a obtenção do efeito terapêutico desejado (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al.*, 2017).

As **formas farmacêuticas sólidas**, como comprimidos e cápsulas, permitem uma administração simples e, normalmente, sem a necessidade de cálculo, pois a posologia é determinada com o número de comprimidos por dia (KATZUNG, 2013). Vamos tomar como exemplo a administração de um analgésico por via oral, como o paracetamol (acetaminofeno), em comprimidos para adultos e crianças acima de 12 anos. A dose diária máxima recomendada é de até 4000 mg/dia (8 comprimidos de paracetamol de 500 mg ou 5 comprimidos de paracetamol de 750 mg) em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose (2 comprimidos de paracetamol de 500 mg ou 1 comprimido de paracetamol de 750 mg) em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas (TEUTO, 2014).

Para os **medicamentos líquidos**, entretanto, como gotas, soluções, suspensões e xaropes, a dose é prescrita, geralmente, em miligramas (mg) por quilograma (kg) do paciente. Nesses casos, o volume de medicamento a ser administrado precisa ser calculado pelo profissional de saúde (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al.*, 2017; KATZUNG, 2013). Vamos tomar como exemplo a administração de um analgésico por via oral como o paracetamol (acetaminofeno) em gotas para crianças abaixo de 12 anos. A dose pediátrica de paracetamol varia de 10 a 15mg/kg/dose, com intervalos de 4 a 6 horas entre cada administração. Cada ml (14 a 16 gotas) da solução oral/gotas contém 200 mg de paracetamol (TEUTO, 2014). Vamos calcular a dose para uma criança de 10 kg (regra de 3):

$15\ mg\ de\ paracetamol _____ 1\ kg\ de\ peso$

$X _____ 10\ kg\ de\ peso$

$X = 150\ mg\ por\ dose.$

$200\ mg\ paracetamol _____ 16\ gotas\ (de\ acordo\ com\ a\ bula).$

$150\ mg _____ X$

$X = 12\ gotas\ com\ intervalos\ de\ 4\ a\ 6\ horas.$

Uma questão importante que você não poderá esquecer é que pacientes, que possuem **alteração de função hepática (biotransformação) e/ou alteração de função renal (excreção)**, deverão ter as doses ajustadas para que não ocorra toxicidade (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al.*, 2017). Hoje, já existem sistemas informatizados para o prescritor médico que correlacionam as alterações renais (taxa de filtração glomerular, clearance de creatinina), hepáticas (atividade enzimática e metabólica) e peso corporal apresentadas pelos pacientes com as doses dos fármacos que terão que ser administradas para que haja efeito terapêutico e ausência de toxicidade (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al.*, 2007).

Um outro ponto importante que você deve observar são as variações individuais, quanto às suas respostas ao tratamento farmacológico. Você concorda que a terapêutica seria bem mais fácil se a mesma dose de fármaco produzisse sempre a mesma resposta em todos os indivíduos? Qual o motivo de isso não ocorrer?

Alguns pacientes obtêm efeitos benéficos marcantes e persistentes com a administração de um determinado fármaco, outros podem não ter quaisquer benefícios, e outro grupo pode desenvolver reações adversas leves, graves ou até fatais. As causas comuns dessa variabilidade são: falta de adesão ao tratamento, erros de medicação, interações medicamentosas, fatores ambientais (por exemplo, dieta, idade, infecções, outros fármacos, nível de atividade física, ocupação, exposição às toxinas, consumo de álcool e tabagismo) e **fatores genéticos** (GOODMAN; GILMAN, 2019).



Os **genes influenciam a farmacocinética**, alterando a expressão de proteínas envolvidas na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (ADME) de fármacos; a variação farmacodinâmica reflete diferenças nos alvos farmacológicos, proteínas G ou outras vias; a suscetibilidade individual a reações adversas distintas, qualitativamente incomuns, pode resultar de diferenças geneticamente determinadas em enzimas ou mecanismos imunes (RANG *et al*., 2016).

Os estudos direcionados para o esclarecimento das diferenças de respostas exibidas pela população aos fármacos são denominados de **farmacogenética** e **farmacogenômica**. São estudos importantes para o avanço da **medicina personalizada**. Você conhece essas definições e suas aplicações?

A **farmacogenética** é o estudo das bases genéticas da variação da resposta aos fármacos e implica efeitos marcantes de um pequeno número de variantes do DNA. A farmacogenômica, por outro lado, estuda grandes números de variantes em determinado indivíduo ou população para explicar o componente genético das respostas variadas aos fármacos. Entre as tarefas da farmacogenética e da farmacogenômica modernas, estão: descobrir quais variantes ou combinações de variantes têm consequências funcionais nos efeitos farmacológicos, validar essas descobertas e, finalmente, aplicá-las aos cuidados prestados ao paciente e ao desenvolvimento de novos fármacos.
Fonte: adaptado de Goodman e Gilman (2019).

As **variantes genéticas da farmacocinética** são os polimorfismos que podem ocorrer, em todos os genes que participam na absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos. Indivíduos que degradam os fármacos mais lentamente em função de defeito genético são classificados como biotransformadores lentos, em contrapartida aos normais. Quando a concentração do fármaco no plasma aumenta excessivamente devido à lentidão na biotransformação, aumenta a incidência de efeitos tóxicos, como exemplo, um defeito da N-acetil- transferase 2 dificulta a N-acetilação de diversos fármacos, incluindo isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, clonazepam e nitrazepam. Acetiladores lentos desenvolvem reações tóxicas e neuropatia em aproximadamente 50 a 60% da população, de forma mais frequentemente do que os acetiladores rápidos (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

O artigo "Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular" apresenta informações sobre a correlação entre variações genéticas e a resposta aos fármacos. Nesse artigo, temos exemplos que possibilitam compreender conceitos envolvidos nessa disciplina que conjuga farmacologia e genética (REIS, 2006).
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Os polimorfismos genéticos, também, podem ocorrer em genes que intermedeiam os efeitos dos fármacos e, assim, alteram a farmacodinâmica. Nesses casos, não é o nível plasmático do fármaco que se altera, mas, sim, seu efeito biológico. Como exemplo, é possível citar o ivacaftor, registrado para o tratamento de pacientes com mucoviscidose que apresentam uma certa variante do gene canal de cloreto-CFTR (CFTR- -G441D). Nesses indivíduos que possuem mutação no CFTR, o ivacaftor reforça a abertura do canal de cloro defeituoso. Variantes genéticas, também, podem estar associadas ao aumento do risco de efeitos adversos. Assim, ocorrem reações de hipersensibilidade por abacavir, em pacientes com HIV e genótipo HLA-B*5 701, com muito mais frequência do que em pacientes sem essa variante HLA. Esses pacientes, portanto, não devem ser tratados com abacavir (LÜLLMANN *et al*., 2017).

Você conhece as aplicações dos estudos farmacogenéticos na prática clínica, ou na medicina personalizada? A **farmacogenética na prática clínica** parte da compreensão de que, cada vez, os fatores genéticos contribuem para as variações das ações dos fármacos. Esses dados poderiam ser usados pelos profissionais de saúde para escolher entre tantos fármacos, doses e regimes posológicos. Uma abordagem é usar os testes de ponto de atendimento ou testes à beira do leito (*point of care testing*), nos quais a genotipagem é solicitada no momento da prescrição de um fármaco. Hoje, as plataformas analisam genótipos de modo confiável e rápido (em geral, em menos de 1 h), essas informações são de extrema importância, quando se prescreve um fármaco a determinado paciente com um genótipo variante. Uma dificuldade, porém, com essa abordagem é que cada fármaco requer um ensaio diferente (GOODMAN, GILMAN, 2019). Observe no Quadro 1 alguns exemplos de polimorfismo que alteram o transporte e o metabolismo de alguns fármacos.

EXEMPLOS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE AFETAM AS RESPOSTAS AOS FÁRMACOS

PRODUTO DO GENE	FÁRMACOS*	RESPOSTAS AFETADAS
Transporte e metabolismo do fármaco		
CYP2C9	Tolbutamina, varfarina, fenitoína, anti-inflamatórios não esteroidais.	Efeito anticoagulante da varfarina.
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, voriconazol, hexobarbital, mefobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, clopidogrel.	Resposta da úlcera péptica ao omeprazol, complicações cardiovasculares depois do uso do clopidogrel.
CYP2D6	β-bloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina,tamoxifeno.	Discinesia tardia associada aos antipsicóticos, efeitos colaterais dos narcóticos, eficácia da codeína, dose necessária de imipramina, efeito dos β-bloqueadores, recidiva de câncer de mama depois do tratamento com tamoxifeno.

EXEMPLOS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE AFETAM AS RESPOSTAS AOS FÁRMACOS		
PRODUTO DO GENE	**FÁRMACOS***	**RESPOSTAS AFETADAS**
Transporte e metabolismo do fármaco		
CYP3A4/3AS/3A7	Macrolídeos, ciclosporina, tacrolimo, bloqueadores de canais de Ca2+, midazolam, terfenadina, lidocaína, dapsona, quinidina, triazolan, tamoxifeno, esteroides.	Eficácia dos efeitos imunossupressores do tacrolimo.
Di-hidropirimidina-desidrogenase	Fluoracila, capecitabina.	Toxicidade da 5-fluoruracila.
N-acetiltransferase (NAT2)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, cafeína, dapsona.	Hipersensibilidade às sulfonamidas, efeitos tóxicos da amonafida, lúpus induzido pela hidralazina, neurotoxicidade da isoniazida.
Glutationa-transferases (GSTM1, GSTT1, GSTP1)	Vários agentes anti-neoplásicos.	Resposta reduzida no câncer de mama, mais toxicidade e resposta menos satisfatórias na leucemia mieloide aguda.
Tiopurina-metiltransferase (TPMT)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina.	Toxicidade e eficácia da tiopurina, risco de cânceres secundários.

Quadro 1 - Polimorfismo genético que altera o transporte e o metabolismo de alguns fármacos
Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 134).

Um outro aspecto importante que você deverá observar é que o efeito de um determinado fármaco poderá ser modificado, quando há uso de mais de um medicamento devido à ocorrência de interações medicamentosas entre eles.

As **interações medicamentosas** podem ser farmacocinéticas (alterações na absorção, metabolização ou excreção do fármaco) ou farmacodinâmicas (a resposta ao fármaco principal é modificada por outro fármaco). Nos pacientes com várias comorbidades que requerem diversos fármacos, pode ser difícil detectar os efeitos adversos atribuídos às interações medicamentosas e determinar se as interações são farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou uma combinação delas. Por exemplo, os nitros vasodilatadores causam vasodilatação por elevação NO-dependente do GMPc no músculo liso dos vasos sanguíneos. Os efeitos farmacológicos da sildenafila, tadalafila e vardenafila são atribuídos à inibição da PDE5, que hidrolisa o GMPc em GMP5' nos vasos sanguíneos. Desse modo, a administração simultânea de um doador de NO (por exemplo, nitroglicerina) com um inibidor de PDE5 pode causar vasodilatação potencialmente catastrófica e hipotensão grave (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

O conhecimento do mecanismo de ação do fármaco pode evitar as interações medicamentosas e poupar o paciente de efeitos deletérios devido à ocorrência de tais interações. Outro exemplo de **interação medicamentosa** é do anticoagulante oral, a varfarina tem índice terapêutico baixo entre a inibição terapêutica da formação de trombos e as complicações hemorrágicas e está sujeita

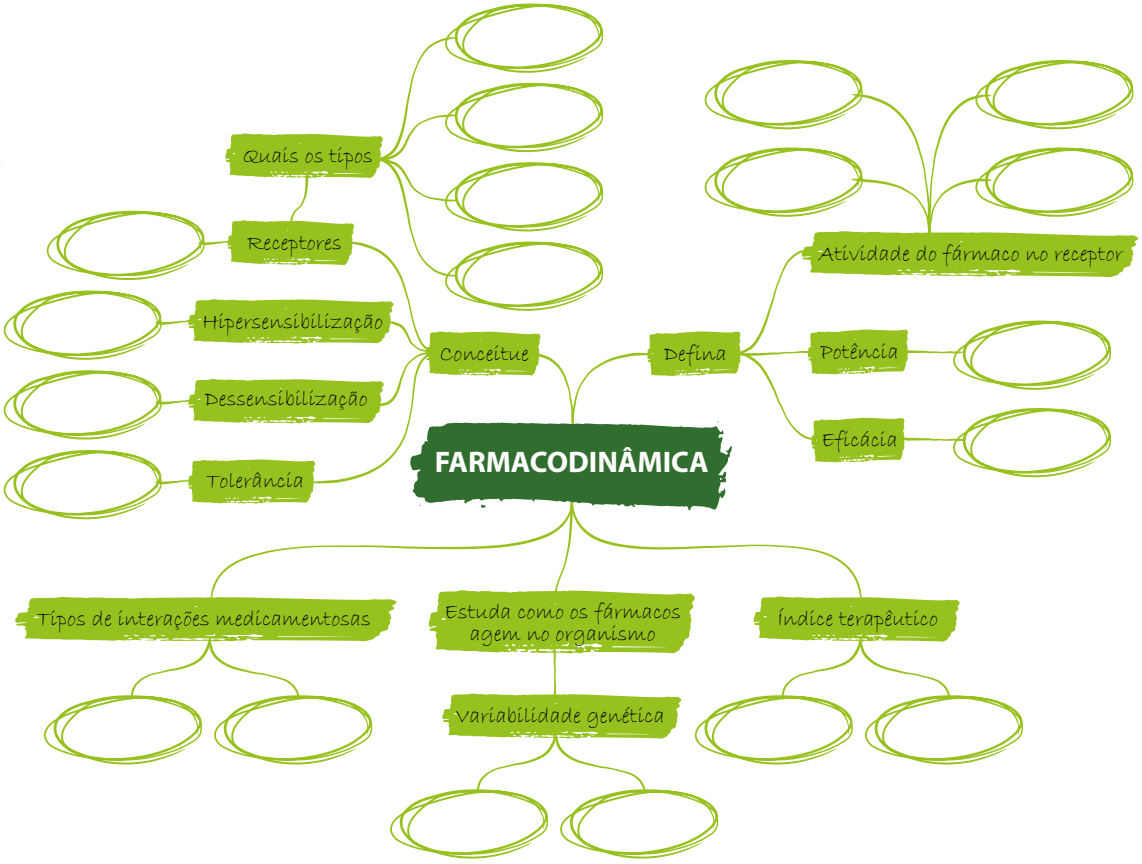
a várias interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas importantes. Alterações da ingestão dietética de vitamina K podem afetar significativamente a farmacodinâmica da varfarina e impor a necessidade de alterar suas doses; os antibióticos que alteram a flora intestinal diminuem a síntese bacteriana de vitamina K e, assim, acentuam o efeito da varfarina; a administração simultânea de AINE e varfarina aumenta o risco de sangramento GI em quase quatro vezes, quando comparado com o risco associado, apenas, ao uso deste último fármaco (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*. 2017; KATZUNG, 2013).

O artigo "Polifarmácia e Ocorrências de Interações Medicamentosas" traz ao leitor informações úteis sobre os riscos da polifarmácia e as potenciais interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas que podem ocorrer bem como os riscos a que os pacientes poderão ser expostos. **Para acessar, use seu leitor de QR Code.**

Trabalharemos, neste podcast, três conceitos importantes, que são: a dependência, a tolerância e o vício que algumas classes de substâncias podem produzir em seus usuários. Vamos entender um pouco mais sobre esses fenômenos? Aperte o play!

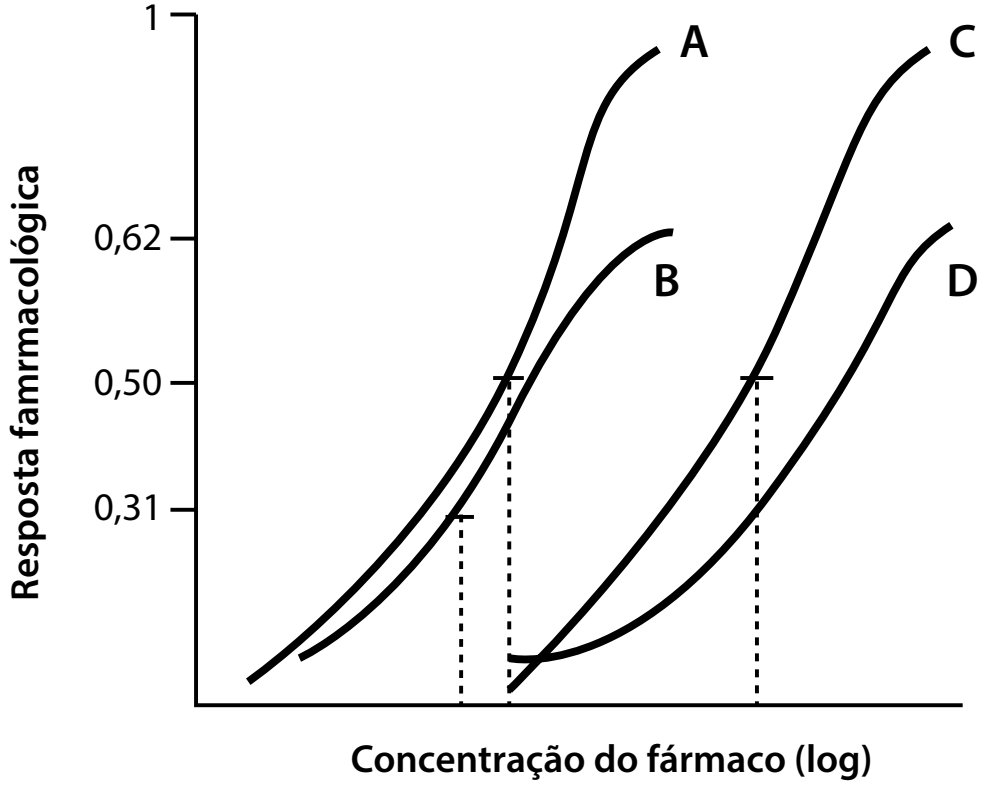
O conhecimento dos conceitos farmacodinâmicos é de fundamental importância para entender os mecanismos pelos quais um determinado medicamento produzirá o efeito terapêutico, após a administração. Por meio do estudo da farmacodinâmica, você pôde observar que é possível prever a ocorrência de interações medicamentosas durante a administração conjunta de alguns fármacos, pois tais interações podem trazer prejuízos à saúde do paciente. Dessa forma, é possível evitar tais interações medicamentosas a partir do espaçamento de horários entre as administrações ou da busca de medicamentos que não interajam entre si. Um outro ponto importante é a possibilidade da individualização terapêutica por meio dos estudos farmacogenéticos e farmacogenômicos. Assim, os estudos farmacodinâmicos contribuem para o uso racional de medicamentos, trazendo benefícios à saúde dos pacientes, uma vez que é possível obter o efeito terapêutico desejado sem que ocorra redução de efeitos ou toxicidade.

Vamos verificar, agora, quais são os principais itens que discutimos nesta unidade e de que forma se relacionam. Proponho a você, querido(a) aluno(a), a criação de um mapa conceitual que identifique os principais conceitos, tópicos e aplicações dos itens discutidos. Apresento, a seguir, uma proposta de um mapa no qual reuni os itens que considero importantes ao longo da unidade. Como desafio, proponho que você complemente o mapa, trazendo os conceitos. Vamos lá!



MAPA MENTAL

1. Os fármacos podem apresentar eficácia e potência diferenciada, de acordo com a interação em seus receptores celulares. Observe a figura apresentada.



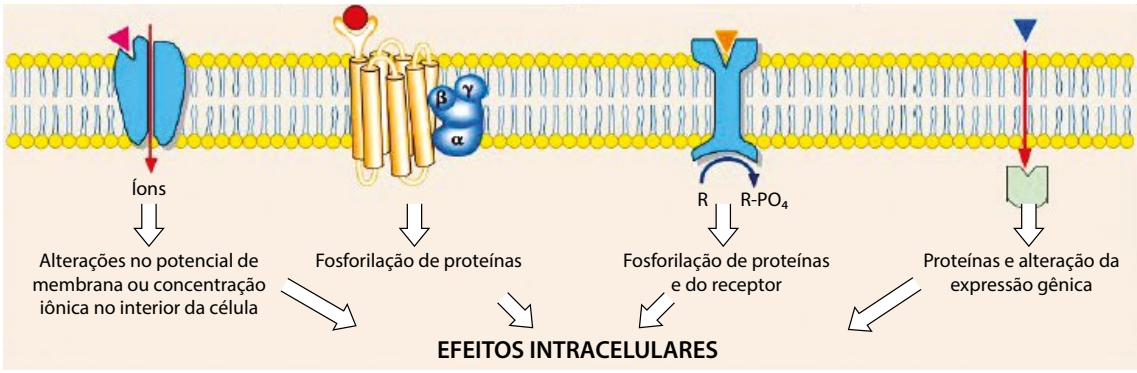
SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010 (adaptada).

Descrição da Imagem: temos um gráfico, em que o eixo X representa a concentração do fármaco (log) e o eixo Y representa a resposta farmacológica, no eixo temos 0,31; 0,50; 0,62 e 1. Dentro do quadrante temos quatro curvas (A, B, C e D). A atinge 1 no eixo Y com baixa concentração. B com baixa concentração atinge 0,62 no eixo Y. C também atinge 1 no eixo Y, porém com maior concentração. D, mesmo com maior concentração, atinge 0,62 no eixo Y.

A concentração dos fármacos A, B, C e D estão relacionadas às suas respectivas respostas farmacológicas**. ASSINALE** a opção correta:

a) O fármaco D é mais eficaz que o fármaco B.
b) O fármaco A tem eficácia igual à do fármaco C.
c) O fármaco D é mais potente que o fármaco B.
d) O fármaco C é menos potente que o fármaco D.
e) O fármaco B é menos potente que o fármaco A

2. Os receptores são macromoléculas existentes em nosso organismo. Eles são classificados em classes diferentes, de acordo com os modelos estruturais de cada receptor (DELUCIA *et al*., 2016). Na figura seguinte, **IDENTIFIQUE** as 4 diferentes classes de receptores e **CITE**, ao menos, um ligante endógeno capaz de interagir com cada um deles.



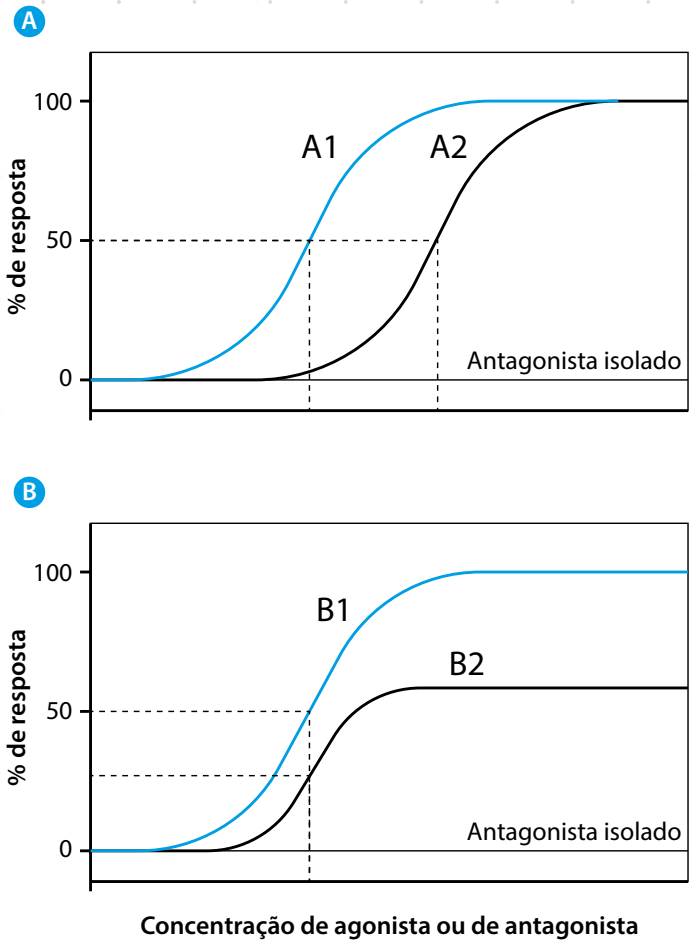
CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 26.

Descrição da Imagem: ilustração dividida em 4 partes, as quais se encontram lado a lado, da esquerda para a direita, temos: primeiro de cima para baixo, a representação de uma membrana celular com a estrutura de um canal iônico (representado por duas estruturas azuis em formato elíptico inseridos na membrana celular), uma seta passa dentro do canal e o texto "íons", uma seta branca e o texto "Alterações no potencial de membrana ou concentração iônica no interior da célula", seta branca à direita e o texto "Efeitos intracelulares". Ao lado, temos de cima para baixo, a representação de uma membrana celular com a estrutura de um receptor acoplado à proteína G, um círculo vermelho ligado ao receptor (representado por 7 tubos, pelos tubos passa um fio que se externaliza em formato de y; ligados ao lado direito dos sete tubos, temos 3 estruturas elípticas em azul de tamanhos diferentes com os textos "α, β e γ"), uma seta branca e o texto "fosforilação de proteínas", seta branca à direita e o texto "Efeitos intracelulares". Ao lado, temos de cima para baixo, a representação de uma membrana celular com a estrutura de um receptor ligado à enzima, um triângulo laranja ligado ao receptor (formato de um X azul), uma seta azul e o texto "R RPO4", seta branca e o texto "Fosforilação de proteínas e do receptor", seta branca à esquerda e o texto "Efeitos intracelulares". Por último, temos a representação de uma membrana celular um triângulo azul, seta vermelha, estrutura verde (formato da letra M) que representa um receptor intracelular, seta branca e o texto "Proteínas e alteração da expressão gênica", seta branca à esquerda e o texto "Efeitos intracelulares".

3. Um fármaco que se liga a um receptor e produz atividade intrínseca, gerando uma resposta biológica que mimetiza a resposta do ligante endógeno, é denominado agonista. Os antagonistas são fármacos que diminuem ou se opõem à ação de outro fármaco ou ligante endógeno, são capazes de se fixar avidamente aos receptores-alvo, porque possuem forte afinidade.

   OBSERVE os gráficos e avalie as afirmações na sequência:

AGORA É COM VOCÊ



GOODMAN, L. S; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. McGraw Hill, 2019 (adaptada).

Descrição da Imagem: na imagem, temos dois gráficos (A e B). A está na parte de cima da imagem, no eixo Y, temos a % de resposta que vai de 0 a 100, sendo 0; 50 e 100. No eixo X, temos a concentração de agonista ou de antagonista; à direita, temos o texto (Antagonista isolado). No quadrante, temos duas curvas (A1 e A2). A1 atinge 100% de resposta máxima com uma concentração menor, A2 atinge 100%, porém com concentração maior. No gráfico B, parte de baixo da imagem, temos no eixo Y a % de resposta que vai de 0 a 100, sendo 0; 50 e 100 e no eixo X a concentração de agonista ou de antagonista, a direita temos o texto (Antagonista isolado). No quadrante, temos duas curvas (B1 e B2). B1 atinge 100% da resposta com baixa concentração, já B2, mesmo com uma concentração maior, atinge apenas 50% de resposta.

I) No gráfico A, a curva A1 se refere a uma resposta do agonista, enquanto a curva A2 se refere à resposta do agonista associado a um antagonista não competitivo.

II) No gráfico B, a curva B1 se refere a uma resposta do agonista, enquanto a curva B2 se refere à resposta do agonista associado a um antagonista não competitivo.

III) Nos gráficos A e B, podemos observar que o antagonista, quando administrado de forma isolada, não produz atividade intrínseca.

IV) No gráfico A, a curva A1 se refere à resposta do agonista, enquanto a curva A2 se refere à resposta do agonista associado a um antagonista competitivo.

V) No gráfico B, a curva B1 se refere à resposta do agonista, enquanto a curva B2 se refere à resposta de um agonista associado a um antagonista competitivo.

Dessa forma, podemos **AFIRMAR** que:

a) Apenas, as alternativas I, IV e V estão corretas.
b) Apenas, as alternativas II, III e IV estão corretas.
c) Apenas, as alternativas III, IV e V estão corretas.
d) Apenas, as alternativas III e IV estão corretas.
e) Apenas, as alternativas I e V estão corretas.

4. Uma mulher chega a uma farmácia com prescrição médica de Amoxil® suspensão (amoxicilina) para sua filha de 5 anos de idade, diagnosticada com faringite. A posologia descrita são 5 ml a cada 8 horas durante 10 dias. O antimicrobiano é armazenado em um frasco, contendo 6 g na forma de pó liofilizado. Para fazer a suspensão, adicionou 60 ml de água filtrada, como sugerido pelo fabricante.

a) **CALCULE** a quantidade em mg de Amoxil® que a paciente irá tomar a cada 8 horas (mostrar os cálculos).
b) Sabendo-se que o tratamento será durante 10 dias, **CALCULE** a quantidade em mg que a paciente irá tomar bem como o número de frascos necessários para o tratamento todo (mostrar os cálculos).

5. A dependência química é uma doença crônica, incurável e sujeita a recaídas, até mesmo anos após a abstinência. Os estudos sobre drogadição ressaltam a tolerância como critério diagnóstico para dependência de drogas. **Assinale** a alternativa que apresenta o **conceito correto** de **tolerância**:

a) Necessidade contínua de consumir a mesma substância química para reduzir sintomas desagradáveis.
b) Consumo da substância química por um período mais longo do que o pretendido para que haja o efeito desejado.
c) Redução acentuada do efeito com uso contínuo da mesma quantidade de substância química, ou necessidade de quantidades muito maiores da substância para que haja o efeito desejado ou uma intoxicação.
d) Aumento do efeito com uso contínuo da substância química, aumento do tempo gasto em atividades para obter a substância, ou no uso da substância, ou na recuperação de seus efeitos.
e) Abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas em virtude do uso da substância química.

5

Neurofarmacologia I

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você aprenderá sobre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). A interferência nas funções do SNA, por meio de fármacos que mimetizam ou antagonizam suas ações, poderá ser utilizada em várias manobras farmacológicas em benefício do paciente, como no processo da digestão, no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo e nas secreções glandulares. Nesta unidade, serão revistos inicialmente aspectos anatômicos, bioquímicos e fisiológicos do SNA, fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica.

Você já conhece as ações do SNA e suas divisões, simpática e parassimpática? Você já ouviu falar que algumas funções do nosso organismo são controladas involuntariamente, como batimentos cardíacos, digestão, respiração, entre outras? Já percebeu a relação de ansiedade e nervosismo com aumento de batimentos cardíacos, aumento da pressão arterial e tremor? Já observou que, após as refeições, ocorre um relaxamento do nosso corpo? Ou já ouviu falar em ações colinérgicas, anticolinérgicas, simpatomiméticas e simpatolíticas? A partir do estudo desse capítulo — no qual, abordamos as ações do Sistema Nervoso Autônomo e os medicamentos que podem alterar as funções desse sistema —, você observará que todas essas perguntas, além de outras, serão respondidas.

Você compreenderá o quanto é importante conhecermos as ações que o SNA desempenha sobre nosso organismo, pois, assim, é possível prever os efeitos de muitos medicamentos que interferem nas atividades simpáticas e parassimpáticas e que poderão trazer benefícios clínicos aos pacientes. Você, também, observará que teremos medicamentos para tipos específicos ou não de receptores (seletivos e não seletivos), medicamentos que mimetizam as ações do SNA, os quais chamaremos de colinérgicos (ação parassimpática), e simpatomimético (ação simpática) ou que antagonizam as ações parassimpáticas (anticolinérgicos) ou simpáticas (simpatolíticos). O entendimento desses conceitos é fundamental para que haja sucesso no tratamento terapêutico dos pacientes.

Vamos, então, supor que foi atendido, em uma Unidade de Saúde, um paciente de 35 anos, trabalhador da área rural com sinais de intoxicação (tremores musculares, respiração ofegante, miose, prostração, apatia, defecação involuntária e incontinência urinária). O paciente trouxe a embalagem do agrotóxico utilizado (organofosforado) e relatou ao médico que, durante a pulverização do mesmo (1 horas atrás) na área da plantação em que trabalha, permaneceu exposto ao produto que se depositou pelo seu corpo, pois não fazia uso de EPI (Equipamento de Proteção Individual).

Você poderia explicar se os sinais clínicos apresentados pelo paciente poderiam ter relação com a exposição ao agrotóxico utilizado na pulverização? Quais medicamentos poderão ser utilizados pelo médico para reduzir os sintomas da intoxicação produzida por anticolinesterásicos? Para que você consiga responder a essas perguntas, sugiro que pesquise casos de intoxicação por organofosforados descritos na literatura. Você pode buscar na bibliografia básica da disciplina e, também, artigos científicos disponibilizados nas bases de dados da Unicesumar. Vamos às pesquisas!

Agora que você pesquisou sobre os sintomas que um quadro de intoxicação por anticolinesterásico pode produzir no paciente e como esse quadro pode ser tratado, você consegue entender a importância de conhecermos as ações farmacológicas que poderão interferir na ativação ou no bloqueio da atividade do SNA? E, por falar nisso, você conseguiu explicar se os sinais clínicos apresentados pelo paciente poderiam ter relação com a sua exposição ao agrotóxico utilizado na pulverização? Quais medicamentos poderão ser usados pelo médico para reduzir os sintomas da intoxicação produzida por anticolinesterásicos?

DIÁRIO DE BORDO

Você já ouviu falar que algumas funções vitais — como a digestão, o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo e as secreções glandulares do nosso organismo —independem de nossa vontade, ou seja, são controladas de forma involuntária? O responsável pelo controle involuntário de vários órgãos e tecidos faz parte do sistema nervoso periférico e é denominado de **Sistema Nervoso Autônomo (SNA)**, involuntário, vegetativo ou visceral (GOODMAN; GILMAN, 2019).

O sistema nervoso está dividido em duas seções anatômicas: o sistema nervoso central (SNC), que compreende o cérebro e medula espinal, e o sistema nervoso periférico, que inclui os neurônios localizados fora do cérebro e da medula espinal, ou seja, qualquer nervo que entra ou sai do SNC (Figura 1). O sistema nervoso periférico se subdivide em via eferente, os neurônios que transportam os sinais oriundos do cérebro e da medula espinal, e em aferente, os neurônios que trazem as informações da periferia ao SNC (CLARK *et al.*, 2013). A porção eferente do sistema nervoso periférico é dividida em dois sistemas funcionais principais: o sistema somático e o SNA (Figura 1). Os neurônios eferentes somáticos estão envolvidos no controle voluntário de funções, como a contração dos músculos esqueléticos, essencial para a locomoção. O SNA, por sua vez, regula as exigências diárias das funções corporais vitais, sem a participação consciente do cérebro (CLARK *et al.*, 2013).

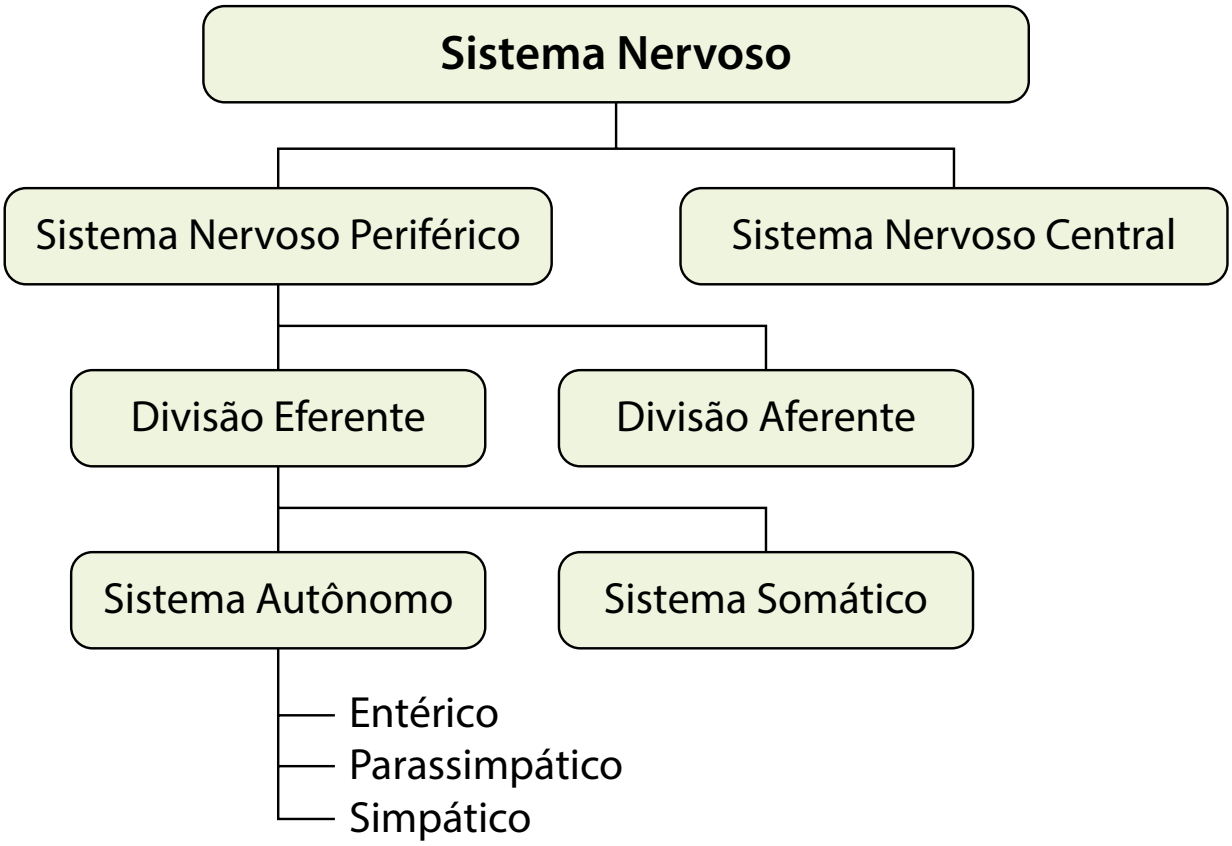
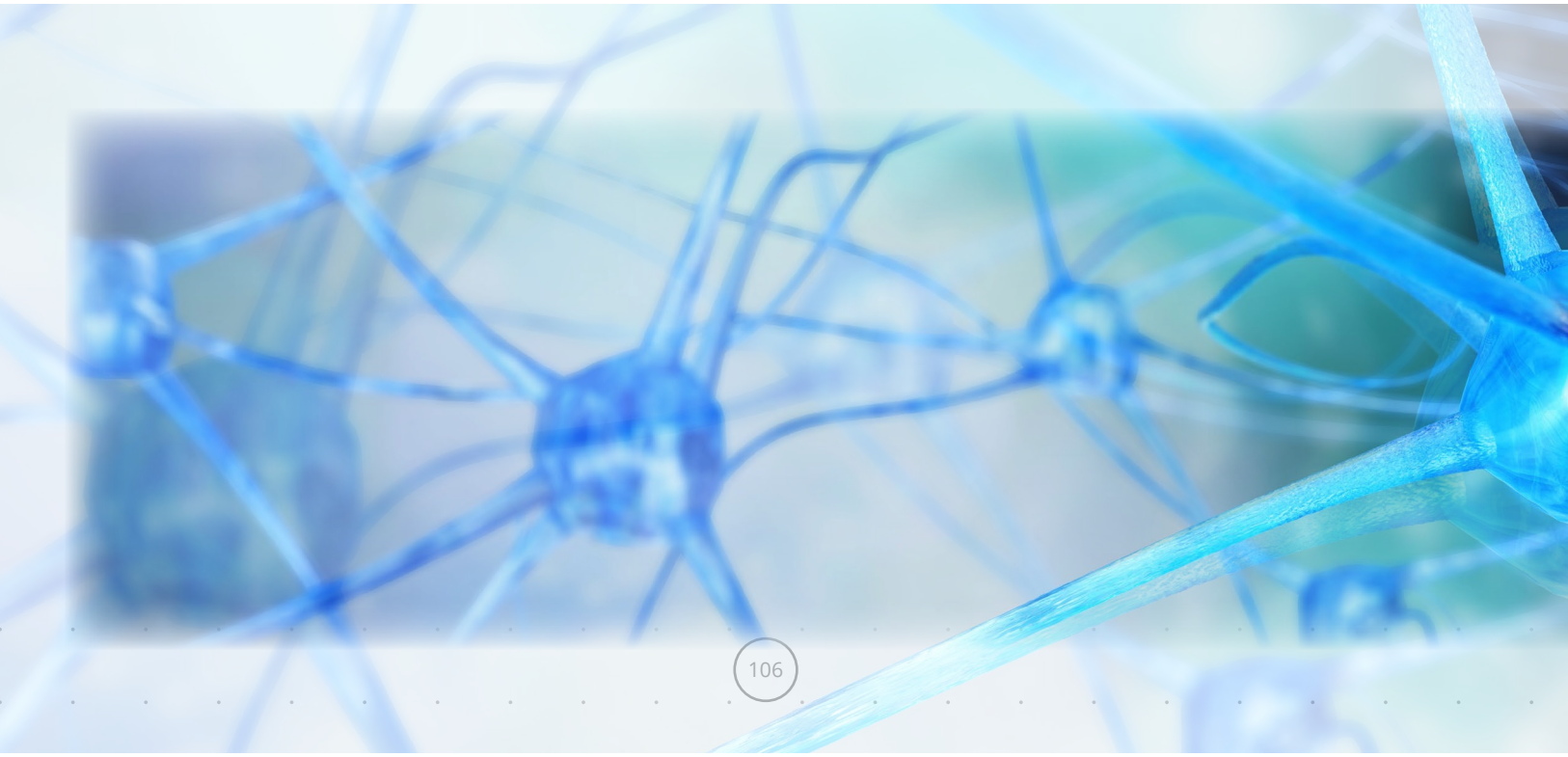


Figura 1 - Organização do sistema nervoso / Fonte: Clark et al. (2013, p. 37).

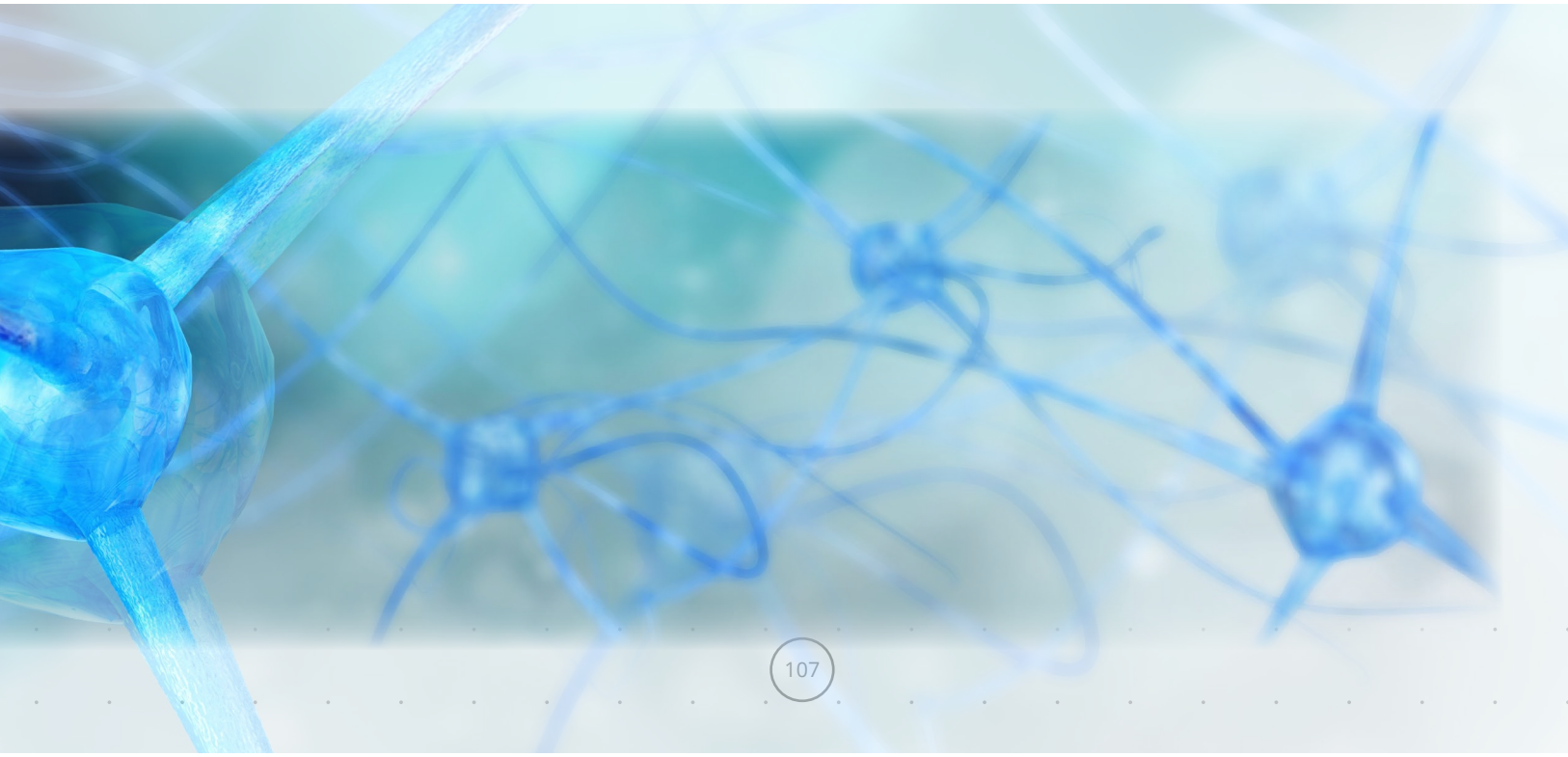
Descrição da Imagem:a imagem é um fluxograma de blocos que segue de cima para baixo. No topo, temos (Sistema nervoso); este se liga com um traço que se divide em dois; um traço liga um bloco à direita (Sistema nervoso central); outro traço liga um bloco à esquerda (Sistema nervoso periférico); este é ligado a um traço que se divide em mais dois, à direita se liga a um bloco (Divisão aferente) e um traço à esquerda ligado a outro bloco (Divisão eferente), este se liga a um traço que se divide em dois traços, um à direita ligado a um bloco (Sistema somático) e outro à esquerda ligado a um bloco (Sistema autônomo); esse ligado a um traço maior dividido em três menores (Entérico; Parassimpático; Simpático).



O SNA é composto de três divisões anatômicas principais: **simpática, parassimpática** e o **sistema nervoso entérico**. Os sistemas simpático e parassimpático estabelecem um vínculo entre o sistema nervoso central e os órgãos periféricos. O sistema nervoso entérico compreende uma coleção de fibras nervosas que inervam o trato gastrointestinal (TGI), o pâncreas e a vesícula biliar, constituindo-se no "cérebro do intestino". Esse sistema funciona, independentemente do SNC, e controla a motilidade, as secreções exócrinas e endócrinas e a microcirculação do TGI. Ele é modulado tanto pelo sistema nervoso simpático quanto pelo parassimpático (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016; CLARK *et al*., 2013). Nesta unidade, daremos ênfase à farmacologia dos **SNA simpático e parassimpático**.

O SNA simpático e parassimpático transporta impulsos nervosos do SNC para os órgãos efetores por meio de dois tipos de neurônios eferentes. O primeiro é o neurônio **pré-ganglionar** (seu corpo celular está localizado no interior do SNC). Os neurônios pré-ganglionares emergem do tronco cerebral ou da medula espinal e fazem sinapse em gânglios (uma agregação de corpos celulares de nervos localizados na periferia do sistema nervoso periférico). Esses gânglios são o ponto de comunicação entre o neurônio pré-ganglionar e o pós-ganglionar. O **neurônio** pós-ganglionar tem corpo celular no gânglio, é em geral, não mielinizado e termina nos órgãos efetores, como músculos lisos das vísceras, músculo cardíaco e glândulas exócrinas (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al*., 2007). É importante que você conheça as diferenças anatômicas, bioquímicas e fisiológicas do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), pois esses aspectos são fundamentais para a compreensão da farmacologia autonômica.

Os neurônios pré-ganglionares simpáticos têm os corpos celulares nos segmentos torácico e lombar, saem da medula espinal e vão até a cadeia paravertebral (localização paralela a medula espinal) dos gânglios simpáticos. Estes neurônios são destinados às vísceras abdominais e pélvicas e têm seus corpos celulares situados em um grupo de gânglios pré-vertebrais não pareados na cavidade abdominal (Figura 2). Já os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos emergem de duas regiões do SNC, o efluxo craniano (o nervo oculomotor (III par), o nervo facial (VII par), o glossofaríngeo (IX par) e o nervo vago (X par)) e o efluxo sacral (nervos eretores que irão inervar o trato GI inferior, bexiga e genitália). Os gânglios situam-se espalhados em íntima relação com os órgãos-alvo (Figura 2) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).



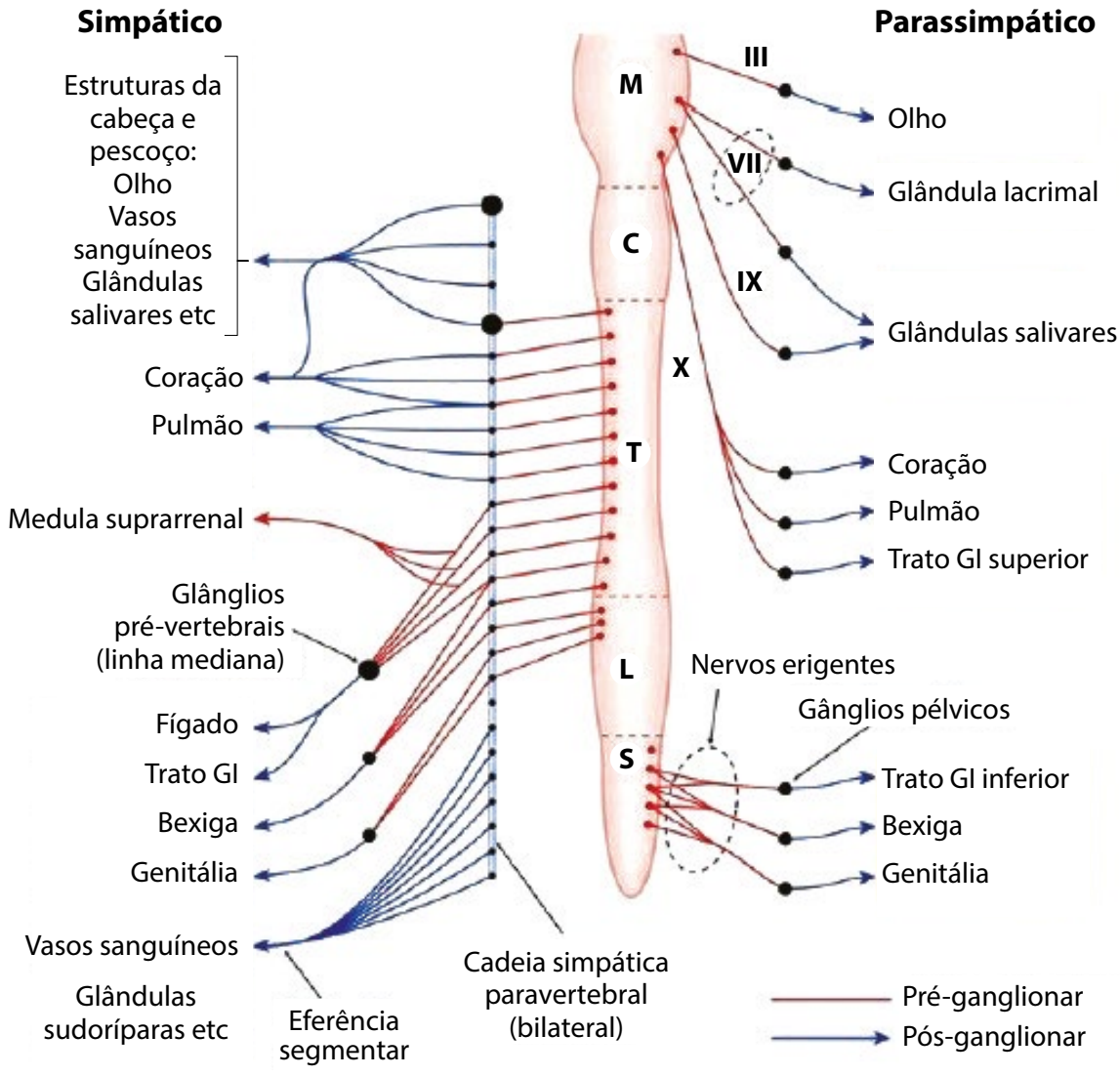


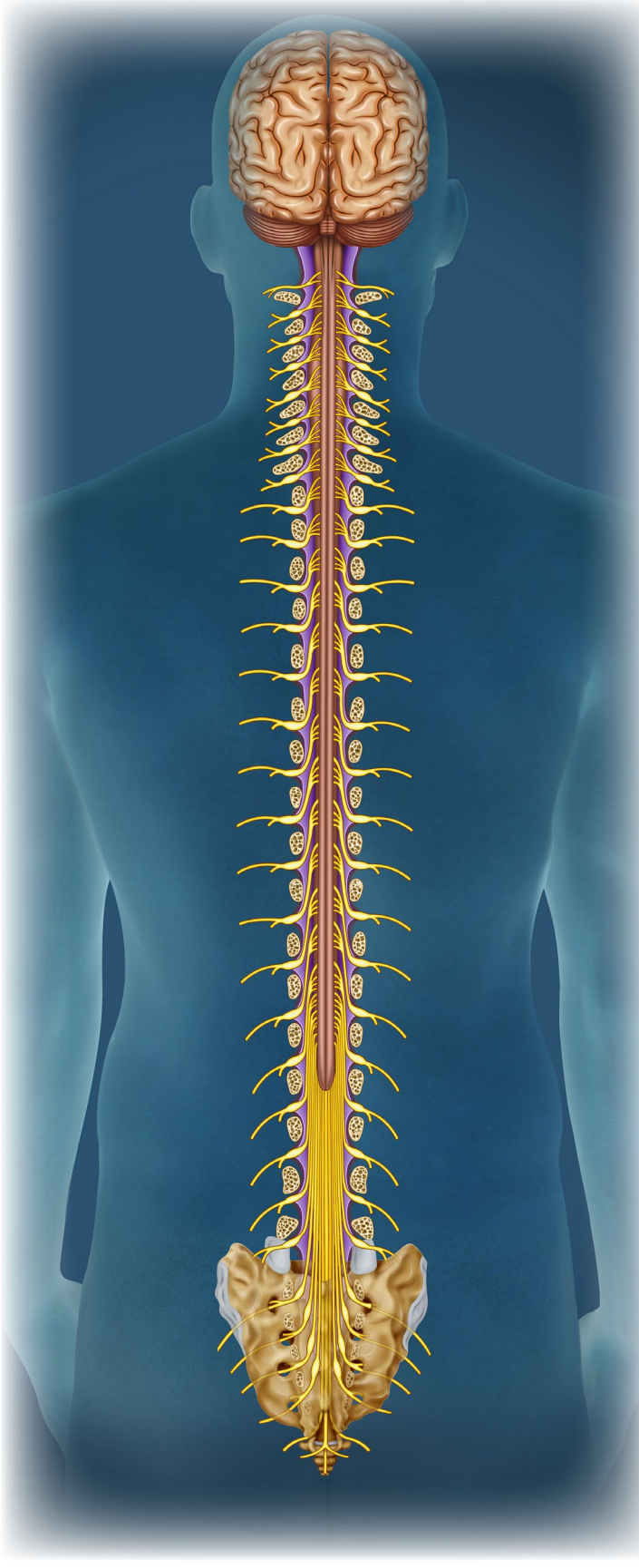
Figura 2 - Esquema básico do sistema nervoso autônomo de mamíferos / Fonte: Rang et al. (2016, p. 367).
Legenda: M: Medular; C: Cervical; T: Torácico; GI: Gastrointestinal; L: Lombar; S: Sacral.

Descrição da Imagem: a imagem é uma ilustração e algumas setas estão numeradas com números romanos. A ilustração é representada em três partes, tendo à esquerda na parte superior o texto "Simpático"; no centro, um desenho representando o sistema nervoso e, à direita, o texto "Parassimpático". A primeira porção das setas em vermelho representa as fibras pré-ganglionares, enquanto que a segunda porção das setas, em azul, representa as fibras pós-ganglionares. Na primeira divisão do desenho, tem a letra M de Medular. De cima para baixo, temos, à direita, uma seta (III) até a caixa de texto "Olho"; depois, uma outra seta, essa bifurcada, com (VII) circulado por pontos tracejados, a primeira seta vai até a caixa de texto "Glândula lacrimal" e a segunda seta vai até a caixa de texto "Glândulas salivares"; depois, outra seta (IX) que, também, segue até a caixa de texto "Glândulas salivares"; seta (X) que se divide em três, a primeira segue até a caixa de texto "Coração", a segunda até a caixa de texto "Pulmão" e a terceira até a caixa de texto "Trato GI superior". No desenho, abaixo do M, temos a letra C de "Cervical" e mais abaixo temos T de "Torácico"; desta região, saem 12 traços que se ligam à esquerda a uma haste vertical nomeada como "Cadeia simpática paravertebral (bilateral)", acima do primeiro traço saem mais três setas, à esquerda, que se unem, formando uma seta única apontando a caixa de texto "estruturas da cabeça e pescoço: Olho, Vasos sanguíneos, Glândulas salivares etc.". O segundo, terceiro e quarto traços que saem de T, também, se unem em uma única seta que recebe uma ligação do ponto superior a esta e segue até a caixa de texto "Coração". O quinto, sexto e sétimo traços que saem de T se unem em uma única seta que vai até a caixa de texto "Pulmões". O oitavo, nono, décimo e décimo primeiro traço se ligam a um círculo preto e ao lado o texto "Gânglios pré-vertebrais (linha mediana)" e, depois, o traço bifurca em duas setas, a superior se liga à caixa de texto "Fígado" e a outra a caixa de texto "Trato GI". Do oitavo, nono e décimo traço saem mais três traços que se unem em uma única seta que vai até a caixa de texto "Medula suprarrenal". O décimo segundo traço recebe um traço do décimo primeiro que se unem em uma única seta que vai até a caixa de texto "Bexiga". Abaixo do décimo segundo traço, temos a região Lombar representada no desenho por (L), desta saem o décimo terceiro, décimo quarto e décimo quinto traço que se ligam, à esquerda, à mesma haste vertical já citada, o décimo terceiro traço se une com o décimo segundo e décimo primeiro traço e seguem até a caixa de texto "Bexiga", o décimo quarto e décimo quinto traço se unem e seguem até a caixa de texto "Genitália". Dessa haste, saem mais sete traços que se unem em uma única seta nomeada como "Eferência segmentar" que vai até a caixa de texto "Vasos sanguíneos", abaixo a caixa de texto "Glândulas sudoríparas etc.". Abaixo de L, temos, ainda, a região Sacral (S), de onde saem quatro traços que se cruzam e são circulados por tracejado e o texto "Nervos erigentes", desses traços saem mais três (Gânglios pélvicos), onde o primeiro vai até a caixa de texto (trato GI inferior), o segundo (Bexiga), o terceiro (genitália). Abaixo, a direita um traço reto (Pré-ganglionar) e um o traço com ponta de seta (Pós-ganglionar).

Você, também, deverá observar que as fibras dos neurônios **pré-sinápticos** do SNA **simpático são curtas** (sinapse nos gânglios simpáticos da cadeia paravertebral) e as fibras dos neurônios pós-sinápticos são longas, enquanto que as fibras dos neurônios **pré-sinápticos do parassimpático são longas** (sinapses nos gânglios parassimpáticos que se localizam próximo ou na parede dos órgãos e vísceras inervados) e as fibras dos **neurônios pós-sinápticos são curtas** (Figura 3) (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2016).

É importante você observar que o **sistema nervoso somático eferente** difere do sistema autônomo pelo fato de um único neurônio motor mielinizado, originado no SNC, ir diretamente ao músculo esquelético sem a intermediação de gânglios (Figura 3). Como já salientado, o sistema nervoso somático está sob controle voluntário, e o autônomo é um sistema involuntário. Em geral, as respostas na divisão somática são mais velozes do que as do SNA (a neurotransmissão não é interrompida pelos gânglios). O axônio divide-se em muitos ramos, cada um dos quais inerva uma única fibra muscular, de tal modo que mais de 100 fibras musculares podem ser supridas, por um único neurônio motor, para formar uma **unidade motora**. Nas junções neuromusculares, a extremidade do axônio perde a sua bainha de mielina e forma uma arborização terminal que fica em aposição a uma superfície especializada da membrana muscular, denominada **placa terminal motora** (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013).

Você já ouviu falar que muitas funções do nosso organismo são mediadas por meio da liberação de neurotransmissores? O processo químico que possibilita a comunicação entre os neurônios e entre estes e as células efetoras é denominado neurotransmissão. Os dois principais neurotransmissores que operam no SNA são: a **acetilcolina (ACh)** e a **norepinefrina (Nor ou NE)**. Os receptores celulares acionados pela a ACh são denominados de **muscarínicos (M)** e **nicotínicos (N)**, enquanto que os receptores acionados pela Nor são denominados de **alfa (α) e beta (β)** adrenérgicos (Figura 3) (RANG *et al.*, 2016).



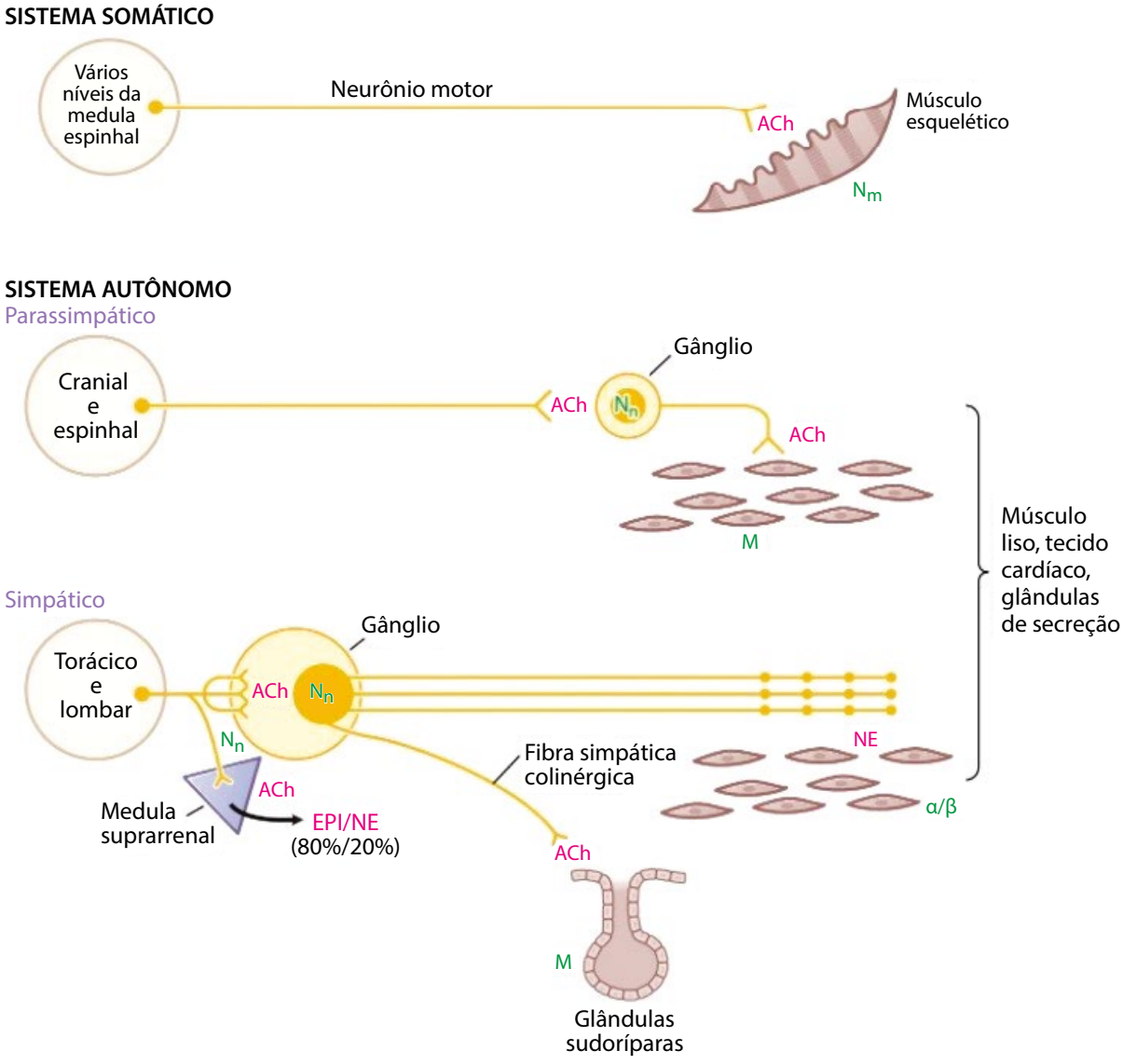


Figura 3 - Representação esquemática dos nervos motores somáticos e os nervos eferentes do sistema nervoso autônomo / Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 222).

Descrição da Imagem: a figura é uma ilustração em forma de esquema e está dividida em duas partes. Na primeira parte, temos no canto superior esquerdo o texto (Sistema somático), abaixo um círculo e dentro (Vários níveis da medula espinal), deste sai um traço longo a direita, acima do traço (Neurônio motor), na ponta ele se bifurca e temos o texto (ACh). A frente um desenho com reentrâncias, ao lado o texto (músculo esquelético) e abaixo o texto (Nm). Abaixo deste primeiro esquema, temos a segunda parte, onde na margem lateral esquerda temos o texto (Sistema autonômico), abaixo (Parassimpático), mais abaixo um círculo e dentro (Cranial e espinal); deste sai um traço longo a direita que se bifurca em dois traços menores e o texto (ACh). A frente um círculo com o texto (Nn) dentro, deste círculo saem dois traços, um acima com a indicação (Gânglio) e o outro para direita e para baixo, ao lado o texto (ACh) e 9 desenhos alongados com o texto (M). A direita abre uma chave e temos o texto (Músculo liso, tecido cardíaco, glândulas de secreção). A esquerda, na margem lateral, o texto (Simpático). Abaixo um círculo com o texto (Torácico e lombar), deste sai um traço à direita que se bifurca, o primeiro traço desce até um triângulo invertido, em cima o texto (Nn), no lado esquerdo o texto (Medula suprarrenal) e no lado direito o texto (ACh). Da parte inferior do triângulo sai uma seta e temos o texto (EPI/NE (80%/20%); já o segundo traço se divide em mais três cada um com uma bifurcação que entra em um outro círculo, acima o texto (Gânglio) e dentro o texto (ACh) e um círculo menor com o texto (Nn). Deste círculo menor saem quatro traços longos, dos quais três seguem a direita e finalizam com 4 pontos equidistantes em cada e o quarto traço desce a direita com o texto (Fibra simpática colinérgica), na ponta ele se bifurca e temos o texto (ACh) logo abaixo um desenho vesicular com o texto (M) e o texto (Glândulas sudoríparas) abaixo. À direita, 9 desenhos alongados com o texto (NE) acima e abaixo (α/ β).

É importante você observar, na Figura 3, que os neurônios pré-ganglionares, tanto do SNA simpático quanto do parassimpático, são **colinérgicos**, e a transmissão nos gânglios ocorre através dos receptores nicotínicos neuronais **(Nn)** da **ACh**. Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares, também, são **colinérgicos**, atuando nos receptores muscarínicos **(M)** de órgãos-alvo. Os neurônios **simpáticos pós-ganglionares** são, fundamentalmente, **noradrenérgicos**, embora alguns sejam colinérgicos (por exemplo, glândulas sudoríparas). Uma outra exceção, dentro da neurotransmissão simpática, é a que ocorre na glândula supra-renal, onde a própria glândula se comporta como o neurônio pós-sináptico, produzindo em maior quantidade adrenalina (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013).

A sequência de eventos envolvidos na neurotransmissão colinérgica e noradrenérgica é de particular importância, sendo necessário que você compreenda essas etapas, pois os agentes farmacologicamente ativos modulam de forma individual cada passo. A chegada do potencial de ação às terminações do axônio inicia uma série de eventos que desencadeia a transmissão de um impulso excitatório ou inibitório, através da sinapse ou da junção neuroefetora, que ocasionará na liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica para que possam interagir com seus receptores específicos (GOODMAN; GILMAN, 2019). Mas, para que você entenda melhor a **neurotransmissão colinérgica**, é fundamental o conhecimento das etapas de síntese, armazenamento, liberação, término de ação do neurotransmissor e efeitos sobre os receptores.

A **síntese** de ACh depende da captação de colina, através de um transportador dependente de sódio (CHT), que pode ser bloqueado pelo hemicolínio. A colina e a molécula acetil da acetil coenzima A (AcCoA), oriunda da mitocôndria, formam ACh, em um processo catalisado pela enzima colina acetiltransferase (ChAT). A ACh é transportada para o interior das vesículas de **armazenamento** por um outro transportador (VAT) que pode ser inibido pelo vesamicol. A ACh é armazenada em vesículas, juntamente com outros cotransmissores potenciais, como trifosfato de adenosina (ATP) e Peptídeos (P), em certas junções neuroefetoras (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

A **liberação** da ACh ocorre mediante a despolarização do terminal nervoso, que permite a entrada de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. A $[Ca^{2+}]$ elevada promove a fusão das membranas vesicular e celular, ocorrendo, então, a exocitose do neurotransmissor. O processo de fusão envolve a interação de proteínas especializadas associadas à membrana vesicular (VAMPS — proteínas de membrana associadas às vesículas) e à da varicosidade (SNAPS — proteínas associadas aos sinaptossomos). A liberação de ACh por exocitose pode ser **bloqueada pela toxina botulínica**. Devido ao seu mecanismo de ação, a toxina botulínica pode ser utilizada em aplicações cosméticas para atenuar rugas de expressão, hiperidrose bem como na sialorréia, na enxaqueca crônica, em nevralgias, na espasticidade, distúrbios da bexiga e gastrointestinais, tratamento do estrabismo, blefaroespasmo, espasmo hemifacial, bruxismo, entre outras (RANG *et al*., 2016; SPOSITO, 2004).



Neste Podcast, iremos falar sobre o mecanismo de ação da toxina botulínica e as inúmeras aplicações terapêuticas da mesma, além da mais conhecida que é a aplicação em estética. Também iremos conversar sobre os tipos e marcas existentes no mercado. Vamos aprender um pouco mais sobre toxina botulínica? Aperte o play!

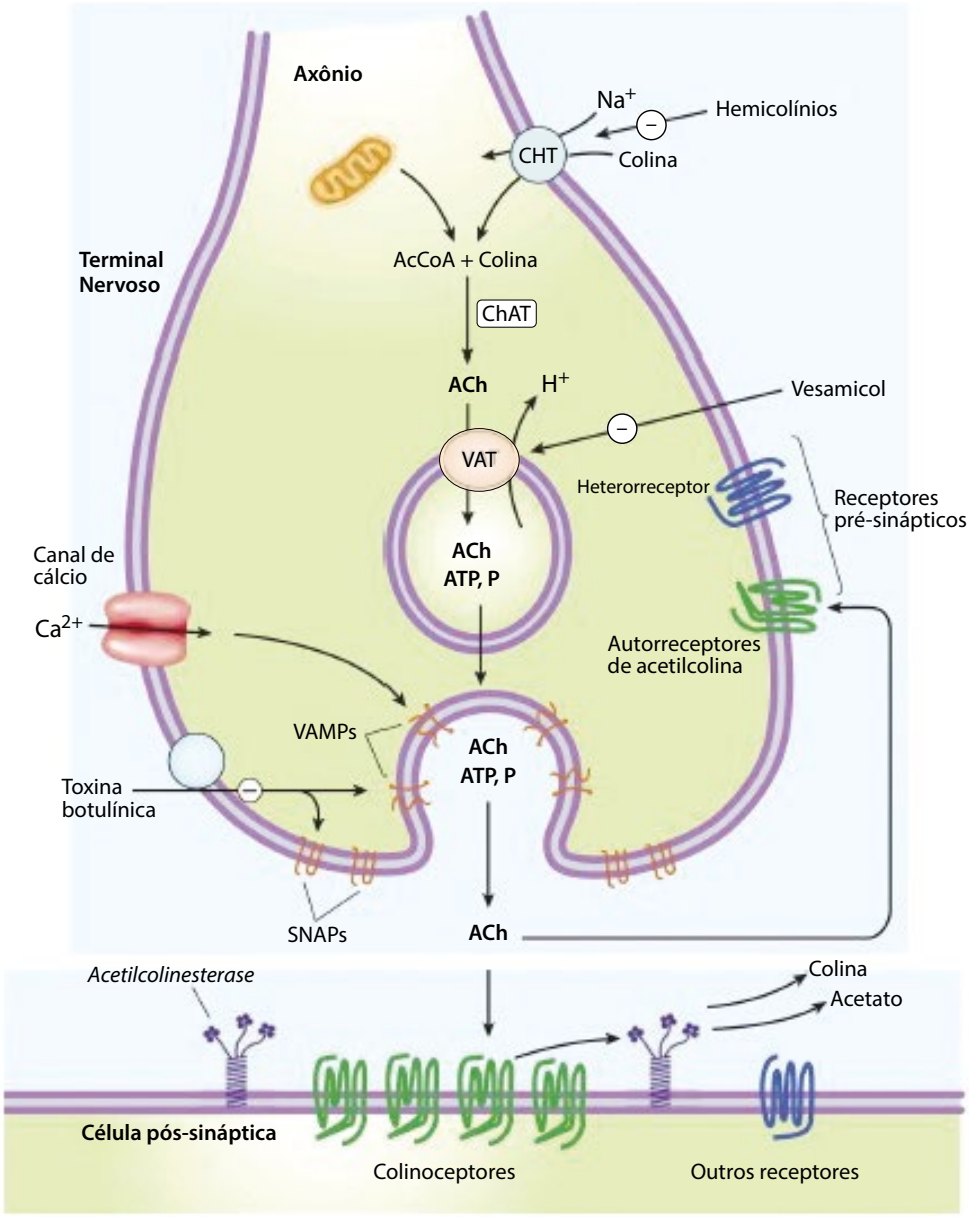


Figura 4 - Junção neuroefetora colinérgica

Descrição da Imagem: a Figura 4 é uma ilustração que representa a junção neuroefetora colinérgica. Um desenho no formato vesicular com dupla borda, no interior da vesícula, margem superior esquerda o texto "Axônio"; abaixo um desenho marrom alongado com uma seta para baixo, à direita, na membrana dupla da vesícula, um círculo com o texto (CHT); à direita, um traço com o texto (Na+); abaixo, da direita para a esquerda, uma seta com sinal de (-) no meio e o texto "hemicolínio", do círculo saem duas setas à esquerda, uma menor apontando para esquerda e outra maior apontando para baixo e o texto "AcCoA + Colina"; sai uma seta de cima para baixo e o texto "ChAT"; abaixo, o texto "ACh". Segue um traço abaixo, um círculo com o texto "VAT" englobado por um círculo central maior. Ao lado direito, uma seta saindo do círculo maior e o texto "H+" uma seta de cima para baixo no círculo grande e o texto "ACh, ATP, P"; do lado direito, o texto "vesamicol" e uma seta da direita para esquerda com sinal de (-) no meio; abaixo, dois desenhos com 7 voltas inseridos na borda dupla do desenho vesicular; no primeiro, desenho azul, o texto (Heteroreceptores), no segundo, desenho verde, o texto "Autorreceptor de acetilcolina"; à direita destes desenhos, uma chave com o texto "Receptores pré-sinápticos". Do círculo central, sai uma seta para baixo, apontando uma reentrância na borda inferior da vesícula, possui quatro grupos de duas linhas passando em volta da reentrância e o texto "ACh, ATP, P". Nova seta de cima para baixo e o texto "ACh"; à direita, sai uma seta que sobe até o desenho verde; de cima para baixo, uma seta que aponta para duas linhas horizontais e contínuas; nesta linha, da esquerda para direita, tem um desenho roxo com um texto acima "Acetilcolinesterase" e um texto abaixo das linhas "Célula pós-sináptica"; à direita, quatro grupos de desenho verde com 7 voltas, inseridos na linha dupla, texto abaixo (colinoreceptores), continuando a direita outro desenho roxo do qual saem duas setas com o texto "Colina" e "Acetato"; continuando à direita, um desenho azul com 7 voltas inseridos e o texto "Outros receptores". Na parte à esquerda e externa ao desenho principal, o texto "Terminal nervoso"; abaixo, o texto "Canal de cálcio", um desenho com duas partes rosa inserido na borda dupla do desenho vesicular e texto, à esquerda, "Ca2+", seguido de uma seta da esquerda para direita que passa ao meio do desenho rosa, seguido por outra seta em curva da esquerda para direita, dois traços na reentrância e texto à esquerda "VAMPs". À esquerda, abaixo do desenho duplo rosa, segue um círculo na borda dupla do desenho vesicular; abaixo deste desenho, uma seta reta da esquerda para direita com sinal (-) no meio e bifurcação de pontas; à esquerda da seta, o texto "Toxina botulínica"; a primeira ponta segue para a reentrância no centro e final do desenho central, e a segunda ponta da seta aponta para dois grupos de dois traços inseridos na borda final do desenho principal; abaixo deste desenho, dois traços se unem e o texto "SNAPs".



Visão geral da neurotransmissão (sinapse colinérgica).

Uma vez **liberada**, a ACh pode interagir com receptores muscarínicos pré e pós-sinápticos que são ligados à proteína G, ou com receptores nicotínicos (Nn - nicotínico neuronal e Nm-nicotínico muscular), que são canais iônicos para produzir a resposta característica do efetor (Figura 4). A ação da ACh em receptores muscarínicos e nicotínicos pré-sinápticos tem a função de modular sua própria liberação. Sua ação é interrompida através da degradação em colina e acetato pela acetilcolinesterase (AChE) presente nas membranas sinápticas (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016). O processo de **repolarização** da membrana pré-sináptica ocorre com a saída de íons potássio (K^+) e, consequentemente, fechamento de canais de Ca^{2+} (**interrompendo a liberação** de Ach pelo terminal nervoso) (Figura 4) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Para que você entenda a **neurotransmissão adrenérgica**, também, é fundamental o conhecimento das etapas de síntese, armazenamento, liberação, término de ação do neurotransmissor e efeitos sobre os receptores. A noradrenalina (Nor) é o principal transmissor da maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares e de certas vias do SNC, a dopamina (DA) é o transmissor predominante do sistema extrapiramidal dos mamíferos e de várias vias neuronais mesocorticais e mesolímbicas, e a adrenalina (Adr) é o principal hormônio da medula suprarrenal. Coletivamente, estas três aminas são chamadas ***catecolaminas*** (DELUCIA *et al*., 2007; LÜLLMANN *et al*., 2017).

A **síntese** (Figura 5) inicia-se com a entrada da tirosina (aminoácido de origem alimentar), no neurônio noradrenérgico, através de transporte ativo. No citosol neuronal, a tirosina é convertida pela tirosina hidroxilase (inibida pela metirosina) a DOPA, que, por sua vez, é convertida em dopamina pela dopa descarboxilase. A dopamina é transportada para dentro das vesículas de **armazenamento** por um transportador específico (VMAT — inibido pela reserpina), onde é convertida em Nor pela dopamina β-hidroxilase (DβH). A medula suprarrenal tem dois tipos distintos de células, contendo catecolaminas: as que contêm Nor (20%) e as que contêm, principalmente, Adr (80%). Esta última população tem a enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT) que converte a Nor em Adr. A **liberação** das vesículas contendo Nor para a fenda sináptica depende do potencial de ação que chega à fibra nervosa. A **exocitose** das vesículas, também, é um processo dependente das proteínas de ancoramento (VAMPs e SNAPs) presentes na vesícula e na membrana sináptica (inibidas por bretílio e guanetidina) (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013).

A Nor, liberada na fenda sináptica, pode seguir vários caminhos, ela pode **ligar-se** aos receptores adrenérgicos (α ou β) das membranas das células pós-sinápticas, pode ligar-se aos receptores pré-sinápticos adrenérgicos α_2 e β_2 presentes nos terminais nervosos simpáticos controlando sua própria liberação (ativação α_2 - inibição da liberação; ativação β_2 - facilitação da liberação) (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

A Nor pode cair na circulação, onde será **metabolizada** pela catecol-*O*--metiltransferase (COMT — principalmente hepática), que tem um papel importante na degradação das catecolaminas circulantes, administradas e endógenas, pode também **retornar** ao terminal nervoso adrenérgico através do transportador de Nor (NET — sistema de captação 1) ou retornar para a célula pós-sináptica por um sistema de recaptação ATP-Na^+ dependente, onde o transportador de Nor (sistema de captação 1) é a principal forma de **eliminação** da NOR da sinapse (sistema sensível ao bloqueio pela cocaína e antidepressivos tricíclicos) (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

No citoplasma do neurônio simpático, a Nor pode ser metabolizada pela monoamina oxidase (MAO) ou voltar para as **vesículas de armazenamento** através do transportador vesicular de monoaminas (VMAT) (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013). Os receptores $\boldsymbol{\alpha_1}$ (α_{1A}, α_{1B} e α_{1D}) e os receptores $\boldsymbol{\alpha_2}$ (α_{2A}, α_{2B} e α_{2C}) são proteínas heptaelicais que se acoplam, diferencialmente, a uma variedade de proteínas G para regular a contração do músculo liso, as secreções e o crescimento celular. Os receptores $\boldsymbol{\beta}$ (β_1, β_2 e β_3) regulam inúmeras funções, incluindo a frequência e a contratilidade cardíaca, o relaxamento do músculo liso e múltiplos eventos metabólicos em vários tecidos, incluindo células adiposas, hepáticas e musculoesqueléticas (Figura 6) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Você pode observar que, nos órgãos inervados pelo simpático, temos respostas ativas — como "estresse, luta e fuga" — e, nos órgãos inervados pelo parassimpático, temos respostas passivas — como "saciedade, repouso e digestão". As ativações de cada ramo provocam respostas geralmente opostas, uma vez que a maioria dos órgãos recebe as duas inervações (Figura 6) (LÜLLMANN *et al*., 2017).

Apesar dessa inervação dual, um sistema em geral predomina no controle da atividade de um dado órgão. Por exemplo, no coração, o nervo vago é o fator predominante no controle da frequência. Esse tipo de antagonismo é dinâmico e tem ajuste fino a cada instante, visando ao controle homeostático da função orgânica. A atividade de um sistema representa a integração da influência das duas divisões. Embora a maioria dos tecidos receba inervação dual, alguns órgãos efetores, como a medula suprarrenal, os rins, os músculos piloeretores e as glândulas sudoríparas, recebem somente inervação do sistema simpático. O controle da pressão arterial, também, é uma atividade principalmente simpática, sem participação significativa do sistema parassimpático (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016). Os efeitos biológicos das substâncias capazes de inibir ou estimular os nervos simpáticos ou parassimpáticos podem ser facilmente deduzidos quando se sabe para qual finalidade servem as divisões simpática e parassimpática (LÜLLMANN *et al*., 2017).

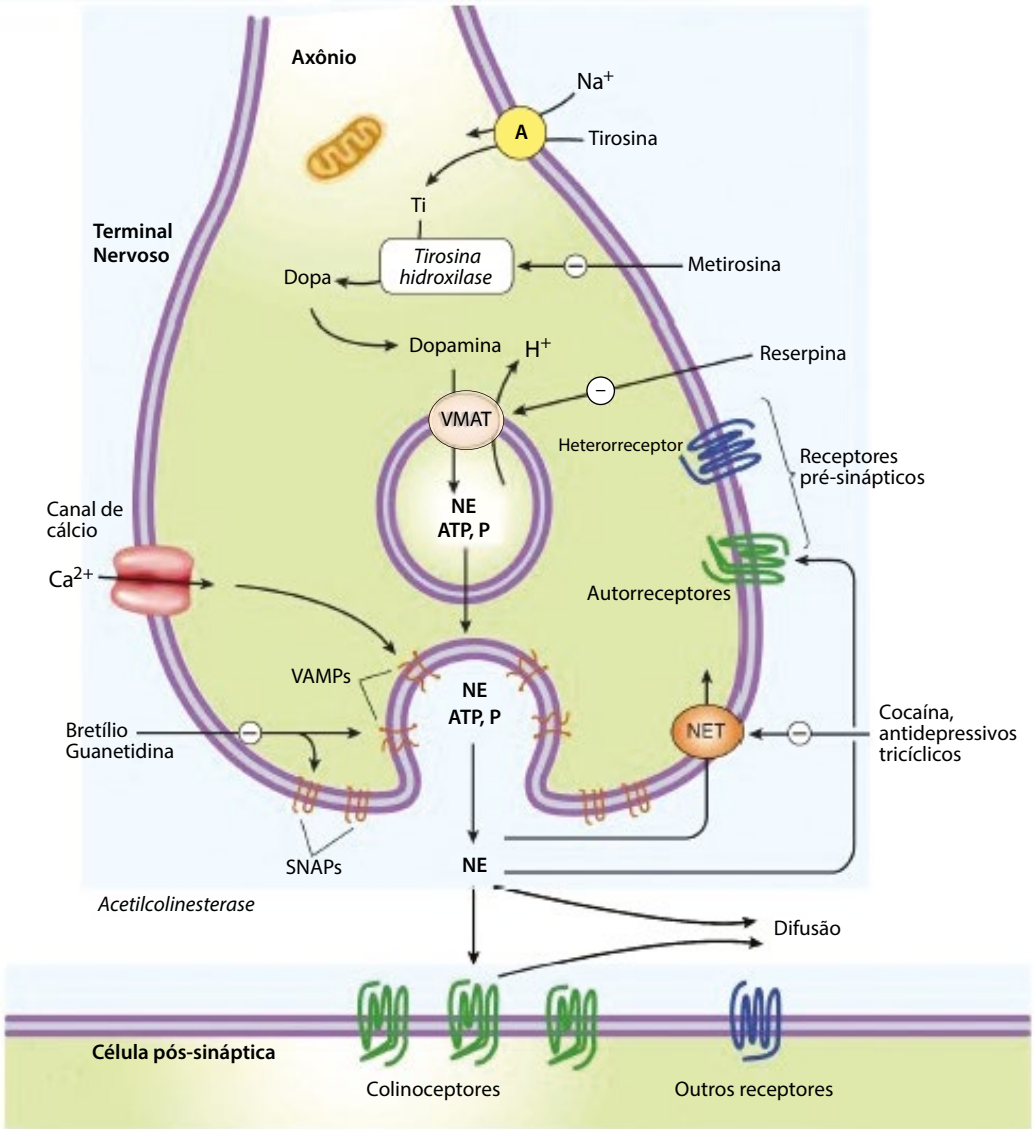


Figura 5 - Junção neuroefetora adrenérgica / Fonte: adaptada de Katzung (2013).

Descrição da Imagem: a Figura 5 é uma ilustração no formato vesicular com dupla borda, no interior da vesícula no topo do desenho texto (Axônio); abaixo, um desenho marrom alongado; à direita na membrana dupla da vesícula, um círculo com o texto (A), acima e a direita uma seta da direita para esquerda com o texto (Na+); abaixo, da direita para a esquerda, uma seta com o texto (Tirosina), e na ponta da seta o texto (Ti), ligado por um traço ao texto (Tirosina hidroxilase); desta caixa de texto, sai uma seta à esquerda com o texto (Dopa) e uma seta curvada de cima para baixo com o texto (Dopamina); na mesma caixa de texto, chega uma seta da direita para esquerda com sinal (-) no meio e o texto (Metirosina). Do texto (dopamina), sai uma seta para baixo, um círculo com o texto (VMAT) englobado por um círculo central maior; ao lado direito, uma seta saindo do círculo maior e o texto (H+), uma seta de cima para baixo no círculo grande e o texto (NE, ATP, P); do lado direito, fora do desenho o texto (Reserpina) e uma seta da direita para esquerda com sinal de (-) no meio; abaixo dois desenhos com 7 voltas inseridos na borda dupla, no primeiro, em azul, a sua esquerda o texto (Heteroreceptores); abaixo ,o segundo, em verde, e o texto a esquerda (Autorreceptor), a direita destes desenhos uma chave com o texto (Receptores pré-sinápticos). Do círculo central sai uma seta de cima para baixo; uma reentrância na borda do desenho com quatro grupos de duas linhas passando em volta da reentrância e o texto (NE, ATP, P), seta de cima para baixo e o texto (NE); à direita, sai uma seta que vai até a borda do desenho, onde há um círculo com o texto (NET), sobe outra seta, à direita, até o desenho verde de baixo para cima, no meio desta seta, à direita, o texto (Cocaína, antidepressivos tricíclicos). Ao lado do texto (NE), saem duas setas da esquerda para direita e o texto (Difusão), abaixo do texto (NE) sai uma seta que aponta para duas linhas horizontais e contínuas; nesta linha, da esquerda para direita, tem um texto (Célula pós-sináptica); à direita, três grupos de desenho verde com 7 voltas inseridos na linha dupla, texto abaixo (adrenoceptores); continuando, à direita, outro desenho azul e o texto (Outros receptores). Na parte à esquerda e externa ao desenho principal, o texto (Terminal nervoso), abaixo o texto (Canal de cálcio), um desenho com duas partes rosa inserido na borda dupla do desenho vesicular e texto a esquerda (Ca2+), seguido de uma seta da esquerda para direita que passa ao meio do desenho rosa, seguido por outra seta em curva da esquerda para direita, dois traços na reentrância e texto à esquerda (VAMPs). À esquerda, abaixo do desenho duplo rosa, segue o texto (Bretílio, guanetidina), seta da esquerda para direita com sinal (-) no meio e bifurcação de pontas, a primeira ponta segue para a reentrância no centro do desenho, e a segunda ponta da seta aponta para dois grupos de dois traços inseridos na borda final do desenho principal; abaixo deste desenho, dois traços se unem e o texto (SNAPs).

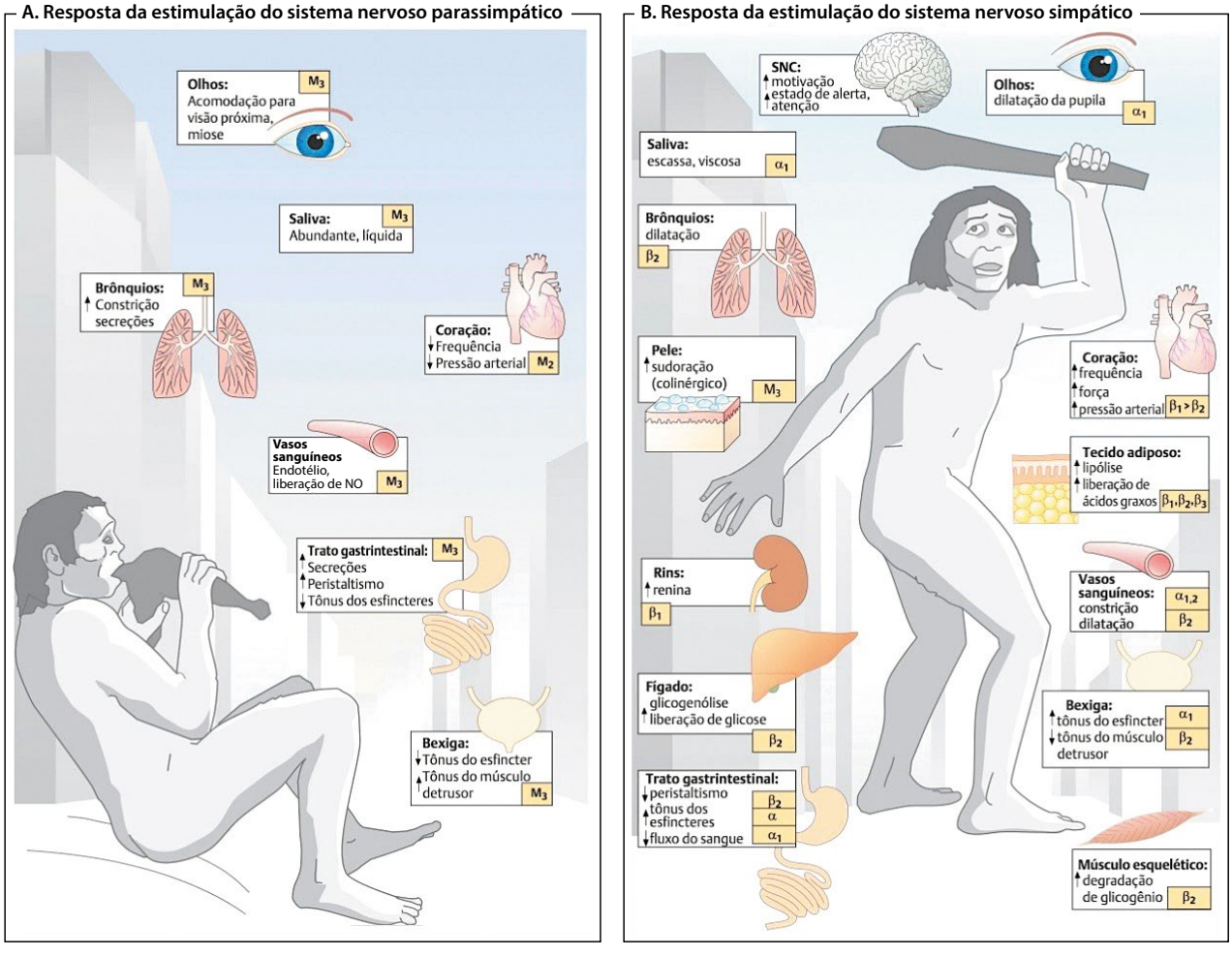


Figura 6 - Resposta à ativação dos receptores colinérgicos e adrenérgicos do sistema nervoso parassimpático (A) e simpático (B) nos órgãos efetores / Fonte: adaptada de LÜLLMANN et al. (2017).

Descrição da Imagem: a figura é uma ilustração que se divide em Quadro A e B. O quadro A, à esquerda, na margem superior tem o texto (Respostas da estimulação do sistema nervoso parassimpático). De cima para baixo, temos um texto (Olhos: acomodação para visão próxima, miose, M3) e, abaixo, à direita, a figura de um olho; na sequência, temos o texto (Saliva: abundante, líquida; acima, à direita, "M3"); depois, à esquerda, temos o texto (Brônquios: constrição, secreções; acima, à direita, "M3"); abaixo, a figura dos pulmões. À direita, temos o desenho do órgão coração e o texto (Seta para baixo, "Frequência"; seta para baixo, "pressão arterial"; "M2"). Depois, centralmente, temos o texto (Vasos sanguíneos: Endotélio, liberação de NO e M3); acima, à direita, a figura de um vaso sanguíneo. Na sequência, temos o texto ("Trato gastrointestinal", seta para cima "Secreções", seta para cima "Peristaltismo", seta para baixo "Tônus dos esfíncteres" e "M3"), do lado direito temos o desenho de um estômago e intestino. À esquerda, a figura de um homem sentado no chão, nu, comendo um pedaço de carne. À direita, temos o texto ("Bexiga" seta para baixo "Tônus do esfíncter", seta para cima "Tônus do músculo detrusor", abaixo à esquerda "M3") e o desenho de uma bexiga. O quadro B, à direita, na margem superior, tem o texto (Respostas da estimulação do sistema nervoso simpático). De cima para baixo, temos o texto à esquerda ("SNC" seta para cima "motivação", seta para cima "estado de alerta, atenção"); à direita, uma figura do cérebro; do lado direito, o desenho de um olho e o texto (Olhos: dilatação da pupila, α1); depois, abaixo e à esquerda o texto (Saliva: escassa, viscosa, a direita abaixo α1); seguindo, à esquerda, o texto (Brônquios: dilatação, abaixo β2); à direita, figura dos pulmões; seguindo, temos o texto ("Pele" seta para cima "sudoração" (colinérgico) e "M3"), junto um desenho da epiderme; seguindo, temos o texto (Rins: seta para cima renina, abaixo β1); ao lado direito, uma figura dos rins; seguindo, temos o texto (Fígado: glicogenólise, liberação de glicose, β2) e, à direita, a figura de um fígado; depois, outro texto ("Trato gastrointestinal", seta para baixo "peristaltismo", seta para cima "tônus dos esfíncteres", seta para baixo "fluxo de sangue"); à direita caixa de texto (β2,α,α1), ao lado direito, figura de estômago e intestino. No centro do quadro, temos a figura de um homem com um bastão na mão em posição elevada. Na parte superior da figura, à direita, de cima para baixo, temos o texto (Olhos: dilatação da pupila, α1) e a figura de um olho; depois o texto (Coração: seta para cima frequência, seta para cima força, seta para cima pressão arterial, β1> β2) e a figura de um coração; seguindo, temos o texto ("Tecido adiposo" seta para cima "lipólise", seta para cima "liberação de ácidos graxos, β1, β2, β3") e o desenho de um tecido adiposo; seguindo, temos o texto (Vasos sanguíneos: constrição, dilatação, α1,2, β2) e um vaso sanguíneo; seguindo, temos o texto ("Bexiga" seta para cima "tônus do esfíncter", seta para baixo "tônus do músculo", (α1), (β2)) e o desenho de uma bexiga; seguindo, temos a figura de um músculo e o texto ("Músculo esquelético" seta para cima "degradação de glicogênio"); à direita, caixa de texto (β2).

É fundamental saber que os fármacos que interferem nas ações autonômicas são denominados de agonistas e antagonistas colinérgicos e noradrenérgicos. Os **agentes colinérgicos** compreendem um grande número de compostos que mimetizam os efeitos da acetilcolina. Quando agem sobre células efetoras inervadas pelo sistema nervoso autônomo parassimpático (SNAP), recebem a denominação de agentes parassimpatomiméticos (ação direta ou indireta); enquanto os fármacos — que reduzem ou abolem os efeitos da estimulação parassimpática — são denominados de fármacos anticolinérgicos muscarínicos ou parassimpatolíticos (KATZUNG, 2013). Os agonistas de receptores colinérgicos muscarínicos (parassimpatomiméticos) podem ser divididos em dois grupos, os ésteres da colina, incluindo ACh, e vários ésteres sintéticos e alcalóides colinomiméticos naturais (principalmente, *pilocarpina, muscarina e arecolina*) e seus congêneres sintéticos (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

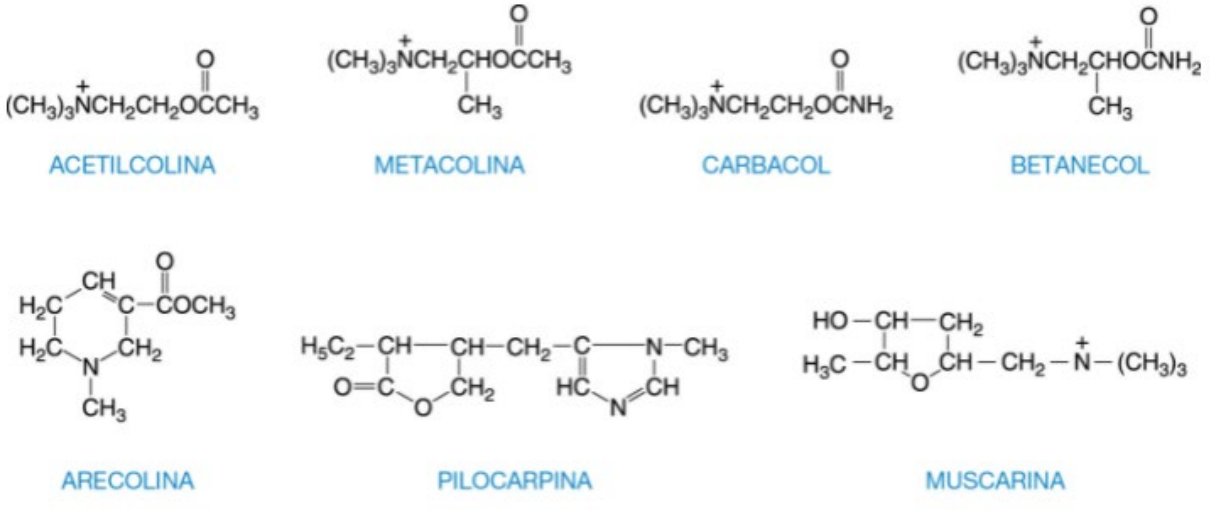


Figura 7 - Fórmulas estruturais da acetilcolina, dos ésteres de colina e dos alcalóides naturais que estimulam os receptores muscarínicos / Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 269).

Descrição da Imagem: na Figura 7, temos representações estruturais de várias moléculas químicas. Acima, na primeira linha, da esquerda para a direita: ACETILCOLINA: (CH3)3N+CH2CH2OC(=O)CH3; METACOLINA: (CH3)3N+CH2C(-CH3)OC(=O)CH3; CARBACOL: (CH3)3N+CH-2CH2OC(=O)NH2; BETANECOL: (CH3)3N+CH2C(-CH3)OC(= O)NH2. Na segunda linha, da esquerda para direita, ARECOLINA: representação de um hexágono, abaixo da molécula temos CH3 e do lado direito C(=O)OCH3; PILOCARPINA: dois pentágonos unidos por um grupo CH2, no pentágono da esquerda, acima, temos H5C2 e, abaixo, (=O), no pentágono da direita CH3; MUSCARINA: um pentágono, acima, à direita, HO e abaixo CH3, à esquerda CH2N+(CH3)3.

Observe que os fármacos **agonistas colinérgicos diretos** são estruturalmente semelhantes a ACh (Figura 7), e substituições nas cadeias laterais dessa molécula produzem diferente seletividade para os subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos (M) e nicotínicos (N) e redução da degradação pela AChE o que proporciona maior tempo de ação do fármaco (Quadro 1) (GOODMAN; GILMAN, 2019). O Quadro 1 mostra a seletividade de alguns agentes colinomiméticos para os receptores muscarínicos e nicotínicos, quando comparados a ACh, bem como a atividade de hidrólise da AChE sobre os mesmos.

AGENTES	RECEPTORES MUSCARÍNICOS	RECEPTORES NICOTÍNICOS	HIDROLISE pela AChE
ACH	+++	+++	+++
METACOLINA	+++	+	++
CARBACOL	++	+++	---
BETANECOL	+++	---	---
MUSCARINA	+++	---	---
PILOCARPINA	++	---	---

Quadro 1 - Colinomiméticos muscarínicos e nicotínicos / Fonte: o autor.
Legenda: (+) afinidade pelo receptor e intensidade de hidrólise peça AChE
(-) sem afinidade pelo receptor e resistente a ação da AChE.

Vamos observar algumas situações clínicas em que os agentes descritos, no Quadro 1, podem ser utilizados. A **ACh** tem limitada aplicação terapêutica devido à atividade difusa (pouca seletiva) e por ser hidrolisada rapidamente pela AChE. Atualmente, a ACh pode ser usada por via tópica para indução de miose, durante cirurgia oftálmica (é instilada no olho em solução a 1%). Também, é administrada por inalação no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica em pacientes que não têm asma clínica aparente. Já a **metacolina** é administrada por inalação no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica, em pacientes que não têm asma clínica aparente, está disponível como pó que deve ser diluído em solução de cloreto de sódio a 0,9% e administrada por um nebulizador (DELUCIA *et al*., 2007). O **betanecol** é usado por via tópica em oftalmologia no tratamento do glaucoma e na indução de miose, durante cirurgia; é instilado no olho em solução a 0,01- 3%, também pode ser usado para estimular a bexiga atônica, particularmente na retenção urinária não obstrutiva no pós-parto ou pós-operatório (CLARK *et al*., 2013; GOODMAN; GILMAN, 2019).

A **pilocarpina** é usada no tratamento da xerostomia (boca seca), que se desenvolve depois de radioterapia da cabeça e do pescoço, ou que está associada à síndrome de *Sjögren*, um distúrbio autoimune que acomete, principalmente, as mulheres, que apresentam redução da secreção glandular, principalmente salivar e lacrimal. A dose usada é 5-10mg 3 vezes/dia e deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática. Os efeitos adversos são típicos da estimulação colinérgica. A pilocarpina é usada por via tópica em oftalmologia no tratamento do glaucoma e como miótico; é instilada no olho em solução a 0,5 - 6% (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

As **contraindicações** ao uso dos **agonistas muscarínicos** incluem asma, doença pulmonar obstrutiva, obstrução urinária ou do trato GI, doença ácido-péptica, doença cardiovascular, hipotensão e hipertireoidismo (os agonistas muscarínicos podem precipitar fibrilação atrial em pacientes hipertireoideos). Os efeitos adversos comuns incluem sudorese, diarreia, cólicas intestinais, náuseas/vômitos e outros efeitos adversos GI; a sensação de aperto na bexiga; dificuldade de acomodação visual e hipotensão. Esses efeitos adversos têm pouca importância na administração tópica para uso oftálmico (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

As **intoxicações** causadas pela ingestão de plantas contendo pilocarpina, muscarina ou arecolina caracterizam-se pela exacerbação dos efeitos da ativação colinérgica e assemelham-se ao quadro produzido pelo consumo de cogumelos do gênero *Inocybe* (muscarina). O tratamento consiste na administração parenteral de atropina (antagonista colinérgico) em doses suficientes para atravessar a barreira hematoencefálica, medidas de suporte das funções respiratória e cardiovascular (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

Os **agentes anticolinesterásicos** (anti-ChE) são considerados **colinomiméticos de ação indireta**, uma vez que o bloqueio da enzima acetilcolinesterase (AChE) produz elevação das concentrações de ACh nas proximidades das terminações nervosas colinérgicas e, assim, são potencialmente capazes de exercer efeitos equivalentes à estimulação excessiva dos receptores colinérgicos em todo o sistema nervoso central (fármacos que penetram a barreira hematoencefálica) e no periférico (as sinapses colinérgicas autônomas e a junção neuromuscular) (DELUCIA *et al.*, 2007). Na Figura 8 você pode observar como ocorre a degradação da ACh pela AChE. Esta enzima hidrolisa as moléculas de ACh liberadas na fenda sináptica a uma velocidade de 10.000 moléculas por segundo (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Degradação da ACh pela AChE

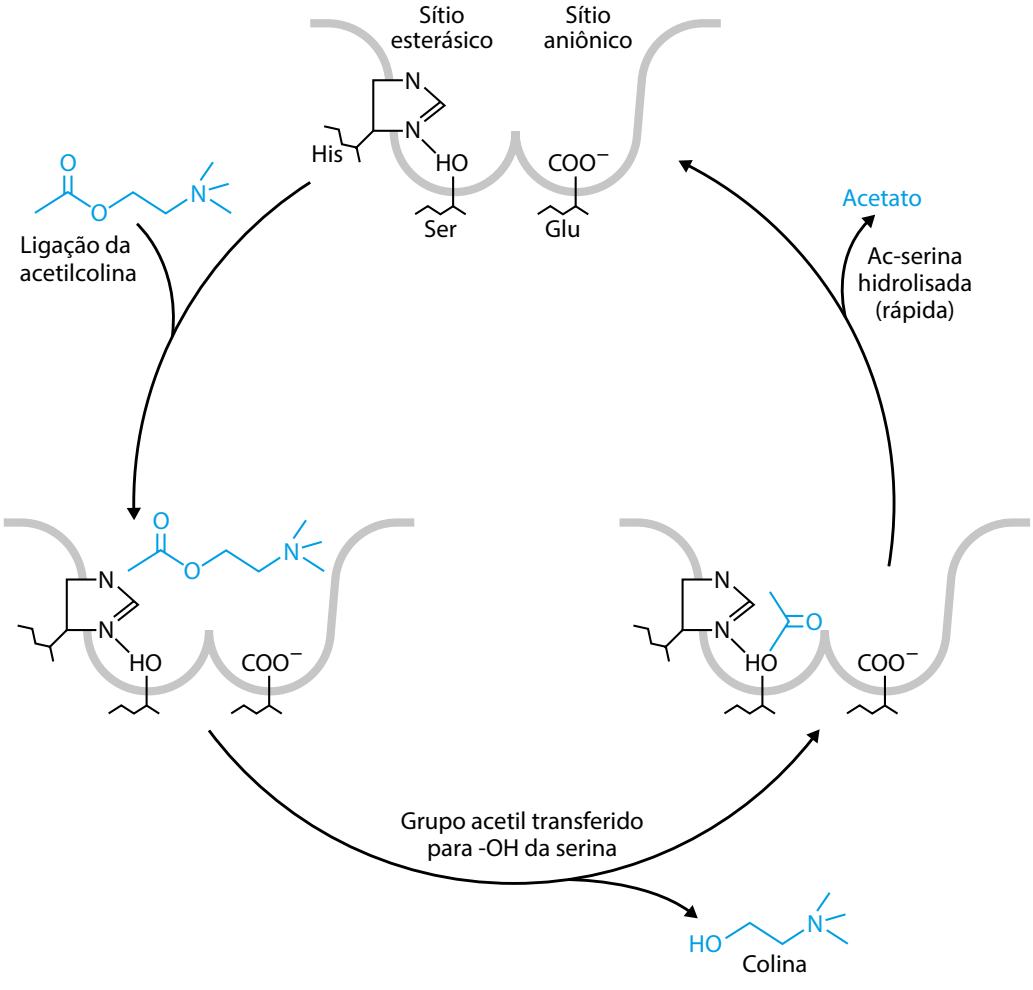


Figura 8 - Degradação da Acetilcolina / Fonte: adaptada de Rang et al. (2001).

Descrição da Imagem: na figura, de cima para baixo, da esquerda para direita, apresenta os textos "Sítio esterásico e Sítio aniônico". Abaixo, uma estrutura química (cinza). Abaixo, à esquerda, desce uma seta que recebe um traço adicional, estrutura química (azul) e o texto "Ligação da acetilcolina", a ponta da seta continua à esquerda; e, abaixo, aponta para uma estrutura química (azul) e abaixo outra estrutura química (cinza) de onde sai outra seta com o texto "Grupo acetil transferido para -OH da serina", seta se bifurca, a primeira ponta segue até uma estrutura química (azul) e a segunda ponta sobe da esquerda para direita em direção a uma estrutura química (cinza e azul); dessa estrutura, sai outra seta para cima que se bifurca, a primeira ponta à direita tem, ao lado, o texto "Ac-serina hidrolisada (rápida)" e na ponta da seta segue o texto "Acetato", a segunda ponta vai para esquerda no sentido da estrutura química inicial.

Na Figura 9, você pode observar como o bloqueio da atividade da AChE por anticolinesterásicos pode levar ao aumento de moléculas de ACh na fenda sináptica. Os **anticolinesterásicos** são subdivididos segundo a estabilidade do complexo enzima-fármaco em **agentes reversíveis** (ação curta e intermediária)**,** esses se ligam ao centro aniônico da enzima (resíduo de glutamato) e **irreversíveis** que se ligam ao ponto esterásico (catalítico) (histidina + serina) (Figura 9) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

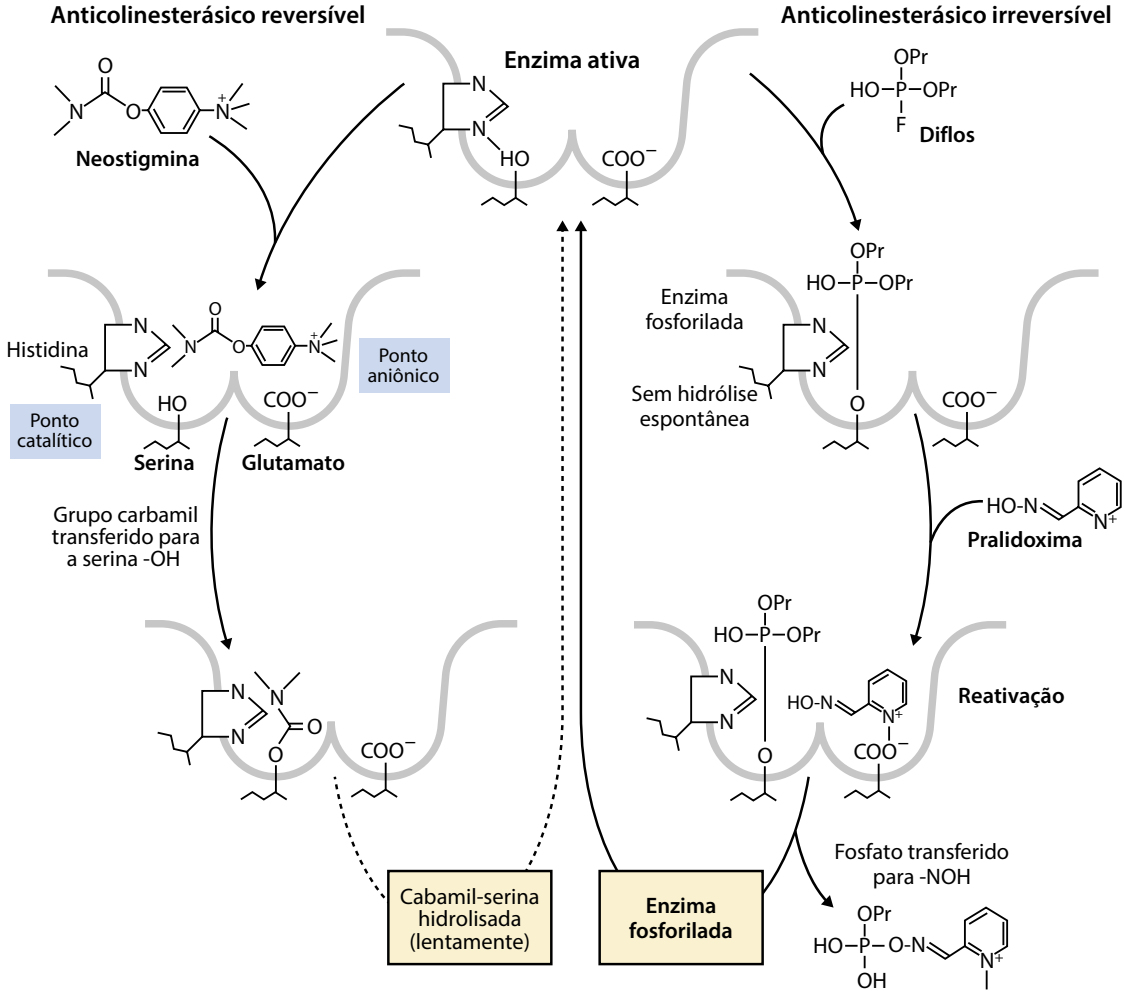


Figura 9 - Ação dos fármacos anticolinesterásicos reversíveis e irreversíveis / Fonte: adaptada de Rang et al. (2016).

Descrição da Imagem: a Figura 9 apresenta, de cima para baixo e à esquerda, o texto "Anticolinesterásico reversível", ao centro o texto "Enzima ativa"; abaixo, uma estrutura química (cinza) do lado esquerdo da figura desce uma seta que recebe, à esquerda, um traço adicional, acima deste traço tem o texto "neostigmina" e acima uma estrutura química (preta), na ponta da seta uma estrutura química com os textos da esquerda para direita: "Histidina, Ponto catalítico, Serina, Glutamato, Ponto aniônico"; desta estrutura desce uma seta com o texto ao lado esquerdo (Grupo carbamil transferido para a serina-OH); na ponta da seta, desce uma estrutura química cinza, do centro da figura sai uma seta tracejada que passa por um quadro com o texto "Cabamil-serina hidrolisada (lentamente)", a seta tracejada sobe até a estrutura inicial acima no centro da figura. Acima, no lado direito, temos o texto "Anticolinesterásico irreversível"; à direita da estrutura química inicial, sai uma seta que recebe um traço adicional à direita; ao lado direito do traço, tem uma estrutura química (preta) e o texto "Diflos", a ponta da seta desce até uma estrutura química (cinza) com os textos da esquerda para direita "Enzima fosforilada, Sem hidrólise espontânea", do centro dessa estrutura química (cinza) sai uma seta que recebe um traço adicional ao lado direito do traço uma estrutura química (preta) e o texto "Pralidoxima", a ponta da seta desce e aponta para outra estrutura química (cinza); à direita, o texto "Reativação"; do centro da estrutura química (cinza), sai uma seta que se bifurca, uma ponta para o lado direito com o texto "Fosfato transferido para –NOH" e uma estrutura química, a outra ponta segue para o lado esquerdo, passa por um quadro com o texto "Enzima reativada" e sobe até o centro da estrutura química inicial.

Entre os **agentes reversíveis**, temos os de **curta duração** de ação como o **edrofônio**, eles se ligam ao **sítio aniônico** da enzima e agem por alguns minutos, pois a ligação aniônica formada é facilmente reversível. Por ser uma amina quaternária não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE). É usado para diagnóstico diferencial em pacientes suspeitos de miastenia grave, e a ação curta varia entre 10 e 20 minutos. Em contrapartida, a **tacrina**, **galantemina, donepezila** e **rivastigmina** têm maior afinidade pela AChE (duração de ação maior, são mais hidrofóbicas) e atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, inibindo a AChE no SNC. Nos estágios iniciais da **doença de Alzheimer**, a administração de inibidores de AChE de ação central pode promover melhora transitória na função cognitiva e retardar a piora em alguns pacientes. A tacrina foi a primeira disponível, mas foi substituída por outras substâncias devido à sua hepatotoxicidade (LÜLLMANN *et al.*, 2017; GOODMAN; GILMAN, 2019).

O artigo "Tratamento da doença de Alzheimer" aborda as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (ABN), para o tratamento de Alzheimer no Brasil. Apresentam recomendações para farmacoterapia dos transtornos cognitivos, incluindo inibidores da acetilcolinesterase (IAChE), memantina e outros fármacos e substâncias.

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Os **agentes reversíveis de ação intermediária** (Figuras 8) se ligam ao grupamento aniônico da enzima, porém possuem um grupamento carbamil que é transferido para o grupamento OH da serina do sítio esterásico, tornando a enzima carbamilada e muito mais lenta em sua hidrólise, e a ação dura algumas horas. A **fisostigmina** é usada no tratamento do glaucoma, e da atonia da bexiga e intestino, a **neostigmina** (duração de ação de 2 a 4 horas) e a **piridostigmina** (duração de ação de 3 a 6 horas) podem ser utilizadas no tratamento da miastenia grave (maior potência na JNM que a fisostigmina), na reversão de bloqueio neuromuscular competitivo (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

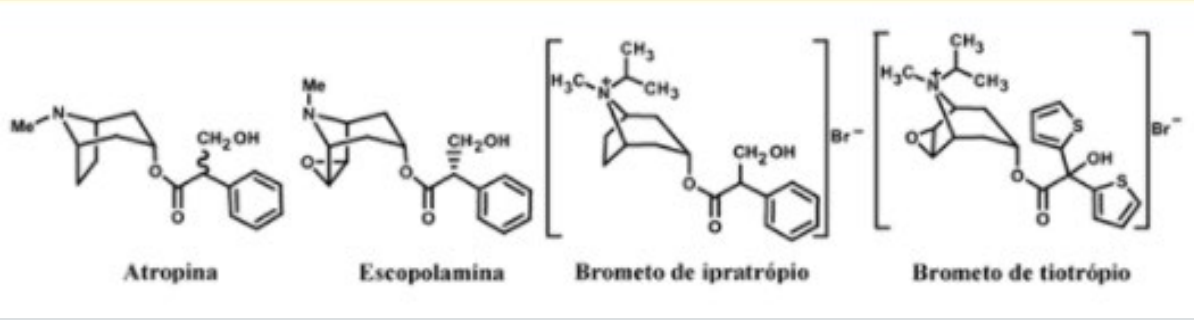
Os **compostos irreversíveis**, como os **compostos organofosforados** (Figuras 8), sintéticos apresentam a propriedade de ligar-se **covalentemente à AChE**. O resultado é um aumento de **longa duração** nos níveis de ACh em todos os locais onde ela é liberada. Os "gases de nervos", tabun, sarin e soman, estão entre as toxinas sintéticas mais potentes conhecidas, e o emprego insidioso desses agentes já ocorreu em ações de guerra e em ataques de terrorismo. Os inseticidas são representados principalmente pelo **paration** e **malation**. Entre os compostos organofosforados, o **ecotiopato** e o **diisopropilfluorfosfato (DFP)** são considerados exceção quanto ao uso, uma vez que apresentam aplicabilidade terapêutica em oftalmologia. Os organofosforados, exceto o ecotiopato, são altamente lipossolúveis, sendo bem absorvidos por meio das mucosas e da pele, e atingem elevadas concentrações no SNC (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

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**. Agentes nucleofílicos, tais como hidroxilaminas, ácidos hidroxâmicos e oximas (pralidoxima) (Figura 8), 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. 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. 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 (RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

Os aspectos toxicológicos dos agentes anti-ChE têm importância prática para o médico. Além dos casos de intoxicação acidental, em decorrência do uso e da fabricação de compostos organofosforados, como inseticidas para a agricultura, essas substâncias são utilizadas com frequência com propósitos homicidas e suicidas. Os organofosforados são responsáveis por até 80% das internações relacionadas com os pesticidas. Os efeitos da intoxicação aguda por agentes anti-ChE manifestam-se por sinais e sintomas muscarínicos e nicotínicos relacionados com o SNC, com exceção dos compostos com lipossolubilidade extremamente baixa. O amplo espectro de efeitos da inibição da AChE sobre o SNC inclui confusão, ataxia, fala arrastada, perda dos reflexos, convulsões generalizadas, coma e paralisia respiratória central. Os efeitos periféricos da inibição da AChE observados são bradicardia, queda da pressão arterial, broncoconstrição, miose, excesso de salivação, incontinência urinária e diarréia, e os efeitos na inibição da AChE sobre a junção neuromuscular incluem: contração espasmódica inicial dos músculos (fasciculações), fadiga muscular (paralisia) e depressão respiratória (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Em casos suspeitos de intoxicação leve ou crônica, a determinação da atividade da AChE nos eritrócitos e no plasma, em geral, estabelece o diagnóstico. Se houver contato do agente AChE com pele ou mucosa, deve-se promover a lavagem do local com água abundante (reduzir absorção) e manter as vias aéreas desobstruídas. Em casos de convulsões, é recomendado administração de diazepam (benzodiazepínico). A atropina (anticolinérgico) em doses suficientes (2-4 mg via IV) antagoniza, efetivamente, as ações nos locais de receptores muscarínicos, incluindo aumento das secreções traqueo brônquica e salivar, broncoconstrição, bradicardia e, em grau moderado, ações centrais e ganglionares periféricas. A atropina é ineficaz contra o comprometimento neuromuscular periférico causado por intoxicação moderada ou grave com anti-ChE organofosforados, o que pode ser revertido com o uso de oximas (1 - 2g via IV) (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

Os **antagonistas muscarínicos** (anticolinérgicos ou parassimpatolíticos) são classificados em **alcalóides naturais** (por exemplo: atropina e escopolamina); **derivados semissintéticos**, que diferem basicamente dos compostos originais por sua disposição no organismo ou pela duração da ação e **derivados sintéticos**, entre os quais alguns mostram seletividade por subtipos dos receptores muscarínicos (Quadro 2) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016). Você deve observar que fármacos anticolinérgicos são utilizados com o objetivo de bloquear as ações da ACh na ativação do SNA parassimpático. Os antagonistas colinérgicos que são compostos de amônias terciárias possuem lipossolubilidade, ou seja, podem passar a BHE e produzir efeitos centrais. Já os compostos de amônias quaternárias não possuem lipossolubilidade, produzindo, assim, efeitos periféricos (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al.*, 2007).



Amônias terciárias	Amônias quaternárias
Alcalóides naturais	**Derivados semi-sintéticos**
• Atropina	• Butil-escopolamina
• Escopolamina (hioscina)	• Ipratrópio
• Ciclopentolato	• Propantelina
Derivados semi-sintéticos	• Metantenila
• Tropicamida	• Metronitrato de atropina
• Triexifenidil	• Glicopirrolato
• Biperideno	
Derivados Sintéticos: apresentam seletividade para os subtipos de receptores.	
• M1 - Pirenzepina, Telenzepina	
• M2 - AFDX 116, Metoctramina	
• M3 - Hexahidrosiladifenidol, 4-DAMP	
• M4 - Himbacina	

Quadro 2 - Classificação dos antagonistas muscarínicos / Fonte: o autor.

Os **antagonistas muscarínicos** são usados no tratamento de vários distúrbios clínicos, principalmente para inibir os efeitos do parassimpático nos tratos respiratório, urinário, gastrointestinal, nos olhos e coração. Os seus efeitos no SNC resultaram no emprego para o tratamento da doença de *Parkinson*, no controle de efeitos adversos extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos e na prevenção da cinetose (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016). No trato respiratório, produzem a inibição da secreção brônquica. A pré-medicação com atropina antes da anestesia inalatória previne a provável hipersecreção de muco brônquico, o qual não pode ser expectorado ou tossido durante a anestesia. O ipratrópio e o tiotrópio são fármacos importantes no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Esses fármacos, em geral, são usados juntamente com a inalação de agonistas β-adrenérgicos de longa ação. O ipratrópio é administrado 4 vezes/dia por meio de nebulização ou em aerosol; o tiotrópio é administrado uma única vez ao dia por meio de inalador de pó seco (pela maior afinidade pelo receptor M_3) (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

O ipratrópio é utilizado, ocasionalmente, na bradicardia para produzir cardioaceleração e no bloqueio átrio ventricular para aumentar a frequência cardíaca e facilitar a condução do impulso cardíaco, respectivamente. Como amônio quaternário, não penetra no SNC, reduzindo o risco de distúrbios centrais, mas não os efeitos colaterais periféricos. Por isso, dá-se preferência ao marca-passo nestas condições clínicas. A atropina pode ser utilizada para prevenir a parada cardíaca reflexa, resultante de estimulação do nervo vago, por exemplo, devido à indução anestésica, à lavagem gástrica ou a procedimentos endoscópicos. O uso da atropina em doses altas é utilizado no tratamento das intoxicações por inseticidas organofosforados (anticolinesterásicos) (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017). A pirenzepina produz inibição da secreção glandular de HCl na mucosa gástrica, tem afinidade preferencial pelo subtipo M_1, mas essa conduta se revelou inadequada devido ao fato de a dosagem necessária de pirenzepina provocar excessivos efeitos atropínicos e, além disso, devido ao fato de haver meios farmacológicos melhores para diminuir a produção de HCl, por exemplo, os anti-histamínicos H_2 e os inibidores da bomba de prótons (RANG *et al*., 2016).

A N-butilescopolamina atua como espasmolítico ou antiespasmódico contra distúrbios gastrointestinais (GI), no tratamento da úlcera péptica, na cólica biliar ou renal. Devido ao seu nitrogênio quaternário, não tem acesso ao SNC. A ação espasmolítica é particularmente boa em virtude de suas ações adicionais de bloqueio ganglionar e de relaxamento muscular direto (GOODMAN; GILMAN, 2019). O relaxamento do tônus do músculo esfíncter pupilar e a dilatação pupilar pela administração local de tropicamida (midriático) permitem examinar o fundo do olho. Para uso diagnóstico, é suficiente uma dilatação de curta duração. O efeito desaparece rapidamente em comparação com o da aplicação local de atropina (que dura vários dias) (RANG *et al*., 2016).

Os antagonistas muscarínicos com seletividade pelo receptor muscarínico M_3, como oxibutinina, tolterodina, darifenacina, solifenacina e a fesoterodina podem ser usados para tratar a incontinência e urgência urinária. As reações adversas mais importantes são consequência do bloqueio do receptor muscarínico e incluem xerostomia, visão turva e efeitos gastrointestinais (GI) como dispepsia e constipação. Os efeitos antimuscarínicos relacionados ao SNC incluem sonolência, tonturas e confusão e são, particularmente, problemáticos em idosos (LÜLLMANN *et al*., 2017).

Em doses terapêuticas, a **atropina** tem efeitos mínimos no SNC, embora possa ocorrer leve estimulação de centros parassimpáticos bulbares. Doses tóxicas de atropina promovem excitação mais evidente, causando intranquilidade, irritabilidade, desorientação, alucinações ou delirium. Com doses, ainda, maiores, a estimulação dá lugar à depressão, levando a colapso circulatório e insuficiência respiratória, após período de paralisia e coma. A **escopolamina** tem efeitos centrais mais proeminentes que a atropina em doses terapêuticas baixas; por isso, a atropina é preferida ante a escopolamina em várias situações. A base para essa diferença, provavelmente, é a maior permeação da escopolamina através da barreira hematoencefálica. Especificamente, a escopolamina que em doses terapêuticas normais causa depressão do SNC manifestada por sonolência, amnésia, fadiga, sono sem sonhos com redução do sono REM. A escopolamina é eficaz para evitar a cinetose (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Os antagonistas dos receptores muscarínicos são utilizados, há muito tempo, na doença de *Parkinson* para a redução de tremores musculares. Esses fármacos podem ser coadjuvantes eficazes ao tratamento com levodopa. Os antagonistas muscarínicos, também, são usados para combater os sintomas extrapiramidais (tremores), que ocorrem comumente como efeitos adversos do tratamento antipsicótico convencional (GOODMAN; GILMAN, 2019). A maioria dos efeitos adversos são consequências previsíveis do bloqueio dos receptores muscarínicos: xerostomia, constipação, visão turva, dispepsia e prejuízos cognitivos. Contraindicações importantes ao uso dos antagonistas muscarínicos incluem obstrução do trato urinário, obstrução GI e glaucoma de ângulo fechado descontrolado (ou suscetibilidade para ataques de glaucoma) (LÜLLMANN *et al*., 2017).

A ingestão intencional ou acidental dos alcalóides naturais da beladona é uma causa significativa das intoxicações. Muitos antagonistas dos receptores H1 da histamina, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos, também, bloqueiam os receptores muscarínicos e, em doses suficientes, produzem síndromes que incluem manifestações típicas da intoxicação atropínica. Depressão e colapso circulatório são evidentes, apenas, nos casos de intoxicação grave; a pressão arterial diminui, podendo ocorrer convulsões, a respiração torna-se ineficaz e pode ocorrer a morte por insuficiência respiratória. O tratamento da intoxicação consiste em administrar fisostigmina 1 - 4 mg via IM em adultos, podendo ser repetidas em intervalos de 1 a 2 horas, crianças dose de 0,5 mg. Para produzir sedação e controlar as convulsões, a opção mais adequada será um benzodiazepínico. As fenotiazinas ou os fármacos com atividade antimuscarínica não devem ser usados, porque suas ações antimuscarínicas tendem a agravar a intoxicação. A assistência ventilatória e o controle da hipertermia podem ser medidas necessárias (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

É importante que você saiba que os fármacos que interferem nas ações autonômicas simpáticas são denominados de **agonistas simpáticos** ou **simpatomiméticos** (quando estimulam o SNA simpático) e **antagonistas simpáticos** ou **simpatolíticos** (quando inibem ou antagonizam a ação do SNA simpático). As catecolaminas e os fármacos simpatomiméticos são classificados em simpatomiméticos de ação direta, ação indireta ou **de ação mista** (Figura 9). Os de **ação direta** atuam diretamente sobre um ou mais dos receptores adrenérgicos. Esses fármacos podem exibir considerável seletividade para um subtipo específico de receptor (por exemplo, a fenilefrina para α_1, a terbutalina para β_2), ou podem ter pouca ou nenhuma seletividade, atuando sobre vários tipos de receptores (por exemplo, adrenalina, que atua sobre os receptores α_1, α_2, β_1, β_2 e β_3; noradrenalina, sobre os receptores α_1, α_2 e β_1) (Figura 9) (RANG *et al*., 2016).

Ação Direta	Ação Indireta	Ação Mista
• Fenilefrina (α1) • Clonidina (α2) • Isoproterenol (β1, β2) • Epinefrina (α1, α2, β1, β2) • Terbutalina (β2)	• Anfetamina (aumento na liberação de NE) • Cocaína (inibe a captação de NE) • Selegilina (inibidor da monoaminaoxidase - MAO) • Entacapona (inibidor da catecol-O--metil-transferase (COMT)	• Efedrina (aumento na liberação de NE e ativação de α1, α2, β1, β2)
		
As respostas não são reduzidas mediante tratamento prévio com reserpina ou guanetidina. A resposta pode ser potencializada pela cocaína, reserpina e guanetidina	As respostas são extintas pelo tratamento prévio com reserpina ou guanetidina	A resposta é reduzida mediante tratamento prévio com reserpina ou guanetidina

Quadro 3 - Classificação dos agonistas dos receptores adrenérgicos (aminas simpatomiméticas) ou fármacos que produzem efeitos semelhantes aos simpatomiméticos / Fonte: adaptada de Goodman e Gilman (2019).

A **fenilefrina** é um agonista α_1-adrenérgico seletivo, ela provoca acentuada vasoconstrição arterial, sendo utilizada em processos hipotensivos, incluindo hipotensão ortostática e choque; também, é utilizada como descongestionante nasal e midriático (solução oftálmica) (DELUCIA *et al.*, 2007).

A **clonidina** é um agonista α_2-adrenérgico (ativa receptores pré-sinápticos do SNC), que atua inibindo a liberação de Nor (suprime a atividade do sistema simpático nos vasos periféricos), foi utilizada durante algum tempo para o tratamento da hipertensão arterial e redução da frequência cardíaca. Produz muitos efeitos colaterais (bradicardia, hipotensão, congestão nasal), haja visto a ampla distribuição dos neurônios simpáticos pelo organismo. Seu uso foi suplantado por fármacos mais efetivos em reduzir a pressão arterial e que causam poucos efeitos colaterais (RANG *et al.*, 2016).

A **dobutamina** é uma catecolamina sintética de ação direta que atua como agonista de receptor β_1, ela é usada para aumentar o débito cardíaco na insuficiência cardíaca congestiva bem como para causar efeito inotrópico, após cirurgia cardíaca. O fármaco aumenta o débito cardíaco e não eleva, significativamente, a demanda de oxigênio pelo miocárdio, a principal vantagem sobre os outros fármacos simpaticomiméticos. A terbutalina é um broncodilatador β_2 seletivo que contém um anel resorcinol e, assim, não é substrato para a metilação pela COMT. É eficaz quando usada por via oral, subcutânea ou por inalação; é usada no tratamento de longa duração da doença obstrutiva das vias respiratórias e no tratamento do broncoespasmo agudo (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al.*, 2007).

O **isoproterenol** é um agonista β-adrenérgico de **ação direta não seletivo (β_1, β_2)**, com baixa afinidade pelos receptores α-adrenérgicos. O isoproterenol pode ser utilizado em situações de emergência para estimular a frequência cardíaca em pacientes com bradicardia ou bloqueio cardíaco. Em distúrbios, como a asma e o choque, o isoproterenol foi substituído por outros simpaticomiméticos com seletividade para receptores β_2. Como efeitos adversos podem ser observados a ocorrência de palpitações, taquicardia, cefaléia e rubor. Podem ocorrer isquemia cardíaca e arritmias, particularmente em pacientes com coronariopatia subjacente (GOODMAN; GILMAN, 2019).

A epinefrina ou adrenalina é sintetizada na suprarrenal (catecolamina endógena) e liberada junto com pequenas quantidades de noradrenalina na corrente sanguínea. Ela interage com os receptores α, e β. Em doses baixas, os efeitos β (vasodilatação) no leito vascular predominam e, em altas doses, os efeitos α (vasoconstrição) são mais intensos, possuindo efeito broncodilatador por ação em β_2 (LÜLLMANN *et al*., 2017).

Os **fármacos de ação indireta** (Figura 9) aumentam a disponibilidade da noradrenalina (Nor) ou da adrenalina (Adr) para estimular os receptores adrenérgicos por vários mecanismos, liberando ou deslocando Nor das varicosidades nervosas simpáticas (por exemplo, anfetaminas), bloqueando o transporte da Nor nos neurônios simpáticos (por exemplo, cocaína), aumentando, assim, o tempo de permanência do transmissor no receptor, bloqueando as enzimas envolvidas no metabolismo, a monoaminoxidase (MAO) (por exemplo, pargilina) ou a catecol-O-metiltransferase (COMT) (por exemplo, entacapona), aumentando efetivamente a oferta de transmissor (Figura 9) (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

As anfetaminas são potentes estimulantes do SNC. Por exemplo, a dextroanfetamina administrada na dose oral de 10 a 30 mg produz aumento do estado de vigília, melhora o estado de alerta, reduz fadiga e fome; elevação do humor, com maior iniciativa, autoconfiança e capacidade de concentração, entusiasmo e euforia e aumento da atividade motora e da fala. O desempenho físico (por exemplo, em atletas) melhora, e o fármaco é frequentemente utilizado de modo abusivo para esse propósito. A administração prolongada de anfetamina ou o uso de grandes doses quase sempre são seguidos de depressão e fadiga. Como efeitos colaterais do uso das anfetaminas, podem aparecer cefaleia, palpitação, tontura, distúrbios vasomotores, agitação, confusão, disforia, apreensão, delirium ou fadiga (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Já os fármacos que liberam **Nor indiretamente** e, também, ativam diretamente os receptores são denominados de simpatomiméticos de **ação mista** (por exemplo, efedrina) (Figura 9) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016; DELUCIA *et al*., 2007). A **efedrina** é um simpaticomimético misto de ação nos receptores α e β adrenérgicos e atua a partir da liberação de NE dos neurônios simpáticos. Isso permite uma elevação da frequência e o débito cardíaco e aumento da pressão arterial, pois agem, principalmente, sobre os receptores α-adrenérgicos, inclusive com aumento na contração de musculatura lisa. Além disso, quando atua nos receptores β adrenérgicos, promove broncodilatação.

Agora, você deverá observar as **ações dos antagonistas do sistema simpático**. Os fármacos antagonistas do sistema simpático têm por característica reduzir a interação da Nor, da adrenalina e de outros agentes simpaticomiméticos com os receptores α e β-adrenérgicos. Observe, no Quadro 4, os fármacos **antagonista dos receptores α-adrenérgicos**, a ação principal, a utilização/função, efeitos adversos e aspectos farmacocinéticos.

Fármaco	Ação principal	Utilização/ função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Antagonistas de adrenoceptores-α					
Fenoxiben-zamina	Antagonista. Não seletivo, irreversível. Inibidor da receptação.	Feocromoci-toma	Hipotensão postural, taquicardia, congestão nasal, impotência.	Absorvido oralmente. F ½ plasmático. ~12h.	A ação persiste para além da presença do fármaco no plasma devido à ligação covalente ao receptor.
Fentolamina	Antagonista α (não seleti-vo) vasodila-tador.	Raramente usado.	Iguais aos da Fenoxibenza-mina.	Geralmente administrado via I.v. Metabolizado pelo fígado. F 1/2 plasmático ~2h.	
Prazosina	Antagonista α1.	Hipertensão.	Iguais aos da fenoxibenza-mina.	Absorvido oralmente, metabolizado pelo fígado. F ½ plasmático ~4h.	Doxazosina, terazosina são semelhantes, mas de ação mais prolongada.
Tansulosina	Antagonista α2a (urosse-lectivo).	Hiperplasia da próstata.	Dificuldade na ejaculação.	Absorvido oral-mente. F ½ plas-mático 5h.	Seletivo para padrenocep-tor α1a.
Loimbina	Antagonista α2.	Não é utilizado clinicamente. Tido como afrodisíaco.	Excitação, hipertensão.	Absorvido oral-mente metaboliza-do pelo fígado t ½ plasmático ~4h.	

Quadro 4 - Antagonistas de receptores α-adrenérgicos / Fonte: adaptada de Rang et al. (2016).

Observe, no Quadro 5, os fármacos **antagonista dos receptores** β-adrenérgicos, a ação principal, a utilização/função, efeitos adversos e aspectos farmacocinéticos.

Fármaco	Ação principal	Utilização/ função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Antagonistas de adrenoceptores- β					
Propranolol	Antagonista β (não seletivo).	Angina, hipertensão, arritmias cardíacas, ansiedade, tremores, glaucoma.	Broncoconstrição, insuficiência cardíaca, extremidades corporais frias, fadiga e depressão, hipoglicemia.	Absorvido oralmente. Extenso metabolismo pré-sistêmico. Cerca de 90%, liga-se a proteínas plasmáticas. t ½ plasmático ~4h.	O timolol é semelhante é utilizado principalmente no tratamento do glaucoma.
Alprenolol	Antagonista β (não seletivo). (agonista parcial).	Iguais às do propranolol.	Iguais às do propranolol.	Absorvido oralmente. Metabolizado pelo fígado. t ½ plasmático ~4h.	O oxprenolol e o pindolol são semelhantes.
Metoprolol	Antagonista β1.	Angina, hipertensão, arritmias.	Iguais às do propranolol, menor risco de broncoconstrição.	Absorvido oralmente. Metabolizado majoritariamente no fígado t ½ plasmático ~4h.	-
Nebivolol	Antagonista β1. Aumenta a síntese de óxido nítrico.	Hipertensão.	Fadiga, dores de cabeça.	Absorvido oralmente t ½ plasmático ~10h.	-
Butoxamina	Antagonista β2 seletivo. Agonista α fraco.	Sem usos clínicos.	-	-	-

Quadro 5 - Antagonista dos receptores β-adrenérgicos / Fonte: adaptado de Rang et al. (2016).

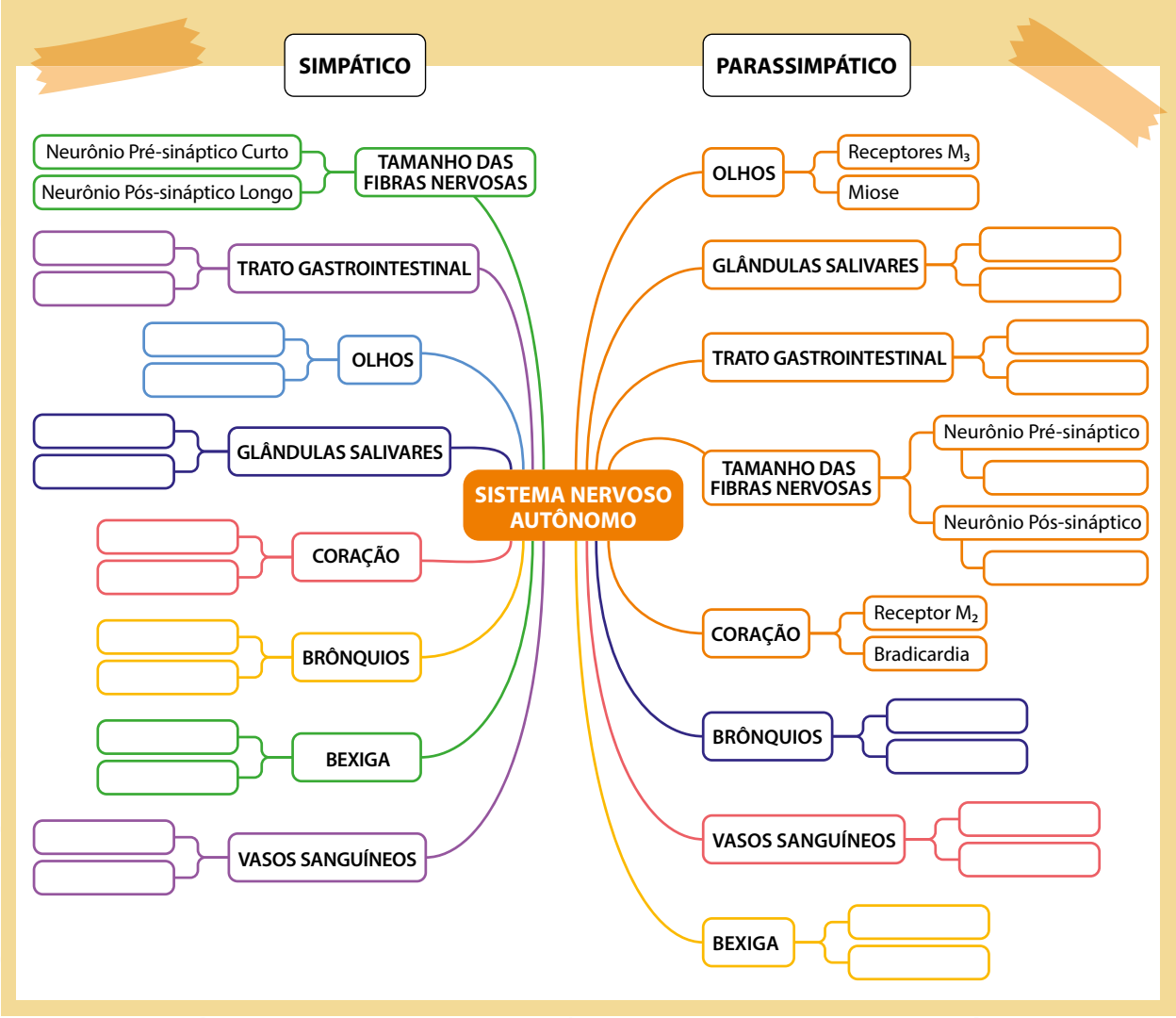
No Quadro 6, pode observar os fármacos **antagonista dos receptores não seletivos** α e β-adrenérgicos, a ação principal, a utilização/função, efeitos adversos e aspectos farmacocinéticos.

Fármaco	Ação principal	Utilização/ função	Efeitos adversos	Aspectos farmacocinéticos	Notas
Antagonistas dos adrenoceptores α e β					
Labetalol	Antagonista α/β.	Hipertensão na gravidez.	Hipotensão postural / broncoconstrição.	Absorvido oralmente, conjugado no fígado. F ½ plasmático ~4h.	
Carvedilol	Antagonista β/α1.	Insuficiência cardíaca.	Iguais aos restantes bloqueadores β. Agravamento inicial da insuficiência cardíaca. Insuficiência renal.	Absorvido oralmente. F ½ ~10h.	Ações adicionais podem ter benefícios clínicos.

Quadro 6 - Antagonistas dos receptores α e β-adrenérgicos /Fonte: adaptado de Rang et al. (2016).

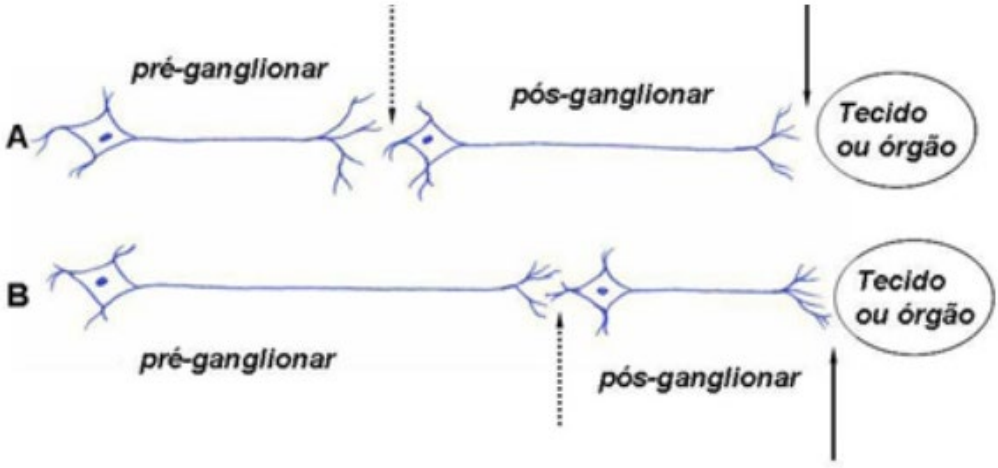
Como você pode observar, o SNA e suas divisões simpática e parassimpática estão, amplamente, distribuídas pelo nosso corpo, realizando atividades que fogem do controle voluntário. Temos muitos fármacos que podem interferir de forma direta ou indireta em suas funções através da ativação ou inibição de uma determinada atividade. Essas funções envolvem uma variedade de tecidos efetores, inclusive músculo cardíaco, músculos lisos, endotélio vascular, glândulas exócrinas e terminações pré-sinápticas. Infelizmente, um número grande de fármacos utilizados para outras finalidades pode interferir com as ações autonômicas e, desta forma, produzirem efeitos colaterais associados à ativação ou inibição da atividade deste sistema. Dessa forma, por meio dos estudos do SNA, é possível prever essas ações e alertar o paciente sobre sua ocorrência e, até, evitar interações medicamentosas que podem ser prejudiciais aos pacientes.

Vamos verificar, agora, quais são os principais itens que discutimos nesta unidade e de que forma se relacionam. Como sugestão a você, querido(a) aluno(a), proponho a criação de um mapa conceitual que identifique os principais órgãos e tecidos ativados pelas inervações autonômicas simpáticas e parassimpáticas. Apresento, a seguir, uma proposta de um mapa conceitual e proponho que você complemente o mapa iniciado. Vamos lá!



MAPA MENTAL

1. As figuras A e B representadas, a seguir, referem-se aos neurônios pré e pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático. As flechas pontilhadas e as contínuas indicam o local de liberação do neurotransmissor pelos respectivos neurônios. Observe as figuras e responda as questões seguintes:



DELUCIA, R. **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. p. 191.

Descrição da Imagem: a imagem é dividida em A e B. Em A, na parte superior da imagem, temos dois neurônios, da esquerda para direita, o primeiro neurônio, mais curto, pré-ganglionar, seguido de uma seta pontilhada no sentido vertical que aponta para baixo, depois o outro neurônio, este mais longo e pós-ganglionar, seguido de uma seta vertical apontando para baixo e, por último, o texto "Tecido ou órgão". Em B, parte inferior da imagem, temos também dois neurônios: o primeiro é mais alongado, pré-ganglionar, seguido de uma seta pontilhada no sentido vertical que aponta para cima; depois, o segundo neurônio, este mais curto e pós-ganglionar, nova seta vertical apontando para cima e, por último, o texto "Tecido ou órgão".

a) Qual das figuras representadas acima indica a fisiologia do sistema nervoso simpático? Explique o porquê da sua resposta.

b) Cite os neurotransmissores liberados pelos dois sistemas (A e B), representados pelas setas na figura.
Seta pontilhada em A e B:

Seta contínua em A e B:

2. O Sistema Nervoso Autônomo (SNA), também chamado de vegetativo ou visceral, é subdividido em simpático e parassimpático. Essa subdivisão pode ser diferenciada anatomicamente, mas não há uma maneira simples de separar as ações dessas divisões sobre seus órgãos-alvo. A melhor forma de distingui-los é de acordo com o tipo de situação na qual estão em maior atividade. Um dos importantes efeitos desencadeados pela ativação simpática é:

a) A contração da pupila.
b) A constrição dos brônquios.
c) Salivação excessiva.
d) O aumento da frequência cardíaca.
e) O aumento do peristaltismo intestinal.

3. As divisões simpática e parassimpática do Sistema Nervoso Autônomo podem ter diferenças anatômicas, farmacológicas e fisiológicas. Qual das seguintes afirmativas com relação ao sistema nervoso parassimpático está correta?

   a) O sistema parassimpático usa norepinefrina como neurotransmissor.
   b) O sistema parassimpático com frequência reage a situações de luta e fuga.
   c) A divisão parassimpática está envolvida na acomodação da visão próxima, no movimento do alimento e na micção.
   d) As fibras pós-ganglionares da divisão parassimpática são longas em comparação com as do sistema nervoso simpático.
   e) O sistema parassimpático controla a secreção da suprarrenal.

4. A classificação dos agonistas dos receptores adrenérgicos é realizada de acordo com a atividade que um determinado agonista terá, após tratamento prévio com reserpina, e podem ser classificados como agonistas simpáticos de ação direta, indireta ou mista. Dessa forma, ASSINALE a alternativa correta.

   a) A α_1-fenilefrina, α_2-clonidina, β_1-dobutamina e a β_2-terbutalina constituem clássicos representantes agonistas adrenérgicos não seletivos de ação direta.
   b) A anfetamina, tiramina, cocaína, pargilina e a entacapona constituem drogas agonistas de ação direta.
   c) A efedrina é um agonista adrenérgico de ação mista.
   d) Anfetamina, tiramina, cocaína, pargilina e a entacapona constituem drogas agonistas de ação mista.
   e) A α_1 -fenilefrina, α_2 -clonidina, a β_1 –dobutamina e a β_2 -terbutalina constituem clássicos representantes agonistas adrenérgicos de ação indireta.

5. O sistema nervoso autônomo (SNA) simpático estimula ações que permitem ao organismo responder a situações de estresse, como a reação de lutar, fugir ou uma discussão. Essas ações são: aceleração dos batimentos cardíacos, aumento da pressão arterial, liberação de adrenalina, aumento da concentração de açúcar no sangue, além da ativação do metabolismo geral do corpo. Diversas classes farmacológicas são descritas por atuarem no SNA simpático. EXPLIQUE: por que a cocaína e os antidepressivos tricíclicos são considerados agonistas adrenérgicos de ação indireta?

MEU ESPAÇO

6

Neurofarmacologia II

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você aprenderá sobre o Sistema Nervoso Somático (SNS), que, juntamente com o Sistema Nervoso Autônomo (Unidade 5), faz parte do Sistema Nervoso Periférico (SNP). Veremos que o SNS é responsável pela inervação da musculatura esquelética (junção neuromuscular (JNM) ou placa motora terminal). A utilização de fármacos específicos, como os bloqueadores neuromusculares, pode interferir na atividade da junção neuromuscular, sendo utilizados clinicamente para produção de paralisia muscular em procedimentos cirúrgicos. Também, estudaremos o mecanismo de ação dos anestésicos locais e suas aplicações clínicas, como também abordaremos aspectos relacionados à adicção a fármacos e álcool.

Você sabia que a paralisação da musculatura esquelética traz vários benefícios, durante um procedimento cirúrgico? Você já ouviu falar que para realizar a intubação de um paciente é necessário fazer o bloqueio da musculatura das vias aéreas? Já se perguntou se o uso de bloqueadores neuromusculares pode trazer riscos para o paciente? Você já pensou como um fármaco pode produzir anestesia local para que o paciente não sinta dor durante um procedimento cirúrgico? Tem dúvidas sobre os efeitos colaterais que os anestésicos podem produzir? Você conhece os mecanismos que podem levar um indivíduo a se tornar adicto (dependente) a um fármaco ou a uma droga? Por meio do estudo desse capítulo, você observará que todas essas perguntas, além de outras, serão respondidas.

Você observará, também, que existem bloqueadores neuromusculares com mecanismos de ação diferentes. Conhecer essas classes e os mecanismos pelos quais esses fármacos produzem seus efeitos, duração de ação, efeitos colaterais, reversão do bloqueio e interações medicamentosas é de extrema importância para o planejamento do uso desses medicamentos, em um procedimento cirúrgico. Outro ponto importante para você observar é que o uso dos bloqueadores neuromusculares, sempre, deverá estar associado aos anestésicos locais, uma vez que os bloqueadores são desprovidos de ação anestésica. O estudo desse tópico é fundamental para o entendimento dessas situações clínicas, sendo um precioso auxílio em benefício do paciente.

Um paciente de 40 anos fará uma cirurgia para colocação de uma prótese no quadril. Será utilizado um bloqueador neuromuscular não despolarizante ou competitivo (pancurônio administrado pela via intravenosa) em associação com o anestésico local (lidocaína administrada pela via peridural). A reversão do bloqueio neuromuscular será realizada com neostigmina (anticolinesterásico), e antes da administração do anticolinesterásico será administrado ao paciente a atropina.

Peço que você realize uma pesquisa para explicar qual tipo de bloqueio muscular (despolarizante ou não despolarizante) é revertido com anticolinesterásicos, e qual seria o papel da atropina neste caso. Você pode buscar na bibliografia básica da disciplina bem como em artigos científicos disponibilizados nas bases de dados da Unicesumar. Deixo disponível, a seguir, alguns livros que auxiliarão a sua pesquisa.



GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. McGraw Hill, 2019.



RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Você consegue justificar a importância da associação do anestésico (lidocaína) com o bloqueador neuromuscular competitivo (pancurônio), nesse procedimento cirúrgico? Você poderia explicar se a reversão do bloqueio neuromuscular com neostigmina, neste caso, é o procedimento correto? Qual o objetivo da atropinização do paciente, antes da administração do anticolinesterásico? Vamos descobrir!

Agora que você pesquisou os tipos de bloqueadores neuromusculares e suas funções, você consegue entender por que a associação do bloqueador neuromuscular ao anestésico é importante em um procedimento cirúrgico, como o relatado anteriormente? Entende por que é possível fazer a reversão do bloqueio com anticolinesterásicos, quando um bloqueador neuromuscular competitivo é utilizado em uma cirurgia? Ficou claro para você o papel da utilização da atropina ao paciente, antes da administração do anticolinesterásico? Utilize o diário do bordo para suas anotações.

DIÁRIO DE BORDO

Você sabia que existem fármacos capazes de **impedir a transmissão neuromuscular** e, dessa forma, causar relaxamento nos músculos? Já ouviu falar em **bloqueadores neuromusculares** e suas aplicações clínicas? O espaço entre a extremidade do nervo motor e a fibra muscular esquelética é denominada junção neuromuscular (JNM) ou placa motora terminal (Figura 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 (DELUCIA *et al.*, 2007).

Os **bloqueadores neuromusculares** irão inibir o processo de transmissão neuromuscular e são fármacos amplamente utilizados para promover relaxamento muscular controlável e facilitar a intubação endotraqueal, durante o processo cirúrgico. Além disso, facilitam a ventilação e promovem condições operatórias ótimas e podem ser utilizados em casos de convulsões para prevenção de lesões musculares. O bloqueio neuromuscular é um complemento importante à anestesia, quando a ventilação artificial está disponível (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al.*, 2007).

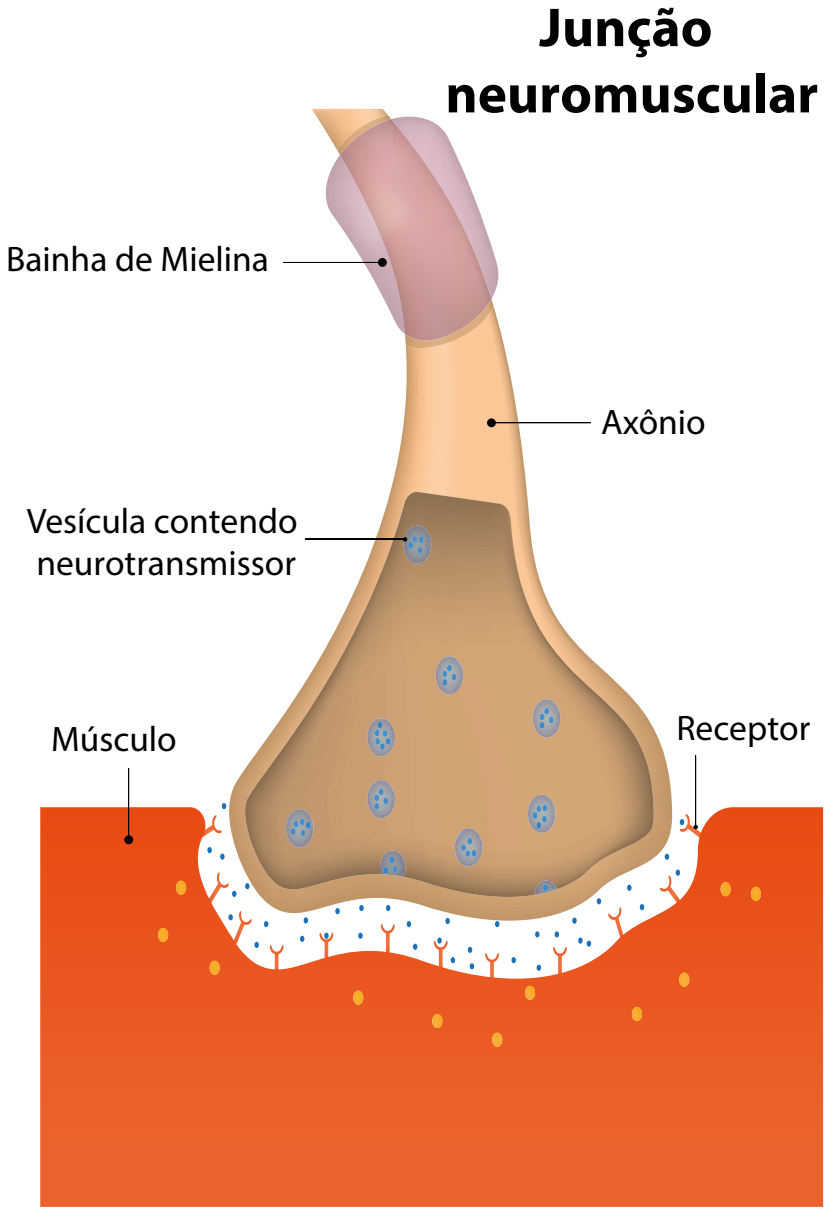


Figura 1 - Representação da Junção neuromuscular

Descrição da Imagem: a Figura 1 é uma ilustração representada por duas partes. Na parte superior, temos uma estrutura marrom que se inicia afunilada e se abre com forma vesicular (simboliza um neurônio); na parte superior, à direita, temos um texto "Junção Neuromuscular"; abaixo, à direita, texto "Axônio" e seta à esquerda; na parte inferior, um retângulo vermelho com uma abertura em branco e várias estruturas em vermelho no formato de Y e o texto "Receptor" e bolinhas em azul, por toda a abertura branca. Na parte superior, à esquerda, na parte afilada do desenho marrom, texto "Bainha de mielina" e seta, à direita; abaixo, à esquerda, o texto "Vesícula", contendo neurotransmissor e seta, à direita, apontando para círculos azuis no interior do desenho marrom. Abaixo, à esquerda, o texto "músculo" e seta apontando para o desenho vermelho.

O principal **uso clínico** dos fármacos **bloqueadores neuromusculares** é como adjuvante da anestesia cirúrgica para **obter relaxamento dos músculos esqueléticos**, principalmente da parede abdominal, e facilitar as manipulações cirúrgicas. Como o relaxamento muscular não mais depende da profundidade da anestesia geral, um nível mais superficial de anestesia é suficiente. Assim, o risco de depressão respiratória e cardiovascular é reduzido e a recuperação pós-anestésica é abreviada. Em geral, utilizam-se bloqueadores neuromusculares de ação curta para facilitar a intubação endotraqueal e já foram usados para facilitar a laringoscopia, broncoscopia e esofagoscopia em associação com um anestésico geral. Os fármacos bloqueadores neuromusculares são administrados por via parenteral, quase sempre intravenosa (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

Os fármacos capazes de **bloquear a transmissão neuromuscular** agem na região pré-sináptica (neurônio motor), inibindo a síntese ou a liberação de Acetilcolina (ACh), ou na região pós-sináptica (músculo esquelético).Todos os fármacos utilizados clinicamente para indução de bloqueio neuromuscular **têm ação pós-sináptica,** seja bloqueando os receptores de ACh (receptores nicotínicos musculares (Nm), seja ativando receptores de ACh (Nm) e, assim, causando despolarização persistente na placa motora terminal (Figura 2).

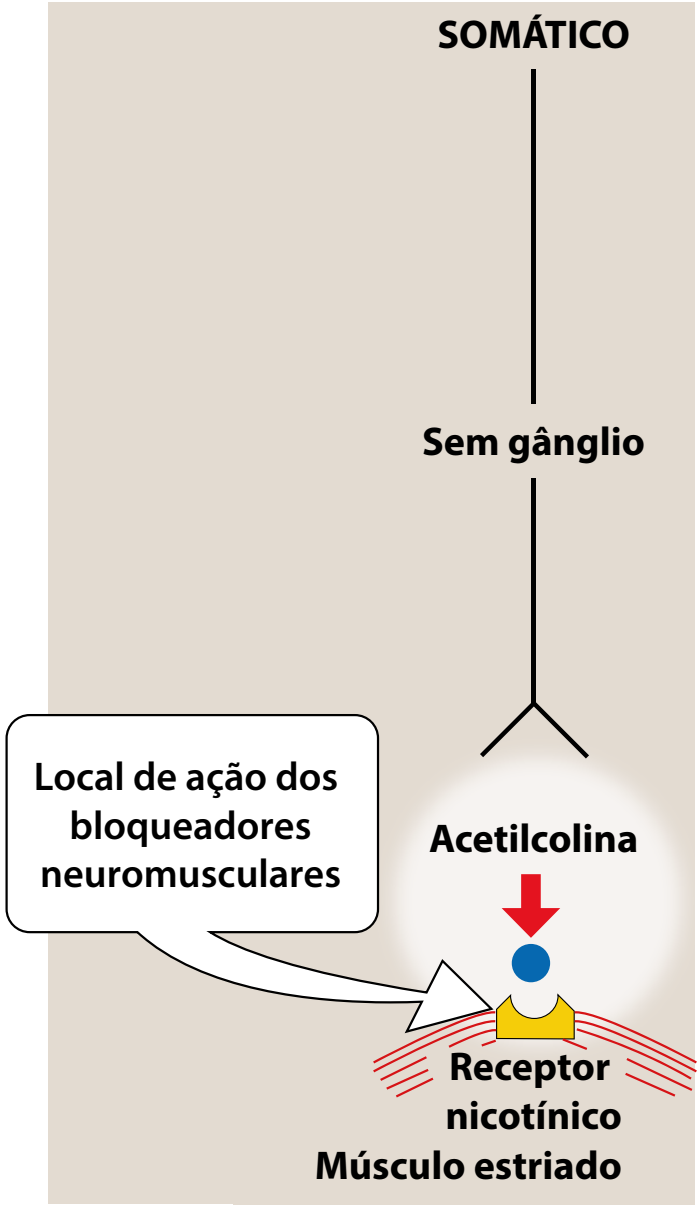
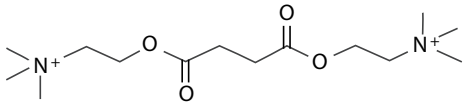


Figura 2 - Local de ação dos bloqueadores neuromusculares na junção neuromuscular / Fonte: adaptada de Clark et al. (2013).

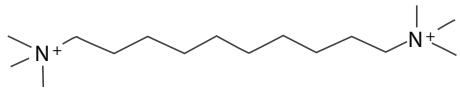
Descrição da Imagem: a Figura 2 é uma ilustração, de cima para baixo, temos, na parte superior, o texto "Somático", um traço preto e o texto "sem gânglio"; outro traço preto que se bifurca e o texto "acetilcolina"; seta diretiva vermelha, círculo pequeno azul, estrutura amarela com linhas vermelhas nas laterais e, abaixo, o texto "Receptor nicotínico"; abaixo, o texto "Músculo estriado"; na lateral, à esquerda, caixa de texto "Local de ação dos bloqueadores neuromusculares".

Os **bloqueadores neuromusculares atuais** caem em duas classes gerais, **competitivos não despolarizantes** (bloqueiam receptores Nm) **e despolarizantes** (acionam receptores Nm) (Figura 3) (GOODMAN; GILMAN, 2019). A Figura 3 demonstra as fórmulas estruturais de alguns bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes.

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

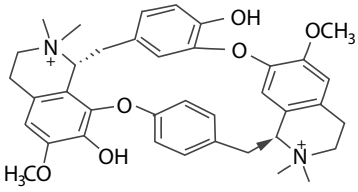


SUXAMETÔNIO

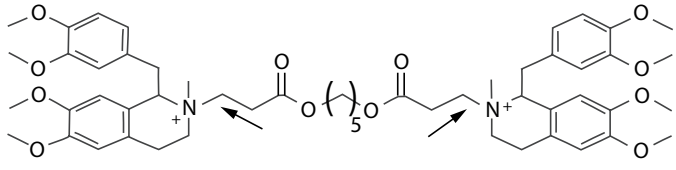


DECAMETÔNIO

Bloqueadores neuromusculares competitivos benzilisoquinolínicos

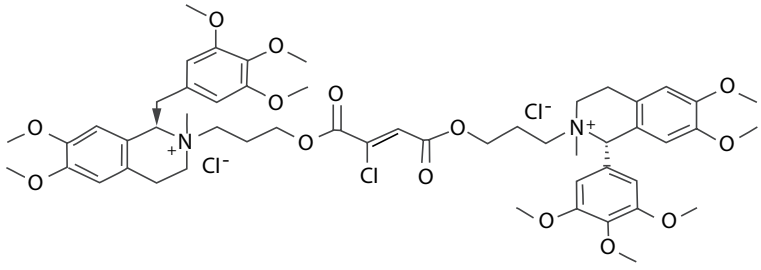


TUBOCURARINA



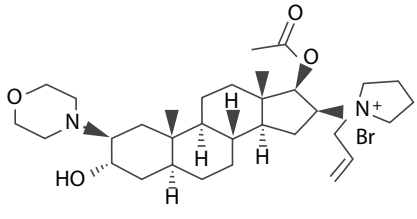
ATRACÚRIO
(setas: sítios de clivagem para eliminação de Hofmann)

Bloqueadores neuromusculares competitivos clorofumarato ônio-mistos

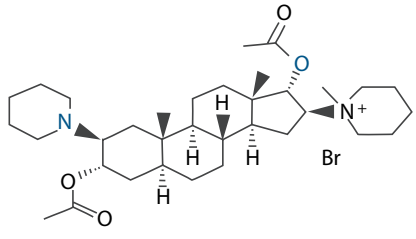


GANTACÚRIO

Bloqueadores neuromusculares competitivos aminoesteroides



ROCURÔNIO



VECURÔNIO

DECAMETÔNIO: adição de CH_3 ou N

Figura 3 - Fórmulas estruturais dos principais bloqueadores neuromusculares / Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 216).

Descrição da Imagem: a Figura 3 traz as estruturas moleculares dos bloqueadores neuromusculares. De cima para baixo, na primeira linha, segue o texto "Bloqueadores neuromusculares despolarizantes"; abaixo, da esquerda para direita, a estrutura molecular do Suxametônio; na sequência, a estrutura molecular do Decametônio. Seguindo de cima para baixo, na segunda linha, da esquerda para direita, segue o texto "Bloqueadores neuromusculares competitivos benzilisoquinolínicos"; abaixo, da esquerda para direita, a estrutura molecular da Tubocurarína; na sequência, a estrutura molecular do Atracúrio; abaixo, texto 'setas: sítios de clivagem para a eliminação de Hofmann". Seguindo de cima para baixo, na terceira linha, da esquerda para direita, segue o texto "Bloqueadores neuromusculares competitivos clorofumarato ônio-mistos"; abaixo, da esquerda para direita, a estrutura molecular do Gantacurio. Seguindo de cima para baixo, na quarta linha, da esquerda para direita segue o texto "Bloqueadores neuromusculares competitivos aminoesteróides"; abaixo, da esquerda para direita, a estrutura molecular do Rocurônio; na sequência, a estrutura molecular do Vecurônio, abaixo texto "PANCURÔNIO: adição de CH3 no N".

Os **bloqueadores neuromusculares competitivos**, também chamados de **não despolarizantes**, atuam como antagonistas competitivos dos receptores da ACh (Nm) situados na placa terminal motora. A quantidade de ACh liberada por um impulso nervoso, geralmente, excede — várias vezes — o número de moléculas necessárias para desencadear um potencial de ação na fibra muscular. Portanto, é necessário bloquear de 70 a 80% dos receptores para que a transmissão seja, de fato, interrompida (RANG *et al*., 2016). Os **agentes bloqueadores não despolarizantes**, também, bloqueiam autorreceptores pré-sinápticos facilitadores da liberação de ACh (receptor nicotínico neuronal (Nn), inibindo, assim, a liberação da ACh durante a estimulação repetitiva do nervo motor, resultando no fenômeno da "fadiga tetânica", que é, frequentemente, usada por anestesistas para monitorar a recuperação pós-operatória da transmissão neuromuscular (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Os efeitos dos agentes **bloqueadores neuromusculares não despolarizantes** são, principalmente, resultantes da paralisia motora. Os primeiros músculos a serem afetados são os músculos extrínsecos do olho (provocando visão dupla), e os pequenos músculos da face, dos membros e da faringe (causando dificuldade para deglutir). Os músculos da respiração (diafragma) são os últimos a serem afetados (necessidade de o paciente estar sob respiração mecânica). Em geral, a recuperação dos músculos ocorre em ordem inversa à da paralisia e, desse modo, o diafragma, geralmente, é o primeiro músculo a recuperar sua função. A percepção da dor permanece totalmente normal, mesmo quando a paralisia for completa; dessa forma, sempre são utilizados em associação com anestésico (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

O **fármaco protótipo** da classe dos bloqueadores não despolarizantes ou competitivos é a **tubocurarina**, que é muito pouco utilizada na medicina clínica, pois foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades. A tubocurarina está no curare que é uma mistura de alcalóides de ocorrência natural encontrados em várias plantas da América do Sul e utilizados como veneno de flechas por índios sul-americanos. Entre os **bloqueadores neuromusculares não despolarizantes** (Figura 3), os mais importantes são: **pancurônio, vecurônio, cisatracúrio e mivacúrio** (Quadro 1), que diferem essencialmente na duração da sua ação e efeitos colaterais. Essas substâncias são todas compostas de amônio quaternário e, por isso, são mal absorvidas (são administradas por via intravenosa) e, normalmente, são bem excretadas pelos rins. Não atravessam a placenta, o que é importante para a utilização na anestesia obstétrica (RANG *et al*., 2016; DELUCIA *et al*., 2007).

Fármaco	Velocidade de início	Duração da ação	Principais efeitos colaterais	Observações
Tubocurarina	Lenta (> 5 min.).	Longa (1 a 2 h).	Hipotensão (bloqueio ganglionar + liberação de histamina). Broncoconstrição (liberação de histamina).	Alcalóide vegetal. Atualmente, seu uso é raro. O alcurônio é um derivado semissintético com propriedades similares, mas com menos efeitos colaterais.

Fármaco	Velocidade de início	Duração da ação	Principais efeitos colaterais	Observações
Pancurônio	Intermediária (2 a 3 min.).	Longa (1 a 2 h).	Taquicardia modesta. Hipertensão.	Primeiro composto com base esteroide. Melhor perfil de efeitos colaterais que a tubocurarina. Amplamente utilizado. O pipecurônio é similar.
Vecurônio	Intermediária.	Intermediária (30 a 40 min.).	Poucos efeitos colaterais.	Amplamente utilizado. Eventualmente, causa paralisia prolongada, provavelmente graças a um metabólito ativo. O rocurônio é similar, com início mais rápido.
Atracúrio	Intermediária.	Intermediária (< 30 min.).	Hipotensão transitória (liberação de histamina).	Mecanismo de eliminação incomum (degradação química não enzimática espontânea no plasma); degradação retardada pela acidose. Amplamente utilizado. O doxacúrio é quimicamente similar, mas estável no plasma, o que lhe dá uma duração de ação prolongada. O cisatracúrio é o isômero ativo puro do atracúrio, mais potente, mas com menor liberação de histamina.
Mivacúrio	Rápida (~2 min).	Curta (~15 min.).	Hipotensão transitória (liberação de histamina).	Fármaco novo, quimicamente similar ao atracúrio, mas inativado rapidamente pela colinesterase plasmática (por isso, tem ação mais prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase).
Suxametônio	Rápida.	Curta (~10 min.).	Bradicardia (efeito agonista muscarínico). Arritmias cardíacas (aumento da concentração de K + do plasma – evitar em pacientes com queimaduras ou traumatismos graves). Aumento da pressão intraocular (efeito agonista nicotínico sobre os músculos extraoculares). Dor muscular no pós-operatório.	Atua despolarizando a placa terminal (efeito agonista nicotínico) – o único fármaco desse tipo, ainda, em uso. A Paralisia é precedida de fasciculações musculares transitórias. Duração da ação curta por causa da hidrólise pela colinesterase plasmática (ação prolongada em pacientes com doença hepática ou deficiência genética de colinesterase plasmática). Utilizado em procedimentos curtos (por exemplo, intubação traqueal, eletroconvulsoterapa) O rocurônio tem início e recuperação similares e menos efeitos indesejáveis.

Quadro 1 - Características dos fármacos bloqueadores neuromusculares / Fonte: Rang et al. (2016, p. 416-417).

A maioria dos agentes bloqueadores não despolarizantes são **metabolizados pelo fígado** ou eliminados de forma inalterada pela urina, com exceção do **atracúrio**, que sofre hidrólise espontânea no plasma, e do **mivacúrio**, que, assim como o suxametônio (bloqueador despolarizante), é hidrolisado pela colinesterase do plasma. A duração da ação varia de 15 minutos até 1 ou 2 h, após esse período de tempo, o paciente recupera força suficiente para tossir e respirar de modo adequado. A **via de eliminação é importante**, pois muitos pacientes que se submetem a uma anestesia apresentam algum comprometimento da função renal ou hepática, que, dependendo do fármaco utilizado, pode intensificar ou prolongar a paralisia de modo significativo (RANG *et al*., 2016). Devido a essas **vias metabólicas alternativas**, atracúrio e cisatracúrio não têm tempo de meia vida de eliminação prolongadas em pacientes com função renal reduzida e, por esse motivo, são boas escolhas nessa situação (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Diante de tantos bloqueadores não despolarizantes disponíveis para uso clínico, você já pensou quais critérios seriam utilizados para a escolha de um bloqueador? A seleção de um agente bloqueador neuromuscular deve basear-se na obtenção de um perfil farmacocinético consistente com a **duração do procedimento** e na **minimização do comprometimento cardiovascular** ou de **outros efeitos adversos**, com atenção aos modos específicos de eliminação do fármaco em pacientes com insuficiência renal ou hepática (Quadro 1) (GOODMAN; GILMAN, 2019).

É importante que você saiba que **duas características são úteis na diferenciação dos efeitos adversos e do comportamento farmacocinético dos bloqueadores neuromusculares**. A **primeira** é a natureza química dos fármacos, os bloqueadores não despolarizantes mais recentes exibem grande diminuição da frequência de efeitos adversos, principalmente bloqueio ganglionar, bloqueio de respostas vagais e liberação de histamina, além de uma duração de ação mais curta. A **segunda** característica é a duração da ação dos fármacos (Quadro 1), são classificados em ação longa, intermediária, curta e ultracurta. Em geral, os bloqueadores de ação longa são mais potentes e requerem concentrações baixas (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

A paralisia ou fraqueza muscular pós-operatória, decorrente da ausência ou incompleto antagonismo dos bloqueadores neuromusculares competitivos, é conhecida como bloqueio neuromuscular residual pós-operatório (BNRPO). O BNRPO está associado à grande morbidade e mortalidade. Um estudo multicêntrico apontou que metade dos óbitos associados à anestesia eram devido à depressão respiratória pós-anestésica (MORAES *et al*., 2005). Para reduzir o risco de complicações, como o BNRPO, é fundamental que a recuperação pós-operatória da força muscular seja rápida. Para **reverter a ação de fármacos não despolarizantes** no pós-operatório, em geral, emprega-se o **inibidor de colinesterases neostigmina**, sendo necessária a administração conjunta de atropina para evitar efeitos parassimpaticomiméticos indesejáveis (por exemplo, bradicardia, broncoconstrição, aumento de secreção brônquica e salivar). Uma abordagem alternativa (recentemente autorizada para reversão do bloqueio neuromuscular, provocado pelo rocurônio ou pelo vecurônio) é a utilização de uma ciclodextrina sintética, **sugamadex,** uma macromolécula que se liga, seletivamente, a fármacos bloqueadores neuromusculares esteroidais, formando um complexo inativo no plasma. O complexo é eliminado inalterado na urina. Sugere-se que o sugamadex produza uma reversão do bloqueio mais rápida e com menos efeitos adversos que a neostigmina (RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013).

O artigo, dos autores Moraes et al. (2005), intitulado "Bloqueio neuromuscular residual após o uso de rocurônio ou cisatracúrio", traz informações importantes sobre o bloqueio neuromuscular residual, na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). A leitura deste artigo ajudará você a compreender o fascinante mundo da anestesiologia. Não deixe de ler!!
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

A monitorização do efeito dos bloqueadores neuromusculares, durante a cirurgia, pode ser efetuada por meio da estimulação transdérmica de um dos nervos da mão (músculo adutor do polegar) e registro das contrações produzidas. O padrão em sequência de quatro estímulos (*Train of Four ou TOF*) é o mais utilizado (Figura 4) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).



Figura 4 - Registro das contrações musculares (TOF) realizadas no músculo adutor do polegar, BNMC (bloqueador neuromuscular competitivo) / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a figura é uma ilustração; nela, temos, na margem superior, o texto "TOF (TRAIN-OF-FOUR)". Abaixo, três desenhos, da esquerda para a direita, temos, na primeira parte, o texto "2 Hz" e, acima, um traço preto na horizontal; acima deste, quatro traços pretos na vertical com o mesmo tamanho; no primeiro traço, da esquerda para direita, o texto (T1); no quarto traço, o texto "T4". Ao lado, outro texto "15-30s", seguindo, na parte mais central da figura, temos o texto "2 Hz"; em cima, um traço preto na horizontal; acima deste, quatro traços pretos na vertical com o mesmo tamanho. Ao lado, o texto "BNMC". Na última parte, à direita, temos o texto "2 Hz"; acima, um traço preto na horizontal; em cima deste, quatro traços pretos, na vertical, decrescentes, com redução de comprimento entre o primeiro traço "T1" e o último traço "T4".

Somente a monitoração objetiva da função neuromuscular é capaz de diagnosticar o grau de bloqueio neuromuscular residual e considera-se, atualmente, que a relação T4/T1 (Razão do TOF ou R_{TOF}), pela sequência de quatro estímulos, deve ser igual ou, preferencialmente, superior a 0,9 para se considerar ausência de bloqueio neuromuscular residual, podendo ser retirado da ventilação artificial com segurança (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

Confira, no vídeo, a importância da utilização do TOF pelos anestesistas na avaliação do bloqueio neuromuscular.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Neste Podcast, vamos falar sobre como a avaliação da força muscular do paciente, após a utilização de bloqueadores neuromusculares em procedimentos cirúrgicos é avaliada. Evidenciaremos a importância dessa avaliação para que não haja efeitos prejudiciais ao paciente no pós-cirúrgico. Vamos aprender um pouco mais sobre os bloqueadores neuromusculares!

Atualmente, um único fármaco **despolarizante** (Figura 3), **suxametônio**, tem uso clínico para procedimentos de bloqueio neuromuscular rápido (Quadro 1). O suxametônio é formado por duas moléculas de ACh ligadas pelos seus grupos acetil, atua de modo semelhante a ACh; sua ação, contudo, dura apenas alguns minutos, porque é rapidamente hidrolisado pela colinesterase do plasma. Quando administrado por via intravenosa, no entanto, sua ação despolarizante dura o tempo suficiente para fazer com que a região de placa motora de fibras musculares se torne inexcitável. O suxametônio apresenta alguns efeitos adversos (Quadro 1), mas permanece em uso devido à rápida recuperação que se segue à sua retirada, significativamente mais rápida, que a recuperação, quando são utilizados agentes não despolarizantes (RANG *et al*., 2016).

Você deve observar que o **bloqueio por despolarização não é revertido**, ou pode ser **até aumentado** (através da potencialização da ação despolarizante da ACh), pelos **fármacos anticolinesterásicos**. É importante você observar que os **bloqueadores neuromusculares** fazem relaxamento dos músculos esqueléticos, porém não produzem analgesia ou anestesia, ou seja, **não são capazes de reduzir o processo doloroso e causar amnésia** (DELUCIA *et al*., 2007).

Os **anestésicos locais** inibem, de forma reversível, a geração e a propagação de impulsos elétricos nos nervos. Esse tipo de efeito é desejável nos nervos sensitivos quando é necessária a realização de procedimentos dolorosos, como procedimentos cirúrgicos ou odontológicos. Eles são aplicados ou injetados para bloquear a condução nervosa de impulsos sensoriais, desde a periferia até o SNC. A anestesia local ocorre quando a propagação dos potenciais de ação é bloqueada, de modo que a sensação não pode ser transmitida desde o local de origem do estímulo até o cérebro (LÜLLMANN *et al*., 2017; CLARK *et al*., 2013).



O primeiro anestésico local introduzido, na prática clínica, foi a cocaína. As propriedades anestésicas dela foram descobertas acidentalmente no final do século XIX. A cocaína está presente em grandes quantidades nas folhas do arbusto coca (*Erythroxylon coca*). Há séculos, os nativos dos Andes mastigavam um extrato alcalino dessas folhas por suas ações estimulantes e eufóricas. Quando, em 1860, Albert Niemann isolou a cocaína, ele experimentou seu composto recém isolado, observou que causava dormência na língua e, assim, uma nova era começava. Sigmund Freud estudou as ações fisiológicas da cocaína, e Carl Koller introduziu essa substância na prática clínica, em 1884, como anestésico tópico para cirurgia oftalmológica. Pouco depois, Halstead popularizou sua aplicação na infiltração e na anestesia por bloqueio da condução (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Observe o **mecanismo de ação dos anestésicos locais**. A condução do impulso pelo axônio ocorre na forma de um potencial de ação. A despolarização deve-se ao rápido influxo de íons sódio (Figura 5), por meio de um canal proteico na membrana que, ao ser aberto (ativado), permite a rápida entrada de Na^+ na célula, seguindo o gradiente de concentração. Os anestésicos locais são capazes de inibir esse rápido influxo de Na^+; dessa forma, o início e a propagação do PA são bloqueados, impedindo, assim, a condução do estímulo doloroso (Figura 5) (LÜLLMANN *et al.*, 2017).

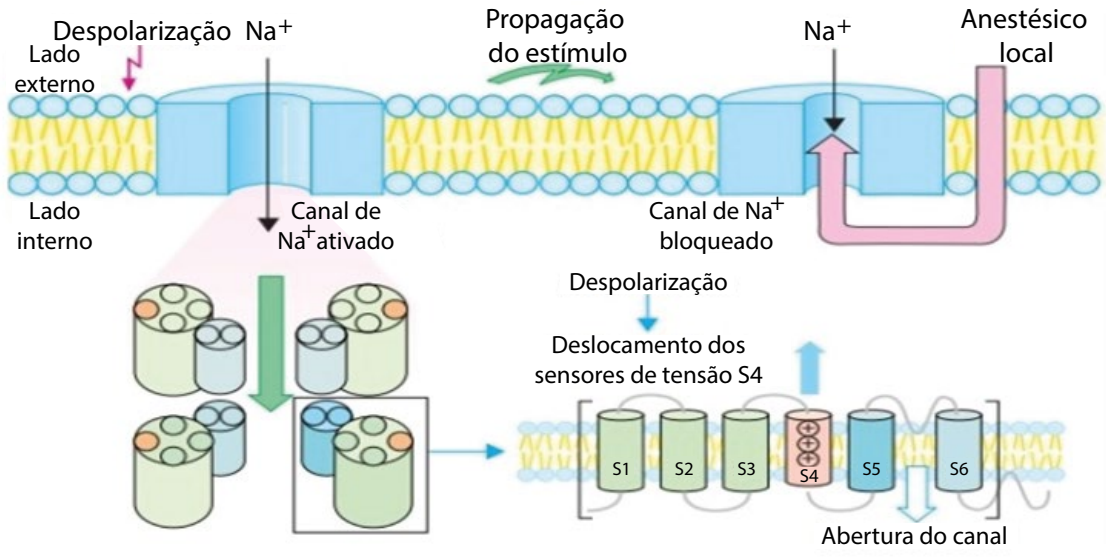


Figura 5 - Mecanismo de ação dos anestésicos locais / Fonte: Lüllmann et al. (2017, p. 205).

Descrição da Imagem: a Figura 5 é uma ilustração; nela, temos a representação de uma membrana celular em dois blocos de desenho, o primeiro bloco segue de cima para baixo e da esquerda para a direita, temos então o texto (Despolarização de Na+), seta em formato de raio, texto (lado externo), cinco círculos em azul na parte superior, ligados por traços em amarelo a cinco círculos azuis inferiores e o texto (lado interno), da esquerda para direita uma estrutura em forma de semicírculo maior e azul, uma seta passando ao centro dessa figura, sentido de fora para dentro e abaixo o texto (Canal de Na+ ativado), seguindo da esquerda para direita e ligados na estrutura em semicírculo em azul, onze círculos em azul na parte superior ligados por traços em amarelo a onze círculos azuis inferiores; acima dos círculos, seta verde tortuosa para direita e, acima, o texto (Propagação do estímulo); seguindo à direita, uma estrutura em forma de semicírculo maior e azul; acima da figura o texto (Na+), seta preta descendo até metade da figura; abaixo, o texto (Canal de Na+ bloqueado), seguindo da esquerda para direita, um círculo em azul na parte superior ligado por traço em amarelo a um círculo azul inferior; seguindo à direita, temos o texto (Anestésico local), segue uma seta de baixo para cima da direita para esquerda que entra na estrutura em semicírculo em azul, da esquerda para direita três círculos em azul na parte superior ligados por traços em amarelo a três círculos azuis inferiores. O segundo bloco segue abaixo do primeiro, começando logo abaixo do canal de Na+ ativado; da esquerda para direita, quatro estruturas cilíndricas maiores, em que, em cada uma, temos quatro círculos dentro, sendo um círculo na cor laranja, cada cilindro grande possui, ao lado, um menor com dois círculos dentro cada, no meio, entre os cilindros, seta verde de cima para baixo; um desses pares de cilindros está dentro de um retângulo indicando destaque; deste, sai uma seta azul, círculos menores em azul ligados na parte superior por traços em amarelo a círculos azuis inferiores, colchete aberto; acima, texto (Despolarização, seta azul, deslocamento dos sensores de tensão S4), seguindo da esquerda para direita, três estruturas cilíndricas descritas como S1, S2 e S3, ligadas por um fio passando por dentro delas, uma estrutura cilíndrica com três sinais de + descrita como S4, acima desta uma seta azul apontando para cima, seguindo mais duas estruturas cilíndricas marcadas como S5 e S6, ligadas por um fio; entre elas, uma seta apontando para baixo e o texto (abertura do canal), colchete fechado, círculos em azul na parte superior ligados por traços em amarelo a círculos azuis inferiores.

Os anestésicos locais são constituídos, em sua maioria, por um grupo lipofílico (por exemplo, um anel aromático) ligado por uma cadeia intermediária, por meio de um grupamento éster ou de uma amida, a um grupo ionizável (por exemplo, uma amina terciária) (Figura 6). Como a ligação éster tem mais tendência em sofrer hidrólise do que a ligação amida, os ésteres apresentam, habitualmente, uma duração de ação mais curta (KATZUNG, 2013). Como aminas não protonadas, os **anestésicos locais** tendem a ser apenas ligeiramente solúveis. Por essa razão, eles em geral são comercializados sob a forma de sais hidrossolúveis, geralmente cloridratos. Os anestésicos locais possuem uma estrutura uniforme. Em geral, os anestésicos locais utilizados em clínica **são** ésteres **(ou amidas** ácidas**, bases fracas)**. O nitrogênio é ligado a uma porção lipofílica, frequentemente um sistema de anéis aromáticos, por meio de uma cadeia intermediaria. A função amina significa que os anestésicos locais existem como aminas neutras e/ou como o cátion amônio carregado com carga positiva, dependendo de sua constante de dissociação (valor pKa) e do valor do pH do meio (Figura 7) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

Os valores típicos de pK_a dos anestésicos locais variam de 7,5 a 9,0, seus sais de cloridrato são ligeiramente ácidos. Essa propriedade aumenta a estabilidade dos anestésicos locais do tipo éster e das catecolaminas acrescentadas como vasoconstritores. Nas condições habituais de administração, o pH da solução do anestésico local entra rapidamente em equilíbrio com o pH dos líquidos extracelulares. Ainda que as preparações não protonadas desses fármacos sejam necessárias à difusão pelas membranas celulares, suas formas catiônicas interagem preferencialmente com os canais de Na^+ (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

Na prática clínica, um **agente vasoconstritor,** geralmente epinefrina, é normalmente acrescentado aos anestésicos locais. O vasoconstritor desempenha dupla função. Ao reduzir a taxa de absorção, ele mantém o anestésico no local desejado e permite que a sua eliminação acompanhe o ritmo de sua entrada na circulação sistêmica, com consequente redução dos efeitos sistêmicos. Entretanto é importante assinalar que a epinefrina dilata os leitos vasculares do músculo esquelético por meio de ações nos receptores β_2-adrenérgicos e, portanto, tem o potencial de aumentar a toxicidade sistêmica do anestésico depositado no tecido muscular (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

Parte do agente vasoconstritor pode ser absorvida para a circulação sistêmica, algumas vezes em quantidades suficientes para causar reações adversas. A presença do vasoconstritor, além disso, ajuda a manter o campo operatório relativamente livre de sangramentos. As desvantagens potenciais dos vasoconstritores do tipo catecolaminas incluem a hiperemia reativa que ocorre após a eliminação do fármaco constritor e a cardioestimulação, quando a epinefrina entra na circulação sistêmica. No lugar da epinefrina, pode ser utilizada como vasoconstritor a felipressina, derivado da vasopressina (provoca menos hiperemia reativa e não é arritmogênica, mas também apresenta risco de constrição coronariana) (GOODMAN; GILMAN, 2019). A Figura 6 traz as fórmulas estruturais de alguns anestésicos locais utilizados na clínica médica e seus respectivos valores de pK_a.

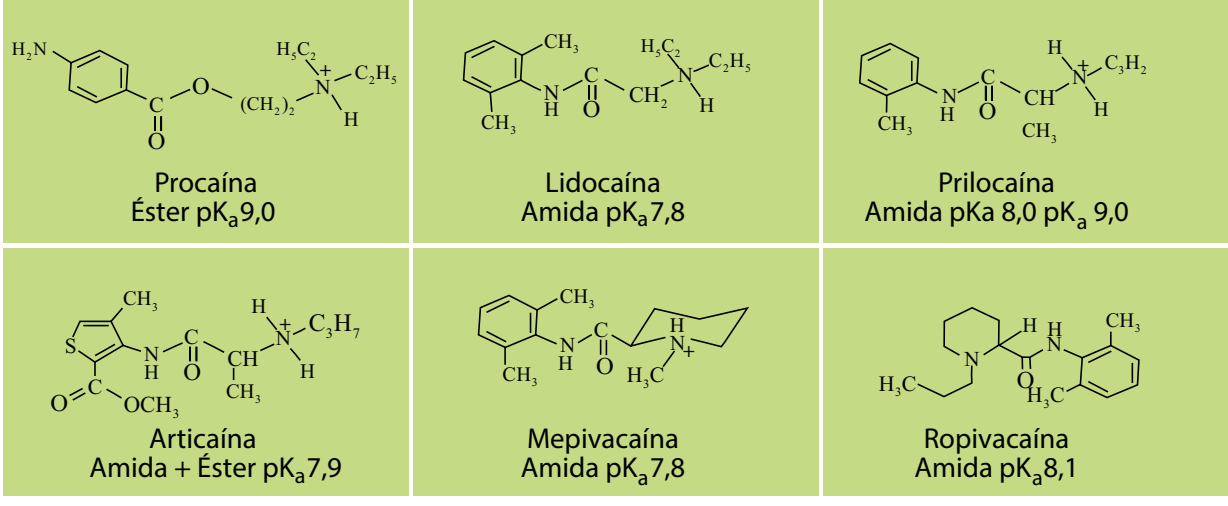


Figura 6 - Anestésicos locais e valores de pH / Fonte: Lüllmann et al. (2017, p. 209).

Descrição da Imagem: a figura é dividida em seis partes, da esquerda para direita, na primeira linha, a estrutura molecular da Procaína e o texto (Éster pKa 9,0), estrutura molecular da Lidocaína e o texto (Amida pKa 7,8), estrutura molecular da Prilocaína e o texto (Amida pKa 8,0); na segunda linha, a estrutura molecular da Articaína e o texto (Amida + Éster pKa 7,9), a estrutura molecular da Mepivacaína e o texto (Amida pKa 7,8), a estrutura molecular da Ropivacaína e o texto (Amida pKa 8,1).

A Figura 7 mostra a variação das formas protonadas e não protonadas disponíveis no meio, de acordo com o pK_a do fármaco e o pH do meio.

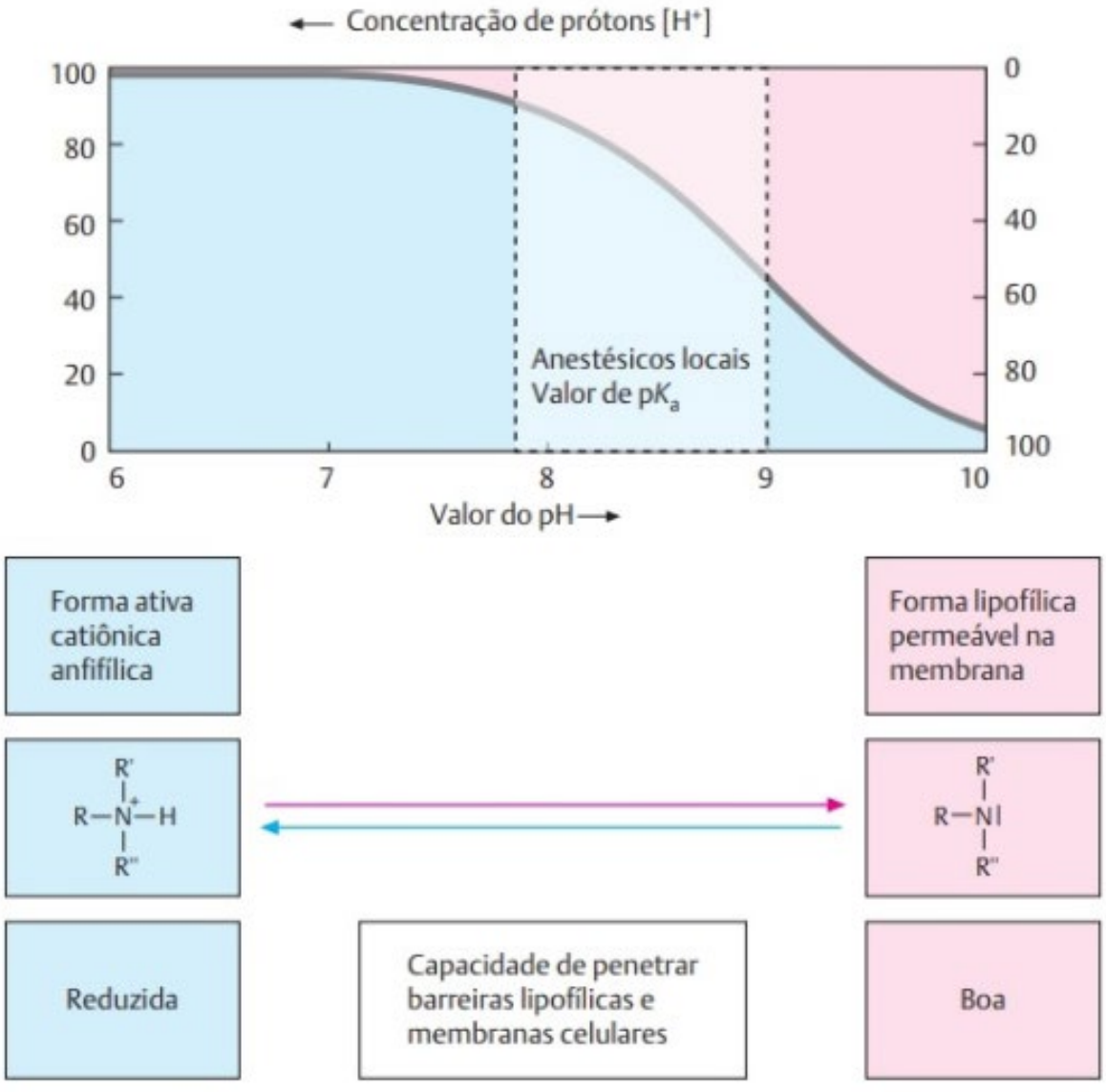


Figura 7 - Anestésicos locais e valores de pH / Fonte: Lüllmann et al. (2017, p. 209).

Descrição da Imagem: a figura é dividida em 2 blocos; na margem superior, temos uma seta preta indicando da direita para esquerda, texto (concentração de prótons (H+). No primeiro bloco, temos um gráfico, em que a parte interna é dividido por linhas tracejadas em três partes, no eixo Y lateral esquerda tem uma graduação numérica de 0, 20, 40, 60, 80 e 100, no eixo X uma graduação numérica iniciando no 6, 7, 8, 9 e 10; abaixo, o texto (Valor do pH e seta da esquerda para direita), na parte mais central da figura entre 8 e 9, texto (Anestésicos locais, Valor de pKa); na lateral direita, graduação numérica de baixo para cima, 100, 80, 60, 40, 20, 0. Neste primeiro bloco, há uma linha curva que se inicia em 100 do lado esquerdo, acima, e termina em 100 ao lado direito abaixo. O segundo bloco, abaixo desse primeiro, contém três retângulos na cor azul à esquerda, um abaixo do outro; no primeiro de cima para baixo, texto (Formas ativas catiônicas anfilíticas); no segundo retângulo, texto (N+ ligado a três radicais R e um H); no terceiro o texto (Reduzida); duas setas horizontais, uma rosa direcionada da esquerda para direita e outra da direita para a esquerda em azul; abaixo das setas, retângulo com texto (Capacidade de penetrar barreiras lipofílicas e membranas celulares); Lado direito das setas, contém três retângulos na cor rosa, de cima para baixo, no primeiro retângulo texto (Forma lipofílica permeável na membrana); no segundo texto (N barra ligado a três radicais R); no terceiro retângulo texto (Boa).

O local de ação dos **anestésicos locais** é o canal de Na^+ "rápido" cuja abertura desencadeia o potencial de ação. Outros tecidos excitáveis, também, funcionam devido aos canais de Na^+ rápidos, como as células nervosas do cérebro, dos músculos e os tecidos condutores especializados do coração. Assim, a ação dos anestésicos locais não é limitada ao tecido nervoso; não é órgão-específico. Com isso, ocorrem **efeitos adversos** graves quando os anestésicos locais entram na circulação sanguínea muito rapidamente ou em grande concentração. No coração, a condução do impulso é alterada, podendo ocasionar bloqueio atrioventricular ou, na pior das hipóteses, parada ventricular. No SNC, diferentes regiões são perturbadas, resultando em inquietude e tremor, perda da consciência e no desenvolvimento de convulsões (RANG *et al*., 2016; CLARK *et al*., 2013).

Em geral, quanto mais potente for o anestésico, menor o intervalo necessário à iniciação das convulsões. Como **não há antídoto específico** disponível contra os anestésicos locais, são necessárias contramedidas sintomáticas imediatas. Se os sinais de inibição cardíaca forem predominantes, deve ser administrado epinefrina IV. Se estiver presente toxicidade ao SNC, é preciso administrar anticonvulsivantes (por exemplo, diazepam IV). Os anestésicos locais **deprimem as contrações do intestino** intacto e dos segmentos intestinais isolados, causando constipação intestinal pós-cirúrgica (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

A reversão dos efeitos da toxicidade sistêmica dos anestésicos locais é um desafio clínico. A ligação plasmática serve para moderar os níveis sanguíneos de anestésicos locais, os com ligação amida ligam-se extensamente (55-95%) às proteínas plasmáticas, particularmente à glicoproteína α_1-ácida. Muitos fatores aumentam (por exemplo, câncer, cirurgia, traumatismo, infarto do miocárdio, tabagismo e uremia) ou diminuem (por exemplo, anticoncepcionais orais) o nível dessa glicoproteína e, dessa forma, alteram a quantidade de anestésico apresentado ao fígado para metabolismo, afetando, assim, sua toxicidade sistêmica (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

Pode haver, também, alterações da ligação proteica dos anestésicos locais associadas ao envelhecimento. Os recém-nascidos apresentam deficiência relativa de proteínas plasmáticas e, desse modo, são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos. As proteínas plasmáticas não são o único determinante da disponibilidade desses anestésicos. A captação pelos pulmões, também, pode desempenhar um importante papel na distribuição dos anestésicos locais com grupos amida. A redução do débito cardíaco retarda a liberação dos compostos amídicos ao fígado e, por essa razão, diminui seu metabolismo e prolonga suas meias-vidas plasmáticas (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

O **uso clínico dos anestésicos locais** (Quadro 2) é baseado na supressão da sensibilidade em uma parte do corpo, sem causar perda da consciência ou depressão do controle central das funções vitais. Ela oferece **duas vantagens principais** em relação à anestesia geral. Em **primeiro lugar**, evita-se a ocorrência das alterações fisiológicas associadas à anestesia geral. Em **segundo lugar**, as respostas neurofisiológicas à dor e ao estresse podem ser modificadas de modo favorável. Os anestésicos locais, entretanto, têm o potencial de produzir efeitos colaterais deletérios, como visto anteriormente. A escolha apropriada de um anestésico local e os cuidados no seu uso constituem os principais determinantes para se evitar esses problemas (RANG *et al*., 2016; CLARK *et al*., 2013).

Existem diferentes tipos de anestesia local (AL), dependendo de como o anestésico é administrado. **Anestesia tópica** (Quadro 2) é a anestesia das mucosas do nariz, da boca, da garganta, da árvore traqueobrônquica, do esôfago e do trato geniturinário. A **anestesia por infiltração** (Quadro 2) requer a injeção do AL diretamente nos tecidos, sem levar em consideração o trajeto dos nervos cutâneos; esse tipo de anestesia pode ser muito superficial e atuar apenas na pele. Também, é possível incluir as estruturas mais profundas, como os órgãos intra-abdominais, desde que também sejam infiltrados (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

A **anestesia por bloqueio regional** (Quadro 2) é produzida pela injeção subcutânea de uma solução do AL para atuar na região distal do ponto injetado. Por exemplo, a infiltração subcutânea da região proximal da superfície do antebraço resulta em uma ampla área de anestesia cutânea que começa de 2 a 3 cm, depois do local da injeção. O mesmo princípio pode ser aplicado com muita eficácia no couro cabeludo, na parede anterior do abdome e no membro inferior (GOODMAN; GILMAN, 2019; LÜLLMANN *et al*., 2017).

Anestesia por bloqueio nervoso (Quadro 2), a injeção da solução de anestésico local dentro ou ao redor dos nervos periféricos ou dos plexos nervosos específicos produz áreas, ainda maiores, de anestesia do que com as técnicas descritas anteriormente. O bloqueio dos nervos periféricos e dos plexos nervosos mistos, geralmente, também, alcança os nervos motores somáticos e causa relaxamento dos músculos esqueléticos, que é essencial em alguns procedimentos cirúrgicos. Por exemplo, o bloqueio do plexo braquial é, particularmente, útil aos procedimentos realizados no membro superior e no ombro. Os dos nervos intercostais são eficazes para conseguir anestesia e relaxamento da parede abdominal anterior. O do plexo cervical é adequado às cirurgias do pescoço (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Anestesia espinal (Quadro 2) ocorre após a injeção de anestésico local no líquido cefalorraquidiano do espaço lombar (espaço subaracnóideo). Por algumas razões, incluindo-se a possibilidade de produzir anestesia em uma parte significativa do corpo, usando uma dose de anestésico local que atinge níveis plasmáticos insignificantes, a anestesia espinal, ainda, é uma das técnicas mais populares. A anestesia espinal é uma técnica segura e eficaz, principalmente durante cirurgias que envolvam a parte inferior do abdome, os membros inferiores e o períneo. Em geral, essa técnica é combinada com medicação intravenosa para produzir sedação e amnésia. Os distúrbios fisiológicos associados à anestesia espinal baixa, geralmente, são menos perigosos do que os efeitos associados à anestesia geral (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

A **anestesia peridural** (Quadro 2) é administrada, injetando-se o analgésico local no espaço peridural, espaço limitado posteriormente pelo ligamento amarelo, lateralmente pelo periósteo das vértebras e, anteriormente, pela dura-máter. A anestesia peridural pode ser realizada no hiato sacral (anestesia caudal) ou nas regiões lombar, torácica ou cervical da medula. A popularidade atual dessa técnica é atribuída ao desenvolvimento de cateteres que podem ser colocados no espaço peridural, possibilitando infusões contínuas ou injeções repetidas de anestésico local. O local primário de ação dos anestésicos locais administrados no espaço peridural são as raízes dos nervos espinais. Os anestésicos locais, porém, administrados no espaço peridural, também, podem agir na medula espinal e nos nervos paravertebrais (RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013).

Método	Usos	Fármaco(s)	Observações e efeitos adversos
Anestesia de superfície	Nariz, boca, árvore brônquica (geralmente na forma de spray), córnea, trato urinário, útero (na histeroscopia). Não é muito útil na pele.	Lidocaína, tetracaína (ametocaína), dibucaína, benzocaína.	Risco de toxicidade sistêmica, quando usada em áreas extensas e em concentrações elevadas.
Anestesia infiltrativa	Injeção direta em tecidos de modo a atingir ramos e terminais nervosos. Usada em pequenas cirurgias.	A maioria.	Frequentemente adiciona-se epinefrina (adrenalina) ou felipressina, como vasoconstritores (não em dedos das mãos ou dos pés, pelo risco de lesão isquêmica dos tecidos). Apropriada somente para pequenas áreas, caso contrário há risco de toxicidade sistêmica .
Anestesia regional intravenosa	O AL é injetado via IV distalmente em relação a um manguito garroteando o fluxo sanguíneo; a anestesia mantém-se até que a circulação seja restaurada. Usada em cirurgia de membros.	Principalmente lidocaína e prilocaína.	Risco de toxicidade sistêmica, quando o manguito é desinflado prematuramente; o risco é pequeno se o manguito for mantido inflado por, pelo menos, 20 minutos.
Anestesia por bloqueio do nervo	O AL é injetado próximo aos troncos nervosos (por exemplo, plexo braquial, nervos intercostais ou dentários) para produzir perda de sensibilidade periférica. Usada em cirurgia, odontologia, analgesia.	A maioria.	É necessária menor quantidade de AL do que para a anestesia infiltrativa. A posição da agulha é importante. A instalação da anestesia pode ocorrer lentamente. A duração da anestesia pode ser aumentada por adição de vasoconstritor.
Anestesia espinhal	O AL é injetado no espaço subaracnóide (contendo o líquido cefalorraquidiano) e atua nas raízes de nervos espinais e na medula. Por vezes, associado a glicose ("hiperbárico") para que a distribuição do anestésico local possa ser controlada nos pacientes inclinados. Utilizado em cirurgia no abdome, pelve ou membros inferiores. O anestésico local pode ser utilizado isolado ou em conjunto com um anestésico geral para reduzir o estresse. Apresenta um bom alívio da dor pós-operatória.	Principalmente lidocaína.	Os principais riscos são bradicardia e hipotensão (em razão do bloqueio simpático), depressão respiratória (por ação sobre o nervo frênico ou sobre o centro respiratório); isso pode ser evitado, restringindo-se a difusão do AL para a região craniana. É comum haver retenção urinária pós-operatória (bloqueio da descarga autônoma pélvica).
Anestesia epidural	O AL é injetado no espaço epidural, bloqueando raízes espinais. Usos como na anestesia espinhal; também para analgesia obstétrica.	Principalmente lidocaína e bupivacaína.	Os efeitos adversos são semelhantes aos da anestesia espinhal, porém menos prováveis, porque a difusão longitudinal do AL é reduzida. É comum a retenção urinária pós-operatória.

Quadro 2 - Métodos de administração, usos e efeitos adversos de anestésicos locais / Fonte: Rang et al. (2016, p.1246).

No artigo de Ferreira et al. (2006), intitulado "Anestésicos Locais: revisando o mecanismo de ação molecular", os autores trazem uma revisão sobre o mecanismo de ação dos principais anestésicos locais utilizados na prática clínica. Não deixem de ler!!

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Um outro assunto importante que faz parte dessa unidade é a **adição a substâncias, como alguns fármacos e álcool**. Você já ouviu falar no termo **adicto**? A **adição** pode ser entendida como um tipo de memória mal-adaptativa. Esse fenômeno começa com a administração de substâncias (por exemplo, cocaína) ou com comportamentos (por exemplo, a excitação do jogo) que ativam intensa e diretamente os **circuitos de gratificação do cérebro**. A **ativação desses circuitos** motiva o comportamento normal, e a maioria dos seres humanos, simplesmente, desfruta da experiência, sem se sentir compelido a repeti-la. Para alguns indivíduos (cerca de 16% das pessoas que experimentam cocaína), no entanto, a experiência produz associações condicionadas intensas com os estímulos ambientais que sinalizam a disponibilidade da substância ou o comportamento. O indivíduo fica atraído para a **repetição compulsiva da experiência**, com ênfase no prazer imediato, apesar das consequências deletérias, em longo prazo, e da negligência das responsabilidades sociais importantes (GOODMAN; GILMAN, 2019).

A maioria dos indivíduos que começa a usar uma substância com potencial de causar adição não desenvolve um transtorno por uso de substâncias. Diversas variáveis atuam, simultaneamente, de forma a influenciar a probabilidade de um usuário de drogas iniciante perder o controle e desenvolver adição. Essas variáveis podem ser classificadas em três grupos: agente (substância), hospedeiro (usuário) e o ambiente (Quadro 3) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

As variáveis relacionadas com o **agente** (substância), o **termo reforço positivo** refere-se à capacidade que as drogas ou fármacos têm de produzir efeitos que fazem com que seu usuário deseje utilizá-las novamente. As **propriedades reforçadoras** das drogas e fármacos estão associadas à sua capacidade de estimular a atividade dos neurônios situados nas áreas de gratificação **(vias dopaminérgicas)**. Cocaína, anfetamina, etanol, opiáceos, canabinóides e nicotina aumentam consistentemente os níveis de dopamina (DA) no líquido extracelular do estriado ventral, especialmente na região do nucleus accumbens. O potencial de abuso de uma substância é aumentado, quando seu início de ação é rápido (via de administração influencia na velocidade da adição) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

Os efeitos das substâncias variam de um indivíduo para outro (variáveis relacionadas com o **usuário**), pois pode haver polimorfismo dos genes que codificam as enzimas envolvidas na absorção, no metabolismo e na excreção de uma substância bem como nas respostas mediadas por seus receptores e contribuir, ainda, para os efeitos da substância durante o ciclo de adição. A tolerância inata ao álcool pode ser um traço biológico que contribui para o desenvolvimento de alcoolismo. Os transtornos psiquiátricos constituem outro grupo de variáveis relacionadas com o usuário. Indivíduos com ansiedade, depressão, insônia ou, até mesmo, timidez podem descobrir para que determinadas substâncias proporcionam-lhes alívio, e o uso repetido da substância pode causar tolerância e, por fim, consumo compulsivo e descontrolado (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016). Variáveis relacionadas com o **ambiente**, a iniciação e a manutenção do uso de drogas ilícitas são influenciadas, significativamente, pelas normas sociais e pela pressão exercida pelos companheiros (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

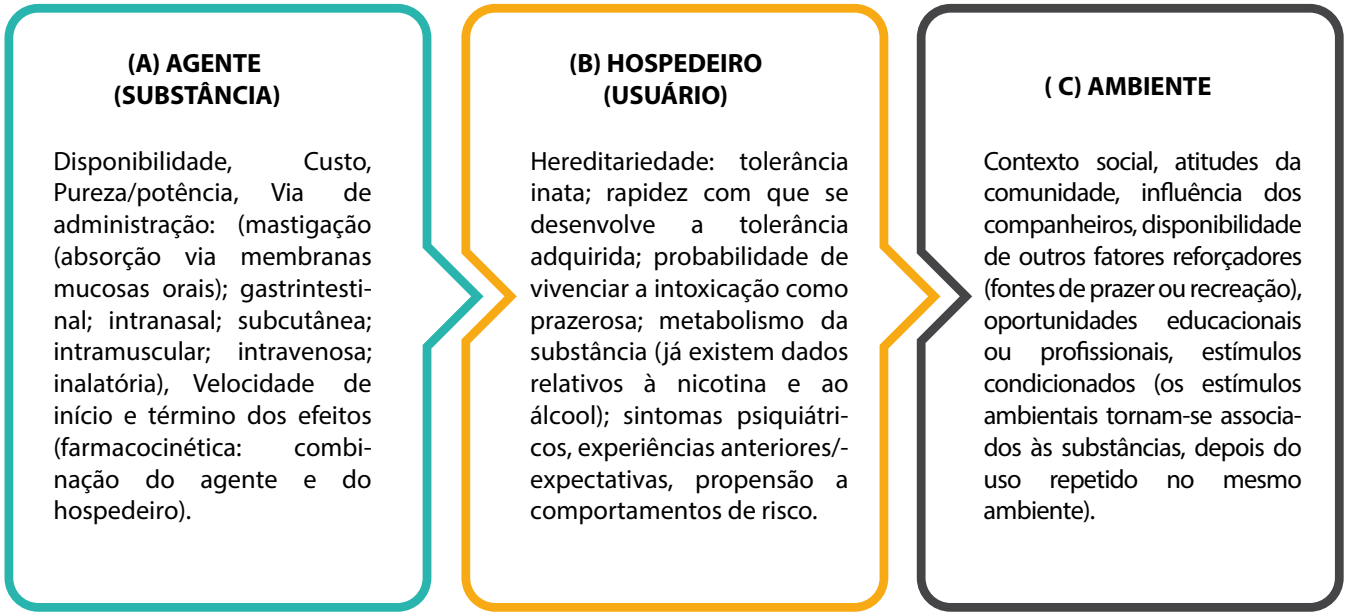


Figura 8 - Variáveis diversas que afetam simultaneamente o início e a continuação do uso abusivo de substâncias e da adição
Fonte: adaptada de Goodman e Gilman (2019).

Descrição da Imagem: na imagem, temos as variáveis diversas que afetam simultaneamente o início e a continuação do uso abusivo de substâncias e da adição. A imagem é dividida em três: (A) Agente; Hospedeiro e Ambiente. Temos os textos: Agente (substância) — Disponibilidade, Custo, Pureza/potência, Via de administração (mastigação: absorção via membranas mucosas orais); gastrintestinal; intranasal; subcutânea; intramuscular; intravenosa; inalatória, velocidade de início e término dos efeitos (farmacocinética: combinação do agente e do hospedeiro); (B) Hospedeiro (usuário) — Hereditariedade: tolerância inata; rapidez com que se desenvolve a tolerância adquirida; probabilidade de vivenciar a intoxicação como prazerosa; metabolismo da substância (já existem dados relativos à nicotina e ao álcool); sintomas psiquiátricos, experiências anteriores/expectativas, propensão a comportamentos de risco; (C) Ambiente — Contexto social, atitudes da comunidade, influência dos companheiros, disponibilidade de outros fatores reforçadores (fontes de prazer ou recreação), oportunidades educacionais ou profissionais, estímulos condicionados (os estímulos ambientais tornam-se associados às substâncias, depois do uso repetido no mesmo ambiente).

O uso repetido de determinadas substâncias leva à observação de fenômenos farmacológicos. Você já ouviu falar em tolerância e dependência?

A **tolerância** é a reação mais comum ao uso repetido da mesma substância, e pode ser definida como redução da resposta à substância, depois de administração prolongada. À medida que a dose aumenta, o mesmo acontece com o efeito observado da substância. A tolerância a alguns efeitos da substância desenvolve-se muito mais rapidamente que a outros efeitos da mesma substância. Por exemplo, a tolerância à euforia produzida por opióides, como a heroína, desenvolve-se rapidamente, e as pessoas com adição à substância tendem a aumentar sua dose para reviver esse *high* ("barato") fugaz. Por outro lado, a tolerância aos efeitos GI do opióides demora mais tempo para ocorrer. A discrepância entre a tolerância aos efeitos euforia gênicos (rápida) e a tolerância aos efeitos nas funções vitais, como respiração e pressão arterial (lenta), pode causar superdosagens potencialmente fatais **"overdose"** (GOODMAN; GILMAN, 2019).

A **tolerância pode ser inata** e refere-se à falta de sensibilidade, determinada geneticamente, a uma substância, desde a primeira vez que ela é experimentada, ou pode ser **tolerância adquirida** (tolerância farmacocinética, farmacodinâmica e aprendida) e inclui as tolerâncias aguda, reversa e cruzada (RANG *et al*., 2016; OGA, 2014; KATZUNG, 2013).

Dependência física é um estado que se desenvolve em consequência da adaptação (tolerância) produzida pelo reajuste dos mecanismos homeostáticos em resposta ao uso repetido de uma substância. Nesse estado de adaptação ou dependência física, o indivíduo necessita da administração contínua da substância para manter suas funções normais. Quando a administração da substância é interrompida subitamente, instala-se outro desequilíbrio e os sistemas afetados precisam readaptar-se a um novo equilíbrio sem a substância, é o que chamamos de **síndrome da abstinência** (GOODMAN; GILMAN, 2019; OGA, 2014).

Os **sinais e sintomas da abstinência** ocorrem quando a administração da substância aos indivíduos fisicamente dependentes é interrompida de maneira repentina. O tipo de sintoma de abstinência depende da classe farmacológica da substância que causou dependência. Desse modo, a interrupção do uso de uma substância estimulante causa sedação durante a síndrome de abstinência. A abstinência de um opióide causa um desejo incontrolável de usar a substância e, também, sintomas físicos, como náusea, vômitos e diarreia, que são os efeitos contrários dos opióides (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016). É importante você se lembrar que o potencial da adição de um fármaco ou uma droga dependerá da substância utilizada, de fatores do usuário e características do ambiente. A Tabela 1 traz os percentuais dos indivíduos que usaram alguma vez substâncias com potencial de levar à adição e à porcentagem dos que desenvolveram adição.

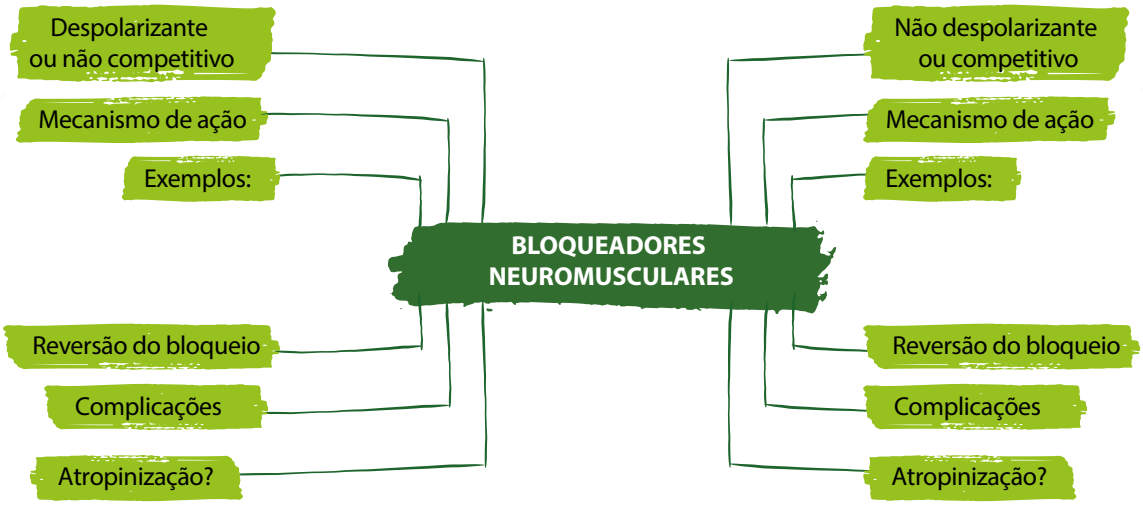
Agente	Usou alguma vez (%)	Adição (%)	Risco de Adição (%)
Tabaco	75,6	24,1	31,9
Álcool	91,5	14,1	15,4
Drogas/fármacos controlados	51,0	7,5	14,7
Maconha	46,3	4,2	9,1
Cocaína	16,2	2,7	16,7
Estimulantes	15,3	1,7	11,2
Ansiolíticos	12,7	1,2	9,2
Analgésicos	9,7	0,7	7,5
Psicodélicos	10,6	0,5	4,9
Heroína	1,5	0,4	23,1
Agentes inalatórios	6,8	0,3	3,7

Tabela 1 - Uso, adição e risco em usuários de tabaco, etanol e drogas ilícitas nos Estados Unidos
Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 535).

Você pôde observar, na Tabela 1, que o risco de desenvolver **adição** (se tornar dependente) entre os indivíduos que experimentam nicotina é cerca de duas vezes maior do que o risco associado ao uso de cocaína. Isso não significa que o potencial de adição farmacológica da nicotina seja duas vezes maior que o da cocaína. Pelo contrário, existem outras variáveis descritas, anteriormente, que interferem no potencial da substância devolver adição como a via de administração, hospedeiro e o ambiente (GOODMAN; GILMAN, 2019).

O conhecimento sobre as ações farmacológicas dos bloqueadores neuromusculares e os anestésicos locais é importante para a prática clínica anestesiológica, uma vez que podemos ter benefícios na associação dessas duas classes de fármacos em um procedimento cirúrgico. Além disso, a escolha individualizada desses fármacos é de fundamental importância, uma vez que é possível evitar efeitos colaterais dessas classes de fármaco e prevenir interações medicamentosas. Outro ponto importante é conhecermos os mecanismos pelos quais determinadas drogas ou fármacos podem levar seus usuários a se tornarem tolerantes, dependentes e adictos.

Vamos relembrar quais foram os principais conceitos que discutimos, nesta unidade, sobre os bloqueadores neuromusculares e de que forma se relacionam. Como sugestão a você, querido(a) aluno(a), proponho a criação de um mapa conceitual que identifique as duas classes de bloqueadores neuromusculares e suas principais características. Apresento, a seguir, uma proposta de mapa com palavras-chave, proponho que você complemente o mapa iniciado com os conceitos. Vamos lá! Acesse o link para completar o mapa: **https://gitmind.com/app/doc/4546777017**



MAPA MENTAL

AGORA É COM VOCÊ

1. Bloqueadores neuromusculares são usados como agentes adjuvantes em anestesia, por permitir intubação endotraqueal graças ao relaxamento de cordas vocais e propiciar campo cirúrgico adequado pelo relaxamento de músculos do abdome e diafragma. Considere a seguinte situação clínica: durante uma cirurgia foi utilizado um bloqueador neuromuscular despolarizante em associação com o anestésico. Após o término da cirurgia, a reversão do bloqueio neuromuscular foi feita com neostigmina (anticolinesterásico). Sobre o texto, avalie as seguintes afirmações:

   I) Os bloqueadores neuromusculares despolarizantes atuam bloqueando receptores nicotínicos musculares (Nm); desta forma, impedem a ligação do neurotransmissor endógeno que é a acetilcolina.

   II) A reversão do bloqueio neuromuscular, produzida por bloqueadores não despolarizantes ou competitivos, não é indicada com agentes anticolinesterásicos, uma vez que ocorrerá potencialização do bloqueio.

   III) A cirurgia poderá ser realizada somente com o uso do bloqueador neuromuscular despolarizante, pois esse, também, produz analgesia.

   IV) O bloqueio neuromuscular despolarizante ocorre devido à atividade agonista desses fármacos, nos receptores nicotínicos da acetilcolina na musculatura esquelética (Nm).

   V) Dor muscular no pós-operatório, causada por administração de agentes despolarizantes, é explicada pelas fasciculações musculares ocorridas antes do bloqueio.

   É CORRETO o que se afirma em:

   a) Apenas, as afirmações I, II e IV estão corretas.
   b) Apenas, as afirmações II, III e V estão corretas.
   c) Apenas, as afirmações I, e II estão corretas.
   d) Apenas, as afirmações II, e III estão corretas.
   e) Apenas, as afirmações IV e V estão corretas

2. Após a utilização de bloqueadores neuromusculares em procedimentos cirúrgicos, seria prudente realizar a avaliação da recuperação da atividade muscular, principalmente a respiratória, antes da retirada do paciente da ventilação artificial. Tal monitorização é efetuada por meio da estimulação transdérmica de um dos nervos da mão (músculo adutor do polegar) e registro das contrações produzidas. O padrão em sequência de quatro estímulos (TOF) é o mais utilizado. **EXPLIQUE** como deverá ser a interpretação desse teste para garantir uma capacidade respiratória ideal ao paciente, após o uso de um bloqueador neuromuscular competitivo em um procedimento cirúrgico.

3. O uso clínico dos anestésicos locais é baseado na supressão da sensibilidade em uma parte do corpo, sem causar perda da consciência ou depressão do controle central das funções vitais. Entretanto os anestésicos locais têm o potencial de produzir efeitos colaterais deletérios. De acordo com o mecanismo de ação dos anestésicos locais, **explique** os principais efeitos colaterais que essa classe de fármacos pode produzir.

4. Drogas classificadas como ilícitas apresentam grande potencial de uso abusivo, essas drogas têm em comum modificações de ações no SNC (Sistema Nervoso Central), o que leva ao aparecimento de fenômenos, como dependência e tolerância. **Avalie** as afirmações a seguir:

   I) As drogas, que têm potencial maior de produzirem dependência, são aquelas capazes de ativar de forma mais potente o sistema de recompensa que é caracterizado, principalmente, por um aumento de noradrenalina central.

   II) As vias de administração das drogas de abuso não estão relacionadas com a velocidade da instalação da dependência.

   III) A tolerância farmacodinâmica é causada por alterações na interação droga receptor, essas alterações podem incluir a diminuição do número de receptores ou uma modificação na via de transdução do sinal.

   IV) A tolerância farmacocinética ou metabólica ocorre por indução da atividade do sistema Citocromo P-450.

   V) O aparecimento da tolerância está associado ao consumo de doses maiores da droga em busca dos efeitos desejados, o que pode levar a casos de overdose.

   É CORRETO o que se afirma em:

   a) Apenas, as alternativas I, III e IV estão corretas.

   b) Apenas, as alternativas I, II e III estão corretas.

   c) Apenas, as alternativas II e IV estão corretas.

   d) Apenas, as alternativas III, IV e V estão corretas.

   e) Apenas, as alternativas I, III e V estão corretas.

5. Os anestésicos locais têm por função bloquear, temporariamente, a condução nervosa em parte do corpo. A escolha apropriada do anestésico depende do objetivo da anestesia e de como o anestésico é administrado. Sobre os tipos de anestesia local, **assinale a alternativa correta**:

   a) A anestesia infiltrativa caracteriza-se pela injeção direta em tecidos de modo a atingir ramos e terminais nervosos, podendo ser utilizada em pequenas cirurgias.

   b) Na anestesia por bloqueio nervoso, o anestésico local é injetado no espaço subaracnóide e atua nos nervos espinais e na medula. Utilizada em cirurgias no abdômen, pelve ou membros inferiores.

   c) Na anestesia epidural, o anestésico local é injetado no espaço epidural, bloqueando raízes espinais. Utilizada na anestesia espinhal; também para analgesia obstétrica.

   d) A anestesia infiltrativa é utilizada na forma de spray. Utilizada na córnea, trato urinário, útero, nariz, boca e árvore brônquica.

   e) Na anestesia espinhal o anestésico local é injetado via IV distalmente em relação a um manguito garroteando o fluxo sanguíneo; a anestesia mantém-se até que a circulação seja restaurada. Usada em cirurgia de membros.

MEU ESPAÇO

7 Inflamação, Imunomodulação e Hematopoese I

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você aprenderá sobre a produção das células sanguíneas e as células de defesa que compõe o sistema imune (Hematopoiese), as funções do Sistema Imunológico, como ocorre a resposta inflamatória, a resposta álgica (dor) e o processo febril. Abordaremos, também, os mecanismos de ação, interações farmacológicas, doses terapêuticas e efeitos colaterais dos fármacos que podem ser utilizados para o tratamento dos processos de inflamação, febre e dor, os chamados AINEs.

Você já ouviu falar em Sistema Imunológico? Já se perguntou por que indivíduos com deficiência de funcionamento do Sistema Imune têm maior propensão em desenvolver quadros infecciosos? Sabe por que desenvolvemos quadros de inflamação, febre e dor? Conhece os medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento de processos inflamatórios, quadros febris e dolorosos?

Entender como ocorrem os processos de inflamação, febre e dor e o papel do sistema imune é de fundamental importância para que você entenda o mecanismo de ação de fármacos utilizados para impedir tais situações. Você observará que existem fármacos anti-inflamatórios classificados como seletivos e não seletivos. Conhecer estas classes e os mecanismos pelos quais esses fármacos produzem seus efeitos, duração de ação, efeitos colaterais e interações medicamentosas é de extrema importância para o planejamento do uso desses medicamentos pelos pacientes. Outro ponto importante que você deverá prestar atenção é com relação à potência anti-inflamatória, analgésica e antitérmica desses fármacos, pois alguns desses são desprovidos de atividade anti-inflamatória, por exemplo. O estudo desta unidade é fundamental para o entendimento essas situações clínicas, sendo um precioso auxílio em benefício do paciente.

Analise o seguinte caso: foi levada a uma Unidade de Saúde uma paciente de 25 anos que relata a presença de náuseas, vômitos e intensa dor na região abdominal. Familiares relatam que ela fez a ingestão de 20 comprimidos de paracetamol de 750 mg (15 g) a mais ou menos 3 horas. Os exames realizados no momento da admissão hospitalar mostraram elevação das enzimas hepáticas (AST (TGO), ALT (TGP)) e elevação da creatinina e ureia séricas.

Você poderia explicar se os sinais clínicos apresentados pela paciente poderiam ter relação com a quantidade de paracetamol ingerido pela paciente e qual o principal órgão afetado? Quais medicamentos poderão ser utilizados, neste caso, para impedir a progressão dos efeitos tóxicos? Busque na bibliografia básica da disciplina e em artigos científicos disponibilizados nas bases de dados da Unicesumar. Deixo disponível, a seguir, alguns links que auxiliarão a sua pesquisa.

- https://doi.org/10.21450/rahis.v18i4.7179. FARIAS, P. O. Avaliação das intoxicações por paracetamol no hospital de urgência e emergência da rede pública/Brasil. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, Belo Horizonte, v. 18, n. 4, p. 39-46, 2021.
- https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880510/intoxicacao-por-paracetamol.pdf. ZANARDO, C. H. *et al.* Intoxicação por Paracetamol. **BV Salud**, [*S. l.*], [2022].

Agora que você pesquisou sobre a dose terapêutica e tóxica do paracetamol, os sintomas associados ao quadro de intoxicação, após superdosagens, e como esse quadro pode ser tratado, você consegue entender a importância de conhecermos o mecanismo de ação e de produção de efeitos tóxicos dos AINEs? Os AINEs, como o paracetamol, são medicamentos de venda livre, porém em superdosagens pode levar a quadros sérios de intoxicação e até a morte. Dessa forma, você deverá sempre orientar o paciente a fazer o uso da dose correta desses medicamentos e informá-lo sobre os efeitos nocivos que poderão ocorrer, quando doses — além das consideradas terapêuticas — forem administradas.

E, por falar nisso, você conseguiu explicar se os sinais clínicos apresentados pela paciente poderiam ter relação com a quantidade de paracetamol utilizada por ela? Conseguiu entender o papel dos medicamentos utilizados, nesse caso, para bloquear o quadro de toxicidade do paracetamol? Utilize o diário de bordo para suas anotações.

DIÁRIO DE BORDO

Você já observou que a introdução de patógenos ou proteínas estranhas no corpo humano pode estimular o reconhecimento imune, desencadeando **respostas inflamatórias** e **alérgicas?** Já se perguntou como medicamentos **antialérgicos** e **anti-inflamatórios** agem em nosso organismo para obtenção da resposta farmacológica desejada?

Antes de descrever as ações dos agentes farmacológicos que interferem nos processos inflamatórios e alérgicos, precisaremos entender a base celular e molecular das respostas inflamatórias e alérgicas bem como os momentos de intervenção farmacológica. É necessário que conheçamos as células e órgãos que compõem o nosso sistema imune. Você os conhece?

As células do sistema imune (leucócitos) são produzidas através da hematopoiese, que é o processo de produção de células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas). Todas as células do sangue, inclusive as células imunes, originam-se de células-tronco hematopoiéticas (CTH) pluripotentes da medula óssea. As CTH formam uma população de células progenitoras indiferenciadas que têm a capacidade de autorrenovação. Após exposição a citocinas e contato com as células do estroma circundante, as CTH podem se diferenciar em megacariócitos (a fonte de plaquetas), hemácias (eritrócitos) e leucócitos que são as nossas células de defesa (Figura 1) (GOODMAN; GILMAN, 2019).

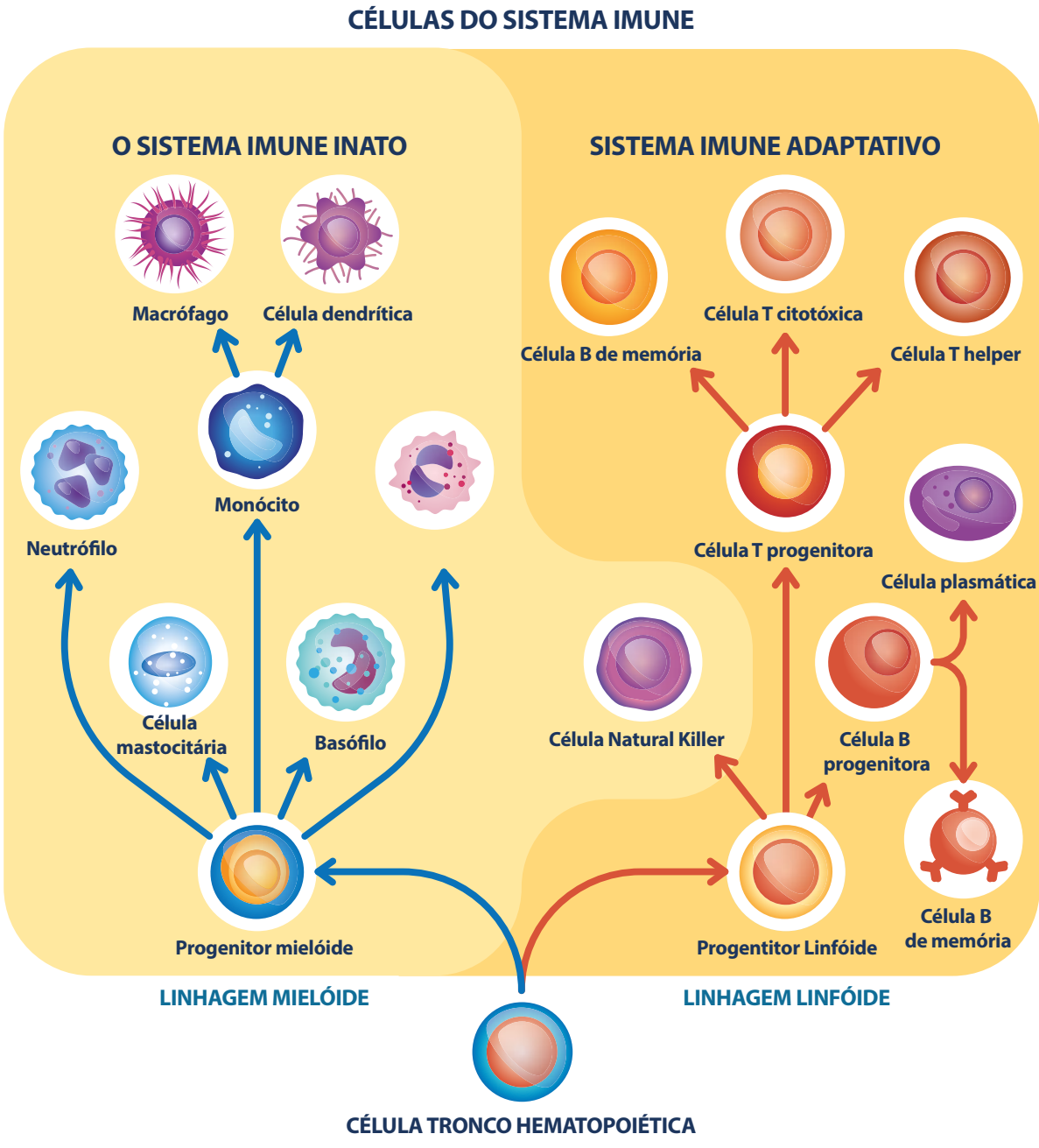


Figura 1 - Hematopoiese: Células do Sistema Imune

Descrição da Imagem: a figura 1 inicia-se de baixo para cima. Texto (Célula Tronco Hematopoiética), um círculo na parte externa azul e interna vermelha; do lado esquerdo, o texto (linhagem mielóide); do lado direito, o texto (linhagem linfóide). Seguindo, de baixo para cima, a figura divide-se em duas partes: do círculo inicial saem duas setas: uma azul (à esquerda, que vai até um círculo) e uma vermelha (à direita, que vai até um círculo). Do lado esquerdo, dentro do quadro amarelo, temos o texto (progenitor mielóide); logo acima, um círculo com a cor externa azul e interna amarela; deste círculo, saem 4 setas azuis, a primeira seta da esquerda para direita vai até o texto (neutrófilo); acima um círculo azul com bordas onduladas e internamente três triângulos roxos; a segunda seta, da esquerda para direita, vai até o texto (célula mastocitária); acima um círculo azul com uma esfera azul no interior, a terceira seta da esquerda para direita vai até o texto (monócito), acima um círculo azul com bordas espiculadas, desse círculo saem duas setas azuis, a seta da esquerda vai até o texto (macrofago), acima segue um círculo branco contendo internamente um círculo púrpura com pontas e internamente um círculo roxo; a seta, à direita, vai até o texto (célula dendrítica), acima segue um círculo branco contendo internamente um círculo púrpura com formato de estrelas em 6 pontas e internamente um círculo roxo. Do lado direito, dentro do quadro amarelo, temos o texto (progenitor linfóide), logo acima um círculo com a cor externa amarela e interna vermelha, deste círculo saem 3 setas

vermelhas, a primeira seta de baixo para cima e da esquerda para direita vai até o texto (célula natural Killer), acima um círculo roxo com bordas espiculadas e internamente um círculo roxo; a segunda seta de baixo para cima e da esquerda para direita vai até o texto (Célula progenitora T); acima, um círculo vermelho com uma esfera amarela clara no interior; deste círculo saem três setas vermelhas, primeira seta vai até o texto (célula de memória T), acima um círculo laranja contendo internamente um círculo vermelho, a segunda seta vai até o texto (célula T citotóxica), acima um círculo vermelho com uma esfera vermelha no interior, a terceira seta vai até o texto (célula T Helper), acima um círculo vermelho escuro com uma esfera vermelha escura no interior, a terceira seta de baixo para cima e da esquerda para direita vai até o texto (célula B progenitora), acima segue um círculo vermelho contendo internamente uma esfera vermelha; do lado direito do círculo temos duas setas vermelhas, a primeira vai de cima para baixo até um círculo vermelho contendo três espículas na forma de Y nas bordas, a segunda vai de baixo para cima até o texto (célula plasmática), acima um círculo roxo com uma esfera roxa interna.

A função imunológica é, conceitualmente, dividida em imunidade inata ou natural e imunidade adaptativa ou adquirida. Você sabe a diferença entre esses dois tipos de imunidade?

A **imunidade inata** é a primeira linha de defesa do organismo, com a qual já nascemos. É uma resposta rápida, não específica e limitada aos estímulos estranhos ao corpo. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células e moléculas, presentes em todos os indivíduos, independentemente de contato prévio com imunógenos ou agentes agressores, e não se altera qualitativa ou quantitativamente, após o contato. A resposta imune inata é capaz de prevenir e controlar diversas infecções bem como otimizar as respostas imunes adaptativas contra os diferentes tipos de microrganismos. É a imunidade inata que avisa sobre a presença de uma infecção, acionando, assim, os mecanismos de imunidade adaptativa contra os microrganismos causadores de doenças que conseguem ultrapassar as defesas imunitárias inatas. **As principais células efetoras** da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK (Quadro 1) (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Componente	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos). Células natural-Killer (NK) Mastócitos, basófilos e eosinófilos.	Linfócitos T, B e NK/T, Células dendríticas ou apresentadoras de antígenos (APCs).
Moléculas solúveis	Complemento. Proteínas de fase aguda, Citocinas e Quimiocinas.	Anticorpos. Citocinas. Quimiocinas.

Quadro 1 - Células e moléculas solúveis do sistema imunológico / Fonte: Cruvinel *et al.* (2010, p. 435).

Os **principais mecanismos na imunidade inata** são fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complementar bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas (Quadro 1). Esses mecanismos são ativados por estímulos específicos, repre-

sentados por estruturas moleculares presentes em microrganismos, mas que não ocorrem na espécie humana (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Em contraposição à resposta inata, a **resposta imune adaptativa** ou **adquirida** depende da ativação de células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas (Quadro 1). É ativada pelo contato com agentes infecciosos e sua resposta à infecção aumenta em magnitude, a cada exposição sucessiva ao mesmo invasor. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na **resposta imune adquirida sejam os linfócitos**, as **células dendríticas** ou **apresentadoras de antígenos (APCs)** desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC*, major histocompatibility complex*) para os linfócitos T (LT) (GOODMAN; GILMAN, 2019; CRUVINEL *et al.*, 2010).

As **APCs** são especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos, elas são consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de LT da resposta imune adaptativa. Residem em tecidos periféricos, como **pele**, fígado e **intestino**, em que capturam antígenos e se tornam ativadas, migrando para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos proteicos ou lipídicos aos LTs (ABBAS *et al.*, 2019).

Existem **dois tipos de imunidade adquirida**, a imunidade humoral e a imunidade celular. A **imunidade humoral** gera uma resposta mediada por moléculas no sangue e nas secreções da mucosa, **chamadas de anticorpos**, produzidos pelos **linfócitos B**, sendo o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e suas toxinas. Os anticorpos reconhecem os antígenos (qualquer partícula estranha ao corpo), neutralizam a infecção e eliminam esses antígenos por variados mecanismos efetores. A **imunidade celular** gera resposta mediada pelos **linfócitos T** contra microrganismos intracelulares, como os vírus e algumas bactérias que sobrevivem e proliferam dentro das células hospedeiras, estando inacessíveis para os anticorpos circulantes, as células T promovem a destruição do microrganismo ou a morte das células infectadas para eliminar a infecção (ABBAS *et al.*, 2019).

Os **órgãos do sistema imune** são divididos em **duas categorias**, com base nas suas funções: os órgãos **linfóides primários** e os órgãos **linfóides secundários**. Apenas 1% da população total de linfócitos é encontrada circulando no sangue. Na sua maioria, os linfócitos são encontrados nos chamados órgãos linfóides. A maturação e o desenvolvimento dos linfócitos ocorrem nos órgãos linfóides primários, enquanto os órgãos linfóides secundários fornecem os locais para interação dos linfócitos maduros com as APC. Esses órgãos linfóides estão interconectados por vasos sanguíneos e vasos linfáticos (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Os **órgãos linfóides primários (centrais)** são constituídos pela **medula óssea, fígado fetal** e **pelo timo**. Os precursores, tanto das células B quanto das células T, originam-se na medula óssea, a partir das HSC (*Hematopoietic Stem Cell* - células tronco hematopoiéticas). As células B completam a sua maturação na medula óssea, enquanto os precursores das células T migram para o timo para completar o seu desenvolvimento (GOODMAN; GILMAN, 2019). Os órgãos **linfóides secundários (periféricos)** são compostos pelo **baço**, **linfonodos** e **tecido linfóide associado** à **mucosa** (MALT), constituem os locais onde são iniciadas as **respostas imunes adaptativas**. O **baço** é o maior

órgão linfóide composto de polpa vermelha e polpa branca. A polpa vermelha é um tecido esponjoso em que as hemácias velhas ou danificadas são recicladas, enquanto a região da polpa branca é constituída por linfócitos. O baço é o único órgão linfóide que não está conectado aos vasos linfáticos, as células imunes entram e saem do baço por meio dos vasos sanguíneos (ABBAS *et al.*, 2019).

Os linfonodos são estruturas arredondadas e especializadas que estão posicionadas ao longo dos vasos linfáticos, como esferas em uma cadeia. Os linfonodos elaboram resposta imune contra antígenos circulantes na linfa (absorvida pelos vasos linfáticos que estão presentes em todo o organismo, exceto no cérebro, globos oculares, cavidades medulares, cartilagens e placenta). Assim, basicamente, os linfonodos filtram antígenos e fluídos intersticiais da linfa. Os **MALT** são tecidos linfóides frouxamente organizados que se localizam na superfície submucosa do trato gastrintestinal (GI), sistema respiratório e trato urinário (ABBAS *et al.*, 2019). Os **vasos linfáticos** coletam o plasma que extravasa continuamente dos vasos sanguíneos para os espaços intersticiais e, após filtração nos linfonodos, devolvem esse líquido (agora, denominado linfa) ao sangue, nas veias subclávias, localizadas em ambos os lados do pescoço, próximo às clavículas (GOODMAN; GILMAN, 2019).

As **células B** e as **células T**, diferentemente de outras células sanguíneas, transitam pelo corpo, por meio do sangue e da linfa (daí o termo linfócito). Após completar o seu desenvolvimento nos órgãos linfóides primários, as células B e as células T entram na corrente sanguínea. Quando os linfócitos alcançam capilares sanguíneos que desembocam em tecidos linfóides secundários, eles entram nesses tecidos. Se um linfócito virgem encontrar um antígeno, ele permanecerá no tecido linfóide secundário, tornando-se ativado. Por outro lado, se nenhum antígeno for detectado, o linfócito sai pela linfa e retorna à corrente sanguínea. Esse padrão de movimento entre o sangue e a linfa é denominado de **recirculação linfocitária**, que permite à população de linfócitos monitorar continuamente os órgãos linfóides secundários à procura de sinais de infecção (GOODMAN; GILMAN, 2019).

A primeira linha de defesa contra patógenos é formada pela pele e a superfície das mucosas, todas as superfícies epiteliais secretam peptídeos antimicrobianos, denominados peptídeos de defesa do hospedeiro (PDH), que matam bactérias, fungos e vírus, por meio de ruptura de suas membranas. Os patógenos, porém, conseguem romper essas barreiras e entrar na pele, por meio de arranhaduras, feridas ou picadas de insetos (ABBAS *et al.*, 2019).

Após a ruptura dessas barreiras anatômicas por patógenos, o **sistema imune inato** responde, inicialmente, pela identificação do patógeno. Isso inicia uma resposta inflamatória mediada por efetores solúveis, como complemento, eicosanóides e citocinas, que resulta em recrutamento de células imunes para o local de infecção, lise direta ou fagocitose dos patógenos e **ativação final da resposta imune adaptativa** (GOODMAN; GILMAN, 2019).





E o processo inflamatório? Por que ele ocorre em nosso organismo? O que ele tem a ver com a imunidade?

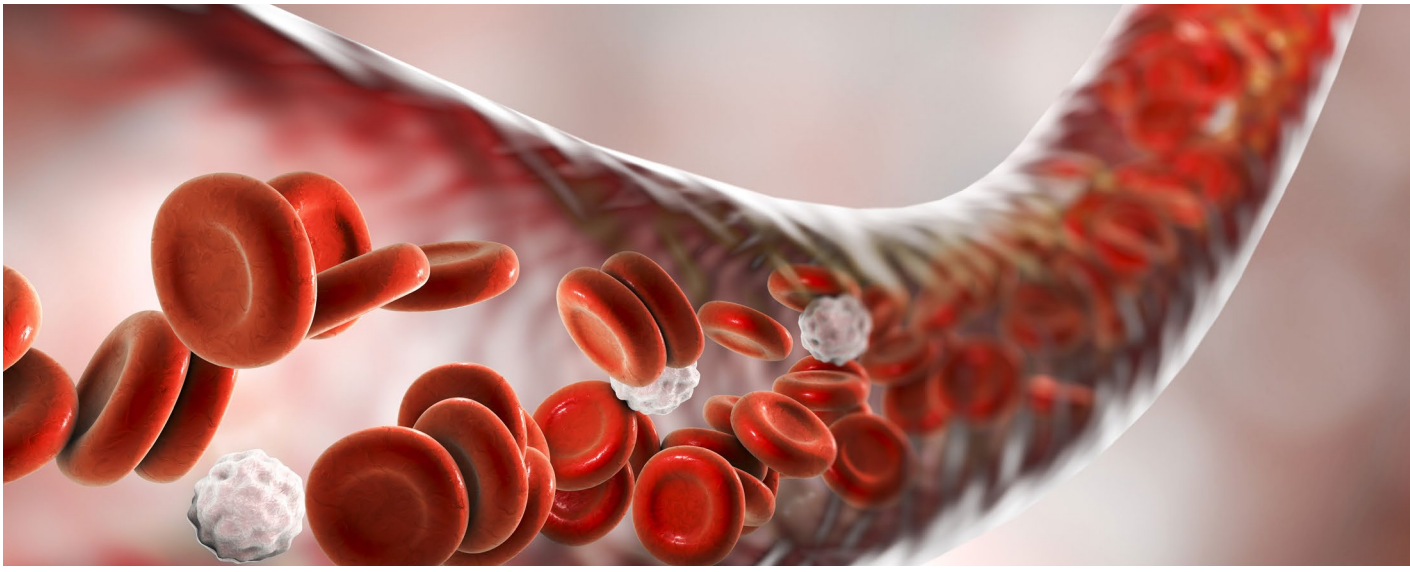
A **resposta inflamatória** ou **inflamação** é uma resposta normal de proteção às lesões teciduais causadas por trauma físico, agentes químicos ou microbiológicos nocivos, tendo alguns aspectos característicos, como dor, calor, vermelhidão (rubor) e intumescimento da região. Alguns minutos após a lesão tecidual e a infecção, as proteínas plasmáticas medeiam um aumento no diâmetro dos vasos (vasodilatação) e permeabilidade vascular. A vasodilatação aumenta o fluxo sanguíneo para a área da lesão, resultando em calor e vermelhidão do tecido. O aumento da permeabilidade vascular possibilita o extravasamento de líquido dos vasos sanguíneos para o tecido lesionado, resultando em intumescimento (edema) (ABBAS *et al.*, 2019; GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013).

Algumas horas após a ocorrência dessas alterações vasculares, os **leucócitos chegam ao local da lesão**, aderem às células endoteliais ativadas na região inflamada e atravessam as paredes capilares para alcançar o tecido (extravasamento). Esses leucócitos fagocitam os patógenos invasores e liberam mediadores solúveis, como as **citocinas, prostaglandinas** e **leucotrienos**, que contribuem, ainda mais, para a resposta inflamatória e o recrutamento e ativação das células efetoras (ABBAS *et al.*, 2019; GOODMAN; GILMAN, 2019). Qual seria, porém, a diferença entre a resposta inflamatória aguda e a crônica? Você sabe a diferença entre esses dois processos?

A **inflamação** pode ser **aguda**, como na resposta à lesão tecidual, **ou crônica**, resultando em destruição tecidual progressiva, conforme observado em infecções crônicas, na autoimunidade e em determinados tipos de câncer (GOODMAN; GILMAN, 2019). A **resposta inflamatória aguda** fornece proteção, após a lesão tecidual e a infecção, visto que restringe o dano ao sítio localizado, **recruta células imunes** para eliminar o patógeno invasor e inicia o processo de reparo da ferida; quando a recuperação está completa, normalmente o processo inflamatório cessa (CLARK *et al.*, 2013).

Após a lesão tecidual, várias proteínas plasmáticas são ativadas, incluindo as dos **sistemas de coagulação e as cininas**. A cascata enzimática do sistema de cininas resulta na produção de **bradicinina**, um peptídeo que induz vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Além disso, os produtos do complemento C3a e C5a se ligam a receptores nos mastócitos locais, facilitando a sua desgranulação (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

A consequente liberação de **histamina**, **prostaglandinas** e **leucotrienos** contribui para as alterações vasculares, induzindo a vasodilatação e aumentando a permeabilidade vascular. As **prostaglandinas** e os **leucotrienos**, também, atuam como quimioatraentes para os neutrófilos que fagocitam os patógenos invasores e liberam mediadores inflamatórios solúveis que atraem os macrófagos até o local da inflamação (CLARK *et al.*, 2013; RANG *et al.*, 2016).



A inflamação aguda se caracteriza por **início rápido**, após a lesão tecidual, e **resolução relativamente ligeira** (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016). A **inflamação crônica** resulta da exposição contínua ao agente agressor. Isso pode ser devido à persistência dos patógenos, a doenças autoimunes, em que os autoantígenos ativam as células T continuamente e a cânceres. A característica fundamental da inflamação crônica consiste no acúmulo e ativação de macrófagos e linfócitos bem como de fibroblastos (levam à formação de fibrose que substituem o tecido original lesionado ou necrótico que podem interferir na função do órgão ou tecido) (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Danos inflamatórios das membranas celulares fornecem **fosfolipídeos** que são substratos à síntese dos **eicosanóides** e do **fator ativador plaquetário (PAF)** ou (1-O-alquil-2-acetil-sn-glicero-3--fosfocolina) (GOODMAN; GILMAN, 2019). A fosfolipase A2 **(PLA2)**, enzima inibida pelos anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) degrada os fosfolipídeos produzidos pelas membranas celulares, devido a danos inflamatórios, produzindo os **metabólitos do ácido araquidônico**, conhecidos como **eicosanóides** (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclinas e leucotrienos). Estes produtos não são armazenados, mas são sintetizados pela maioria das células, quando vários estímulos físicos, químicos e hormonais ativam as acil-hidrolases que tornam o araquidonato disponível (Figura 2) (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

Todos os **eicosanóides** com estruturas de anéis (prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclinas) são sintetizados pela via da ciclo-oxigenase. Foram descritas duas isoformas relacionadas às enzimas ciclo-oxigenases. A ciclo-oxigenase-1 **(COX-1),** que é responsável pela produção fisiológica de prostanóides, e a ciclo-oxigenase-2 **(COX-2),** que provoca a produção elevada de prostanóides, ocorrem em locais de doença e inflamação crônica. A **COX-**1 é uma "**enzima constitutiva**", regulando os processos celulares normais, como a citoproteção gástrica, a homeostase vascular, a agregação plaquetária e as funções reprodutiva e renal. A **COX-2** é expressa de maneira constitutiva em tecidos, como cérebro, rins e ossos. Sua expressão em outros locais (induzida) aumenta durante os estados inflamatórios, produzindo **aumento do quadro inflamatório, produção de dor e febre** (Figura 2) (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013).

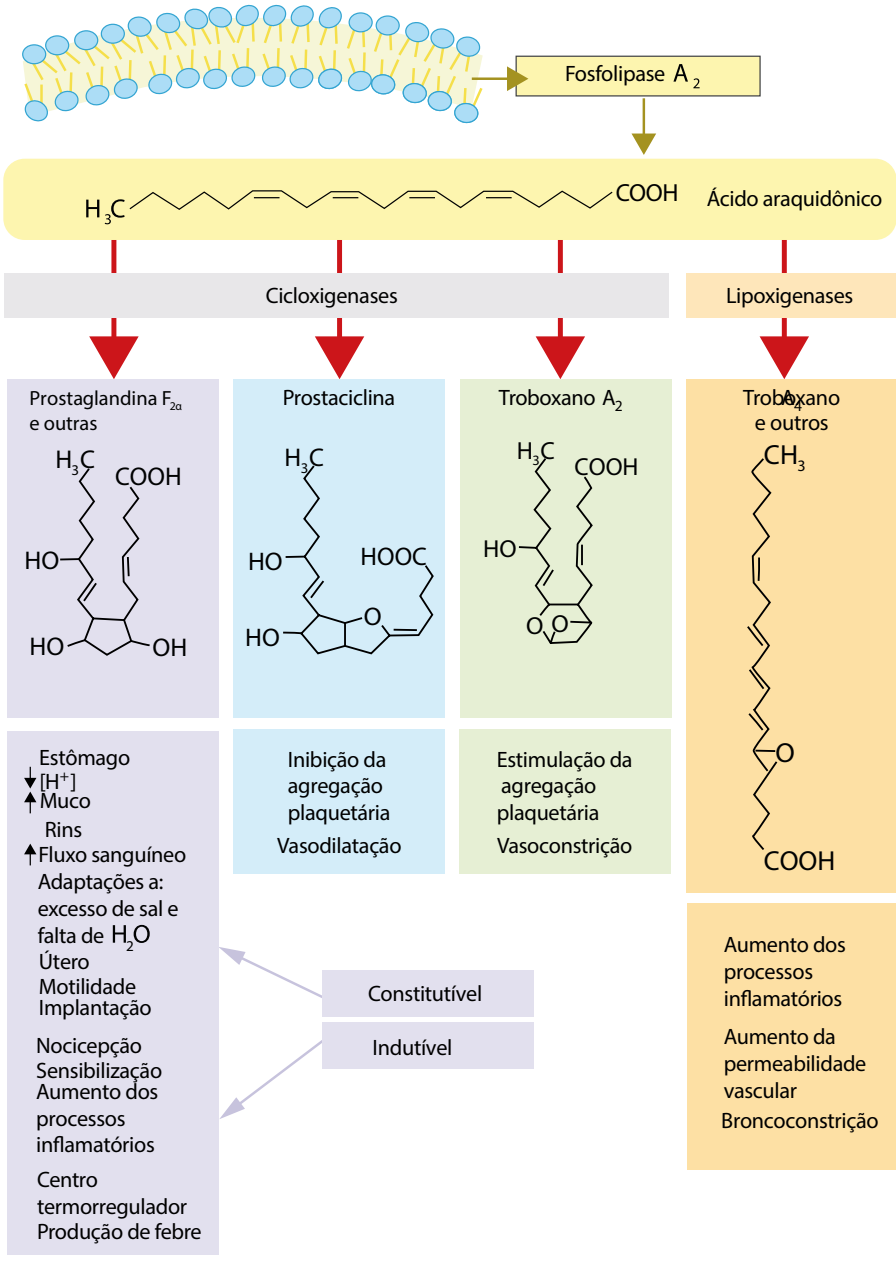


Figura 2 - Origem e efeito dos eicosanoides / Fonte: Lullmann, Mohr e Hein (2017, p. 199).

Descrição da Imagem: a Figura 2, de cima para baixo, apresenta uma estrutura contendo 17 círculos azuis pequenos lado a lado e ligados por pontos amarelos a outros 16 círculos azuis pequenos, desta estrutura sai uma seta amarela da esquerda para direita, um quadro amarelo com o texto (fosfolipase A2), uma seta amarela para baixo, um quadro amarelo com uma estrutura química e o texto (ácido araquidônico), deste quadro amarelo saem quatro setas vermelhas, lado a lado, ao meio das três primeiras setas vermelhas passa um quadro cinza com o texto (cicloxigenases), ao meio da quarta seta vermelha passa um quadro laranja com o texto (lipoxigenases). Da esquerda para direita e de cima para baixo, da primeira seta vermelha sai um quadro lilás com o texto (prostaglandina F2λ); abaixo uma estrutura química; na sequência de cima para baixo, um quadro lilás com o texto (Estômago, seta para baixo parênteses H+, seta para cima Muco, Rins, seta para cima, fluxo sanguíneo, Adaptação a: excesso de sal e falta de H2O, Útero, Motilidade, Implantação, Nocicepção, Sensibilização, Aumento dos processos inflamatórios, Centro termorregulador, Produção de febre). Da segunda seta vermelha, sai um quadro azul com o texto (prostaciclina), abaixo uma estrutura química; um novo quadro azul com o texto (Inibição da agregação plaquetária, Vasodilatação, abaixo tem-se dois quadros, o primeiro roxo com o texto (Constitutivo) e uma seta, à esquerda, abaixo o segundo quadro rosa com o texto (Indutível) e seta à esquerda. Da terceira seta vermelha, sai um quadro verde com o texto (tromboxano A2, abaixo uma estrutura química); na sequência, um quadro verde com o texto (Estimulação da agregação plaquetária, Vasoconstrição). Da quarta seta vermelha, sai um quadro laranja com o texto (leucotrieno A4, abaixo uma estrutura química); na sequência, de cima para baixo, um quadro laranja com o texto (Aumento dos processos inflamatórios, Aumento da permeabilidade vascular, Broncoconstrição).

Alternativamente, muitas lipoxigenases podem agir sobre o ácido araquidônico para formar os ácidos **hidroxieicosatetraenoicos** (5-HPETE, 12-HPETE e 15-HPETE), que são derivados peroxidados instáveis e se convertem nos correspondentes derivados hidroxilados (os HETEs) ou em leucotrienos (LT) e lipoxinas, dependendo do tecido, tais mediadores terão a função de produzir **aumento dos processos inflamatórios e permeabilidade vascular e atividade broncoconstritora** (RANG *et al*., 2016; CLARK *et al*., 2013).

O **PAF** não é armazenado nas células, mas é sintetizado pelas plaquetas, neutrófilos, monócitos, mastócitos, eosinófilos, células mesangiais do rim, células medulares do rim e células do endotélio vascular. Em resposta à estimulação por antígeno-anticorpo ou por vários agentes, inclusive peptídeos quimiotáxicos, trombina, colágeno e outros autacóides, o PAF também pode estimular sua própria síntese. Em geral, o **PAF** é considerado um mediador de reações patológicas e foi implicado em distúrbios, como asma alérgica, choque endotóxico, pancreatite aguda, alguns tipos de câncer, inflamação da derme e doenças cardiovasculares inflamatórias (como aterosclerose) (GOODMAN; GILMAN, 2019). Existem vários antagonistas experimentais dos receptores do PAF, que inibem seletivamente suas ações *in vitro* e *in vivo*. Nenhum tem utilidade clínica comprovada; e a evidência de sua importância como mediador endógeno, ainda, não está estabelecida (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Muitas moléculas estão envolvidas na produção dos processos **inflamatórios da dor** e **febre**. A **histamina**, a **bradicinina**, a **5-HT**, os **prostanóides**, os **leucotrienos (LT)**, o **PAF** e um conjunto de **citocinas** são importantes mediadores de tais processos. A biossíntese de prostanóides está, significativamente, aumentada nos tecidos inflamados. Dessa forma, a inibição dessas vias é importante na inibição de processos inflamatórios, dolorosos e quadros febris (SILVA, 2015).

A prostaglandina E2 **(PGE2**) e a prostaciclina (**PGI2**) são os **principais prostanóides que medeiam a inflamação**. Aumentam o fluxo sanguíneo local, a permeabilidade vascular e a infiltração dos leucócitos por meio de ativação de seus respectivos receptores, EP2 e IP. A prostaglandina D2 (PGD2), um dos principais produtos dos mastócitos, contribui para a inflamação nas respostas alérgicas, particularmente no pulmão. A PGD2, um dos principais produtos dos mastócitos, contribui para a inflamação nas respostas alérgicas, particularmente no pulmão. A PGE2 e o tromboxano A2 (TxA2) aumentam a quimioatração dos leucócitos e a adesão endotelial. O recrutamento de células inflamatórias para os locais de lesão, também, envolve as interações combinadas dos fatores do complemento, PAF e eicosanóides, como leucotrieno B4 (LTB4) (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

Os mediadores inflamatórios liberados por células não neuronais durante a lesão tecidual aumentam a **sensibilidade dos nociceptores** e **potencializam a percepção da dor**. Entre esses mediadores, estão a bradicinina, 5-HT, ATP, neurotrofinas (fator de crescimento neural), **LT e PG**. A **PGE2** e a **PGI2** reduzem o limiar para a estimulação dos nociceptores, causando sensibilização periférica (GOODMAN; GILMAN, 2019).

O hipotálamo regula o ponto definido em que a temperatura é mantida. Esse ponto definido apresenta-se elevado na febre, refletindo a presença de infecção ou o resultado de lesão tecidual, inflamação, rejeição de enxerto ou neoplasia maligna. Todas essas condições intensificam a formação de citocinas, como interleucina 1β (IL-1β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF-α) e interferonas, que funcionam como **pirógenos**

endógenos. A indução coordenada da COX-2 leva à formação de PGE2 que atravessa a barreira hematoencefálica e atua sobre receptores EP3 e, talvez, receptores EP1, em neurônios termossensíveis. Isso estimula o hipotálamo a elevar a temperatura corporal promovendo um **aumento na geração de calor** e uma **diminuição na perda de calor** (GOODMAN; GILMAN, 2019; SILVA, 2015).

Os anti-inflamatórios não esteroidais **(AINEs) suprimem** os processos de **inflamação, dor e febre** por meio de inibição da síntese de PGE2 dependente de COX-2, primeira enzima na via sintética das PG. Os AINEs são classificados, quanto ao seu mecanismo, em AINE não seletivos que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, e em AINE seletivos que inibem a COX-2. Os **AINEs** são antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios (potência e ação variada de acordo com a classe), com exceção do paracetamol, que é antipirético e analgésico, porém em grande parte desprovido de atividade anti-inflamatória (DELUCIA *et al.*, 2007).



Primeiramente, falaremos sobre os **AINEs** não seletivos que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2. Você pode observar que os **AINEs** são classificados de acordo com sua **composição química.** Na **classe dos salicilatos**, o ácido acetilsalicílico (Aspirina®) liga-se, covalentemente, a COX-1 e COX-2, resultando na inibição irreversível da atividade de ambas as isoformas. Além da atividade **anti-inflamatória, analgésica e antitérmica, os salicilatos** também possuem atividade **antiagregante plaquetária** (doses baixas e única de aspirina de 100 a 325 mg ao dia) e causam aumento discreto no tempo de sangramento, devido à inibição da agregação plaquetária, provavelmente decorrente da inibição irreversível da COX plaquetária (impede a formação de TxA2 que promove agregação das plaquetas) (Quadro 2). O ácido acetilsalicílico (AAS) provou ser benéfico em pacientes para a **prevenção de eventos cardiovasculares** primários ou secundários e é mais, comumente, usado para esta finalidade do que para controle da dor (CLARK *et al.*, 2013; DELUCIA *et al.*, 2007).

Normalmente, a prostaciclina (PGl2) inibe a secreção de ácido gástrico, e a PGE2 e a PGF2 estimulam a síntese de muco protetor no estômago e no intestino delgado. Na presença de AAS, esses prostanóides não são formados, resultando no **aumento da secreção ácida** e na **diminuição da proteção da mucosa**. Isso pode causar **lesão epigástrica, ulceração, hemorragia e anemia por deficiência de ferro** (Quadro 1). O AAS e outros salicilatos administrados durante infecções virais aumentam a incidência da síndrome de **Reye**, que é uma hepatite fulminante com edema cerebral frequentemente fatal. Ela é observada, especialmente, em crianças que, por isso, devem receber paracetamol ou ibuprofeno e não AAS, quando esse tipo de medicação é necessário para reduzir a febre (CLARK *et al.*, 2013).

Você deverá observar que o AAS pode levar a **interações medicamentosas**, quando associado a outros fármacos. O AAS pode deslocar outros fármacos ligados às proteínas plasmáticas, como varfarina, fenitoína ou ácido valpróico, resultando em aumento da concentração desses medicamentos. O uso crônico de AAS deve ser evitado em pacientes que recebem probenecida ou sulfinpirazona, porque esses fármacos causam aumento na excreção renal de ácido úrico, ao passo que o AAS (menos de 2 g/dia) diminui a depuração desse ácido (GOODMAN; GILMAN, 2019; SILVA, 2015).

Derivado do ácido propiônico, o **ibuprofeno** (Quadro 2) foi o primeiro fármaco dessa classe disponível nos EUA, seguindo-se **naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno e oxaprozina**. Todos esses fármacos possuem atividade **anti-inflamatória, analgésica e antipirética**; além disso, eles podem alterar a função das plaquetas e prolongar o tempo de sangramento. Esta classe de fármacos conquistou grande aceitação no **tratamento crônico** da artrite reumatoide e osteoartrite, pois seus efeitos gastrointestinais geralmente são menos intensos do que os do AAS. Ainda assim, os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, variando desde dispepsia até sangramento (Quadro 1). Também, foram registrados efeitos adversos envolvendo o SNC, como cefaléia, zumbidos e tontura (RANG *et al*., 2016; CLARK *et al*., 2013)

Derivados do ácido acético, nesse grupo inclui a **indometacina**, o **sulindaco** e o **etodolaco** (Quadro 2). Todos têm atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. A **indometacina** (inibidor não seletivos da COX), 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. 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, e no tratamento sintomático da artrite reumatoide. Entre os vários efeitos tóxicos da indometacina, destacam-se as complicações gastrointestinais, que incluem ulceração e hemorragia, neutropenia, trombocitopenia, raramente anemia aplástica e reações de hipersensibilidade (Quadro 1) (CLARK *et al*., 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

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. O **etodolaco** apresenta seletividade maior para COX-2, possui propriedades anti-inflamatórias e a incidência de efeitos adversos gástricos menor do que com os inibidores não seletivos da COX. O uso prolongado, entretanto, de etodolaco produz efeitos centrais e urticária em 5% dos pacientes (CLARK *et al*., 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

Derivados do oxicam são o **piroxicam** (Quadro 2) e o **meloxicam**, eles são utilizados no tratamento da artrite reumatoide, da espondilite anquilosante e da osteoartrite. Eles apresentam meias-vidas longas, o que permite a administração uma vez ao dia; o fármaco original e os metabólitos são excretados pelos rins, na urina. Distúrbios gastrointestinais são encontrados em cerca de 20% dos pacientes tratados com piroxicam. O meloxicam inibe a COX-1 e a COX-2, com ligação preferencial a COX-2 e, em doses baixas a moderadas, provoca menos irritação gastrointestinal do que o piroxicam (Quadro 1) (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013). Os **fenamatos** incluem o **ácido mefenâmico** e o **meclofenamato**, que não apresentam vantagens

sobre os outros AINEs, como anti-inflamatórios. Seus efeitos adversos, como diarreia, podem ser graves e estão associados à inflamação do intestino. Foram relatados casos de anemia hemolítica (RANG *et al*., 2016; DELUCIA *et al*., 2007).

Derivados do ácido **fenilacético** incluem o **diclofenaco** (Quadro 2), **tolmetina e cetorolaco**. O diclofenaco, o anti-inflamatório mais utilizado dessa classe, é considerado um inibidor não seletivo da COX, e 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 dismenorreias. Não se sabe a causa, mas esse fármaco não possui eficácia no tratamento da gota. O diclofenaco induz efeitos colaterais (particularmente, gastrintestinais) em aproximadamente 20% dos pacientes, efeitos sobre o SNC, exantemas, reações alérgicas, retenção de líquido, edema e comprometimento da função renal (Quadro 1) (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al*., 2007).

Derivados do ácido para-**aminofenol**, compõem esta classe de fármacos a acetanilida, acetofenetidina (**fenacetina**) e seu metabólito acetaminofeno (**paracetamol**). Os fármacos dessa classe exibem **ações antitérmicas e analgésicas**, com baixa ou **nenhuma ação anti-inflamatória e uricosúrica**. A escolha dessa classe reside, principalmente, no seu efeito analgésico contra dores de intensidade moderada, como dismenorreias, cefaléia e artralgias. São destituídos de qualquer efeito terapêutico em dores mais intensas ou oriundas de espasmos da musculatura lisa de vísceras ocas. São fármacos inibidores fracos da COX na presença de altas concentrações de peróxidos que são encontradas em áreas de lesões inflamatórias; por conta disso, são destituídos de qualquer ação anti-inflamatória. São fármacos bem absorvidos pelo trato gastro duodenal e são metabolizados no fígado (CLARK *et al*., 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

A **dose oral convencional** de paracetamol é de **325 a 650 mg** a cada 4 a 6 horas; as doses diárias totais não devem exceder 4 g (2 g/dia para alcoolistas crônicos). As doses únicas para crianças de 2 a 11 anos de idade dependem da idade e do peso (~ 10-15 mg/kg); são consideradas seguras e não se deve administrar mais do que 5 doses em 24 horas (GOODMAN; GILMAN, 2019).

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. Em adultos, pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de uma única dose de 10 a 15g (150-250 mg/kg) de paracetamol; doses de 20 a 25g ou mais são potencialmente fatais. A hepatotoxicidade deve-se à saturação de enzimas de conjugação normal, levando à conversão do fármaco por oxidação (bioativação através do Citocromo P450) em N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI), que é rapidamente conjugado ao Glutation hepático, formando composto atóxico que é eliminado na urina. Quando mais de 70-80% do estoque de glutation está depletado, o NAPQI começa a lesar os hepatócitos (necrose centrolobular) (Figura 3). Caso sejam administrados precocemente, agentes que aumentam a glutationa (acetilcisteína intravenosa ou metionina oral) podem impedir a lesão hepática (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

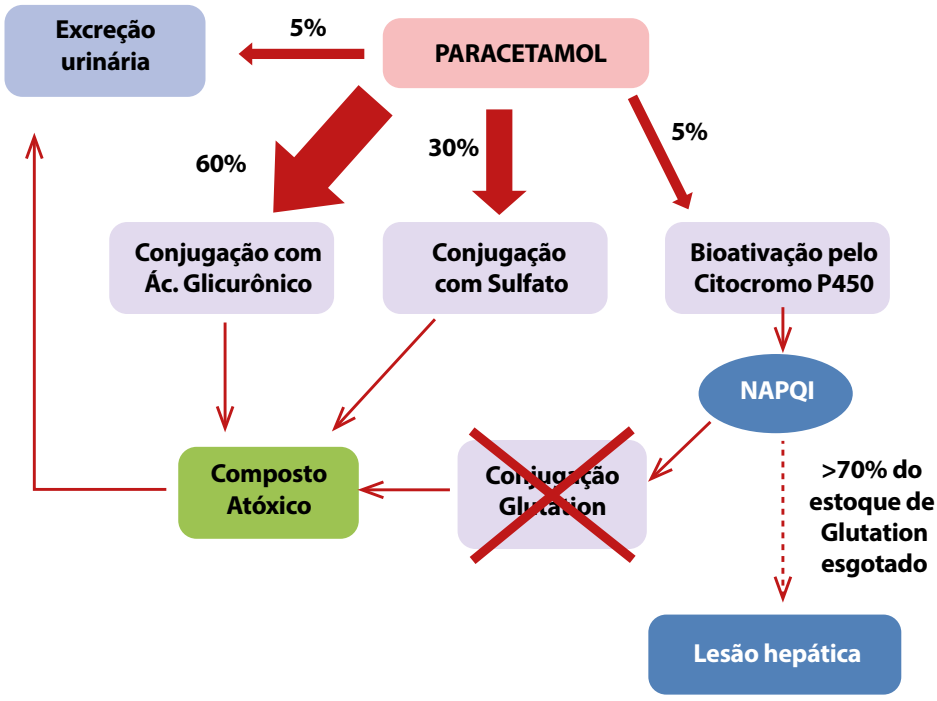


Figura 3 - Vias de metabolização do paracetamol / Fonte: Intoxicação... ([2022], on-line).

Descrição da Imagem: na Figura 3, temos um esquema com blocos. Na margem superior, no centro, temos um quadro rosa com o texto (Paracetamol); desse quadro saem quatro setas vermelhas, a primeira para o lado esquerdo, onde temos um quadro azul com o texto (Excreção urinária), na seta o texto (5%), a segunda também para esquerda, mas em diagonal para baixo, ao lado o texto (60%), ela aponta para um quadro lilás com o texto (Conjugação com Ác. Glicurônico); abaixo, seta vermelha e um quadro verde com o texto (Composto Atóxico), seta vermelha para a esquerda e depois para cima até o quadro azul já descrito. A terceira seta vermelha, com o texto (30%), indica para baixo um quadro lilás com o texto (Conjugação com Sulfato), seta para baixo na diagonal que vai até o quadro verde com o texto (Composto atóxico). A quarta seta vermelha na diagonal para baixo com o texto (5%), abaixo o quadro lilás com o texto (Bioativação pelo Citocromo P450), seta pequena vermelha, círculo azul com texto (NAPQI); lado esquerdo, seta em diagonal vermelha até o quadro lilás com o texto (Conjugação Glutation), marcado com um X em cima, sai uma seta vermelha que vai até o quadro verde com o texto (Composto atóxico); ao meio do círculo azul, com texto (NAPQI), sai uma seta vermelha tracejada, ao lado direito da seta o texto (>70% do estoque de Glutation esgotado), na ponta da seta há um quadro azul com o texto (Lesão hepática).

Derivados da **pirazolona**, o representante dessa classe é a **dipirona**; são fármacos antitérmicos, antiálgicos, anti-inflamatórios e uricosúricos; eles inibem a biossíntese de prostaglandinas via inibição não seletiva da COX. A dipiirona é um dos analgésicos e antitérmicos mais vendidos no Brasil, devido aos potentes efeitos antitérmicos e antiálgicos. Em alguns países, a dipirona foi retirada do mercado devido ao potencial risco de causar agranulocitose (diminuição ou desaparecimento dos leucócitos polimorfonucleares) e anemia aplásica (produção suprimida de células sanguíneas). Em 2001, foi realizado um painel internacional de avaliação da segurança da dipirona, no qual foram avaliados inúmeros trabalhos científicos (WONG *et al.*, 2001; VLAHOV, 1999; SHAPIRO *et a*l., 1990). Os dados apresentados neste painel permitiram concluir que os riscos associados à dipirona (discrasias sanguíneas e agranulocitose) são baixos e similares, ou menores, que o de outros analgésicos/antitérmicos disponíveis no mercado, foi colocado inclusive que ela deveria fazer parte da lista de medicamentos essenciais, condição que se mantém até hoje (RENAME, 2022).

Os derivados pirazolônicos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal, transformados no fígado e lentamente excretados pelos rins. Os efeitos adversos mais comuns com o uso dessa classe de fármacos incluem náuseas, vômitos e ardor epigástrico. Na vigência de discrasias sanguíneas (anemia aplástica, agranulocitose), o tratamento com esses fármacos deve ser imediatamente suspenso. Em virtude da retenção de sódio e água, devem ser administrados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensos (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013).



Neste Podcast, conversaremos sobre os potenciais riscos envolvidos na utilização do paracetamol e da dipirona, os dois analgésicos e antitérmicos mais utilizados no Brasil. Apontaremos as questões que deverão ser avaliadas para termos maior segurança de uso desses fármacos, quando pretendemos comparar dois fármacos com eficácia farmacológica semelhante, porém pertencentes a classes diferentes. Evidenciaremos que, embora sejam medicamentos de venda livre, os riscos apesar de baixos existem, e os pacientes deverão ser orientados sobre isso. Vamos aprender um pouco mais sobre os AINEs!

Agora, falaremos sobre os **Inibidores seletivos da COX-2**. Você os conhece? A primeira geração de compostos seletivos da COX2 disponibilizada no mercado farmacêutico nacional compreendeu os fármacos: **celecoxibe** (Quadro 2)**, rofecoxibe (coxibes) e nimesulida**. Posteriormente, foram introduzidos outros fármacos, como **valdecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe**. A principal característica dos **inibidores seletivos da COX-2** é a **redução da incidência de efeitos adversos gastrintestinais** (Quadro 1), em função da baixa seletividade pela COX-1; esses fármacos — em doses terapêuticas adequadas — não interferem nos processos fisiológicos normais de tecidos, como na integridade das mucosas do estômago e intestino e na agregação plaquetária. Os inibidores seletivos da COX-2 são indicados para o tratamento de osteoartrite, alívio da dor aguda, dismenorréia, ortopedia e cirurgia oral menor. Os coxibes são, em geral, sugeridos a pacientes para os quais o tratamento com AINEs convencionais traria uma grande probabilidade de efeitos gastrointestinais adversos graves (CLARK *et al*., 2013; DELUCIA *et al*., 2007).

Devido ao **risco do aumento da incidência de ataques cardíacos** em uma parcela significativa de pacientes usuários dos **inibidores seletivos de COX-2**, foram retirados do mercado alguns fármacos (ex.: rofecoxibe). Ainda não estão claros os efeitos pelos quais isto ocorre. Alguns achados recentes, também, mostram que o efeito inibitório desses fármacos sobre a COX-2, 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**. Os efeitos adversos comuns podem incluir cefaleia, tonturas, rashes cutâneos e edema periférico causado por retenção hídrica. Em razão do papel potencial da COX-2 no fechamento de úlceras, pacientes com doença preexistente devem evitar o uso de tais fármacos, se possível (RANG *et al*., 2016; DELUCIA *et al*., 2007).

A **nimesulida** (Quadro 2) é uma sulfonalinilida que tem atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica. Além da **inibição seletiva da COX-2**, a nimesulida inibe a ativação de neutrófilos e exibe

propriedades antioxidantes. Apresentam baixa incidência de efeitos adversos, especialmente efeitos gastrintestinais (Quadro 1). Ademais, vários estudos clínicos em crianças fazem com que a nimesulida seja indicada em pediatria (RANG *et al.*, 2016; DELUCIA *et al.*, 2007). O Quadro 2 resume alguns AINES mais comumente prescritos bem como a dose, a posologia e a idade mínima recomendada para o seu uso.

Princípio ativo	Nome comercial	Apresentação farmacêutica	Indicações	Posologia adulto	Posologia criança
Ácido Acetilsalicílico	Aspirina	Comprimidos.	Dores de intensidade leve a moderada.	500 mg/4-6 horas. 100-325 mg/dia (antiagregante plaquetário).	80-100 mg/Kg/8 horas, a partir de 12 anos.
Ibuprofeno	Alivium	Comprimidos, suspensão oral e supositório.	Dor pós-cirúrgica. Dor associada à inflamação.	Inicial: 1200-1400 mg/dia (3 a 4 tomadas). Manutenção: 800-1200 mg/dia.	20 mg/Kg/dia (3 a 4 tomadas), a partir de 6 meses.
Etodolaco	Acudor	Comprimidos.	Dor pós-cirúrgica. Inflamação.	400 mg/dia (2 tomadas).	400 mg/dia (2 tomadas), a partir dos 15 anos.
Piroxicam	Feldene	Comprimidos, supositórios e injetável.	Dor pós-cirúrgica. Inflamação.	20 mg/dia (1 tomadas).	Não recomendado.
Diclofenaco	Cataflam Voltaren	Comprimidos, supositórios e injetável.	Dor e edema pós-cirurgia. Inflamação.	100-150 mg/dia (2 a 3 tomadas).	Não recomendado.
Celecoxibe	Celebra®	Cápsula gelatinosa	Artrite. Osteoartrite. Espondilite anquilosante pós-operatório dental e músculo esquelético. Dismenorréia. Cirurgias ginecológicas.	200 mg/dia.	Não recomendado.

Princípio ativo	Nome comercial	Apresentação farmacêutica	Indicações	Posologia adulto	Posologia criança
Nimesulida	Nimed®	Comprimidos, supositórios e sachês.	Dor pós-cirúrgica. Edema dentário. Inflamação.	200 mg/dia (2 tomadas).	200 mg/dia (2 tomadas), a partir dos 12 anos.

Quadro 2 - Exemplo de AINES, dose, posologia e a idade mínima recomendada para o uso / Fonte: o autor.

No Quadro 3, podemos observar os efeitos adversos mais comuns entre os AINEs.

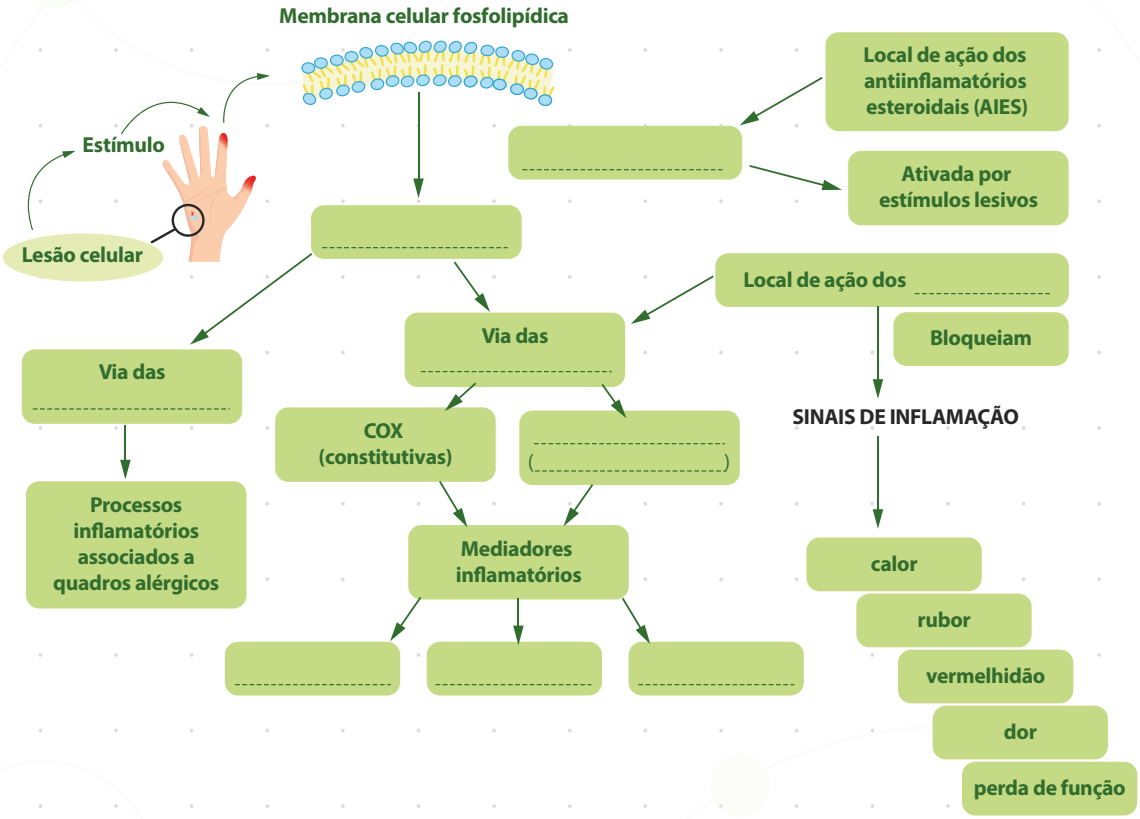
SISTEMA	MANIFESTAÇÕES
Gastrointestinal (GI)	Dor abdominal, náuseas, diarreia, anorexia, erosão/úlceras gástricas[a], anemia[a], hemorragia GI[a], perfuração/obstrução[a].
Plaquetas	Inibição da ativação plaquetáriaa, propensão a equimosesa, maior risco de hemorragiasa
Renal	Retenção de sal e água, ↓ redução da excreção de uratos (especialmente com ácido acetilsalicílico). Edema, piora da função renal em pacientes renais/cardíacos ou cirróticos. ↓ eficácia dos fármacos anti-hipertensivos. ↓ eficácia dos diuréticos, hiperpotassemia.
Cardiovascular	Fechamento do canal arterial, infarto do miocárdio[b], AVE[b], trombose[b].
SNC	Cefaleia, vertigem, tonturas, confusão, hiperventilação (salicilatos).
Útero	Prolongamento da gestação, inibição do trabalho de parto.
Hipersensibilidade	Rinite vasomotora, edema angioneurótico, asma. Urticária, rubor, hipotensão, choque.

[a]Efeitos colaterais foram reduzidos com AINEs seletivos para COX-2.
[b]Com exceção de baixa dose de ácido acetilsalicílico.
Quadro 3 - Efeitos adversos mais comuns entre os AINEs / Fonte: Goodman *et al.* (2015, p.1115).

Como você pôde observar no decorrer do estudo desta unidade, a ativação do Sistema Imunológico é fundamental para que haja defesa do nosso organismo contra agentes agressores. Inicialmente, a imunidade inata é ativada como a primeira linha de defesa. Posteriormente, ocorre a ativação da imunidade adaptativa para finalizar a resposta imune contra a agressão sofrida. Nesta batalha do Sistema Imune, são produzidas células e mediadores químicos que induzem respostas do nosso organismo, como inflamação, febre e dor. Entender como ocorre a produção desses mediadores é fundamental para que você possa compreender o mecanismo de ação bem como os efeitos colaterais e tóxicos de fármacos utilizados na clínica para o tratamento de processos inflamatórios, febris e dolorosos. Por meio da obtenção desses conhecimentos, você poderá contribuir para o uso racional de medicamentos, trazendo benefícios à saúde dos pacientes.

Como verificamos nesta unidade, estímulos lesivos teciduais levam à ativação da cascata da inflamação, em que podemos observar a ativação de enzimas que produzem os eicosanóides (ácido aracdônico) e mediadores inflamatórios, responsáveis pelos sinais clínicos da inflamação, como febre, dor, vermelhidão local, inchaço e perda da função. Os AINES agem em pontos específicos dessa cascata, bloqueando o processo inflamatório. Como sugestão, querido(a) aluno(a), proponho que você complemente o mapa iniciado no desenho da cascata da inflamação, apontando os mediadores inflamatórios e o local de ação dos AINES. Vamos lá!

CASCATA DA INFLAMAÇÃO



MAPA MENTAL

1. Os medicamentos anti-inflamatórios, tanto tradicionais (AINEs não seletivos) quanto inibidores seletivos da COX-2 (coxibes), são amplamente utilizados por seu efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório. Os AINEs e coxibes exercem seu efeito no controle da dor, ao interferirem na atividade da enzima COX, e, consequentemente, na origem da inflamação e na bioquímica da dor. Qual das seguintes afirmações a respeito dos inibidores da COX-2 está correta?

   a) Os inibidores da COX-2 apresentam maior atividade analgésica do que os AINEs tradicionais.
   b) Os inibidores da COX-2 reduzem a função plaquetária.
   c) Os inibidores da COX-2 não afetam os rins.
   d) Os inibidores da COX-2 apresentam atividade anti-inflamatória semelhante à dos AINEs tradicionais (não seletivos).
   e) Os inibidores da COX-2 são cardioprotetores.

2. O uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico (100 mg) reduz o risco de eventos cardiovasculares graves em pacientes predispostos e de alto risco entre 20 e 25% dos casos. A baixa dose deste AINE garante uma relativa seletividade para inibição de apenas uma das isoformas da enzima COX, e esta dose é tão eficaz quanto doses mais elevadas (até 325 mg), porém com menor incidência de efeitos gastrointestinais adversos.

   GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2019 (adaptado).

   Diante do exposto pela literatura e conforme abordado na unidade:

   a) Discorra sobre a indicação do AAS como antiagregante plaquetário, evidenciando seu mecanismo de ação.
   b) Explique por que um paciente que faz uso crônico de AAS 100 mg, como antiagregante plaquetário, deve suspender seu uso de 7 a 10 dias antes de procedimentos cirúrgicos.

3. Sobre o sistema imunológico, avalie as seguintes afirmações:

   I) A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo, é uma resposta lenta e específica representada por barreiras físicas, químicas e biológicas.
   II) Os principais mecanismos na imunidade inata (fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios etc.) ativados por estímulos específicos, como estruturas moleculares presentes em microrganismos, mas que não ocorrem na espécie humana.
   III) A resposta imune adaptativa não depende da ativação de células especializadas, como os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. As principais características da resposta adaptativa são a não especificidade e diversidade de reconhecimento.
   IV) Existem dois tipos de imunidade adaptativa, a humoral e a celular. A imunidade humoral gera uma resposta mediada por moléculas no sangue (anticorpos), produzidos pelos linfócitos B, enquanto a imunidade celular gera resposta mediada pelos linfócitos T, que promovem a destruição do microrganismo ou a morte das células infectadas para eliminar a infecção.

V) Os órgãos linfóides primários (baço, linfonodos e tecido linfóide) são os precursores dos linfócitos B e T; e os órgãos linfóides secundários (medula óssea, fígado fetal e timo) constituem os locais onde são iniciadas as respostas imunes adaptativas.

É CORRETO o que se afirma em:

a) Somente, as alternativas I, II e IV estão corretas.
b) Somente, as alternativas IV e V estão corretas.
c) Somente, as alternativas I e IV estão corretas.
d) Somente, as alternativas, II e IV estão corretas.
e) Somente, as alternativas I, IV e V estão corretas.

4. Uma criança de 8 anos apresenta febre e dores musculares, provavelmente relacionadas a uma infecção viral. Dentre os medicamentos listados a seguir, qual seria o mais apropriado para o tratamento desses sintomas?

a) Paracetamol.
b) Ácido acetilsalicílico.
c) Celecoxibe.
d) Codeína.
e) Indometacina.

MEU ESPAÇO

8 Inflamação, Imunomodulação e Hematopoese II

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, você aprenderá sobre outros mediadores inflamatórios, como a histamina e bradicinina, liberados durante lesões teciduais, reações alérgicas, infecções virais e outros fenômenos inflamatórios. Também, conhecerá os aspectos farmacológicos dos antagonistas desses mediadores, por exemplo, os anti-histamínicos. Será abordado, ainda, nesta unidade, a importância da presença de fatores de crescimento, minerais e vitaminas para o correto funcionamento da hematopoiese.

Você sabe por que desenvolvemos quadros de alergia, quando somos expostos a substâncias estranhas? Conhece os medicamentos que podem ser utilizados para o tratamento de processos alérgicos? Sabe por que uma dieta com bons níveis de ferro, vitamina B12 e ácido fólico são importantes para que não ocorram quadros de anemia? A partir do estudo desta unidade, você observará que todas essas perguntas, além de outras, serão respondidas.

O conhecimento sobre a atividade do sistema imune, na produção de quadros alérgicos, é de fundamental importância para que você entenda o mecanismo de ação de fármacos utilizados para impedir tais situações. Você observará que existem fármacos anti-histamínicos classificados de acordo com a afinidade pelos receptores H_1, H_2, H_3 e H_4, sendo que clinicamente os mais importantes são os anti-histamínicos H_1 e H_2. Conhecer essas classes e os mecanismos pelos quais esses fármacos produzem seus efeitos, duração de ação, efeitos colaterais e interações medicamentosas é de extrema importância para o planejamento do uso desses fármacos pelos pacientes. A ausência de alguns compostos no nosso organismo pode levar a quadros de anemia por interferência na atividade hematopoiética, e a avaliação clínica e laboratorial é fundamental para a identificação do composto em baixa concentração e um precioso auxílio para a reposição. O estudo desse tópico é importante para o entendimento dessas situações clínicas e para a tomada de decisão em benefício do paciente.

Um paciente motorista de uma empresa de transporte de cargas relata o desenvolvimento de sintomas caracterizados por congestão nasal, coriza, ardência nos olhos e coceira na pele, após ter se alimentado com um produto enlatado. Solicita a indicação de um medicamento para resolução desse quadro, pois os sintomas estão incomodando e ele precisa trabalhar.

Você poderia explicar se os sinais clínicos apresentados pelo paciente poderiam ter relação com o consumo do produto enlatado? Os sintomas descritos pelo paciente podem ter relação com a liberação de qual mediador químico? Quais medicamentos poderão ser utilizados para reduzir os sintomas descritos pelo paciente? Dentro desta classe de medicamentos, existe algum efeito colateral que deveria ser observado, levando em consideração a função exercida pelo paciente? Você consegue sugerir a classe de fármacos ideal para esse caso?

Para que você consiga responder a essas perguntas, sugiro que pesquise na literatura casos de situações clínicas que manifestem os sintomas descritos pelo paciente e quais fármacos podem auxiliar no tratamento desses sintomas. Você pode buscar na bibliografia básica da disciplina e artigos científicos disponibilizados nas bases de dados da Unicesumar. Vamos às pesquisas!

Após sua pesquisa, você conseguiu entender o que aconteceu com o paciente para que houvesse as manifestações dos sintomas relatados por ele? Compreendeu a base farmacológica para o tratamento dos sintomas relatados? Observou a importância de conhecermos mecanismos de ação e efeitos colaterais dos medicamentos? Percebeu que pode haver efeitos colaterais diferentes, mesmo que os fármacos pertençam à mesma classe farmacológica? Utilize o diário do bordo para suas anotações.

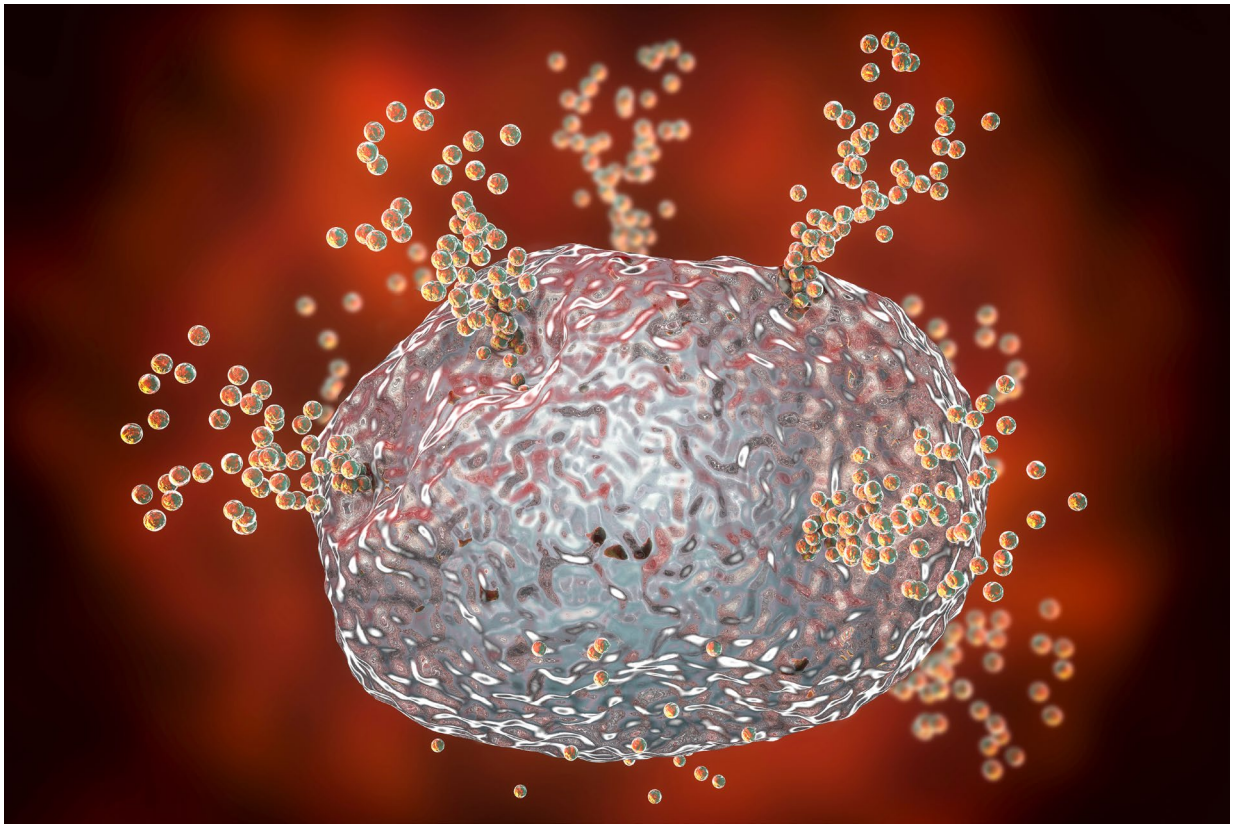
DIÁRIO DE BORDO

Você já notou que a resposta de defesa do hospedeiro está entre as mais complicadas de todas as respostas fisiológicas? Talvez, isso não seja surpreendente, dada a importância central da sua missão para a sobrevivência do organismo. Na Unidade 7, você observou o papel de algumas células e moléculas liberadas pelo sistema imunológico frente a um processo de agressão tecidual. Nessa unidade, daremos sequência ao estudo desse processo.

Lesões teciduais, reações alérgicas, infecções virais e outros fenômenos inflamatórios ativam uma série de reações proteolíticas que geram **histamina, bradicinina e calidina** nos tecidos. Você já ouviu falar em **histamina** e **anti-histamínicos**? Conhece a função da formação de **bradicinina e da calidina** pelo nosso organismo? Sabe se a produção de histamina e bradicinina tem funções nos processos inflamatórios e de produção de dor?

A **histamina**, assim como as prostaglandinas, pertence a um grupo de compostos endógenos denominados autacoides. Elas possuem a característica comum de serem formadas pelos tecidos nos quais atuam e, por isso, funcionam como hormônios locais. Os autacóides diferem dos hormônios circulantes pelo fato de serem produzidos por vários tecidos e não apenas em glândulas endócrinas específicas (CLARK *et al*., 2013). A histamina é um mensageiro químico gerado principalmente nos mastócitos e intermedeia uma ampla quantidade de respostas celulares, incluindo as **reações alérgicas** e **inflamatórias**, a **secreção de ácido gástrico** e a neurotransmissão em algumas regiões do cérebro (CLARK *et al*., 2013).

Quase todos os tecidos dos mamíferos contêm histamina, as concentrações no plasma e outros líquidos corporais, geralmente, são muito baixas, mas são significativas no líquido cerebrospinal. A concentração da histamina é alta nos tecidos que contêm grandes quantidades de **mastócitos e basófilos**, inclusive pele, mucosa brônquica e mucosa intestinal (GOODMAN; GILMAN, 2019).



Você se lembra que os mastócitos e basófilos fazem parte do grupo de células que compõe a **imunidade inata?** Os mastócitos são células do tecido conjuntivo e constituem o sítio primário de armazenamento de histamina nos tecidos. A histamina é, também, armazenada em basófilos polimorfonucleares, no sangue circulante, constituindo os mastócitos, basófilos e as plaquetas células-alvo para as reações de hipersensibilidade imediata (DELUCIA *et al*., 2007).

A histamina é **sintetizada** por descarboxilação da histidina por ação da enzima l-histidina-descarboxilase (Figura 1). A histamina é metabolizada por duas vias, a principal é por metilação do anel, seguida por desaminação oxidativa (lado esquerdo da figura) e a outra, menos comum, é a desaminação oxidativa seguida por conjugação com ribose. Esses metabólitos têm pouca ou nenhuma atividade e são excretados na urina. A determinação dos níveis urinários de N-metil-histamina oferece um indicador confiável da produção de histamina. Os níveis artificialmente altos de histamina urinária são causados por bactérias das vias geniturinárias, que descarboxilam a histidina. Os mastócitos e basófilos sintetizam histamina e a armazenam nos grânulos secretórios. Já em tecidos, como pele, mucosa brônquica e intestinal, a histamina sintetizada é prontamente liberada (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al*., 2007).

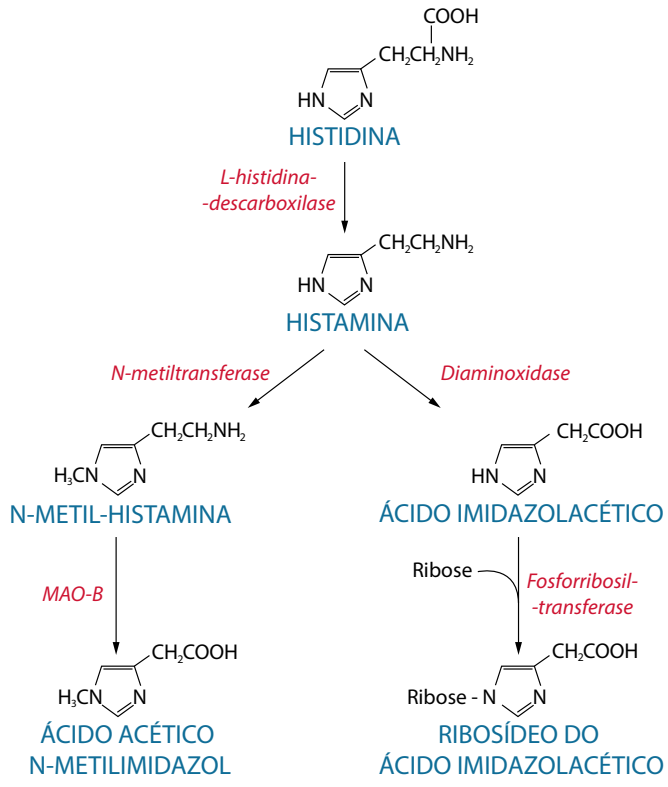


Figura 1 - Vias de síntese e metabolismo da histamina nos seres humanos. MAO-B - monoaminoxidase B
Fonte: Goodman e Gilman (2019, p. 880).

Descrição da Imagem: na Figura 1, de cima para baixo, a estrutura molecular da histidina, abaixo o texto (Histidina), seta de cima para baixo, ao lado esquerdo da seta texto (L-histidina--descarboxilase). Continuando, de cima para baixo, a estrutura molecular da histamina, abaixo o texto (histamina). Abaixo, saem duas setas, a primeira, à esquerda, com o texto (N-metiltransferase), abaixo a estrutura molecular da N-METIL-HISTAMINA, abaixo o texto (N-METIL-HISTAMINA), seta para baixo, texto ao lado (MAO-B; abaixo, a estrutura molecular do ÁCIDO ACÉTICO N-METILIMIDAZOL, e o texto (ÁCIDO ACÉTICO N-METILIMIDAZOL), a segunda seta, a direita com o texto (Diaminoxidase), abaixo a estrutura molecular do ÁCIDO IMIDAZOLACÉTICO e o texto (ÁCIDO IMIDAZOLACÉTICO), seta para baixo com o texto (Fosforribosil--transferase), a seta recebe do lado esquerdo um traço com o texto (Ribose); abaixo da seta, a estrutura molecular do RIBOSÍDEO DO ÁCIDO IMIDAZOLACÉTICO e o texto (RIBOSÍDEO DO ÁCIDO IMIDAZOLACÉTICO).

A histamina é **liberada** dos grânulos de armazenamento dos mastócitos por meio da exocitose, durante reações alérgicas ou inflamatórias. Como parte da resposta alérgica a um antígeno, os anticorpos IgE são formados e ligam-se às superfícies dos mastócitos e dos basófilos, por meio de receptores F_c específicos de alta afinidade (FcεRI). Os antígenos ligam-se às moléculas de IgE e, por meio do FcεRI, ativam as vias de sinalização dos mastócitos ou dos basófilos que envolvem as tirosinocinases e a fosforilação subsequente de vários substratos proteicos, esses eventos desencadeiam a exocitose do conteúdo dos grânulos secretórios, contendo histamina (GOODMAN *et al.*, 2015). Tal como em muitos processos secretores, a liberação de histamina é iniciada por um aumento do cálcio citosólico (Ca^{2+}). A reposição da histamina secretada pelos mastócitos e basófilos é um processo lento que pode demorar dias ou semanas, enquanto a renovação da histamina nos histaminócitos gástricos é muito rápida (RANG *et al.*, 2016).

Além disso, certos fármacos (tubocurarina, suxametônio, morfina, alguns antibióticos, contrastes radiográficos e certos expansores plasmáticos à base de carboidratos) agem diretamente nos mastócitos, liberam histamina e causam efeitos indesejáveis. Os polipeptídeos básicos liberados, quando há

destruição dos tecidos (lesões químicas ou mecânicas) e alguns venenos, como o das vespas que contêm peptídeos são estímulos fisiopatológicos para a secreção de histamina pelos mastócitos e basófilos (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013).

A **histamina** desempenha um papel fundamental nas **reações alérgicas** e de **hipersensibilidade imediata**. As ações da histamina no músculo liso dos brônquios e dos vasos sanguíneos são responsáveis por muitos dos sintomas da reação alérgica. A histamina é um fator quimiotáxico para leucócitos, desempenha um papel importante na regulação da secreção ácida do estômago e modula a liberação de neurotransmissores (DELUCIA *et al*., 2007; RANG *et al*., 2016).

Quando a histamina é injetada por via intradérmica, ela desencadeia um fenômeno característico conhecido como ***reação tríplice de Lewis***, que consiste em **vermelhidão** no local da aplicação, **ruborização** ao redor da aplicação e **edema** local. A mancha vermelha inicial (alguns milímetros) é causada pelo efeito vasodilatador direto da histamina (produção de NO mediada pelo receptor H_1); o rubor é atribuído à estimulação dos reflexos axônicos induzida pela histamina, que causa vasodilatação por mecanismos indiretos; e a lesão urticada é decorrente do aumento da permeabilidade vascular atribuída à histamina (formação de edema) (DELUCIA *et al*., 2007; GOODMAN *et al*., 2015).

A liberação de histamina, na corrente sanguínea, produz redução da pressão arterial, a frequência cardíaca aumenta e o indivíduo habitualmente se queixa de dor de cabeça. Depois de alguns minutos, a pressão arterial retorna ao normal e placas de urticária habitualmente aparecem na pele. Cólicas, náuseas, hipersecreção ácida e broncoespasmo moderado, também, ocorrem com frequência. O efeito torna-se menos intenso, à medida que as reservas de histamina dos mastócitos diminuem e são esgotadas (GOODMAN; GILMAN, 2019). Você já ouviu falar que a histamina se liga a **receptores específicos**?

A histamina liberada em resposta a vários estímulos **exerce seus efeitos**, ligando-se a um ou mais dos **quatro tipos de receptores específicos (H_1-H_4)**. São todos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), associado a mecanismos de transdução de sinal (Quadro 1). Todos os quatro receptores estão relacionados com a resposta inflamatória (CLARK *et al*., 2013; RANG *et al*., 2016).

	H1	H2	H3	H4
Acoplamento às proteínas G (segundos mensageiros).	Gq/11 (↑ Ca2+; ↑ NO e ↑ GMPc).	Gs (↑ AMPc).	Gi/o (↓ AMPc; ↑ MAP-cinase).	Gi/o (↓ AMPc; ↑ Ca2+).
Distribuição.	Músculo liso, células endoteliais, SNC.	Células gástricas parietais, músculo cardíaco, mastócitos, SNC.	SNC: pré-sinápticos.	Células de origem hematopoiética.
Agonista representativo.	2-CH3-histamina.	Antamina.	R)-α-CH3-histamina.	4-CH3-histamina.
Antagonista representativo.	Clorfeniramina.	Ranitidina.	Tiprolisanto.	NJ7777120.

Quadro 1 - Características dos receptores de histamina. AMPc, AMP cíclico; GMPc, GMP cíclico; SNC, sistema nervoso central; NO, óxido nítrico / Fonte: Goodman *et al.* (2015, p. 1098).

Os receptores **H_1** e **H_2** estão, amplamente, distribuídos na **periferia** e no **SNC**, e sua ativação pela histamina pode produzir efeitos locais ou generalizados. A histamina causa prurido e estimula a secreção da mucosa nasal, contrai alguns músculos lisos (por exemplo, brônquios e intestino) e relaxa de forma acentuada outros (por exemplo, vasos sanguíneos). Os receptores **H_1** têm afinidade mais alta pela histamina e causam ativação do óxido nítrico sintetase (eNOS) das células endoteliais dependente do Ca^{2+}. O NO difunde-se para a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, aumenta o GMP cíclico (Quadro 1) e causa vasodilatação rápida e de curta duração. Por outro lado, a ativação dos receptores H_2 da musculatura lisa dos vasos sanguíneos estimula a via do AMP cíclico e causa dilatação mais lenta e mais persistente (GOODMAN *et al.*, 2015).

A histamina afeta diretamente a contratilidade e a condução elétrica do coração (**H_1 e H_2**). Ela aumenta a força contrátil dos músculos atrial e ventricular, porque facilita a entrada de Ca^{2+}, e acelera a frequência cardíaca, porque abrevia a despolarização diastólica no nódulo sinoatrial (SA) (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al.*, 2007). A histamina, também, é um estímulo potente da secreção ácida do estômago quando atua nos receptores **H_2**. Outros efeitos menos proeminentes incluem a formação de edema e a estimulação das terminações nervosas sensoriais. A broncoconstrição e a contração do intestino são mediadas pelos receptores **H_1**. No SNC, a ativação dos receptores **H_1** inibe o apetite e acentua o estado de vigília. Algumas respostas, como a dilatação vascular (queda da pressão arterial), são mediadas pela estimulação dos receptores H_1 e H_2 (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

Os receptores **H_3** são expressos principalmente no SNC, em especial nos núcleos da base, no hipocampo e no córtex. Os receptores **H_3** funcionam como autorreceptores nos neurônios histaminérgicos, de forma muito semelhante aos receptores α_2 pré-sinápticos, inibindo a liberação de histamina e modulando a liberação de outros neurotransmissores. Assim, os agonistas inversos reduzem a ativação do receptor e aumentam a liberação de histamina pelos neurônios histaminérgicos (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013).

Os agonistas **H_3** estimulam o sono; por essa razão, os antagonistas **H_3** facilitam a manutenção da vigília. Os receptores **H_4** são encontrados, principalmente, nas células de origem hematopoiéticas (por exemplo, eosinófilos, células dendríticas, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos T), mas também são detectados no trato gastrointestinal (GI), nos fibroblastos da derme, no SNC e nos neurônios aferentes sensoriais primários. A ativação dos receptores **H_4** de alguns desses tipos celulares foi associada à indução de alterações da conformação celular, à quimiotaxia, à secreção de citocinas e à hiper-regulação das moléculas de adesão, sugerindo que estes receptores possam ser inibidores úteis das respostas alérgicas e inflamatórias (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al.*, 2007).

A **regulação da liberação** de **histamina**, também, ocorre por **retroalimentação**. A estimulação dos receptores H_2 aumenta o AMP cíclico e leva à inibição por retroalimentação da liberação de histamina, a partir de mastócitos e basófilos, enquanto a ativação dos receptores H_3 e H_4 produz efeito contrário, porque reduz o AMP cíclico celular. A ativação

dos receptores H_3 pré-sinápticos, também, inibe a liberação de histamina pelos neurônios histaminérgicos (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016; KATZUNG, 2013). Você já percebeu que para impedir as ações da histamina liberada em nosso organismo por diversos mecanismos podemos utilizar fármacos que impedem suas ações em receptores histamínicos?

De acordo com o tipo de receptor da histamina, teremos o **anti-histamínico** adequado. 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, H_3 e H_4** (DELUCIA *et al.*, 2007). Os anti-histamínicos H1 são aminas estáveis com estrutura geral ilustrada na Figura 2.

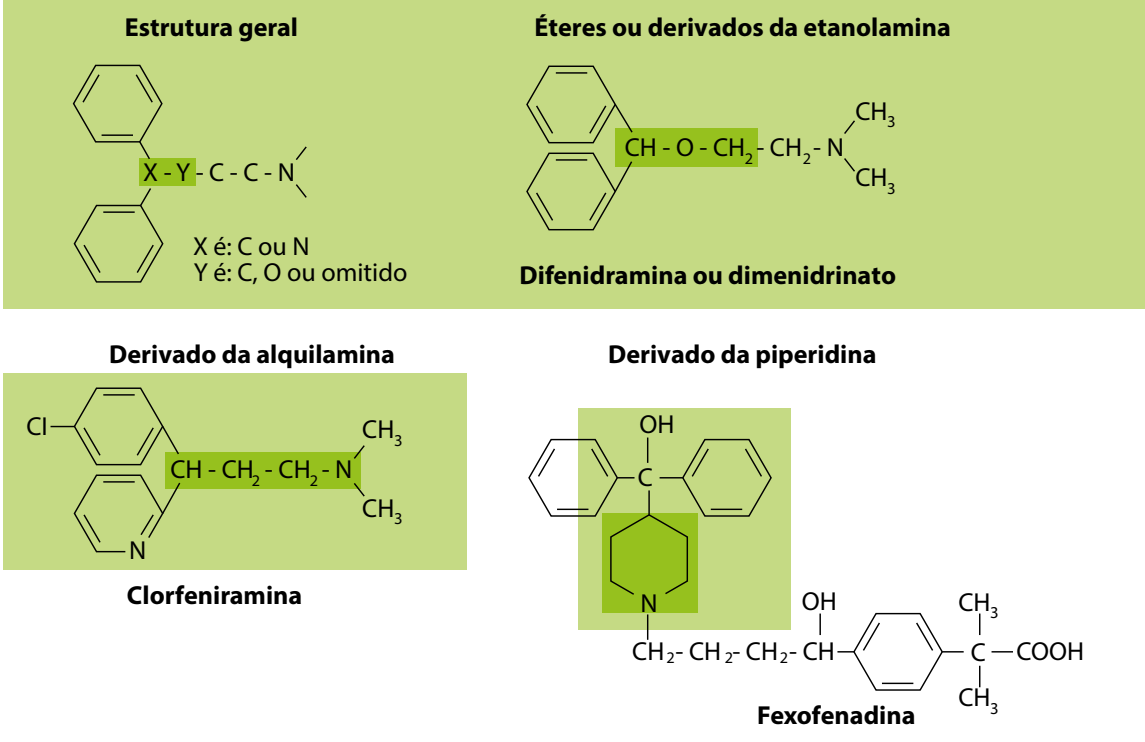


Figura 2 - Estrutura geral dos fármacos anti-histamínicos H1 e exemplos dos principais subgrupos / Fonte: Katzung (2013, p. 278).

Descrição da Imagem: a Figura 2 é dividida em dois blocos. O primeiro bloco, do meio da imagem para cima, temos a esquerda o texto (Estrutura Geral); abaixo, uma estrutura molecular, com o texto (X é: C ou N; Y é: C, O ou omitido); ao lado desta estrutura, à direita, temos o texto (Éteres ou derivado da etanolamina); abaixo, uma estrutura molecular com o texto (Difenidramina ou dimenidrinato). O segundo bloco, do meio da imagem para baixo, temos, à esquerda, o texto (Derivado da alquilamina); abaixo, uma estrutura química, com o texto (Clorfeniramina); ao lado desta estrutura, à direita, temos o texto (Derivado da piperidina); abaixo, uma estrutura molecular e o texto abaixo (Fexofenadina).

Todos os "antagonistas" do receptor H_1 disponíveis são agonistas inversos, que reduzem a atividade constitutiva do receptor e competem com a histamina. Os anti-histamínicos H_1 ou antagonistas H_1 podem ser divididos em fármacos de primeira geração e fármacos de segunda geração (GOODMAN; GILMAN, 2019). O Quadro 2 traz alguns exemplos de anti-histamínicos H_1 de **primeira geração**, duração de ação, os tipos de preparações farmacêuticas disponíveis e a dose para adultos.

FÁRMACOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO			
CLASSE E NOME GENÉRICO	DURAÇÃO DA AÇÃO, HORAS	PREPARAÇÕES	DOSE INDIVIDUAL (ADULTO)
Dibenzoxepinas tricíclicas			
Doxepina, cloridrato	6-24	O, L, T	10-150 mg
Etanolaminas			
Carbinoxamina, maleato	3-6	O, L	4-8 mg
Clemastina, fumarato	12	O, L	1,34-2,68 mg
Difenidramina, cloridrato	12	O, L, I, T	25-50 mg
Dimenidrato	4-6	O, L, I	50-100 mg
Etilenodiaminas			
Pirilamina, maleato	4-6	O, L, T	25-50 mg
Tripelenamina, cloridrato	4-6	O	25-50 mg, 100 mg (SR)
Tripenelamina, citrato	4-6	L	37,5 - 75 mg
Alquilaminas			
Clorfeniramina, maleato	24	O, L, I	4 mg, 5-20 mg (I) 8-12 mg (SR)
Bronfeniramina, maleato	4-6	O, L, I	4 mg, 5-20 mg (I) 8-12 mg (SR)
Piperazinas			
Hidroxizina, cloridrato	6-24	O, L, I	25-100 mg
Hidroxizina, pamoato	6-24	O, L	25-100 mg
Ciclizina, cloridrato	4-6	O	50 mg
Ciclizina, lactato	4-6	I	50 mg
Meclizina, cloridrato	12-24	O	12,5-50 mg

FÁRMACOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO			
CLASSE E NOME GENÉRICO	DURAÇÃO DA AÇÃO, HORAS	PREPARAÇÕES	DOSE INDIVIDUAL (ADULTO)
Fenotiazinas			
Prometazina, cloridrato	4-6	O, L, I, S	12,5-50 mg
Piperidinas			
Ciproeptadina, cloridrato	4-6	O, L	4 mg
Fenindamina, tartarato	4-6	O	25 mg

Quadro 2 - Preparações e doses dos principais antagonistas dos receptores H1 de primeira geração / Fonte: Goodman et al. (2015, p. 1108).
As preparações são designadas da seguinte forma:
O: comprimidos orais.
L: líquidos orais.
I: injeção.
S: supositório.
SR: liberação contínua.
T: tópica.

O Quadro 3 traz alguns exemplos de anti-histamínicos H_1 de **segunda geração**, duração de ação, os tipos de preparações farmacêuticas disponíveis e a dose para adultos.

FÁRMACOS DE SEGUNDA GERAÇÃO			
CLASSE E NOME GENÉRICO	DURAÇÃO DA AÇÃO, HORAS	PREPARAÇÕES	DOSE INDIVIDUAL (ADULTO)
Tricíclicos			
Dibenzoxepinas	6-8	T	Uma gota em cada olho
Olopatadina, cloridrato	6-8	T	Dois *sprays* em cada narina
Alquilaminas			
Acrivastina	6-8	O	8 mg
Piperazinas			
Cetirizina, cloridrato	12-24	O	5-10 mg
Levocetirizina, cloridrato	12-24	O	2,5-5 mg

Ftalazinonas			
Azelastina, cloridrato	12-24	T	Dois *sprays* em cada narina
Piperidinas			
Levocabastina, cloridrato	6-12	T	Uma gota em cada olho
Cetotifeno, fumarato	8-12	T	Uma gota em cada olho
Loratadina	24	O, L	10 mg
Desloratadina	24	O	5 mg
Ebastina	24	O	10-20 mg
Mizolastina	24	O	10 mg
Fexofenadina, cloridrato	12-24	O	60-180 mg

Quadro 3 - Preparações e doses dos principais antagonistas dos receptores H1 de segunda geração / Fonte: Goodman et al. (2015, p. 1108).
As preparações são designadas da seguinte forma:
O: comprimidos orais.
L: líquidos orais.
I: injeção.
S: supositório.
SR: liberação contínua.
T: tópica.

Os **anti-histamínicos-H_1** são usados para tratar várias **reações de hipersensibilidade imediata**. As ações centrais de alguns desses fármacos, também, têm utilidade terapêutica, como supressores da cinetose ou sedativos. Os **antagonistas H_1** são úteis nas **reações alérgicas agudas** que se evidenciam por sinais e sintomas de **rinite, urticária e conjuntivite**. Os efeitos desses fármacos limitam-se à supressão dos sintomas atribuíveis à liberação de histamina, depois da reação do antígeno com o anticorpo. Na asma brônquica, os antagonistas da histamina têm pouca eficácia e não são utilizados isoladamente. No tratamento da anafilaxia sistêmica ou no angioedema, na qual outros autacoides — além da histamina — desempenham papel importante, a **epinefrina** é o fármaco fundamental; os antagonistas da histamina desempenham apenas um papel coadjuvante secundário (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013).

Os antagonistas H_1 são inúteis no tratamento do **resfriado comum** (geralmente, associados a analgésicos e antitérmicos). Os efeitos anticolinérgicos fracos dos fármacos mais antigos tendem a atenuar a rinorreia (GOODMAN *et al.*, 2015). O antagonista muscarínico escopolamina é o fármaco mais eficaz, como profilaxia e tratamento da **cinetose**. Alguns antagonistas H_1 são úteis nos casos mais leves e causam menos efeitos adversos. Isso inclui o dimenidrato e as piperazinas (por exemplo, ciclizina e meclizina). A prometazina (uma fenotiazina) é mais potente e eficaz; suas propriedades antieméticas adicionais podem ser úteis para reduzir os vômitos, mas sua ação sedativa pronunciada, geralmente, é

desfavorável. Apenas a prometazina é útil ao tratamento das náuseas e dos vômitos causados pela quimioterapia ou a radioterapia para doenças malignas; contudo existem outros antieméticos mais eficazes (por exemplo, antagonistas do receptor 5-HT3) (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al*., 2013).

A tendência de alguns antagonistas dos receptores H_1 (primeira geração — Quadro 2) de causar **sonolência** resultou na sua utilização como **hipnóticos**. Os antagonistas H_1, principalmente a difenidramina, estão presentes em várias preparações comercializadas sem prescrição para tratar insônia. As atividades sedativas e ansiolíticas brandas da hidroxizina contribuem para sua utilização como ansiolítico fraco (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Os anti-histamínicos de primeira geração (Quadro 2) **apresentam baixa especificidade**, pois podem interagir não apenas com os receptores histamínicos, mas também com receptores **muscarínicos colinérgicos, -adrenérgicos e de serotonina,** produzindo uma variedade de efeitos indesejados (Figura 3). Diferentemente, os fármacos de **segunda geração** são específicos para os receptores H1 (Quadro 3) e, como portam grupos polares, não atravessam a barreira hematoencefálica, causando menos depressão do SNC do que os de primeira geração (Figura 3) (CLARK *et al*., 2013).

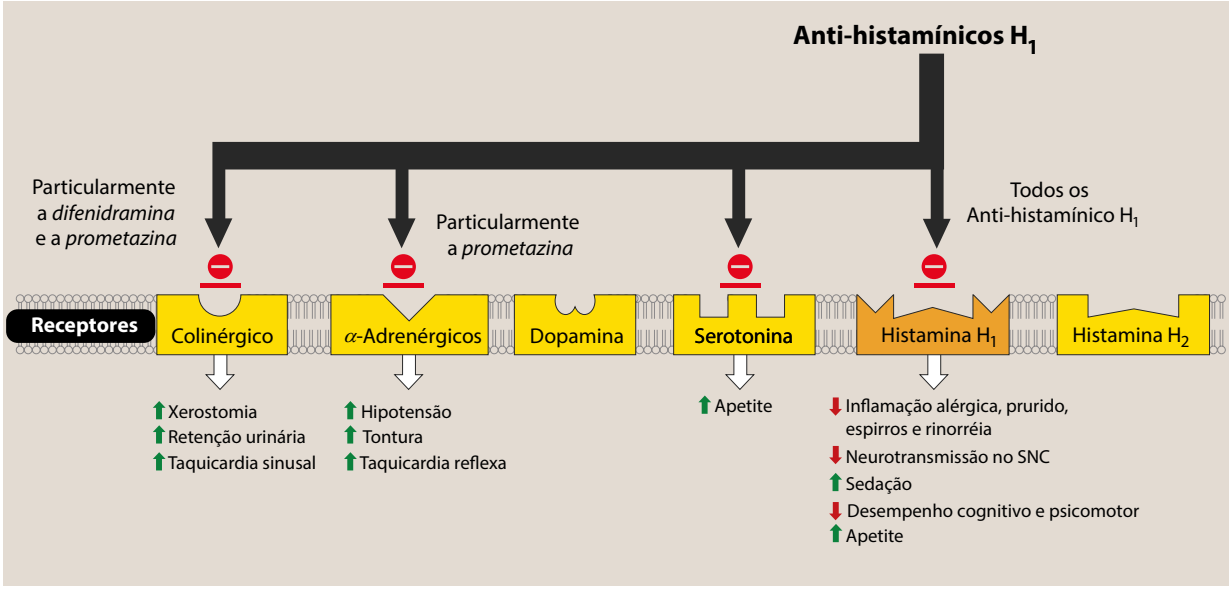


Figura 3 - Efeitos dos anti-histamínicos H sobre os receptores histamínicos, adrenérgicos, colinérgicos e de serotonina. Vários antihistamínicos de segunda geração não penetram no cérebro e, assim, provocam efeitos mínimos sobre o SNC / Fonte: Clark et al (2013, p. 553).

Descrição da Imagem: a Figura 3 traz acima e à direita o texto (Anti-histamínico H1), dele sai uma seta que se divide em quatro pontos. Da esquerda para direita temos, a primeira ponta com o texto (Particularmente, a difenidramina e a prometazina), abaixo da ponta da seta um sinal negativo com um traço abaixo; uma figura geométrica com o texto (Colinérgico), do lado esquerdo o texto (Receptores), abaixo do texto (Colinérgico) segue uma seta, abaixo o texto (seta para cima, Xerostomia; seta para cima, Retenção urinária; seta para cima, Taquicardia sinusal). A segunda ponta da seta com o texto a direita (Particularmente a prometazina), abaixo da ponta da seta um sinal negativo com um traço abaixo; abaixo uma figura geométrica com o texto (-Adrenérgicos), abaixo do texto (-Adrenérgicos), segue uma seta, abaixo o texto (seta para cima, Hipotensão; seta para cima, Tontura; seta para cima, Taquicardia reflexa). Na sequência, uma figura geométrica com o texto (Dopamina). Depois, a terceira ponta da seta, abaixo um sinal negativo com um traço abaixo, abaixo uma figura geométrica com o texto (Serotonina), abaixo segue uma seta de cima para baixo com o texto (seta para cima, Apetite). A quarta ponta da seta, ao lado direito, o texto (Todos os anti-histamínicos H1), abaixo da ponta da seta um sinal negativo com um traço abaixo, abaixo uma figura geométrica com o texto (Histamina H1), abaixo segue uma seta de cima para baixo e o texto (seta para baixo, Inflamação alérgica, prurido, espirros e rinorréia; seta para baixo, neurotransmissão no SNC; seta para cima, sedação; seta para baixo, desempenho cognitivo e psicomotor; seta para cima, apetite). Na sequência e por último, uma figura geométrica com o texto (Histamina H2).

O efeito adverso mais frequente dos antagonistas H_1 de primeira geração (a clorfeniramina, a difenidramina, a hidroxizina e a prometazina — Quadro 2) é a sedação. A ingestão simultânea de álcool e outros depressores do SNC produz um efeito aditivo, que compromete as habilidades motoras. Outras ações adversas centrais incluem tonturas, tinido, lassidão, perda da coordenação motora, fadiga, turvação visual, diplopia, euforia, nervosismo, insônia e tremores (GOODMAN; GILMAN, 2019; CLARK *et al.*, 2013).

Outros efeitos incluem **perda do apetite, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e constipação ou diarreia**. A ingestão do fármaco com as refeições pode reduzir sua incidência. Os antagonistas H_1, como a ciproeptadina, parecem aumentar o apetite e causar ganho de peso. Outros efeitos adversos devidos às ações antimuscarínicas de alguns dos antagonistas dos receptores H_1 de primeira geração incluem ressecamento da boca (xerostomia) e das vias respiratórias (às vezes, induzindo a tosse), retenção ou aumento da frequência urinária e disúria. Esses efeitos não são observados com os antagonistas H_1 de segunda geração (GOODMAN; GILMAN, 2019; DELUCIA *et al.*, 2007).

Complicações hematológicas, como leucopenia, agranulocitose e anemia hemolítica, são muito raras. Como os anti-histamínicos atravessam a placenta, deve-se ter **cautela** quando eles são administrados às **gestantes** ou a mulheres que pretendem engravidar. Vários anti-histamínicos (por exemplo, azelastina, hidroxizina e fexofenadina) produziram efeitos teratogênicos em estudos em animais, ao passo que outros (por exemplo, clorfeniramina, difenidramina, cetirizina e loratadina) não. Os anti-histamínicos-H_1 podem ser excretados no leite materno em pequenas quantidades, e os fármacos de primeira geração utilizados pelas mães que estão amamentando podem causar sintomas, como irritabilidade, sonolência ou depressão respiratória do bebê amamentado (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016; KATZUNG, 2013). Alguns anti-histamínicos-H_1 de primeira geração (difenidramina e prometazina) são potentes anestésicos locais, atuam bloqueando canais de Na+ em membranas excitáveis, ação semelhante à lidocaína e a procaína (KATZUNG, 2013).

O artigo intitulado "Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos" aborda informações diferenciais sobre os anti-histamínicos H1 de primeira e de segunda geração. A leitura deste artigo ajudará você a compreender as principais diferenças existentes entre as gerações de anti-histamínicos com relação à afinidade pelos receptores H1, efeitos colaterais e indicações clínicas.

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Os **antagonistas de receptores H_2** ou **anti-histamínicos-H_2 inibem a produção da secreção ácida gástrica** por competirem de maneira reversível com a histamina pelos receptores H_2 localizados na membrana basolateral das células parietais do estômago. Esses agentes são menos potentes no bloqueio da secreção gástrica de ácido do que os inibidores da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol, lan-

zoprazol, pantoprazol), porém ainda suprimem a secreção de ácido gástrico em ~ 70% durante 24h. Como o determinante mais importante da cicatrização de úlceras duodenais consiste no nível de acidez noturna, a administração de antagonistas dos receptores H_2, à noite, constitui um tratamento adequado na maioria dos casos. Alguns representantes dessa classe são: a **cimetidina, ranitidina e famotidina** (KATZUNG, 2013; DELUCIA *et al*., 2007). No Brasil, disponível para uso clínico são a cimetidina e a famotidina. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária em janeiro de 2020 determinou o recolhimento de medicamentos à base de cloridrato de ranitidina. Esse recolhimento ocorreu em razão do maior controle das nitrosaminas, substâncias potencialmente cancerígenas formadas durante a síntese de princípios ativos usados na fabricação desse medicamento (ANVISA, 2020).

Os antagonistas dos receptores H_2 geralmente são bem tolerados, com baixa incidência (< 3%) de efeitos adversos. Os **efeitos adversos** são habitualmente mínimos e incluem diarreia, cefaleia, sonolência, fadiga, dor muscular e constipação. Os efeitos menos comuns incluem aqueles que afetam o SNC (confusão, delirium, alucinações, fala arrastada e cefaleia), que ocorrem primariamente com a administração intravenosa dos fármacos ou em indivíduos idosos. As **interações medicamentosas** com os antagonistas dos receptores H_2 são observadas principalmente com a cimetidina que inibe as CYP (por exemplo, CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6) e, dessa maneira, pode aumentar os níveis de uma variedade de fármacos que são substratos dessas enzimas. As principais indicações terapêuticas destes antagonistas são: promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, tratar a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) não complicada e evitar a ocorrência de úlceras de estresse (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016; KATZUNG, 2013).

Os **antagonistas/agonistas inversos do receptor H_3** produzem diversos efeitos centrais, por exemplo: ativam a vigília, melhoram a função cognitiva (por exemplo, melhoram a memória, a aprendizagem e a atenção) e reduzem a ingestão alimentar. Por essa razão, há interesse significativo em desenvolver antagonistas **H_3** que possam ser utilizados terapeuticamente nos distúrbios do sono, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção (THDA), epilepsia, disfunção cognitiva, esquizofrenia, obesidade, dor neuropática e doença de Alzheimer. A tioperamida foi o primeiro antagonista/agonista inverso do receptor **H_3** "específico" disponível experimentalmente, mas tinha eficácia comparável no receptor **H_4**. Alguns outros derivados imidazólicos foram desenvolvidos como antagonistas do receptor **H_3**, inclusive clobempropita, ciproxifano e proxifano. Os antagonistas/agonistas inversos não imidazólicos mais seletivos para o receptor **H_3** estão em estudos clínicos da fase II (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

Os receptores H_4, também, desempenham um papel importante no prurido e na dor neuropática. Em razão da localização e da função singulares dos receptores H_4, os antagonistas desses receptores são promissores como fármacos para tratar esses distúrbios. O **antagonista H_4** específico JNJ-39758979 foi testado em estudos clínicos das fases 1 e 2 para tratar asma persistente, prurido, dermatite e artrite reumatoide (GOODMAN; GILMAN, 2019). O receptor H_4 tem homologia mais ampla com o receptor H_3 e liga-se principalmente aos ligandos H3, especialmente aos que têm anéis imidazólicos, embora produzam efeitos diversos em alguns casos. Por exemplo, a tioperamida é um agonista inverso eficaz nos receptores H_3 e H_4, enquanto o agonista inverso H_3 clobempropita é um agonista parcial do receptor H_4; a impentamina (um agonista H_3) e a iodofempropita (um agonista inverso H_3) são antagonistas H_4 neutros (GOODMAN; GILMAN, 2019).



Clinicamente, observamos que os anti-histamínicos mais utilizados são os pertencentes às classes H1 e H2. Neste Podcast, conversaremos sobre anti-histamínicos-H3, uma nova classe terapêutica com potencial para tratamento de doenças como obesidade, Alzheimer, esquizofrenia, entre outras. Vamos aprender um pouco mais sobre os anti-histamínicos! Aperte o play!

Lesões teciduais, reações alérgicas, infecções virais e outros fenômenos inflamatórios ativam uma série de reações proteolíticas que geram **bradicinina e calidina** nos tecidos. Esses peptídeos contribuem para as respostas inflamatórias agindo como autacóides que atuam localmente e causam dor, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, mas também podem ter efeitos benéficos (por exemplo, no coração, nos rins e na circulação). Grande parte de sua atividade decorre da estimulação da liberação de potentes mediadores, como as prostaglandinas, o NO (óxido nítrico) ou o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

O **receptor de bradicinina B_2** está expresso na maior parte dos tecidos normais, onde se liga seletivamente à bradicinina e à calidina intactas. Esse receptor medeia a maioria dos seus efeitos da bradicinina em condições normais (vasodilatação, excreção de Na^+ e dor aguda). Enquanto a síntese do **receptor B_1** é induzida pelos mediadores inflamatórios liberados nas condições inflamatórias, sua ativação pela bradicinina e calidina produzem vasodilatação, dor crônica e recrutamento de leucócitos para área lesionada. Atualmente, pesquisadores avaliam a utilidade dos **antagonistas específicos dos receptores de cinina** em diversas áreas, como dor, inflamação, doenças inflamatórias crônicas e sistema cardiovascular (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

Anteriormente, falamos sobre a **hematopoiese**, você se lembra? A hematopoiese é um processo fisiológico responsável pela renovação de mais de 400 bilhões de células sanguíneas por dia. Ela é classificada em três tipos, a eritropoiese (produção de células vermelhas do sangue); leucopoiese (produção de leucócitos) e trombocitopoese (produção de plaquetas). Um defeito de hematopoiese pode provocar doenças, como as anemias, leucemia, linfoma ou uma aplasia dos glóbulos vermelhos (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

A produção de células novas deve atender às necessidades basais e às situações de aumento da demanda. A produção de hemácias pode aumentar mais de 20 vezes em resposta à anemia ou hipóxia, enquanto a produção de leucócitos aumenta acentuadamente em resposta a infecções sistêmicas; a produção de plaquetas pode aumentar 10 a 20 vezes quando o seu consumo resulta em trombocitopenia. A regulação da produção de células do sangue é complexa. As células-tronco hematopoiéticas são células da medula óssea raras, que se diferenciam sob a influência de **fatores de crescimento, ferro, vitamina B_{12} e ácido fólico**, produzindo um grande e diverso número de células sanguíneas maduras (GOODMAN, GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013). Os fatores de crescimento envolvidos no controle desse equilíbrio são os fatores de crescimento hematopoéticos, que direcionam a divisão e a maturação da progênie dessas células, ao longo das oito linhagens de desenvolvimento possíveis (Figura 4) (RANG *et al*., 2016).

Na Figura 4, os vários fatores mostrados em negrito encontram-se disponíveis para uso clínico. A **eritropoietina** é uma glicoproteína produzida nas células justatubulares no rim e, também, nos macrófagos; estimula as células progenitoras eritróides comprometidas a proliferar e produzir eritrócitos. Na presença de anemia ou de hipoxemia, a síntese de eritropoetina aumenta rapidamente em 100 vezes ou mais, e as células progenitoras medulares são extremamente estimuladas. A produção de eritropoetina pode ser interrompida em situações de doença renal, lesão da medula óssea ou deficiência de ferro ou de vitaminas essenciais (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

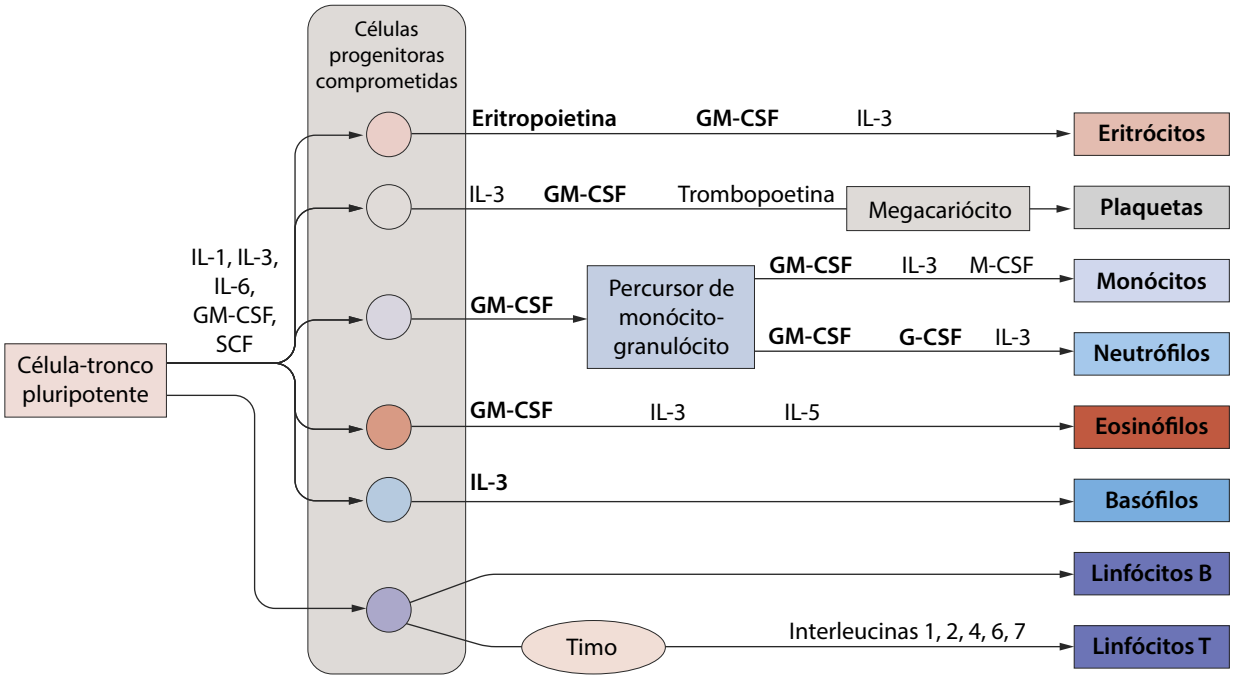


Figura 4 - Fatores de crescimento hematopoiéticos na diferenciação de células sanguíneas / Fonte: Rang et al. (2016, p. 745).
Nota: CSF, fator estimulante de colônias (colony-stimulating factor); G-CSF, CSF de granulócitos; GM-CSF, CSF de granulócitos-macrófagos; IL-1, interleucina-1; IL-3, interleucina-3 ou multi-CSF; M-CSF, CSF de macrófagos; SCF (stem cell factor), fator de células-tronco.

Descrição da Imagem: a figura é um esquema dividido em três partes. Da esquerda para direita, temos o texto (IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, SCF) e junto a ele o texto (Célula-tronco pluripotente). Dessa caixa de texto, saem duas setas. A primeira vai até uma estrutura geométrica retangular e se divide em outras 5 setas, acima da estrutura geométrica retangular o texto (Células progenitoras comprometidas). Cada uma dessas 5 novas setas possui na ponta um círculo de onde sai uma longa seta. Assim, de cima para baixo, temos, no primeiro círculo, o texto (Eritropoetina, GM-CSF, IL-3) e, no final da ponta da seta, o texto (Eritrócitos). Segundo círculo, o texto (IL-3, GM-CSF, Trombopoetina, Megacariócito) e, na ponta da seta, o texto (Plaquetas). Terceiro círculo, o texto (GM-CSF), caixa de texto (precursor de monócito-granulócito), dessa caixa de texto saem duas setas, a de cima segue com o texto (GM-CSF, IL-3, M-CSF) e na ponta da seta o texto (Monócitos); a seta abaixo segue com o texto (GM-CSF, G-CSF, IL-3), finalizando na ponta da seta o texto (Neutrófilos). Quarto círculo, o texto (GM-CSF, IL-3, IL-5), na ponta da seta o texto (Eosinófilos). Quinto círculo, o texto (IL-3) e na ponta da seta o texto (Basófilos). A segunda seta vai até a estrutura geométrica retangular já citada, onde aponta para um círculo, de onde saem duas setas, a seta de cima vai até a caixa de texto (Linfócitos B), a seta abaixo segue até a caixa de texto (Timo) e, depois, segue com o texto (Interleucinas 1, 2, 4, 6 e 7), finalizando na ponta da seta o texto (Linfócitos T).

A terapia com eritropoetina recombinante, em associação com um aporte adequado de ferro, pode ser altamente eficaz em diversas anemias, particularmente nas associadas à resposta eritropoiética

precária. A alfaepoetina, também, é eficaz no tratamento de anemias associadas à cirurgia, pacientes portadores de HIV, quimioterapia do câncer, prematuridade e certos distúrbios inflamatórios crônicos. A alfaepoetina, também, foi aprovada para uso em pacientes com anemia associada à doença renal crônica (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

Foram produzidas formas recombinantes de vários fatores de crescimento, incluindo GM-CSF, G-CSF, IL-3, M-CSF ou CSF-1 e SCF (Figura 4), embora apenas o **G-CSF** e o **GM-CSF** tenham encontrado aplicações clínicas significativas. O **GM-CSF** (fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos) recombinante humano (**sargramostim**) é uma glicoproteína de 127 aminoácidos. O principal efeito terapêutico do sargramostim consiste em estimular a mielopoiese. A aplicação clínica inicial do sargramostim foi em pacientes submetidos a **transplante de medula óssea autóloga**. Ao encurtar a duração da neutropenia, a morbidade associada ao transplante foi significativamente diminuída, sem alteração da sobrevida em longo prazo ou do risco de induzir à recidiva precoce do processo maligno (GOODMAN; GILMAN, 2019).

O **G-CSF** (fator de estimulação das colônias de granulócitos) recombinante humano (**filgrastim**) é uma glicoproteína de 175 aminoácidos. A principal ação do filgrastim consiste em estimular a UFC-G (unidades formadoras de colônias de granulócitos) a aumentar a produção de neutrófilos. O filgrastim é eficaz no tratamento da neutropenia grave, após transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas e quimioterapia em altas doses. À semelhança do GM-CSF, o filgrastim encurta o período de neutropenia grave e diminui a morbidade secundária a infecções bacterianas e fúngicas, também é eficaz no tratamento das neutropenias congênitas graves. As interleucinas (**IL**), de modo geral, atuam de modo sinérgico com os fatores de estimulação das colônias (CSF) (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al*., 2016).

A **trombopoietina**, uma glicoproteína produzida pelo fígado, pelas células do estroma medular e por outros órgãos, é o principal regulador da produção de plaquetas. A trombopoietina recombinante (eltrombopag (oral) e o romiplostim (injetável)) está aprovada pela FDA para uso em pacientes com trombocitopenia imune (TPI), e em pacientes com anemia aplásica grave (AAG), que não responderam aos tratamentos convencionais (GOODMAN; GILMAN, 2019).

Dentre os minerais, o **ferro** tem importância fundamental na hematopoiese. Você já ouviu falar que a deficiência de ferro pode levar a quadros de anemia? O **ferro** é importante para a síntese de hemoglobina, mioglobina, citocromos e outras enzimas. A deficiência de ferro constitui a causa nutricional mais comum de anemia nos seres humanos, pode ser causada pelo aporte inadequado de ferro, má absorção, perda de sangue ou aumento das necessidades, conforme observado durante a gravidez. Quando grave, a deficiência resulta em **anemia microcítica hipocrômica** característica (Figura 5). O tratamento da anemia ferropriva consiste em preparações de ferro por via oral ou parenteral, na maioria dos casos, a administração oral de ferro corrige a anemia tão rápido quanto à parenteral, se a absorção de ferro pelo trato gastrintestinal estiver normal. Pacientes com doença renal crônica em hemodiálise e tratamento com eritropoetina prefere-se a administração parenteral (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

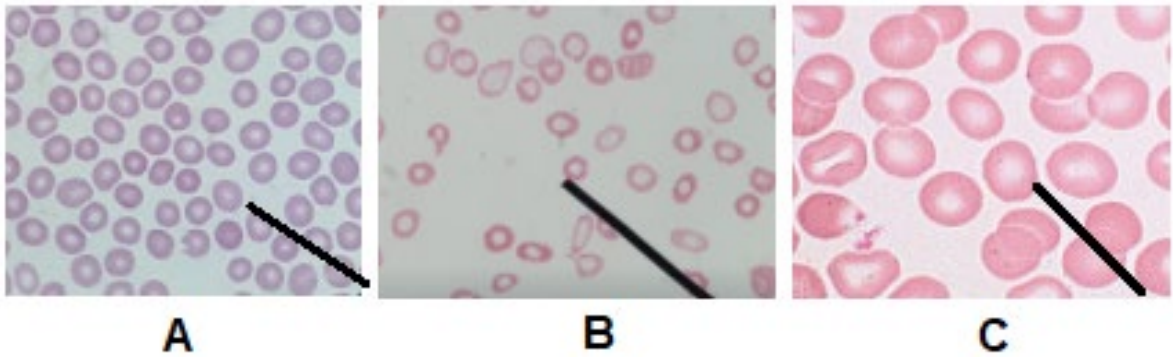


Figura 5 - Representação de lâminas de hemograma. A. Hemácias normocíticas e normocrômicas; B. hemácias microcíticas e hipocrômicas; C. Hemácias macrocíticas e normocrômicas / Fonte: o autor.

Descrição da Imagem: a Figura 5 é dividida em três partes (A, B e C). Da esquerda para a direita, em A observamos muitos círculos roxos próximos um ao outro e com um tamanho padrão. Em B, poucos círculos menores, com espaço entre um e outro e com coloração rósea nas bordas e com o centro sem coloração. Em C, observamos círculos maiores, com pouco espaço entre um e outro e com coloração rósea.

A **vitamina B_{12}** e o **ácido fólico** são componentes essenciais na dieta. A deficiência de uma dessas vitaminas compromete a síntese do DNA em qualquer célula na qual ocorram replicação e divisão dos cromossomos. Como os tecidos com maior taxa de renovação celular são os que exibem as alterações mais radicais, o sistema hematopoiético é particularmente sensível à deficiência dessas vitaminas. A **carência** da vitamina B_{12} e de ácido fólico leva ao aparecimento de um tipo de anemia denominada de **anemia megaloblástica** (hemácias com morfologia maiores), a deficiência de folato em gestantes, também, está implicada na incidência de defeitos na formação do tubo neural dos bebês (GOODMAN; GILMAN, 2019; RANG *et al.*, 2016).

A anemia megaloblástica que resulta da deficiência de folato não pode ser diferenciada da causada pela deficiência de vitamina B_{12} somente pela morfologia das hemácias, sendo necessários outros exames laboratoriais (Quadro 4). Diferentemente da deficiência de vitamina B_{12}, a deficiência de folato raramente ou nunca está associada a anormalidades neurológicas. Deve-se ter em mente o perigo potencial de tratar incorretamente um paciente portador de deficiência de vitamina B_{12} com ácido fólico. A administração de grandes doses de ácido fólico pode resultar em melhora aparente da anemia megaloblástica, entretanto a terapia com folato não impede nem alivia os defeitos neurológicos resultantes da deficiência de vitamina B_{12}, que podem progredir e tornar-se irreversíveis (GOODMAN; GILMAN, 2019). O Quadro 4 traz as características laboratoriais diferenciais entre os tipos de anemias.

Deficiência Nutricional	Tipo de anemia	Anormalidades laboratoriais
Ferro	Microcítica, hipocrômica com VCM < 80 fL e CHCM < 30%	FS baixo < 30 mcg/dL, com aumento da CTLF, resultando em % de saturação da transferrina (FS/CTLF) de < 10%; baixo níveis séricos de ferritina (< 20 mcg/L)
Ácido fólico Vitamina B_{12} (cobalamina)	Macrocítica normocrômica com VCM> 100 fL e CHCM normal ou elevado	Baixos níveis séricos de ácido fólico (< 4 ng/ml). Baixos níveis séricos de cobalamina (< 150 pmol/L) acompanhados de aumento do nível sérico de homocisteína (> 13 µmol/L) e aumento do ácido metilmalônico sérico (> 0,4 µmol/L) e urinário (> 3,6 µmol/L de creatinina).

Quadro 4 - Características laboratoriais diferenciais das anemias nutricionais / Fonte: Katzung (2013, p. 584).
VCM: volume corpuscular médio.
CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média.
FS: ferro sérico.
CTLF: capacidade da transferrina de ligação do ferro.

A vitamina B_{12} está disponível para injeção ou administração oral; as combinações com outras vitaminas e minerais, também, podem ser administradas pelas vias oral ou parenteral. A escolha de uma preparação depende sempre da causa da deficiência. Não se pode depender da administração oral para uma terapia efetiva no paciente com deficiência acentuada de vitamina B_{12} e hematopoiese anormal ou déficits neurológicos. O tratamento de escolha para deficiência de vitamina B_{12} consiste na administração de cianocobalamina por injeção intramuscular ou subcutânea, mas nunca intravenosa. A cianocobalamina é administrada em doses de 1 a 1.000 µg. O ácido fólico é comercializado na forma de comprimidos orais, contendo ácido PteGlu ou l-metilfolato, na forma de solução aquosa para injeção (5 mg/mL) e combinado com outras vitaminas e minerais (GOODMAN; GILMAN, 2019; KATZUNG, 2013).

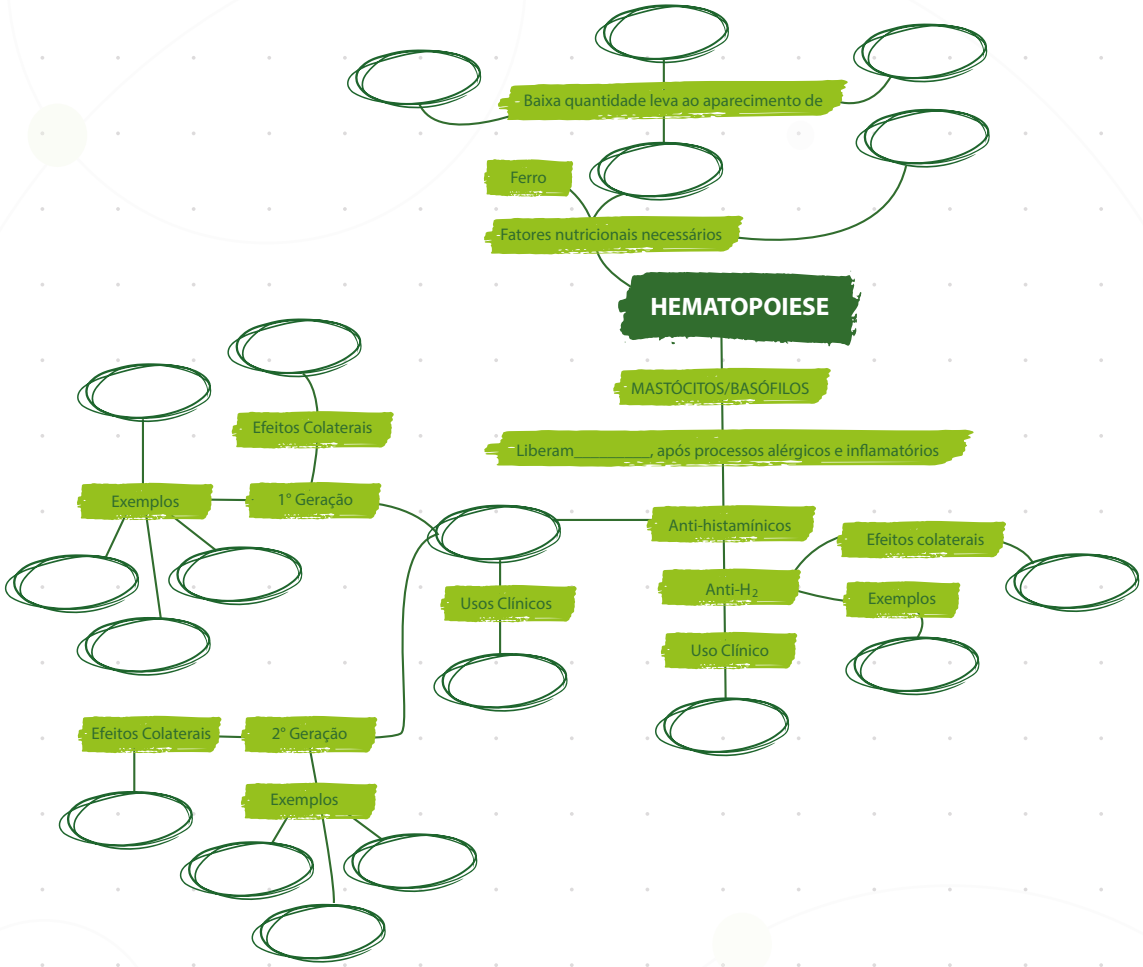
O artigo intitulado "Anemias carenciais: Como eu trato" traz informações importantes sobre as principais anemias carenciais nos dias de hoje, incluindo as anemias por deficiência de ferro, de B12 e de ácido fólico. A leitura deste artigo ajudará você a compreender as principais diferenças existentes entre as anemias que podem ser utilizadas para diferenciá-las e como o tratamento pode ser realizado. Não deixe de ler!!

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

O conhecimento sobre a atividade hematopoiética é muito importante, uma vez que as células produzidas estão envolvidas em muitas respostas do nosso organismo. A degranulação de mastócitos e basófilos, por exemplo, libera a histamina, um mediador químico envolvido nos processos da produção de secreção ácida, processos alérgicos e inflamatórios, em que a utilização de fármacos denominados de anti-histamínicos é fundamental para redução dos sintomas, como: acidez gástrica (anti-H_2), coceira, rinorréia, congestão nasal, emese, entre outros (anti-H_1). Outro ponto importante abordado foi a produção hematopoiética de células sanguíneas. Vimos que esse processo depende da presença de elementos, como fatores de crescimento, ferro, vitamina B_{12}, ácido fólico, entre outros. A ausência de tais elementos produzirá nos pacientes quadros de anemia característicos da ausência desses elementos. Essas informações são importantes para que o profissional da área da saúde possa compreender como o tratamento farmacológico produzirá o efeito terapêutico para a resolução desses problemas.



Finalizamos mais uma unidade! Vamos, então, verificar quais foram os principais itens que discutimos e de que forma eles se relacionam. Como sugestão, querido(a) aluno(a), proponho que complete e finalize o mapa conceitual iniciado. Vamos lá! Para finalizar o mapa mental iniciado, acesse o link: https://www.goconqr.com/pt-BR/mind_maps/35206385/edit.



MAPA MENTAL

1. Um paciente comparece a farmácia com uma prescrição médica para o tratamento de uma afecção do trato respiratório superior, caracterizada por coriza e congestão nasal.

   a) Na prescrição constava o medicamento desloratadina. DESCREVA a ação deste medicamento no organismo, EXPLICITANDO o mecanismo de ação e o receptor envolvido.

   b) O paciente relatou que já utilizou, anteriormente, outro medicamento para tratar os sintomas de congestão nasal e coriza, porém sentia muita sonolência, após o uso do referido medicamento. EXPLIQUE se a desloratadina causará sedação e DETERMINE em termos farmacocinéticos, as diferenças dos Anti-histamínicos de 1ª e de 2ª geração e a relação com o efeito sonolência relatado.

2. Clinicamente, temos à disposição antagonistas da histamina para bloquear seus efeitos. Esses antagonistas apresentam seletividade, de acordo com o receptor bloqueado. Sobre os anti-histamínicos utilizados na clínica médica avalie as seguintes afirmações:

   I) Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração não produzem sonolência, assim não comprometem a capacidade psicomotora do paciente.

   II) Os anti-histamínicos H_1 de primeira geração são fármacos efetivos para o tratamento da hipersecreção de ácido gástrico.

   III) A coordenação motora envolvida no ato de dirigir um automóvel não é afetada pelo uso de anti-histamínicos H_1 de primeira geração.

   IV) Os anti-histamínicos H_1 não são indicados como fármacos principais no tratamento da anafilaxia sistêmica ou no angioedema, uma vez que outros mediadores inflamatórios são liberados.

   V) Alguns antagonistas H_2, como o dimenidrato e as piperazinas (por exemplo, ciclizina e meclizina), são úteis no tratamento da cinetose.

   É CORRETO o que se afirma em:

   a) Somente, as alternativas I, II e IV estão corretas.

   b) Somente, as alternativas IV e V estão corretas.

   c) Somente, as alternativas I e IV estão corretas.

   d) Somente, as alternativas, II e IV estão corretas.

   e) Somente, as alternativas I, IV e V estão corretas.

3. Um paciente relata a você que está fazendo uso de prometazina 25 mg, duas vezes ao dia (anti-histamínico de primeira geração). Ele diz que apresenta sintomas desagradáveis, como boca muito seca, retenção urinária, queda de pressão arterial e tontura, e quer saber se tais sintomas têm relação com o uso do medicamento. EXPLIQUE, por meio da interação da prometazina com outros receptores farmacológicos, se o uso desse fármaco pode ou não produzir esses sintomas.

4. Os quadros de anemias apresentados pelos pacientes podem ter origens diversas. Os exames laboratoriais são importantes ferramentas para o diagnóstico correto do quadro. Analise o hemograma de uma mulher adulta que apresenta hemoglobina de 7,4 g/dL, volume corpuscular médio de 72 fL e CHCM de 25%. Na leitura da lâmina do hemograma, ficou caracterizada a presença de hemácias microcíticas e hipocrômicas. Assinale a alternativa CORRETA, que apresenta a hipótese diagnóstica mais provável.

   a) Anemia ferropriva.
   b) Anemia hemolítica.
   c) Anemia por deficiência de ácido fólico.
   d) Anemia falciforme.
   e) Anemia por deficiência de vitamina B_{12}.

MEU ESPAÇO

9

Tópicos Especiais

Dra. Elaine Campana Sanches Bornia

OPORTUNIDADES DE APRENDIZAGEM

Nesta unidade, abordaremos o conceito de reação adversa a medicamentos e suas implicações clínicas. Falaremos sobre os vários tipos de interações farmacológicas que poderão ocorrer, quando mais de um fármaco é administrado ao paciente, interações com alimentos, álcool e algumas das possíveis interferências dos medicamentos em exames laboratoriais. Também, abordaremos conceitos importantes associados ao uso racional de medicamentos, medicalização e resistência bacteriana.



Você sabia que muitas reações adversas a medicamentos podem ser previstas? Você já se perguntou se um medicamento pode ser administrado ao mesmo tempo que outro? Já ouviu falar que a presença de alimentos no estômago pode melhorar a ação de um medicamento ou reduzi-la? Já foi questionado se o álcool pode reduzir o efeito de um determinado fármaco? Ou se o medicamento pode alterar os resultados dos exames laboratoriais? A partir do estudo desse capítulo, você observará que todas essas perguntas, além de outras, serão respondidas.

Durante o estudo desta unidade, você observará que será possível prever a possibilidade da ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs) e de interações farmacológicas entre dois ou mais medicamentos, entre medicamentos e álcool ou entre medicamentos e alimentos. Geralmente, as reações adversas ocorrem quando as substâncias utilizam o mesmo tipo de receptor ou a mesma via de transdução da resposta para produção do efeito farmacológico. O conhecimento sobre o mecanismo pelo qual cada fármaco age é importante para evitar a ocorrência de interações que poderão produzir respostas potencializadas, tóxicas ou respostas nulas. O entendimento dos conceitos sobre uso racional de medicamentos (URM) é fundamental para que haja sucesso no tratamento terapêutico dos pacientes.

Um paciente do sexo masculino com 56 anos chega a uma Unidade Básica de Saúde (UBS), relatando sintomas de dormência nas mãos, formigamento das pernas, visão turva e embaçada. Quando questionado sobre o uso de medicamentos, relata que é diabético e faz uso de metformina (500 mg, duas vezes ao dia). Foi verificado um valor de glicemia em jejum de 550 mg/dL, valor bem acima do esperado (abaixo de 99 mg/dL). O paciente, também, relatou que devido a um quadro de alergia estava fazendo uso de prednisolona por conta própria, relata que estava tomando 20 mg do referido corticóide duas vezes ao dia, há cinco dias. O médico responsável pelo atendimento orientou o paciente a não realizar a automedicação. Como o quadro de alergia, ainda, estava ocorrendo, realizou a troca da prednisolona por fexofenadina e pediu para manter a metformina, duas vezes ao dia, como estava fazendo. Após uma semana, o paciente retornou à UBS para realização da glicemia em jejum que apresentou um valor de 95 mg/dL.

Você poderia explicar se o quadro de hiperglicemia desenvolvido pelo paciente poderia ter relação com uma interação medicamentosa? Conseguiria explicar o mecanismo responsável pela elevação da glicemia do paciente? Pesquise e faça anotações a respeito. Busque na bibliografia básica da disciplina e em artigos científicos, disponibilizados nas bases de dados da Unicesumar. Deixo disponível abaixo dois links que auxiliarão a sua pesquisa.

Hiperglicemia induzida por corticosteróide: uma revisão integrativa.



Abordagem e Tratamento da Hiperglicemia Induzida por Glicocorticóides.



Agora que você pesquisou sobre a interação farmacológica que ocorre entre a metformina e os corticosteroides, você consegue entender a importância de conhecermos o mecanismo de ação dos medicamentos para que consigamos prever esse tipo de interação? A automedicação é um procedimento arriscado, principalmente, para pacientes que fazem o uso contínuo de medicamentos, uma vez que as interações podem levar a várias situações como redução de efeito medicamentoso, potenciação de efeito, intoxicação e até a morte. Dessa forma, você deverá sempre orientar os pacientes a não realizarem a automedicação. E, por falar nisso, você conseguiu explicar se o quadro de hiperglicemia do paciente poderia ter relação com o uso do corticóide iniciado pelo paciente sem prescrição médica? Utilize o diário de bordo para suas anotações.

DIÁRIO DE BORDO



Você já ouviu falar em **reações adversas a medicamentos**? Sabe quando essas reações têm maior ou menor potencial para acontecer? Será que é possível prever o aparecimento de uma reação adversa a medicamento? Os medicamentos exercem papel fundamental no processo de cuidar das pessoas, sejam as doentes, sejam as que se beneficiam pelo seu poder preventivo ou para fins de diagnóstico; contudo, também, são potenciais causadores de eventos indesejáveis (SOUSA *et al.*, 2018).

Segundo a OMS (2005), as **reações adversas a medicamentos (RAMs)** são definidas como uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses, normalmente, utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de função fisiológica e constituem um tipo particular de evento adverso a medicamento (EAM), que ocorrem apesar do uso correto desses insumos. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem depois do uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta). A terapêutica medicamentosa constitui-se uma prática essencial para o tratamento e controle de inúmeras enfermidades. Entretanto nenhum medicamento é completamente seguro. Todos, em menor ou maior grau, podem desencadear uma RAM (LIMA *et al.*, 2017).

Você já pensou quais são os fatores que poderiam estar envolvidos no aparecimento de uma RAM, após a utilização de um medicamento?

Inúmeros fatores podem influenciar no aparecimento de RAM, tais como idade, sexo, gênero, comorbidades, uso concomitante de vários medicamentos, entre outros. Alguns influenciam o aparecimento de RAM de maneira mais direta, e outros de forma insidiosa (MODESTO *et al.*, 2016). O idoso é, especialmente, vulnerável às RAM, em virtude de fatores que o caracterizam: particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, presença de múltiplas doenças, uso de número elevado de medicamentos e os tipos de medicamentos prescritos. Enfim, o envelhecimento, por si só, é um fator de risco para muitas doenças, criando a demanda por mais cuidados, o que implica o uso de grande número de medicamentos, e estes, por sua vez, aumentam o risco da ocorrência de RAM (LIMA, *et al.*, 2017).



O artigo "Reações adversas a medicamentos entre idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados" analisa os riscos que as reações adversas a medicamentos podem trazer para os idosos, uma vez que os idosos são pacientes altamente suscetíveis a essas reações devido a vários fatores, como as alterações fisiológicas que alteram a farmacocinética e farmacodinâmica, além do alto consumo de medicamentos devido à multiplicidade e cronicidade de doenças que apresentam.

Devido aos avanços tecnológicos, temos à disposição inúmeros aplicativos disponíveis para smartphones que trazem informações importantes sobre os medicamentos, abordando as interações medicamentosas e as ocorrências de RAMs. Entre eles, temos o Prodoctor, o MedSUS e o Medscape. Seguem, em QR Code, o artigo e o App do MedSUS.

Artigo - Reações adversas a medicamentos entre idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados (QR code 1)

Aplicativo Medsus (QR code 2)

Para acessar, use seu leitor de QR Code.

QR 1

QR 2

Na comunidade, no entanto, o consumo de medicamentos é um reflexo da ampla disponibilidade do produto no mercado farmacêutico, com suas inúmeras especialidades farmacêuticas, algumas consideradas de valor intrínseco não elevado, desnecessárias ou até perigosas, fator que, associado ao marketing da indústria farmacêutica, pode resultar na indução ou estímulo ao uso inadequado de medicamentos (SOUSA *et al.*, 2018). A incidência de RAMs em pacientes hospitalizados é alta, devido à quantidade de medicamentos administrados conjuntamente; segundo alguns autores, essa taxa pode variar de 1,2% a 24,1% dos pacientes internados, sendo que a incidência de RAMs fatais pode variar entre 0,23% e 0,41% (LIEBER; RIBEIRO, 2012).

De modo geral, as RAMs são associadas a desfechos negativos da terapia, visto que podem aumentar, de modo significativo, o tempo de permanência hospitalar, ou até mesmo conduzir ao óbito. Em muitos casos, o tratamento da RAM inclui a inserção de novos medicamentos à terapêutica, elevando o risco da cascata iatrogênica. Todos esses fatores acarretam um aumento considerável dos gastos públicos em saúde, o que ressalta sua importância no âmbito da saúde pública (LIMA *et al.* 2017; SOUSA, *et al.*, 2018).

Além dos fatores relacionados ao paciente e dos fatores inerentes ao fármaco, decorrentes do seu mecanismo de ação, a falta ou insuficiência de orientação sobre o tratamento, a prescrição de medicamentos inapropriados, a não adesão ao tratamento e a falta de acompanhamento terapêutico podem levar à ocorrência de RAMs (SOUSA *et al.,* 2018). Uma atenção maior dos profissionais de saúde pode auxiliar na identificação das RAMs e na sua prevenção (MODESTO *et al.*, 2016). As RAMs podem ser classificadas em seis tipos segundo sua origem e características (Quadro 1) (WHO, 2002).

Tipo de reação	Característica	Exemplos
A (aumento)	Relacionado à dose; Comum; Relacionado a um efeito farmacológico da droga; Esperada; Baixa mortalidade.	Efeitos tóxicos: intoxicação digitálica; síndrome serotoninérgica com ISRSs. Efeitos colaterais: efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos.
B (bizarro)	Não relacionado à dose; Incomum; Não relacionado a um efeito farmacológico da droga; Inesperada; Alta mortalidade.	Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina. Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina).
C (crônico)	Relacionada à dose e ao tempo de uso; Incomum; Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco.	Efeitos tromboembólicos com o uso de anticoncepcional, Infarto agudo do miocárdio com Rofecoxibe.
D (atraso, do inglês delayed)	Relacionada ao tempo de uso; Incomum; Normalmente relacionada a dose; Ocorre ou aparece algum tempo, após o uso do medicamento.	Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietilestilbestrol); Carcinogênese; Discinesia tardia.
E (fim do uso; do inglês end of use)	Ocorre durante a abstinência; Ocorre logo após a suspensão do medicamento.	Síndrome de abstinência a opiáceos; Isquemia miocárdica (suspensão de alfa bloqueador).
F (falha)	Falha inesperada da terapia; Comum; Relacionada à dose; Frequentemente causada por interação medicamentosa.	Dosagem inadequada de anticoncepcional oral, particularmente, quando utilizados indutores enzimáticos.

Quadro 1 - Classificação das RAM em relação às suas características e ocorrências / Fonte: Aizenstein e Tomassi (2011, p. 170).



As RAMs são mais comuns do que se pode esperar e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAMs ocorridas é, virtualmente, impossível devido à dificuldade em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAMs. A variedade da gravidade e dos medicamentos, pelos quais são causadas e dos sítios de ocorrência, fazem da identificação de uma RAM um processo muito complexo (SOUSA *et al.*, 2018; LIMA *et al.*, 2017; PEREIRA, 2010).

Alguns dos seguintes aspectos, como dados epidemiológicos prévios, relação temporal com o uso do fármaco, resposta diante da cessação e reintrodução do fármaco, identificação de causas alternativas, presença de alterações nos exames de laboratório ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos, devem ser observados na identificação e estabelecimento de validade de uma suspeita de RAM. Outro enfoque na identificação de RAM refere-se à gravidade com que se apresentam. Aquelas consideradas de leve à moderada são, geralmente, encontradas durante a realização de ensaios clínicos; já as graves e sérias requerem maior atenção, uma vez que a incidência ocorre principalmente na pós-comercialização, podendo determinar a elevação dos custos em saúde e prejuízo irreparável aos pacientes afetados (PEREIRA, 2010). Você consegue perceber a importância de os profissionais da área da saúde **notificarem as RAMS**?

A notificação das RAMs ocorridas, no país, pode contribuir para que os medicamentos utilizados pela sociedade brasileira sejam eficazes e seguros, uma vez que podem subsidiar decisões para alterações de bulas, restrições de uso e até a retirada de medicamentos do mercado ou mudança da categoria de venda destes produtos pela autoridade sanitária reguladora (PEREIRA, 2010).

Entre as causas das RAMs, as i**nterações medicamentosas ou farmacológicas** se destacam, podendo ser definidas como o evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco (interações farmacológicas), alimento (interação fármaco-alimento), bebida (por exemplo: interação fármaco-álcool) ou algum agente químico ambiental. As interações farmacêuticas (ou incompatibilidades), também, podem ser consideradas interações farmacológicas, diferindo das anteriores por ocorrerem *in vitro* e aquelas *in vivo*. Há, também, as interferências de fármacos em exames de laboratório, seja por efeito in vivo, seja por interferência analítica (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

Quando dois ou mais medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente entre si, ou podem propiciar aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou de efeito tóxico de um ou de outro (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009).

Classificar e conhecer as **interações farmacológicas** pelo modo e sítio em que ocorrem permite predizer, identificar e evitar seu surgimento. Assim, elas podem ser classificadas como **interações farmacodinâmicas** ou **farmacocinéticas**, quando ocorrem *in vivo* e incompatibilidade (ou interação farmacêutica) quando *in vitro* (WHO, 2008).

As **interações farmacodinâmicas** são aquelas em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença do outro no seu sítio de ação ou no mesmo sistema fisiológico; induzem mudança na resposta do paciente a outro fármaco (VIDOTTI, 2010). São as mais previsíveis e as mais frequentes, evidentemente quando se conhecem as ações dos fármacos; infelizmente nem sempre se presta a devida atenção. Na prática, esse tipo de interação ocorre com extraordinária frequência, não só aumentando um efeito farmacológico, como, também, diminuindo ou suprimindo um efeito tóxico (GOODMAN; GILMAN, 2019). A seguir, os tipos de mudanças de respostas, devido às interações farmacodinâmicas e suas características.



Figura 1 - Interações farmacodinâmicas / Fonte: adaptada de Vidotti (2010).

As **interações farmacodinâmicas** podem ser benéficas e úteis, como na prescrição de **anti-hipertensivos** e **diuréticos**, em que o diurético aumenta o efeito do anti-hipertensivo ou reduz seus efeitos adversos. Algumas vezes, a **interação farmacológica reduz a eficácia** de um fármaco, por exemplo, tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos lácteos, sendo excretada nas fezes, sem produzir o efeito antimicrobiano desejado. O desfecho de uma interação farmacológica pode ser perigoso, quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Assim, pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramento se passarem a usar um anti-inflamatório não-esteroide (AINE), sem reduzir a dose do anticoagulante. A diminuição do efeito de um fármaco por outro pode ser necessária em casos de dose excessiva, como o uso da naloxona, como antídoto para morfina e de flumazenil, como antagonista de benzodiazepínicos (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009).

As **interações farmacocinéticas** ocorrem quando um fármaco modifica o processo pelo qual outro é **absorvido, distribuído, biotransformado ou excretado**. Não são facilmente previsíveis e ocorrem pelos mecanismos descritos a seguir (KATZUNG, 2013).

REALIDADE AUMENTADA

Interação Medicamentosa, Farmacodinâmica Antagônica.



Figura 2 - Interações farmacocinéticas / Fonte: adaptada de Vidotti (2010).

As **interações farmacêuticas** (incompatibilidade) ocorrem *in vitro,* isto é, antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais fármacos em uma mesma seringa, equipo ou outro recipiente. Medicamentos administrados por infusão contínua são mais suscetíveis a interações farmacêuticas, em especial, quando o uso é concomitante e em via única. As interações farmacêuticas devem-se a reações químicas ou físico químicas que resultam em **alterações organolépticas**, como mudanças de cor, consistência (sólidos), opalescência, turvação, formação de cristais, floculação, precipitação, associadas ou não a mudança de atividade farmacológica. **Formação de novo composto** (ativo, inócuo, tóxico), **diminuição** da atividade ou inativação de um ou mais dos fármacos originais e **aumento** da toxicidade de um ou mais dos fármacos originais, também, podem ocorrer (KATZUNG, 2013; SECOLI, 2001).

A ausência de alterações macroscópicas não garante a inexistência da interação farmacêutica; por isso, é indispensável a adoção de cuidados para evitá-las. Isso pode ser feito quando se conhecem as características do produto, tais como solubilidade, reconstituição, armazenamento e modo de administração. Recomenda-se que os medicamentos não sejam adicionados diretamente a sangue, soluções de aminoácidos ou emulsões lipídicas. Certos fármacos, quando adicionados a fluidos intravenosos, podem ser inativados por alteração do pH, por precipitação ou por reação química (KATZUNG, 2013; VIDOTTI, 2010).

As **interações fármaco-alimento** são um problema de grande relevância na prática clínica, devido às alterações na relação risco/benefício do uso do medicamento. Essas interações são facilitadas, pois os medicamentos, na sua maioria, são administrados por via oral. Os nutrientes podem modificar os efeitos dos fármacos por interferirem em processos farmacocinéticos, como absorção, distribuição, biotransformação e excreção, acarretando prejuízo terapêutico. A absorção dos nutrientes e de alguns fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e, frequentemente, competitivos e, portanto, apresentam como principal sítio de interação o trato gastrointestinal (MOURA; REYES, 2002).

As **interações** entre **nutrientes e fármacos** podem alterar a disponibilidade, a ação ou a toxicidade de uma dessas substâncias ou de ambas, contudo muitas dessas combinações não produzem interações ou resultam em interações sem importância clínica. As interações, quando ocorrerem, podem ser físico-químicas, fisiológicas e patofisiológicas. Interações físico-químicas são caracterizadas por complexação entre componentes alimentares e os fármacos. As fisiológicas incluem as modificações induzidas por medicamentos no apetite, digestão, esvaziamento gástrico, biotransformação e clearance renal. As patofisiológicas ocorrem quando os fármacos prejudicam a absorção e/ou inibição do processo metabólico de nutrientes (MOURA; REYES, 2002; VIDOTTI, 2010).

Alguns medicamentos são, preferentemente, administrados com alimento, seja para aumentar a absorção, seja para diminuir o efeito irritante sobre o estômago; de modo oposto, há medicamentos que têm a disponibilidade e a eficácia diminuídas se administrados com alimentos. Nesses casos, a administração deve ser feita com estômago vazio, ou seja, uma hora antes ou duas horas depois das refeições. Observe algumas interações fármaco-alimento descritas no Quadro 2 e suas consequências.

Dieta	Consequência do uso conjunto com fármacos
Dietas com elevado teor de proteínas, repolho e ingestão crônica de etanol.	Podem aumentar a biotransformação de fármacos.
Maior consumo de carboidratos, dietas vegetarianas, ingestão aguda de etanol, consumo de xantinas (café, alguns chás, cacau/chocolate), ácido ascórbico e tocoferol.	Podem diminuir a biotransformação de fármacos.
Proteínas e carboidratos acidificam a urina.	Aumentam o tempo de eliminação de fármacos ácidos, como barbitúricos e sulfonamidas, e podem provocar aumento do efeito farmacológico.
Dieta pobre em proteínas, como as vegetarianas, consumo de leite e derivados alcalinizam a urina.	Favorecem a reabsorção de fármacos alcalinos, prolongando sua meia-vida no organismo e aumentam a excreção de fármacos ácidos.

Quadro 2 - Exemplo de algumas interações fármaco-alimento / Fonte: adaptado de Vidotti (2010).

Os fármacos, também, podem modificar o metabolismo de nutrientes, por exemplo, o metotrexato e a ciclosporina lesam a mucosa intestinal, diminuindo a absorção de cálcio. Antiácidos, laxativos e antimicrobianos podem causar a perda de nutrientes. Nestes e em outros casos, uma suplementação dietética pode ser necessária para restabelecer as condições normais de nutrição do paciente. Zinco, magnésio, ácido ascórbico e riboflavina apresentam função de grande relevância na biotransformação hepática de fármacos; o zinco, por exemplo, é elemento básico para a atividade de enzimas específicas do processo de biotransformação (VIDOTTI, 2010).



No artigo "Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados", evidencia-se um número importante de possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos, durante o tratamento clínico dos pacientes hospitalizados, por interferências nos processos farmacocinéticos dos medicamentos, produzindo deficiências nutricionais devido à redução na absorção e/ou aumento na excreção de vários nutrientes. Acesse o artigo pelo QR Code e confira.
Para acessar, use seu leitor de QR Code.

Você já ouviu falar que o uso de medicamentos associado ao uso de álcool pode produzir interações como diminuição ou potenciação do efeito do fármaco?

O risco causado pelo uso concomitante de bebidas alcoólicas e medicamentos são, muitas vezes, negligenciados pela população, sobretudo, em situações festivas nas quais se observa exposição aguda ao álcool ou em condições crônicas como no etilismo. Percebe-se pouca clareza na compreensão dos eventos biológicos decorrentes do consumo do álcool por indivíduos sob tratamento farmacológico, acarretando em interações medicamentosas. Existem classes de medicamentos, que em uso simultâneo com álcool podem ter seus efeitos exacerbados ou reduzidos, devido à capacidade do álcool de alterar a expressão e o funcionamento de enzimas microssomais do citocromo P4502E1, responsável pela metabolização do álcool e de alguns fármacos que agem nesta mesma rota metabólica (OLIVEIRA NETO, 2018). O Quadro 3 apresenta as sete interações álcool x medicamentos mais relevantes tratados pela literatura:

Classe Terapêutica	Fármacos	Efeitos do uso concomitante com o álcool
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	Paracetamol	Aumento da irritação gástrica com risco de hemorragias, úlceras, hepatotoxicidade.
	Naproxeno	
	Nimesulida	
Antidepressivos inibidores da monoamina oxidase (IMAO)	Selegilina	Aumento do efeito hipotensor, tontura ou vertigem, após doses relativamente pequenas de bebidas alcoólicas.
	Moclobemida	
	Tranilcipromina	
Anti-hipertensivos	Captopril	Efeito hipotensor exacerbado. A ingestão de baixas quantidades de álcool permite redução das doses de captopril e do enalapril.
	Enalapril	
	Atenolol	
Antimicrobianos	Tinidazol	O uso do álcool causa hepatotoxicidade da isoniazida, redução dos efeitos sob ingestão aguda, efeito antabuse.
	Izoniazida	
	Sulfametoxazol + Trimetoprima	
Barbitúricos	Fenobarbital	Exacerbação dos efeitos centrais do fármaco, risco de depressão respiratória sob consumo crônico do álcool.
	Pentobarbital	
	Tiopental	
Benzodiazepínicos	Diazepam	Aumento dos efeitos depressores dos fármacos e do álcool.
	Alprazolam	
	Midazolam	
Hipoglicemiantes	Glibenclamida	Ocasiona alterações e dificuldades no controle glicêmico.
	Glimepirida	
	Metformina	

Quadro 3 - Principais interações álcool x medicamentos / Fonte: Oliveira Neto (2018, p. 23).



Você observou que a prática de associar o uso de bebidas alcoólicas durante o regime farmacoterapêutico resulta na perda da eficácia e segurança do tratamento com diversas classes de medicamentos, destacando-se aqueles que são prescritos com maior frequência como os benzodiazepínicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos e hipoglicêmicos. É evidente, também, o aumento de eventos adversos como efeito antabuse ou dissulfiram (quando fármacos, como o metronidazol, ampicilina e cefalosporinas, interagem com a enzima aldeído desidrogenase produzem sintomas desagradáveis, devido ao acúmulo do acetaldeído), vômitos, cefaléias, mal-estar, risco de hemorragias gastrointestinais, hipoglicemia, em decorrência desse tipo de interação, seja devido às alterações na absorção, inibição ou indução enzimática, modificação do tempo de meia-vida de metabólitos ativos e tóxicos, seja alteração de rotas metabólicas de fármacos (OLIVEIRA NETO, 2018).

Neste podcast, vamos falar um pouco sobre as interações medicamentosas com álcool, uma mistura que pode ser muito perigosa. Não perca esse podcast, aperte o play.

Alguns medicamentos podem produzir **interferências em exames laboratoriais**. Você já ouviu falar nessa possibilidade? Os medicamentos são as principais fontes de variação nos resultados de exames laboratoriais, e nem sempre o uso deles pode ser interrompido para realização desses exames. Alguns fármacos podem levar a resultado falso negativo ou falso positivo; ter acesso a essa informação é muito importante para a rotina do laboratório bem como para a clínica médica e a assistência farmacêutica, pois pode gerar mudança no diagnóstico clínico laboratorial e interferir no monitoramento e na avaliação do prognóstico do paciente (SILVA *et al.*, 2021).

O Quadro 4 traz as interferências em exames laboratoriais causadas por alguns medicamentos utilizados para os tratamentos envolvendo distúrbios do aparelho digestivo e do metabolismo, distúrbios em órgãos hematopoiéticos e no sangue e distúrbios do aparelho cardiovascular.

Tratamento de distúrbios do aparelho digestivo e do metabolismo		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antiácido	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	↑ níveis séricos de cálcio ↓ níveis séricos de fosfato
Hipoglicemiante	Insulina humana NPH Insulina humana regular	↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de magnésio
Hipoglicemiante	Linagliptina	↑ níveis séricos de ácido úrico
Hipoglicemiante	Metformina	Falso positivo para cetonas na urina ↓ níveis séricos de ácido fólico ↓ níveis séricos de vitamina B12
Antiulceroso	Omeprazol	Falso positivo para o THC na urina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina ↓ níveis séricos de magnésio
Tratamento de distúrbios em órgãos hematopoiéticos e no sangue		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antiplaquetário	Ácido acetilsalicílico	↑ níveis séricos de glicose Grandes dosagens (1,3 g quatro vezes ao dia): ↑ excreção urinária e ↓ níveis séricos de ácido úrico Baixas dosagens (< 325 mg três vezes ao dia): ↓ excreção urinária e ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis de VMA na urina ↓ níveis séricos de TSH Doses altas: ↑ tempo de protrombina
Antiplaquetário	Clopidogrel	↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de GGT ↑ níveis séricos de colesterol total ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de ácido úrico
Anticoagulante	Enoxaparina	↓ hematócrito ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de potássio
Antianêmico	Sulfato ferroso	O sangue oculto nas fezes pode ser obscurecido pela coloração preta do ferro nas fezes
Anticoagulante sódica	Varfarina	Hematúria macroscópica ou microscópica

Tratamento de distúrbios do aparelho cardiovascular		
Indicação	Medicamento	Alteração laboratorial
Antiarrítmico	Amiodarona	↓ níveis séricos de T4 ↓ níveis séricos de T3
Anti-hipertensivo Antianginoso Antiarrítmico	Atenolol	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ títulos de ANA ↑ níveis séricos de glicose
Anti-hipertensivo	Captopril	↑ níveis séricos de acetona na urina Neutropenia Agranulocitose Proteinúria ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de bilirrubina Falso positivo para ANA
Anti-hipertensivo Antianginoso	Carvedilol	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ níveis séricos de glicose ↑ títulos de ANA
Anti-hipertensivo Antianginoso Antiarrítmico	Propranolol	↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de LDL-c ↓ níveis séricos de HDL-c ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de triglicérides ↑ níveis séricos de ácido úrico ↑ títulos de ANA ↓ ou ↑ níveis séricos de glicose
Antilipêmico	Sinvastatina	↑ hemoglobina glicada ↑ níveis séricos de glicose ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de GGT ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de creatinofosfoquinase

Quadro 4 - Interferências em exames laboratoriais causadas por alguns medicamentos utilizados para os tratamentos dos distúrbios do aparelho digestivo e do metabolismo, distúrbios em órgãos hematopoiéticos e no sangue e distúrbios do aparelho cardiovascular / Fonte: adaptado de Silva et al. (2021, p. 3-12).

ALT: alanina aminotransferase. ANA: anticorpo antinuclear. AST: aspartato aminotransferase. GGT: gama glutamiltransferase.HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade. LDH: lactato desidrogenase. LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. THC: tetraidrocanabinol. TSH: hormônio estimulante da tireoide. T3: tri-iodotironina. T4: tiroxina.

O Quadro 5 traz as interferências em exames laboratoriais causadas por alguns medicamentos utilizados para o tratamento de processos inflamatórios, tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico e tratamento de distúrbios do sistema nervoso e do sono.

Tratamento de processos inflamatórios		
Anti-inflamatório esteroidal (AIE)	Prednisolona/ Prednisona	↑ níveis séricos de glicose ↓ níveis séricos de potássio ↓ níveis séricos de cálcio ↑ níveis séricos de sódio ↑ níveis séricos de colesterol total ↑ níveis séricos de LDL-c ↑ níveis séricos de triglicérides
Anti-inflamatório não esteroidal (AINE)	Diclofenaco de sódio	↓ níveis de hemoglobina ↓ hematócrito ↓ níveis séricos de fosfatase alcalina ↓ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de ureia ↓ níveis séricos de creatinina
Anti-inflamatório (AINE)	Ibuprofeno	↓ níveis de hemoglobina ↓ hematócrito Leucopenia Trombocitopenia ↓ clearance da creatinina ↑ tempo de sangria ↑ níveis séricos de potássio ↑ níveis séricos de ureia ↑ níveis séricos de creatinina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de AST e ALT ↓ níveis séricos de glicose
Analgésico Antipirético (AINE)	Paracetamol	Falso aumento nos níveis séricos de ácido úrico Falso positivo para ácido 5-hidroxi-indolacético urinário ↑ níveis séricos de ALT e AST ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de LDH ↑ tempo de protrombina Falsa diminuição dos níveis séricos de glicose

Tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico		
Antibiótico	Ciprofloxacino	Falso positivo para opiáceos na urina Anemia (incluindo hemolítica e aplástica) Trombocitopenia Leucopenia Agranulocitose Pancitopenia ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
Antibiótico	Claritromicina	↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ níveis séricos de ureia
Antibiótico	Penicilina benzatina	Falso positivo no teste de Coombs direto Falso positivo para glicose na urina com reagente de Benedict Anemia hemolítica Agranulocitose Leucopenia Neutropenia ↑ proteinúria ↑ níveis séricos de potássio após grandes doses ↑ níveis séricos de sódio após grandes doses ↑ níveis séricos de AST e ALT ↑ níveis séricos de LDH ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina
Tratamento de distúrbios do sistema nervoso e do sono		
Ansiolítico	Alprazolam	↓ hematócrito Neutropenia
Antidepressivo	Amitriptilina	↑ níveis séricos de bilirrubina ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
Antiparkinsoniano	Levodopa + benserazida	Falso negativo para glicose na urina Falso positivo para cetona urinária Falso aumento nos níveis de catecolaminas e seus metabólitos na urina e no plasma Falso positivo no teste de Coombs

Quadro 5 - Interferências em exames laboratoriais causadas por alguns medicamentos utilizados para o tratamento de processos inflamatórios, tratamento anti-infeccioso de uso sistêmico e tratamento de distúrbios do sistema nervoso e do sono / Fonte: adaptado de Silva et al. (202, p. 3-12).

ALT: alanina aminotransferase.
AST: aspartato aminotransferase.
LDH: lactato desidrogenase.
LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

As informações trazidas pelos Quadros 6 e 7 são, somente, alguns exemplos de fármacos que podem interferir nos resultados de exames laboratoriais. Assim, você pode observar a importância dos profissionais — que trabalham em laboratórios clínicos e outros envolvidos na assistência aos pacientes — reconhecerem quais os tipos de interferências que os medicamentos podem causar nos resultados dos exames laboratoriais, visto que eles podem alterar alguns marcadores e interferir na conduta dos profissionais de saúde. Além disso, o cuidado deve ser maior com pacientes tratados com vários medicamentos concomitantemente, por tempo prolongado, pois as chances de interferências são maiores (SILVA *et al*., 2021).

Dessa forma, é imprescindível a obtenção de dados sobre os medicamentos e seu tempo de uso pelo paciente nos últimos dez dias, antes da coleta do material biológico para a realização do exame laboratorial. Comumente, os pacientes se esquecem de relatar alguns fármacos que usam ao pessoal do laboratório, portanto, é necessário ficar atento diante de anormalidades nos exames (SANTOS *et al*., 2017).

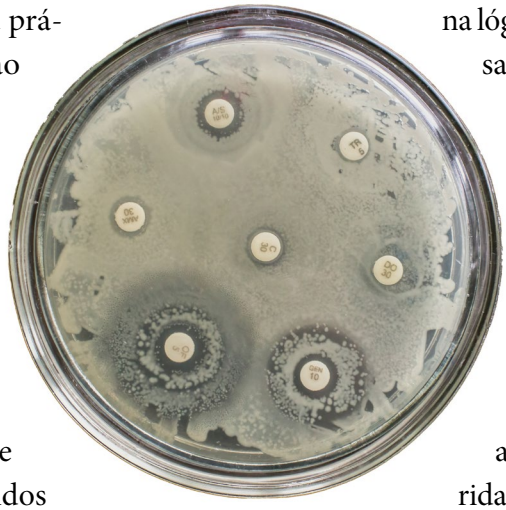
Você já ouviu falar sobre **uso racional de medicamentos**? O uso racional de medicamentos (URM) refere-se à necessidade de o paciente receber o medicamento apropriado, na dose correta, por adequado período de tempo e a baixo custo. Medicamentos racionalmente selecionados e usados propiciam benefícios individuais, institucionais e nacionais. Para o usuário, a escolha racional proporciona maior garantia de benefício terapêutico (eficácia e segurança) a menor custo, contribuindo para a integralidade do cuidado à saúde (ESHER; COUTINHO, 2017; WANNMACHER, 2012).

Segundo a WHO (2010), mais de 50% de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados ou vendidos; e mais de 50% dos pacientes os usam incorretamente. Mais de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover uso racional de medicamentos. Há, ainda, vários fatores que impedem o URM, entre eles, diagnósticos incompletos das doenças podem resultar em inadequada escolha dos tratamentos; prescritores podem obter informação sobre tratamentos a partir das companhias farmacêuticas em vez de reportar-se a fontes baseadas em evidências; pacientes buscam na internet versões de medicamentos caros com preços mais convidativos, mas de qualidade não assegurada; intervenções promotoras de URM geram desconfiança nos pacientes que têm suas crenças reforçadas pelas propagandas que estimulam o consumo no lugar de o educar (ESHER; COUTINHO, 2017; WANNMACHER, 2012).

No Brasil, o uso incorreto de medicamentos deve-se à polifarmácia, uso indiscriminado de antibióticos, prescrição não orientada por diretrizes, automedicação inapropriada e desmedido armamentário terapêutico disponibilizado comercialmente. O uso abusivo, insuficiente ou inadequado de medicamentos lesa a população e desperdiça os recursos públicos. Para o usuário, a escolha racional proporciona mais garantia de benefício terapêutico (eficácia e segurança) a menor custo, contribuindo para a integralidade do cuidado à saúde (WANNMACHER, 2012).

Para a implementação do URM, é necessário desenvolver estratégias como a seleção de medicamentos, construção de formulários terapêuticos, gerenciamento adequado dos serviços farmacêuticos, dispensação e uso apropriado de medicamentos, farmacovigilância, educação dos usuários quanto aos riscos da automedicação, da interrupção e da troca de medicamentos prescritos. Estratégias de regulação são, também, essenciais, porque vão pautar as relações na produção, na comercialização e na prescrição. Sem dúvida, os aspectos mais sujeitos a influências perniciosas de indução ao uso não racional dos medicamentos (ESHER; COUTINHO, 2017).

A falta de políticas para a implantação do URM, associada ao crescimento excessivo no uso de medicamentos em muitos países, é apontada como importante barreira para o não alcance do URM, favorecendo situações como **automedicação, medicalização e resistência bacteriana.** Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a **automedicação** é a seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas e doenças autorreferidas sem o aconselhamento do profissional de saúde qualificado para determinada função, compreendendo a etapa do autocuidado.



A automedicação é uma prática bastante difundida não apenas no Brasil, mas também em outros países. Em alguns países, com sistema de saúde pouco estruturado, a ida à farmácia representa a primeira opção procurada para resolver um problema de saúde, e a maior parte dos medicamentos consumidos pela população é vendida sem receita médica. Contudo mesmo na maioria dos países industrializados, vários medicamentos de uso mais simples e comum estão disponíveis em farmácias, drogarias ou supermercados e podem ser obtidos sem necessidade de receita médica (analgésicos, antitérmicos etc.) (DOMINGUES *et al*., 2017).

A automedicação, no entanto, possui riscos inerentes, mesmo constituindo importante forma de autocuidado na população. A utilização de medicamentos sem prescrição pode ocasionar graves consequências à saúde individual e coletiva da população, como quadros de intoxicação e até a morte (DOMINGUES *et al*., 2017).

Você já ouviu falar em **medicalização**? O termo pode ser definido como a tradução ou a transformação das condições humanas, recursos e capacidades em oportunidades de intervenção farmacêutica, ou seja, é o processo que transforma, artificialmente, questões não médicas em problemas médicos. Problemas de diferentes ordens são apresentados — como doenças, transtornos e distúrbios —, uma vez classificadas como doentes, as pessoas tornam-se pacientes e, consequentemente, consumidoras de tratamentos, terapias e medicamentos, que transformam o seu próprio corpo no alvo dos problemas que, na lógica medicalizante, deverão ser sanados individualmente (NAVES *et al*., 2010).

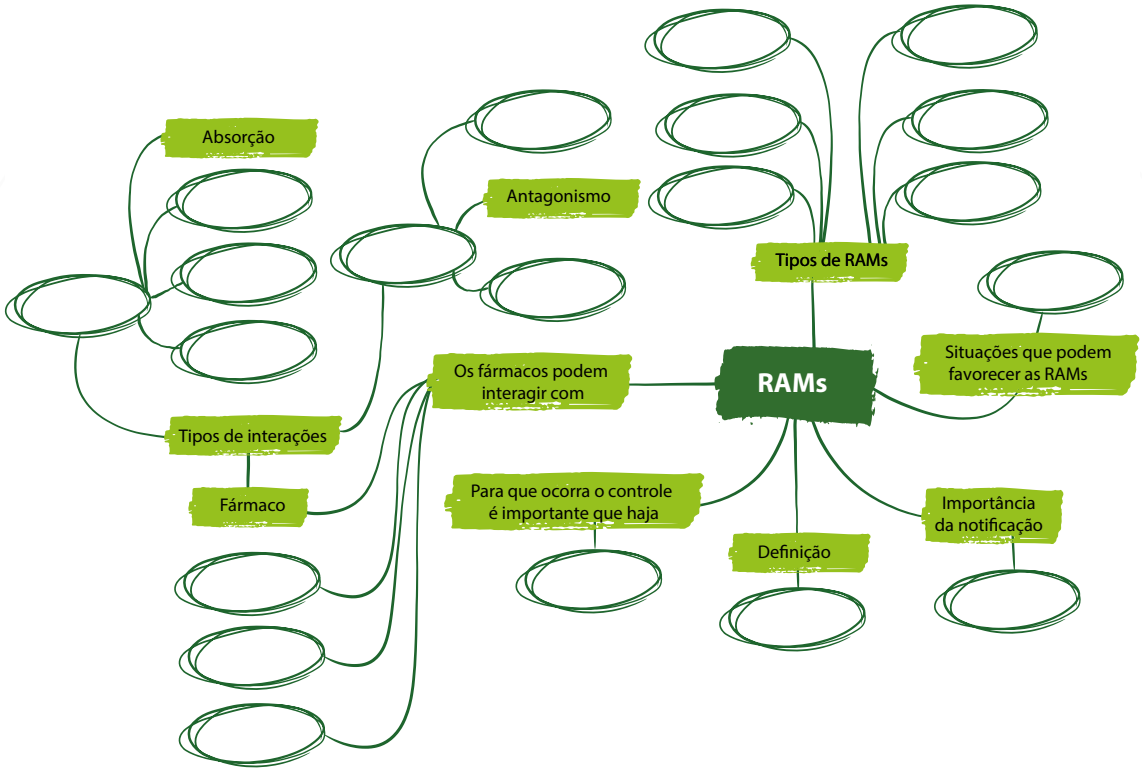
A aprendizagem e os modos de ser e agir são campos de grande complexidade e diversidade que têm sido alvos preferenciais da medicalização, que torna transtornos, tais como o déficit de atenção, a depressão, a bipolaridade, dentre outros, em sintomas comuns e que podem ser combatidos com o uso de medicamentos e intervenções médicas, indicando o cuidado do sintoma e não da pessoa. A medicalização, assim, cumpre o papel de controlar e submeter pessoas, abafando questionamentos e desconfortos; cumpre, inclusive, o papel ainda mais perverso de ocultar violências físicas e psicológicas, transformando essas pessoas em portadores de distúrbios de comportamento e de aprendizagem (FARIA; FERREIRA; PINTO, 2020). A **resistência bacteriana** é um fator que devemos considerar, quando abordamos o tema URM. Você entende o problema que a resistência bacteriana pode trazer para a saúde individual e coletiva?

Uma das principais preocupações mundiais, quanto ao uso racional de medicamentos, está relacionada aos antimicrobianos. O uso indiscriminado de antimicrobianos contribui para o desenvolvimento de resistência bacteriana; além disso, o uso abusivo desses fármacos pode originar bactérias multirresistentes, definidas como aquelas não suscetíveis a, pelo menos, um agente em três ou mais categorias de antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes acarreta maiores cuidados no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde. Monitorar o consumo de antimicrobianos pode auxiliar avaliações em diversos níveis, como hábitos de prescrição, introdução de novas drogas e variação da flora bacteriana local. Dentre os benefícios do uso correto de antimicrobianos, destacam-se a melhor evolução do paciente, a redução de eventos adversos, a melhora das taxas de suscetibilidade aos antimicrobianos escolhidos e a otimização do uso dos recursos (FURTADO *et al*., 2019).

O conhecimento sobre os fatores que podem levar às RAMs é importante, principalmente, quando ocorrem associações entre diversos medicamentos. As RAMs, de modo geral, estão associadas aos desfechos negativos da terapia, visto que podem aumentar de modo significativo o tempo de permanência hospitalar, ou até mesmo conduzir ao óbito. Entender o mecanismo de ação dos fármacos é fundamental para prever se ocorrerá ou não a interação farmacológica, principalmente quando houver a associação de vários fármacos.

É possível evitar tais interações medicamentosas, por meio do espaçamento de horários entre as administrações ou da busca de medicamentos que não interajam entre si. Um outro ponto importante que você deverá observar é sobre a importância das notificações das RAMs, principalmente aquelas que não são previsíveis. As interações fármaco-alimento e as alterações que alguns fármacos podem produzir em resultados de exames laboratoriais, também, são pontos fundamentais que deverão ser observados e, se possível, corrigidos. As RAMs podem ser evitadas, quando o URM é praticado pelos profissionais de saúde, uma vez que tal conduta pode reduzir a automedicação, a medicalização e o uso indiscriminado de antimicrobianos, o que reduz, por sua vez, a resistência bacteriana.

Vamos verificar, agora, quais são os principais itens que discutimos nesta unidade e de que forma se relacionam. Como sugestão, querido(a) aluno(a), proponho que finalize o mapa conceitual iniciado. Vamos lá! Para finalizar o mapa mental iniciado, acesse o link: https://www.goconqr.com/pt-BR/mind_maps/35570189/edit.



MAPA MENTAL

1. As interações medicamentosas ou farmacológicas são definidas como o evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco (interações farmacológicas), alimento (interação fármaco-alimento), bebida (por exemplo: interação fármaco-álcool). São reações comuns de ocorrer, principalmente, entre pacientes hospitalizados ou que fazem uso de grande quantidade de medicamentos, ao mesmo tempo (polifarmácia). Sobre esse assunto, **avalie** as seguintes afirmações:

   I) A modificação da velocidade de excreção de um fármaco, devido à associação com outro fármaco, é classificada como um tipo de interação farmacodinâmica.

   II) A associação entre sulfametoxazol e trimetoprim é classificada como interação farmacodinâmica sinérgica.

   III) Fármacos que utilizam a mesma via de biotransformação de fármacos indutores ou inibidores enzimáticos poderão sofrer interações farmacológicas do tipo farmacocinéticas.

   IV) A administração conjunta de levodopa (tratamento da doença de Parkinson), com antipsicóticos (podem produzir tremores como efeito adverso), leva à redução do efeito da levodopa, caracterizando uma interação farmacocinética.

   V) A alcalinização do pH estomacal por alguns fármacos pode reduzir a absorção de fármacos ácidos, caracterizando uma interação do tipo farmacocinética.

   É CORRETO o que se afirma em:

   a) Apenas, as alternativas I, III e IV estão corretas.

   b) Apenas, as alternativas I, II e III estão corretas.

   c) Apenas, as alternativas II e IV estão corretas.

   d) Apenas, as alternativas III, IV e V estão corretas.

   e) Apenas, as alternativas II, III e V estão corretas.

2. Segundo a WHO (2010), mais de 50% de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados ou vendidos; e mais de 50% dos pacientes os usam incorretamente. Mais de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover uso racional de medicamentos (URM).

   WHO. Medicines: rational use of medicines. **Fact sheet**, [*S. l.*], n. 338, may 2010 (adaptado).

   Sobre o URM, assinale a alternativa correta:

   a) O URM é a seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas e doenças autorreferidas sem o aconselhamento do profissional de saúde qualificado para determinada função.
   b) O URM refere-se à necessidade de o paciente receber o medicamento apropriado, na dose correta, por adequado período de tempo e a baixo custo.
   c) O URM contempla a prática da polifarmácia, uso indiscriminado de antibióticos, prescrição não orientada por diretrizes, automedicação inapropriada e desmedido armamentário terapêutico disponibilizado comercialmente.
   d) O URM favorece situações como automedicação, medicalização e aparecimento de resistência bacteriana.
   e) O URM está associado a um número cada vez maior de reações adversas a medicamentos notificadas pelos estabelecimentos de saúde.

3. O risco causado pelo uso concomitante de bebidas alcoólicas e medicamentos são, muitas vezes, negligenciados pela população, sobretudo em situações festivas nas quais se observa exposição aguda ao álcool ou em condições crônicas como no etilismo. Um paciente que faz uso contínuo de fenobarbital (barbitúrico, anticonvulsivante) resolve fazer uso de uma dose elevada de álcool. Explique os riscos que o paciente estará correndo devido à potencial interação fenobarbital e álcool.

4. Um paciente diabético e portador da doença de Parkinson faz uso de gliclazida (hipoglicemiante) e levodopa+benserazida (tratamento da doença de Parkinson). Nos últimos exames, apresentou elevação da glicose sanguínea (hiperglicemia), porém no exame de urina não foi constatado glicosúria (aumento de glicose sendo eliminada pela urina). Explique se o resultado negativo para glicose na urina apresentado por este paciente pode ser um resultado falso-negativo e ter relação com a utilização do levodopa+benserazida.

UNIDADE 1

ALEXIADES, M.; SHELDON, J. W. **Selected guidelines for ethnobotanical research: a field manual**. 10. ed. New York: New York Botanical Garden, 1996.

ANDRADE, E. L. *et al.* Non-clinical studies in the process of new drug development – Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, São Paulo, v. 12, n. 49, p. 1-19, dez. 2016.

ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessário ao desenvolvimento de medicamentos. Ministério da Saúde, Brasília, 2013. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/guia-para-a-conducao-de-estudos-nao-clinicos-de-toxicologia-e-seguranca-farmacologica-necessarios-ao-desenvolvimento-de-medicamentos-versao-2.pdf/view. Acessado em: 16 maio 2022.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada — RDC Nº 58, de dez de outubro de 2014**. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Brasília: Ministério da Saúde; Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf. Acesso em: 16 maio 2022.

ANVISA. Conceitos e Definições. **Ministério da Saúde**, Brasília, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes. Acessado em: 16 maio 2022.

ARAÚJO, C. R. M. *et al.* Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual SciFinder®. **Química Nova**, São Paulo, p. 868-873, 2015.

ARAÚJO, L. U. *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud** Pública, Washington, v. 28, n. 6, 2010.

CAMARGO, M. T. L. A. Etnofarmacobotânica: metodologia de pesquisa. **Dominguezia**, [*S. l.*], v. 24, n. 2, p. 71-75, 2008.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C A M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Profar). **Química Nova**, São Paulo, v. 28 (suppl), dez. 2005.

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. **El medicamento y la Industria Farmacéutica**: Del deseño molecular a la farmacia. Madrid: BGA Asesores, 2010.

ELISABETSKY, E. Etnofarmacologia. **Ciência e Cultura**, Campinas, v. 55, n. 3, p. 35-36, 2003.

GOODMAN, L. S; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. [*S. l.*]: McGraw Hill, 2012.

GOODMAN, L. S. *et al.* **Manual de farmacologia e terapêutica**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

GUIDO, R. V. C.; OLIVIA G; ANDRICOPULO, A D. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Current. Medicinal Chemestry,** [*S. l.*], v.15, n. 1, p. 37-46, 2008.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, [*S. l.*], v. 24, n. 70, 2010.

KATZUNG, B. G. *et al.* **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

LIMA, A. P. O conde de Hoffmansegg e a flora do Brasil. **Anais da Faculdade de Farmácia do Porto**, Porto, v. 12, p. 5-20, 1952.

LIRA, C. A. Conhecimento, percepções e utilização de medicamentos genéricos: um estudo transversal. **Einstein**, [*S. l.*], v. 12, n. 3, p. 267-273, 2014.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia**: texto e Atlas. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SPAREMBERGER, R. F. L.; ZANOELO, M. **The Impact of Pharmaceutical Patents in Brazil and the Social Right to Health as a Basic Human Right**: The Hard Way from Technology to Basics. Maringá: UniCesumar, 2010.

ROCCO, P. R. M. *et al.* LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos. **Revista Virtual de Química**, [*S. l.*], v. 2, n. 1, p. 10-27, 2010.

WERMUTH, C. G. **The practice of medicinal chemistry**. 3. ed. London: Academic Press, 2008.

UNIDADE 2

CHAVES, L. F. M. *et al.* Fisiologia e farmacologia da placenta: efeitos da anestesia sobre o útero, placenta e feto. **Rev Med Minas Gerais**; v. 19, n. 3, supl 1, p. 15-23, 2009. Disponível em: http://rmmg.org/artigo/detalhes/1230. Acesso em: 7 ago. 2021.

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DELUCIA, R. *et al.* **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

ENFERMAGEM CUIDADOS INTENSIVOS. [**Sem** título]. 2017. 1 figura. Disponível em: https://enfermagemcuidadosintensivos.blogspot.com/2017/02/medicacao-injectavel-angulos-de-insercao.html. Acesso em: 17 maio 2022.

GOODMAN, L S; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. McGraw Hill, 2012.

GOODMAN, L. S. *et al.* **Manual de farmacologia e terapêutica**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12.ed. Porto Alegre: Mc Graw-Hill, 2013.

LEMOS, A. J. G.; TRINDADE, E. J. Interferências no efeito farmacológico mediadas pelas biotransfor-

mações dos citocromos P450. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 7, n. 2, pub. 3, abr. 2014. Disponível em: https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/72/3.pdf. Acesso em: 7 ago. 2021.

LÜLLMANN, H. **Farmacologia**: texto e atlas. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LÜLLMANN, H; MOHR, K; HEIN, L. **Color Atlas of Pharmacology**. 5. ed. Stuttgart: Thieme, 2017.

RAFFA, R. B; RAWLS, S. M.; BEYZAROV, E. P. **Atlas de farmacologia de Netter**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SANTOS, S. L. F.; BARROS, K. B. N. T.; PRADO, R. M. S. Interações entre fármacos e nutrientes: ocorrência e manejo clínico. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 17, n. 1, p. 65-70, jan./abr. 2018.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010.

STORPIRTIS, S. *et al.* Equivalência Farmacêutica no contexto da intercambialidade de Medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, [*S. l.*], v.16, n. 9-10, 2004.

UNIDADE 3

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DELUCIA, R. *et al.* **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

FREDERICO, M. P. *et al.* Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Rev Soc Bras Clin Med.**, [*S. l.*], v. 15, n. 3, p. 201-205, jul./set. 2017.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2012.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2013.

MUÑOZ, E. G. C. *et al.* Farmacometria. *In*: CHÁVEZ, A. H. Farmacología general: Una guia de estúdio. México: McGRAW HILL, 2014, p. 103-109.

NAGAO-DIAS, A T. *et al.* Reações alérgicas a medicamentos. **J. Pediatr**, [*S. l.*], v. 80, n. 4, 2004.

OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Rev Esc Enf USP**, [*S. l.*], v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

REFERÊNCIA ON-LINE

[1]Em: https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais. Acesso em: 19 maio 2022.

UNIDADE 4

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DELUCIA, R. **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

GOODMAN, L. S. *et al.* **Manual de farmacologia e terapêutica**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

GOODMAN, L. S; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. McGraw Hill, 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12.ed. Porto Alegre: Mc Graw-Hill, 2013.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Color Atlas of Pharmacology**. 5. ed. Stuttgart: Thieme, 2017.

MELGAÇO, T. B. *et al.* Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. **UFPA**, Belém, 2011. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2011/v25n1/a2585.pdf. Acesso em: 20 maio 2022.

OGA, S**. Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REIS, M. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Medicina**, Ribeirão Preto, n. 39, v. 4, p. 577-86, out./dez. 2006.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2010.

TEUTO. Paracetamol. Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999. **Laboratório Teuto**, Anápolis, 2019. Disponível em: https://www.teutoonline.com.br/arquivos/Paracetamol-comp-VP-(405739-01)----Clone.pdf. Acesso em: 25 maio 2022.

UEL. **Processo seletivo de transferência externa**. Londrina: Universidade Estadual de Londrina, 2014. Disponível em: https://www.cops.uel.br/v2/download.php?Acesso=NTc0NTQyMzZjZTU3M-zg2MDZkNzAwMjMyMmVmZjA2MjJiM2EzNjg5NDhlYTY1NGM5NGU3N2Q0NGNkYTM2N-TUzZmM3ZTNkYmFkMmUyNmI3OTBkYTNkNGUzYTcwZjRiMTY0Y2RmNjIzYjEyZGI5OTR-jYTUzMGQ4YTQ5ZmY1NGVlZWU=. Acesso em: 20 maio 2022.

UNIDADE 5

CLARK, M. A. **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DELUCIA, R. **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

GOODMAN, L. S; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: Mc Graw-Hill, 2013.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Color Atlas of Pharmacology**. 5 ed. Stuttgart: Thieme, 2017.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SPOSITO, M. M. M. Toxina botulínica tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Acta Fisiátrica**, [*S. l.*], v.11, n. 1, 2004.

UNIDADE 6

CLARK, M. A. **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DELUCIA, R. **Farmacologia integrada.** 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

FERREIRA, A. A. *et al.* Anestésicos locais: Revisando o mecanismo de ação molecular. **Infarma**, [*S. l.*], v.18, n. 5, 2006.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2019.

Katzung, B G. **Farmacologia básica e clínica**. 12.ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2013.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Color Atlas of Pharmacology**. 5. ed. Stuttgart: Thieme, 2017.

MORAES, B. S. Bloqueio neuromuscular residual após o uso de rocurônio ou cisatracúrio. **Rev. Bras. Anestesiol**, [*S. l.*], v. 55, n. 6, p. 622 - 630, 2005.

OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

UNIDADE 7

ABBAS, A. K. *et al.* **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

CRUVINEL, W. M. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.

DELUCIA, R. **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

FARIAS, P. O. Avaliação das intoxicações por paracetamol no hospital de urgência e emergência da rede pública/Brasil. **Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, Belo Horizonte, v. 18, n. 4, p. 39-46, 2021.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2019.

GOODMAN, L. S. *et al.* **Manual de farmacologia e terapêutica**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

LÜLLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Color Atlas of Pharmacology**. 5. ed. Stuttgart: Thieme, 2017.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

SHAPIRO, S. *et al.* Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: A predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. **A. J. Trop. Med. Hyg**, [*S. l.*], v. 60, p. 573-577, 1990.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

INTOXICAÇÃO por paracetamol. **TOXCEN**, [*S. l.*], [2022]. Disponível em: https://ciatox.es.gov.br/Media/toxcen/Aulas/Paracetamol%20CIATox-ES%202021.pdf. Acesso em: 28 maio. 2022.

VLAHOV, V. Agranulocytosis and dipyrone. **Lancet**, [*S. l.*], v.1215, n. 18, nov. 1999.

ZANARDO, C. H.; ROCHA, N. D.; MAGGIONI, L. S.; GAVIOLI, I. L. Intoxicação por Paracetamol. **BV Salud**, [*S. l.*], [2022]. Disponível em : https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/880510/intoxicacao-por-paracetamol.pdf. Acesso em: 27 maio 2022.

WONG, A. *et al.* Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: Results of a multinacional, randomized, modified double-blind study. **Clinical Ped**., [*S. l.*], v. 40, p. 313-324, 2001.

UNIDADE 8

ANVISA. Ranitidina: entenda o recolhimento voluntário. **Gov.br**, Brasília, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/ranitidina-entenda-o-recolhimento-voluntario. Acesso em: 1 jun. 2022.

CLARK, M. A. *et al.* **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

DELUCIA, R. *et al.* **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

GOODMAN, L. S. *et al.* **Manual de farmacologia e terapêutica**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. McGraw Hill, 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: Mc Graw-Hill, 2013.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

UNIDADE 9

AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**., [*S. l.*], v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.

DOMINGUES, P. H. F. *et al.* Prevalência e fatores associados à automedicação em adultos no Distrito Federal: estudo transversal de base populacional. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 26, n. 2, p. 319-330, abr./jun. 2017.

ESHER, A; COUTINHO, T. Uso racional de medicamentos, farmaceuticalização e usos do metilfenidato. **Ciência & Saúde Coletiva**, [*S. l.*], v. 22, n. 8, p. 2571-2580, 2017.

FARIA, N. J.; FERREIRA, F. E. C.; PINTO, J. P. S. A medicalização do cotidiano como supressão da iniciativa. **Pluralidades em Saúde Mental**, Curitiba, v. 9, n. 1, p. 81-94, jun./jul. 2020.

FURTADO, D. M.F. *et al.* Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Rev. Pan. Amaz. Saúde**, [*S. l.*], v. 10, p. 1-8, 2019.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 13. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2013.

LIEBER, N. S. R.; RIBEIRO, E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. **Rev. Bras. Epidemiol**, [*S. l.*], v. 15, n. 2, p. 265-74, 2012.

LIMA, T. J. V. O. *et al.* Reações adversas a medicamentos entre idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. **Arch Health Invest**, [*S. l.*], v. 6, n. 3, p. 129-135, 2017.

MODESTO, A. C. F. *et al.* Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Rev. Bras. Ed. Méd.**, [*S. l.*], v. 40, n. 3, p. 401-410, 2016.

MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **J. Pharm. Pharm. Sci**., Apapa, v. 12, n. 3, p. 266-272, 2009.

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. R. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Rev Nutr**., Campinas, v. 15, n. 2, p. 223-238, 2002.

NAVES, J. O. S. *et al.* Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. **Ciência & Saúde Coletiva**, [*S. l.*], n. 15, supl. 1, p. 1751-1762, 2010.

Oliveira Neto, J A, C. **Interação álcool x medicamento**: uma revisão da literatura. 2018. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia), Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2018.

OMS. **A Importância da farmacovigilância**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

PAREDES, S.; ALVES, M. Abordagem e Tratamento da Hiperglicemia Induzida por Glicocorticóides. **Acta. Med. Port.**, [*S. l.*], v. 29, n. 9, p. 556-563, 2016.

PEREIRA, J. G. Reações adversas a medicamentos. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://paho.org/bra/dmdocuments/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf. Acesso em: 2 jun. 2022.

PFAFFENBACH, G; CARVALHO, O; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.

SALVIANO, C. M. T. *et al*. Hiperglicemia induzida por corticosteróides: uma revisão integrativa. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 21, n. 1, jan./mar. 2020.

SANTOS, P. C. J. L. *et al.* Interferência de medicamentos utilizados nos exames laboratoriais para monitoramento de dislipidemias e diabetes mellitus. **Unisanta Health Science**, [*S. l.*], v. 1, n. 1, pág. 18-32, 2017.

SECOLI, S. R. Interações de medicamentos: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Rev. Esc. Enf**., São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

SILVA, R. S. *et al*. Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. **J Bras Patol Med Lab.**, [*S. l.*], v. 57, p.1-15, 2021.

SOUSA, L. A. O. *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, [*S. l.*], v. 34, n. 4, 2018.

VIDOTTI, C. C. F. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://paho.org/bra/dmdocuments/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf. Acesso em: 2 jun. 2022.

WANNMACHER, L. **Importância dos Medicamentos Essenciais em Prescrição e Gestão Racionais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

WHO. Medicines: rational use of medicines. **Fact sheet**, [*S. l.*], n. 338, may 2010.

WHO. **Model formulary 2008**. Geneva: World Health Organization, 2008.

WHO. **The Uppsala Monitoring Centre**: The importance of Pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products. [*S. l.: s. n.*], 2002. Disponível em: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/. Acesso em: 2 jun. 2022.

UNIDADE 1

1. D, pois os fármacos com potencial terapêutico precisam passar por estudos pré-clínicos para verificar se existem potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano, isso permite que o fármaco avance para a fase de estudos clínicos.

2. C, pois poderá ser dispensado ao paciente o medicamento prescrito pelo clínico que é o Dramin (referência) ou, de acordo com a Lei dos genéricos — Lei 9.787 de 1999 — e a RDC n. 58 de 2014, poderá ocorrer a intercambialidade com um medicamento genérico ou similar equivalente contendo o mesmo princípio ativo.

3. D, pois a Fase 4 é a última fase de teste de um determinado medicamento (uso na população) para que ele seja registrado, permite acompanhar os efeitos do medicamento no longo prazo, incluindo o acompanhamento de novas reações adversas, uma vez que um número maior de pacientes estará fazendo uso do fármaco.

4. Isso se deve ao fato de que o medicamento referência ou inovador percorre um árduo caminho entre a observação de um determinado efeito farmacológico e a obtenção do medicamento pronto para ser disponibilizado aos pacientes. Em cada etapa do desenvolvimento de um fármaco aspectos importantes deverão ser observados para que haja garantia de segurança e eficácia; como observamos, são necessários um tempo de aproximadamente 15 anos de estudos e um investimento em torno de US $900 milhões de dólares. Enquanto que os medicamentos genéricos e similares são cópias dos medicamentos inovadores, ou seja, não tiveram o investimento em estudos, porém, somente poderão ser fabricados após a expiração patentária do medicamento referência.

UNIDADE 2

1. Muito bem, em primeiro lugar, lembrar que a equação a ser utilizada deverá ser escolhida pela característica da droga e não pelo pH do meio; portanto, deverá ser realizado dois cálculos, um para o meio de pH ácido e outro para o meio de pH básico, porém, para os dois cálculos, será utilizada apenas a equação (A) anteriormente vista, isso porque a droga é de característica ácida. Veja a resolução abaixo.

   Em pH ácido: estômago

$$pKa = pH + \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$3,5 - 1,5 = \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$2 = \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$10^2 = \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$\frac{100}{1} = \frac{[AH]}{[A^-]}$$

Ou seja, nessa situação teremos 100 moléculas no estado não ionizado [AH] para 1 molécula no estado ionizado [A+].

Em pH básico: intestino

$$pKa = pH + \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$3,5 - 7,5 = \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$-4 = \log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$10^{-4} = \frac{[AH]}{[A^-]}$$

$$\frac{1}{10.000} = \frac{[AH]}{[A^-]}$$

Ou seja, nessa situação, teremos 0,0001 moléculas no estado não ionizado, ou seja, a fração a ser absorvida é menor.

O meio que produz maior concentração do fármaco na forma não ionizada [AH] é o que proporciona melhor absorção, ou seja, o ácido acetilsalicílico será melhor absorvido no estômago, ou seja, nessa situação teremos 100 moléculas no estado não ionizado [AH] para 1 molécula no estado ionizado [A-].

2. C.

I - No ponto identificado pela letra A, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas. CORRETA: as formas não ionizadas (lipossolúveis) de fármacos são melhores absorvidas nas membranas biológicas.

II - Os medicamentos de caráter ácido e básico alcançam melhores níveis de absorção, quando o pKa do medicamento é igual ao pH do meio em que ele será absorvido. INCORRETA: a melhor absorção para medicamentos de caráter ácido ocorre quando o pKa do medicamento é maior que o pH do meio, enquanto que para medicamentos de caráter básico a absorção será melhor, quando o pH do meio for maior que o pka do medicamento.

III - No ponto identificado pela letra B, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas. INCORRETA: no ponto identificado pela letra B, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter básico, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas.

IV - No ponto identificado pela letra B, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter básico, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas do medicamento estará em maior concentração, quando comparadas com as formas ionizadas. CORRETA: as formas não ionizadas (lipossolúveis) de fármacos são melhores absorvidas nas membranas biológicas.

V - No ponto identificado pela letra A, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido e básico, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas dos medicamentos é semelhante. INCORRETA: no ponto identificado pela letra A, teremos melhor absorção de medicamentos de caráter ácido, uma vez que a quantidade de formas não ionizadas dos medicamentos é maior que a quantidade de formas ionizadas.

3. Determinação do Vd

$$67l \rightarrow 70Kg$$
$$X \leftarrow 100Kg$$
$$X = 95,714l$$

Determinação da Concentração plasmática:

$$DA = VdxCp(ouCe)$$
$$1500mg = 95,714xCe$$
$$Ce = 15,67mg / dl$$

Após os cálculos, verificou-se que, para um paciente de 100 kg, a administração de 1500 mg de paracetamol em dose única ou como dose de ataque, promoveu uma concentração plasmática efetiva (Cp ou Ce) de 15,67 mg/L. Isso indica que, nesta situação, o paciente está seguro, pois manteve-se a concentração plasmática efetiva ou terapêutica (que é entre 10 a 20 mg/L). É necessário, porém, lembrar que o Vd deve sempre ser corrigido, de acordo com o peso de cada paciente.

4. 4. B.

I - O complexo do citocromo P-450 contém as principais enzimas de biotransformação, o que faz do intestino o principal local de preparo dos fármacos para excreção. INCORRETA: o complexo do citocromo P-450 contém as principais enzimas de biotransformação, o que faz do fígado o principal local de preparo dos fármacos para excreção.

II - Existem fármacos que podem ser tomados na sua forma inativa (pró-fármacos) e serem biotransformados em metabólitos ativos pelas reações da fase I. CORRETA: alguns medicamentos são melhores absorvidos na forma de pró-fármaco, a ativação para o fármaco ativo ocorre pelas enzimas hepáticas através das reações de fase I.

III - As reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) têm por objetivo exibir ou inserir grupos funcionais que produzem metabólitos polares, preparando as moléculas para excreção ou para as reações de fase II. CORRETA: entre os vários objetivos da reação de fase I, destaca-se a preparação de moléculas do fármaco para a forma mais hidrossolúvel.

IV - Nas reações de fase II, normalmente, ocorre a conjugação do fármaco, com objetivo de torná-lo mais lipossolúvel, para facilmente ser eliminado. INCORRETA: nas reações de fase II, normalmente, ocorre a conjugação do fármaco, com objetivo de torná-lo mais hidrossolúvel, para facilmente ser eliminado.

V - Certos fármacos podem agir como indutores ou inibidores das enzimas microssomais do fígado; deste modo, podem alterar a taxa em que outros fármacos são biotransformados. CORRETA: a indução ou a inibição de enzimas hepáticas, por alguns fármacos, pode modificar a forma de biotransformação de medicamentos que utilizam as mesmas enzimas para serem metabolizados, quando administrados em conjunto, reduzindo ou aumentando o tempo de ação desses medicamentos no organismo.

UNIDADE 3

1. No caso em estudo, o paciente ingeriu metanfetamina, uma base fraca, por via intravenosa. Esse fármaco é filtrado livremente no glomérulo, mas pode ser reabsorvido com rapidez no túbulo renal. A administração de cloreto de amônio acidifica a urina, convertendo uma fração maior da metanfetamina à forma ionizada; assim, impedindo a reabsorção e favorecendo a eliminação.

2. Equação de Henderson-Hasselback

   Ácido: $pKa - pH = \log \frac{[NI]}{[I]}$

   Base: $pH - pKa = \log \frac{[NI]}{[I]}$

   Medicamento ácido

   $$pKa - pH = \log \frac{[NI]}{[I]}$$
   $$3,6 - 6,6 = \log \frac{[NI]}{[I]}$$
   $$10^{-3} = \frac{[NI]}{[I]}$$
   $$\frac{1}{1000} = \frac{[NI]}{[I]}$$

   Para cada 1 forma não ionizada (NI), temos 1000 formas que se ionizam (I), ou seja, este fármaco ficará em maior quantidade no leite materno (formas iônicas ficam aprisionadas no líquido).

   Medicamento básico

   $$pH - pKa = \log \frac{[NI]}{[I]}$$
   $$6,6 - 4,6 = \log \frac{[NI]}{[I]}$$
   $$10^{2} = \frac{[NI]}{[I]}$$
   $$\frac{100}{1} = \frac{[NI]}{[I]}$$

   Para cada 100 forma não ionizada (NI), temos 1 forma que se ioniza (I), ou seja, este fármaco ficará em menor quantidade no leite materno.

   Desta forma, o medicamento ideal a ser administrado à essa paciente que amamenta será o medicamento de caráter básico, pois quase não ficará disponível no leite materno.

3. C.

$$CL_{ren} = \frac{(CuxVu)}{Cp}$$

$$CL_{ren} = \frac{(3mgx2mg/\min)}{10mg} = 0,6mg/\min$$

A Depuração ou Clearance renal (CL_{ren}) do medicamento X é de 0,6 mg/min.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

4. C. Em casos de intoxicação por paracetamol ou acetaminofeno, o antídoto administrado deverá ser a acetilcisteína que promoverá um aumento na concentração de glutationa, inativando, assim, o intermediário tóxico (NAPQI).

5. A. As asserções I e II são proposições verdadeiras, e a II é uma justificativa correta da I. A farmacometria, por meio dos estudos de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), estabelece a provável dose que produzirá o efeito terapêutico desejado e a frequência de administração do fármaco, otimizando, dessa forma, os regimes terapêuticos.

UNIDADE 4

1. B, pois os fármacos A e C apresentam a mesma resposta farmacológica máxima, independentemente da dose, ou seja, os dois fármacos apresentam a mesma eficácia.

2. Os quatro tipos de receptores e exemplos de ligantes descritos na figura da Questão 2 são os seguintes, da esquerda para a direita:

   - Canais iônicos regulados por ligante (ionotrópicos): acetilcolina é um ligante endógeno que ativa receptores nicotínicos que são canais iônicos, o glutamato é outro ligante que ativa o receptor GABA que é ionotrópico.

   - Receptores acoplados à proteína G (metabotrópicos): acetilcolina é um ligante que ativa receptores muscarínicos que são metabotrópicos, a dopamina é um ligante que ativa os receptores dopaminérgico, que são metabotrópicos.

   - Receptores ligados a enzimas quinases: a insulina é um ligante que ativa receptores ligados a quinases.

   - Receptores intracelulares: os hormônios (glicocorticoides, esteroides) se ligam a receptores intracelulares.

3. B.

   II – Correta. No gráfico B, a curva B1 se refere a uma resposta do agonista, enquanto a curva B2 se refere à resposta do agonista associado a um antagonista não competitivo, a afirmação é verdadeira, pois, neste tipo de associação a curva dose-resposta do agonista é deslocada para a direita e perde a eficácia da resposta.

   III – Correta. Nos gráficos A e B, podemos observar que o antagonista, quando administrado de forma isolada, não produz atividade intrínseca, a afirmação é verdadeira, pois a indicação de atividade do antagonista isolado é 0% de resposta.

   IV – Correta. No gráfico A, a curva A1 se refere à resposta do agonista, enquanto a curva A2 se refere à resposta do agonista associado a um antagonista competitivo, a afirmação é verdadeira, uma vez que agonistas associados a antagonistas competitivos têm a curva dose-resposta deslocada para a direita sem, no entanto, perder eficácia da resposta.

4.

Resolução:

$$6g _____ 60ml$$
$$X _____ 5ml$$
$$60ml.X = 30g / ml$$
$$X = 0,5g$$
$$1g _____ 1.000mg$$
$$0,5g _____ X$$
$$X = 500mg$$

Resposta: o paciente irá tomar 500 mg de Amoxil a cada 8 horas.

Resolução:

$$1.500mg _____ 1dia$$
$$X _____ 10dias$$
$$X = 15.000mg / 10dias$$

$$1\,frasco _____ 6.000mg(6g)$$
$$X _____ 15.000mg$$
$$X = 2,5\,fras\cos$$

Resposta: o paciente irá tomar 15000 mg do medicamento durante os 10 dias de tratamento. O número de frascos utilizados para o tratamento todo do paciente será de 2,5 frascos, o que podemos arredondar para 3 frascos.

5. C, pois tolerância é definida como uma acentuada redução do efeito com uso contínuo da mesma quantidade de substância, ou necessidade de quantidades muito maiores da substância para que haja o efeito desejado ou intoxicação.

UNIDADE 5

1. **a)** O sistema nervoso simpático está representado em A, pois anatomicamente os neurônios pré-sinápticos do simpático são curtos, enquanto que os neurônios pós-sinápticos são longos.

b) Seta pontilhada: o neurotransmissor liberado é a acetilcolina na figura A e B.

Seta contínua: seta contínua em A: neurotransmissor é a noradrenalina (sistema simpático); seta contínua em B: neurotransmissor é a acetilcolina (sistema parassimpático).

2. D é a resposta correta, pois a ativação simpática leva à ativação cardíaca devido à ativação de receptores β-adrenérgicos.

3. C é a resposta correta, pois ativação da atividade parassimpática está envolvida na acomodação da visão próxima (receptores colinérgicos no músculo ciliar), no movimento do alimento (intensifica o peristaltismo gastrointestinal) e na micção (reduz tônus do esfíncter e aumenta o tônus do músculo detrusor da bexiga).

4. C é a resposta correta, a efedrina é um agonista adrenérgico de ação mista, pois promove a liberação de Nor pelo neurônio simpático e, também, ativa diretamente receptores α2 e β-adrenérgicos.

5. Tanto a cocaína quanto os antidepressivos tricíclicos atuam de maneira indireta na neurotransmissão noradrenérgica por impedirem ou bloquearem o mecanismo de recaptação 1 da noradrenalina do neurônio pré-sináptico (que é o sistema de remoção da noradrenalina mais efetivo) e, desta maneira, aumentam o tempo que o transmissor permanece nas sinapses, ativando os receptores noradrenérgicos e resultando no aumento da resposta simpática. Por isso, essas drogas possuem ações simpaticomiméticas de ação indireta.

UNIDADE 6

1. E, apenas, as afirmações IV e V estão corretas, pois o bloqueio neuromuscular despolarizante ocorre devido à atividade agonista desses fármacos nos receptores nicotínicos da acetilcolina na musculatura esquelética (Nm); e a dor muscular no pós-operatório causado pela administração de agentes despolarizantes é explicada pelas fasciculações musculares (contrações) ocorridas antes do bloqueio (o estímulo contínuo dos receptores leva, inicialmente, às contrações musculares constantes, após isso ocorre a dessensibilização dos receptores e o bloqueio da transmissão).

2. As velocidades de início do bloqueio e da recuperação muscular são mais rápidas na musculatura das vias respiratórias (maxilar, laringe e diafragma) do que no músculo adutor do polegar. Por esse motivo, a intubação traqueal deve ser mantida até que uma taxa segura de recuperação da atividade do músculo adutor do polegar seja alcançada, somente, assim, a retirada da intubação traqueal poderá ser realizada com segurança (RTOF= T4/T1 ≥ 0.9).

3. O local de ação dos anestésicos locais é o canal de Na+ "rápido" cuja abertura desencadeia o potencial de ação. Outros tecidos excitáveis, também, funcionam devido aos canais de Na+ rápidos, como as células nervosas do cérebro, dos músculos e os tecidos condutores especializados do coração. Assim, a ação dos anestésicos locais não é limitada ao tecido nervoso; não é órgão-específico. Com isso, ocorrem efeitos adversos graves, quando os anestésicos locais entram na circulação sanguínea muito rapidamente ou em grande concentração. No coração, a condução do impulso é alterada, podendo ocasionar bloqueio atrioventricular ou, na pior das hipóteses, parada ventricular. No SNC, diferentes regiões são perturbadas, resultando em inquietude e tremor, perda da consciência e no desenvolvimento de convulsões.

4. D, apenas, as alternativas III, IV e V estão corretas. A tolerância farmacodinâmica é causada por alterações na interação droga receptor, essas alterações podem incluir a diminuição do número de receptores ou uma modificação na via de transdução do sinal. A tolerância farmacocinética ou metabólica ocorre por indução da atividade do sistema Citocromo P-450, a metabolização da droga ou fármaco ocorre rapidamente, reduzindo o tempo de efeito. O aparecimento da tolerância está associado ao consumo de doses maiores da droga, em busca dos efeitos desejados, o que pode levar a casos de overdose.

5. A, pois a anestesia infiltrativa caracteriza-se pela injeção direta em tecidos, de modo a atingir ramos e terminais nervosos, podendo ser utilizada em pequenas cirurgias.

UNIDADE 7

1. D. Os inibidores da COX-2 apresentam atividades analgésicas e anti-inflamatórias comparáveis às dos AINEs tradicionais. Eles não afetam a produção das plaquetas. Como os AINEs, os inibidores da COX-2 podem causar o desenvolvimento de insuficiência renal aguda devido à vasoconstrição renal. Os inibidores da COX-2 possuem potencial para aumentar o risco de infarto do miocárdio.

2. a) O AAS inibe irreversivelmente a COX-1 plaquetária e isso aumenta o tempo de coagulação, pois previne a formação de tromboxana A2 que é um agente indutor da agregação plaquetária; por isso, é indicado em casos de risco de acidente vascular, uma vez que esses acidentes ocorrem pela formação de trombos.

   b) Como o AAS tem função antiagregante plaquetária, ocorre um prolongamento no tempo de coagulação; por isso, é necessário suspender o uso dias antes da cirurgia, pois o efeito do medicamento aliado aos procedimentos cirúrgicos pode levar à hemorragia, representando risco de sangramento maior nesses pacientes.

3. D.

   I. A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo, é uma resposta lenta e específica representada por barreiras físicas, químicas e biológicas. INCORRETA: A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo, é uma resposta rápida e inespecífica representada por barreiras físicas, químicas e biológicas.

   II. Os principais mecanismos na imunidade inata (fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios etc.) ativados por estímulos específicos, como estruturas moleculares presentes em microrganismos, mas que não ocorrem na espécie humana. CORRETA: a identificação de componentes estranhos no microrganismo leva à ativação da imunidade inata (primeira linha de defesa).

III. A resposta imune adaptativa não depende da ativação de células especializadas, como os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. As principais características da resposta adaptativa são a não especificidade e diversidade de reconhecimento. INCORRETA: a resposta imune adaptativa depende da ativação de células especializadas, como os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. As principais características da resposta adaptativa são a especificidade e diversidade de reconhecimento.

IV. Existem dois tipos de imunidade adaptativa, a humoral e a celular. A imunidade humoral gera uma resposta mediada por moléculas no sangue (anticorpos), produzidos pelos linfócitos B, enquanto a imunidade celular gera resposta mediada pelos linfócitos T, que promovem a destruição do microrganismo ou a morte das células infectadas para eliminar a infecção. CORRETA: a imunidade adaptativa pode ser humoral (mediada por linfócitos B produtores de anticorpos) ou celular (mediada por linfócitos T que destroem os microrganismos ou a célula infectada).

V. Os órgãos linfóides primários (baço, linfonodos e tecido linfóide) são os precursores dos linfócitos B e T, e os órgãos linfóides secundários (medula óssea, fígado fetal e timo) constituem os locais onde são iniciadas as respostas imunes adaptativas. INCORRETA: os órgãos linfóides primários (medula óssea, fígado fetal e timo) são os precursores dos linfócitos B e T, e os órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos e tecido linfóide) constituem os locais onde são iniciadas as respostas imunes adaptativas.

4. A. O paracetamol em doses terapêuticas é considerado um analgésico e antitérmico seguro para uso em crianças, inclusive após infecções virais. O ácido acetilsalicílico deve ser evitado em crianças devido à sua associação à síndrome de Reye. A indometacina apresenta atividade antipirética, mas é muito tóxica para ser utilizada nessas circunstâncias. O celecoxibe não está indicado para o uso em crianças, e a codeína (analgésico opióide) não possui efeito antipirético, somente analgésico.

UNIDADE 8

1. a) A desloratadina é um antagonista de receptores de histamina H1, com isto diminui a congestão nasal (impede a vasodilatação), reduz a produção de secreções nasais e brônquicas e, além disso, provoca broncodilatação.

b) Os anti-histamínicos de primeira e segunda geração podem ser diferenciados pelo efeito sedativo. Os anti-histamínicos de primeira geração ultrapassam, facilmente, as barreiras (moléculas menores e lipossolúveis) até o sistema nervoso central, por isso o efeito sedativo. Os anti-histamínicos de segunda geração apresentam baixa distribuição no sistema nervoso central (moléculas maiores e pouco lipossolúveis); isso acontece pela dificuldade de ultrapassar a barreira hematoencefálica para chegar ao sistema nervoso central.

2. C.

I. Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração não produzem sonolência, assim não comprometem a capacidade psicomotora do paciente. CORRETA: tais fármacos não atravessam a barreira hematoencefálica.

II. Os anti-histamínicos H_1 de primeira geração são fármacos efetivos para o tratamento da hipersecreção de ácido gástrico. INCORRETA: os anti-histamínicos H_2 inibem a secreção de ácido gástrico.

III. A coordenação motora envolvida no ato de dirigir um automóvel não é afetada pelo uso de anti-histamínicos H_1 de primeira geração. INCORRETA: os anti-histamínicos H_1 de primeira geração atravessam a barreira hematoencefálica, interferindo nas atividades psicomotoras do indivíduo.

IV. Os anti-histamínicos H_1 não são indicados como fármacos principais no tratamento da anafilaxia sistêmica ou no angioedema, uma vez que outros mediadores inflamatórios são liberados. CORRETA: para o tratamento da anafilaxia sistêmica ou angioedema, o fármaco principal é a adrenalina.

V. Alguns antagonistas H_2, como o dimenidrato e as piperazinas (por exemplo, ciclizina e meclizina), são úteis no tratamento da cinetose. INCORRETA: o dimenidrato e as piperazinas são antagonistas H_1.

3. Sim, a prometazina pode produzir os efeitos adversos relatados pelo paciente, uma vez que, bloqueando os receptores colinérgicos, leva ao aparecimento de xerostomia e retenção urinária e, por meio do bloqueio de receptores α-adrenérgicos, produz quadros de hipotensão e tontura.

4. A. Um VCM < 80 fL e CHCM < 30% com microcitose e hipocromia das hemácias caracterizam uma anemia por deficiência de ferro.

UNIDADE 9

1. E.

I - A modificação da velocidade de excreção de um fármaco devido à associação com outro fármaco é classificada como um tipo de interação farmacodinâmica. INCORRETA: o tipo de interação é farmacocinético (excreção).

II - A associação entre sulfametoxazol e trimetoprim é classificada como interação farmacodinâmica sinérgica benéfica. CORRETA: administração de trimetoprima e sulfametoxazol tem efeito benéfico pela atuação dos fármacos em etapas diferentes do metabolismo bacteriano (farmacodinâmica) cujo resultado é o aumento do espectro bacteriano e o aumento na atividade antimicrobiana, que passa de bacteriostática para bactericida.

III - Fármacos que utilizam a mesma via de biotransformação de fármacos indutores ou inibidores enzimáticos poderão sofrer interações farmacológicas do tipo farmacocinéticas. CORRETA: alterações no processo de biotransformação de um fármaco produzido pela associação com outro fármaco indutor ou inibidor enzimático faz parte de interações farmacocinéticas.

IV - A administração conjunta de levodopa (tratamento da doença de Parkinson), com antipsicóticos (podem produzir tremores como efeito adverso), leva à redução do efeito da levodopa, caracterizando uma interação farmacocinética. INCORRETA: o tipo de interação é farmacodinâmico.

V - A alcalinização do pH estomacal por alguns fármacos pode reduzir a absorção de fármacos ácidos, caracterizando uma interação do tipo farmacocinética. CORRETA: alterações no processo de absorção de um fármaco produzido pela mudança de pH do meio estomacal, induzida por outro fármaco, caracteriza interação farmacocinética.

2. B. O URM refere-se à necessidade de o paciente receber o medicamento apropriado, na dose correta, por adequado período de tempo e a baixo custo.

3. O fenobarbital como o álcool são substâncias classificadas como depressoras das atividades do Sistema Nervoso Central, tal associação é perigosa e deverá ser evitada, uma vez que, devido ao sinergismo da ação das duas substâncias, o paciente corre o risco de ter um quadro de depressão respiratória e se não socorrido poderá vir a óbito.

4. Como visto anteriormente, na unidade, o uso de alguns medicamentos pode influenciar nos resultados dos exames laboratoriais. A utilização do medicamento levodopa+benserazida produz interferência na determinação da presença de glicose na urina. Neste caso, a reação provavelmente é falsa negativa, uma vez que o quadro de hiperglicemia está associado à glicosúria.