



**FAMINAS**  
VIRTUAL

# FARMACOLOGIA

A162f      Abreu, Emilio Santana de

Farmacologia. / Emilio Santana de Abreu; Mariana de Lazzari  
Gomes (rev.). – Muriaé: FAMINAS, 2024.

169p.

ISBN: 978-65-89983-24-8

1. Farmacologia. I. Abreu, Emílio Santana de. II. Gomes,  
Mariana de Lazzari (rev.). III. Título.

CDD: 615

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO DA DISCIPLINA.....	6
<b>UNIDADE I PRINCÍPIOS BÁSICOS DE FARMACOLOGIA.....</b>	<b>8</b>
INTRODUÇÃO.....	10
A descoberta da Penicilina:.....	10
CONCEITOS EM FARMACOLOGIA.....	11
DESCOBERTA DE NOVOS FÁRMACOS.....	17
FARMACÊUTICAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	22
EXEMPLOS DE FÁRMACOS E ALGUMAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO.....	26
LEITURA COMPLEMENTAR.....	27
Vias e sistemas de administração de drogas.....	27
RESUMO DA UNIDADE.....	28
<b>UNIDADE II FARMACOCINÉTICA.....</b>	<b>29</b>
OBJETIVOS.....	30
Introdução.....	31
Absorção e fatores físico-químicos.....	32
DISTRIBUIÇÃO.....	37
Metabolização.....	40
Indução e inibição enzimática.....	43
Excreção.....	45
INDICAÇÃO DE VÍDEO.....	48
LEITURA COMPLEMENTAR.....	48
RESUMO DA UNIDADE.....	49
<b>UNIDADE III FARMACODINÂMICA.....</b>	<b>50</b>
OBJETIVOS.....	51
META DA UNIDADE.....	51
INTRODUÇÃO.....	52
FUNDAMENTOS DE FARMACODINÂMICA E FATORES QUE INTERFEREM NA AÇÃO FARMACOLÓGICA.....	52
ALVOS PROTÉICOS PARA DROGAS.....	56
RECEPTORES.....	56
RECEPTOR IONOTRÓPICO.....	57
RECEPTOR METABOTRÓPICO.....	59
RECEPTOR TIROSINOQUINASE.....	61
RECEPTORES NUCLEARES (INTRACELULARES).....	62
ENZIMAS.....	64

MOLÉCULAS TRANSPORTADORAS .....	65
AGONISMO E ANTAGONISMO .....	65
INDICAÇÃO DE VÍDEO.....	70
LEITURA COMPLEMENTAR.....	71
RESUMO DA UNIDADE.....	72
<b>UNIDADE IV: SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....</b>	<b>73</b>
OBJETIVOS .....	74
META DA UNIDADE.....	74
INTRODUÇÃO.....	75
SISTEMA NERVOSO PARASSIMPÁTICO .....	80
<i>Fármacos colinérgicos de ação direta (agonistas muscarínicos) e indireta (anticolinesterásicos) .....</i>	<i>90</i>
FARMACOS ANTICOLINÉRGICOS .....	96
LEITURA COMPLEMENTAR.....	99
RESUMO DA UNIDADE.....	100
<b>UNIDADE V: SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO .....</b>	<b>101</b>
OBJETIVOS .....	102
META DA UNIDADE.....	102
INTRODUÇÃO AO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO.....	103
FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO DIRETA .....	109
PARA REFLETIR.....	112
FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA.....	113
FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO MISTA.....	114
FÁRMACOS ANTIADRENÉRGICOS.....	115
PARA SABER.....	116
LEITURA COMPLEMENTAR.....	119
RESUMO DA UNIDADE.....	120
<b>UNIDADE VI: SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....</b>	<b>121</b>
OBJETIVOS .....	122
META DA UNIDADE.....	122
INTRODUÇÃO À FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DOS TRANSTORNOS MENTAIS.....	123
FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA DEPRESSÃO .....	127
FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA ANSIEDADE E DA INSÔNIA .....	131
PARA SABER.....	133
FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA EPILEPSIA .....	134
FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA PSICOSE E DA ESQUIZOFRENIA .....	137
INDICAÇÃO DE VÍDEO .....	139

<i>FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: PARKINSON E ALZHEIMER .</i>	<i>139</i>
<i>INDICAÇÃO DE VÍDEO.....</i>	<i>142</i>
<i>LEITURA COMPLEMENTAR.....</i>	<i>142</i>
<i>RESUMO DA UNIDADE.....</i>	<i>143</i>
<i>REFERÊNCIAS.....</i>	<i>144</i>

## APRESENTAÇÃO DA DISCIPLINA

Bem-vindo à disciplina de Farmacologia. Aqui você será apresentada ao universo farmacológico e poderá entender seus princípios e sua relevância na área da saúde.

Esta disciplina foi organizada em seis módulos. Além do material em PDF, também há vídeo aulas em cada módulo e encontro com seu preceptor. Ao final de cada unidade, você encontrará exercícios de fixação.

Ao final desta disciplina, espera-se que você seja capaz de: Conhecer os princípios gerais da farmacologia;

Compreender as principais formas farmacêuticas e vias de administração de medicamentos;

Entender os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos;

Reconhecer possíveis reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos, bem como promover o seu uso racional;

Conhecer a fisiopatologia e a farmacoterapia empregadas no controle do Sistema nervoso Autônomo e do Sistema Nervoso Central, incluindo o mecanismo de ação, as indicações de uso clínico, os efeitos farmacológicos, as reações adversas e contraindicações dos principais fármacos desses sistemas.

É quase certo que todas as pessoas já precisaram usar medicamentos algum dia. Geralmente, algumas dúvidas podem surgir como, por exemplo:

Como o medicamento melhora uma dor de cabeça? Ou seja, como ele sabe onde a dor está?

Por que alguns medicamentos passam pelo leite materno e não podem ser utilizados por mães que estão amamentando?

Por que alguns comprimidos não podem ser partidos?

Quais são as principais vias de medicamentos que existem?

O que são efeitos adversos?

Por que algumas caixas de medicamentos possuem tarjas vermelhas, amarelas ou pretas?

Qual a diferença do genérico para os outros medicamentos?

Essas e outras questões serão estudadas nesta disciplina. Além do conteúdo deste material, você encontrará várias curiosidades sobre a farmacologia e o mundo dos fármacos.

Enfim, aqui você pode encontrar muitas informações importantes e gerar muitas reflexões sobre o uso de medicamentos e seus efeitos no organismo humano.

**Desejamos sucesso em sua trajetória e bons estudos!**



A person wearing a white lab coat, a white hairnet, and a white face mask is working at a computer workstation. The person is looking at the monitor and has their hands on the keyboard. The background is a laboratory setting with various pieces of equipment. The image has a blue tint and a geometric pattern of overlapping triangles.

# **UNIDADE I**

## **PRINCÍPIOS BÁSICOS DE FARMACOLOGIA**





## OBJETIVOS

---

**Conhecer os aspectos básicos da Farmacologia;**

**Conhecer as formas farmacêuticas;**

**Identificar as vias de administração de medicamentos;**

**Entender alguns princípios básicos de farmacologia.**

---

Durante o estudo desta unidade, você conhecerá os principais conceitos em farmacologia e poderá entender as diferenças entre um medicamento e um remédio, além de descobrir como os fármacos são desenvolvidos.

Se possui dúvida sobre as cores das tarjas das caixas de medicamentos, no final desta unidade você saberá fornecer informações sobre essas diferenças. Existem várias vias de administração de medicamentos e você vai conhecer as principais e suas características.

A farmacologia é muito importante para os profissionais da área da saúde e, nesta unidade, você aprenderá um pouco mais sobre a descoberta da penicilina e como são as estratégias para a criação de novos fármacos, desde suas pesquisas iniciais até o momento em que um paciente faz uso dele.

Saber sobre medicamentos poderá auxiliá-lo(a) a entender um pouco mais sobre tratamentos de seus pacientes, seus familiares, amigos e até mesmo quando você precisar de usar algum medicamento.

Todos os profissionais da área da saúde precisam identificar possíveis reações adversas a medicamentos em pacientes e, caso não seja previsto, é necessário comunicar aos órgãos competentes. Nesta unidade você será apresentada aos princípios básicos, para se aprofundar nos assuntos farmacológicos.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a Farmacologia é um ramo muito importante na área da saúde. Analisando seu contexto histórico, pode-se notar que, há séculos, o homem fazia uso de plantas e outros compostos com o objetivo de curar doenças ou trazer algum benefício para sua saúde. Durante séculos, os povos pré-históricos possuíam conhecimento sobre algumas plantas que eram tóxicas e outras que podiam ser utilizadas devido a seus efeitos benéficos. Os povos indígenas também são grandes conhecedores de plantas e de suas utilidades terapêuticas.

Somente após o desenvolvimento de métodos e conhecimento de outras áreas, como anatomia, fisiologia, patologia e química, dentre outras, foi possível entender como alguns compostos poderiam interagir com o corpo humano e atuar no tratamento de doenças. Durante a Segunda Guerra Mundial, foi possível sintetizar o primeiro antimicrobiano. Fleming foi o responsável por esse grande marco na história farmacológica, realizando a descoberta da penicilina. Atualmente, a indústria farmacêutica movimenta boa porcentagem da economia mundial, produzindo medicamentos e outros produtos farmacêuticos em grandes escalas.

## A descoberta da Penicilina:

Você sabia que a Penicilina foi descoberta por Fleming, quando ele fazia uma outra pesquisa?

Figura 1 – Alexander Fleming



Fonte: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/jY6NfbwqjkMQTbCdFBRbp4M#>.

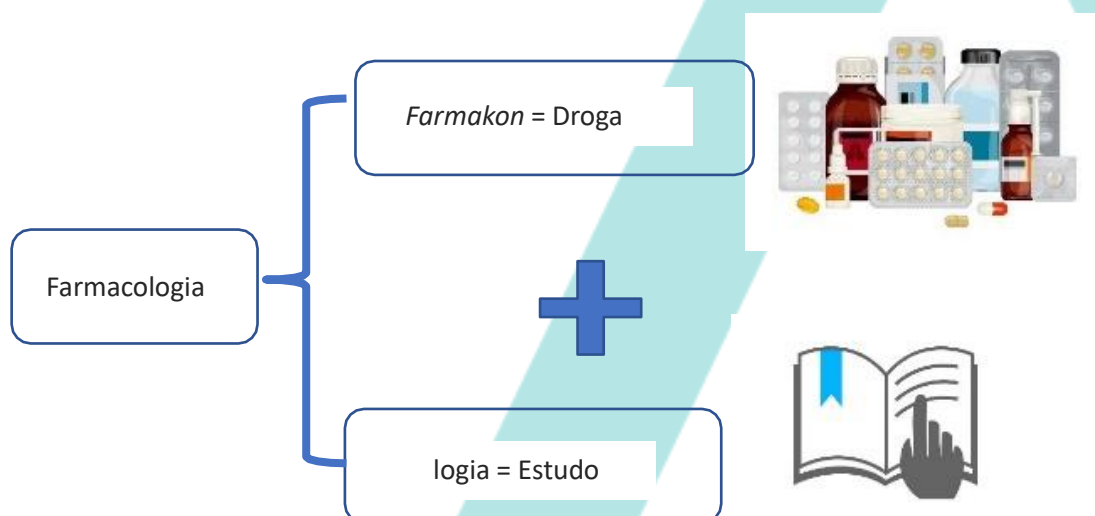
Em 1928, Alexandre Fleming, bacteriologista, estudava culturas bacterianas de *Staphylococcus aureus* quando tirou alguns dias de folga. Ao regressar a seu laboratório, notou que algumas

de suas placas em estudo haviam se contaminado com um fungo. No momento de descarte do material, um amigo, Dr. Pryce, entrou no laboratório e perguntou sobre o andamento de suas pesquisas. Fleming pegou algumas placas para poder explicar-lhe. Enquanto fazia comentários e manipulava as placas, Fleming observou algo que chamou sua atenção. Onde ocorreu crescimento do fungo, as bactérias não se desenvolveram. Assim, ele pôde deduzir que havia algo nos fungos que poderia destruir as bactérias.

Fleming começou uma nova pesquisa para testar sua hipótese, utilizando fungos do gênero *Penicillium*. Em 1941, um policial que estava em estado grave, devido a um ferimento infectado, foi o primeiro a utilizar a nova droga, que foi chamada de Penicilina. O policial se recuperou e a penicilina foi purificada de sua urina, pois os métodos de extração dos fungos eram muito difíceis naquela época. Até esse momento, infecções como essa, geralmente, causavam a morte do paciente e, com a descoberta da penicilina, foi possível salvar muitas vidas.

## CONCEITOS EM FARMACOLOGIA

A Farmacologia (Farmakon = drogas, de origem grega, e logia= estudo) é o estudo das drogas e, para entender melhor esse assunto, vamos trabalhar um pouco apresentando, aqui, alguns conceitos. Nesse contexto, a palavra “droga” se refere a qualquer composto que possui uma estrutura química e que, ao interagir com um organismo vivo, poderá causar efeitos, sendo eles benéficos ou maléficos. Assim, a cocaína e o paracetamol são considerados drogas. Note que a cocaína produz efeitos maléficos e o objetivo do paracetamol é trazer efeitos benéficos.



Importante ressaltar que, embora o paracetamol tenha o objetivo de aliviar dores, ele também pode trazer malefícios se for usado de forma indevida. Segundo Paracelso, médico e físico do séc. XVI, “todos os fármacos são venenosos, dependendo da dosagem” (RANG; DALE,

2016, p. 427). Durante nossos estudos, vamos considerar as drogas que possuem efeitos com objetivos “benéficos” ao organismo humano.

Algumas pessoas usam os termos “remédios” e “medicamentos” como sinônimos e aqui cabe uma pergunta: **existe diferença entre medicamento e remédio?**



A resposta é sim. Existe diferença entre medicamentos e remédios. Remédio é qualquer coisa terapêutica que faça uma pessoa sentir-se melhor. Por exemplo: uma terapia, sessões de fisioterapia, chás e um medicamento.

**Medicamento** possui um **princípio ativo** junto com seus excipientes, como, por exemplo, paracetamol, clonazepam, captopril. Observe a imagem a seguir:

Figura 2 - Caixa de paracetamol de 750mg



Fonte: <https://www.drogariaminasbrasil.com.br/paracetamol-750mg-com-20-comprimidos-generico-medquimica>.

Analisando a imagem, pode-se observar que se trata de uma caixa de paracetamol de 750 mg. Nesta caixa também há uma tarja amarela, com a letra “G”, de **medicamento genérico**. Nesse caso, há 20 comprimidos na caixa e cada um deles possui 750 mg do **princípio ativo** (droga) paracetamol. Dentro de cada caixa há uma bula, com diversas informações sobre o medicamento em questão.

Uma das primeiras informações da bula se refere ao princípio ativo e seus excipientes.

**COMPOSIÇÃO:** Cada comprimido revestido de paracetamol 750 mg contém:  
paracetamol 750 mg

excipiente\* q.s.p. ....1 com. rev. \*estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, amidoglicolato de sódio, povidona, amido, pré-gelatinizado, ácido esteárico, água purificada.

Os **excipientes** são compostos que estão ao lado do princípio ativo, com o objetivo de facilitar seu uso, melhorar a estabilidade do medicamento e complementar sua massa. Observe que os excipientes **não são drogas**, pois, embora possuam estrutura química, não são capazes de realizar alterações fisiológicas no corpo humano. Na informação acima há uma abreviatura,



“q.s.p.”, que significa “quantidade suficiente para” 1(um) comprimido revestido de paracetamol.

Ainda sobre esse exemplo, observe que é um **medicamento genérico**. A Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, estabelece o conceito de medicamento genérico. O **medicamento genérico** é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável. O **medicamento genérico** não possui nome comercial e apresenta na sua embalagem uma tarja amarela com uma grande letra G com os dizeres: Medicamento genérico.

Além dos genéricos, há também os **medicamentos de referência** e **medicamentos similares**. Na imagem a seguir, há o *Tylenol*®, exemplo de medicamento de referência, seguido do *Paralgen*®, exemplo de medicamento similar e, na sequência, Paracetamol genérico. Observe que, nos três casos, trata-se do mesmo princípio ativo, o paracetamol, na mesma quantidade (750 mg em cada comprimido).

Figura 3 - Três caixas de paracetamol exemplificando um medicamento de referência (Tylenol), um medicamento similar (Paralgen) e um genérico



Fonte: [https://www.drogal.com.br/analgesico-tylenol-cartucho-750mg-20-comprimidos/p?gclid=Cj0KCQiAnsqdBhCGARIsAAyjYjQI5vIZTXO-HX5LAIFx2EBGbKGa5BzwrIwuKU4J2k3CV7Yv1nLkkgSaAoVKEALw\\_wcB](https://www.drogal.com.br/analgesico-tylenol-cartucho-750mg-20-comprimidos/p?gclid=Cj0KCQiAnsqdBhCGARIsAAyjYjQI5vIZTXO-HX5LAIFx2EBGbKGa5BzwrIwuKU4J2k3CV7Yv1nLkkgSaAoVKEALw_wcB).

<https://consultaremedios.com.br/paralgen/750mg-caixa-com-20-comprimidos-revestidos/p>.

<https://www.drogariaminasbrasil.com.br/paracetamol-750mg-com-20-comprimidos-generico-medquimica>.



## PARA SABER

---

Há diferenças entre medicamentos genéricos, similares e medicamentos de referência. Alguns deles são intercambiáveis, ou seja, podem ser substituídos em uma terapia. A seguir, está destacado esse assunto.

---

**Medicamento de Referência** é um produto inovador, registrado com uma marca e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto à Anvisa, por ocasião do registro. O **medicamento de referência** é um status conferido ao medicamento que ingressa na Lista de Medicamentos de Referência e se torna parâmetro de eficácia terapêutica, segurança e qualidade para o registro dos medicamentos genéricos e similares.

O **medicamento similar** contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência. É identificado pela marca ou nome comercial. Ele só pode substituir seu respectivo medicamento de referência após passar por testes laboratoriais que comprovem a equivalência. Os que já cumpriram esse processo são chamados de “similares intercambiáveis”. Os medicamentos similares também têm que apresentar estudos que comprovem sua segurança, eficácia e qualidade, avaliados pela Anvisa.

### COMENTÁRIO DO AUTOR:

**Observa-se que, independentemente de o medicamento ser genérico, similar ou de referência, sempre terá o mesmo princípio ativo e poderá ser prescrito por profissional de saúde competente. Uma das principais diferenças entre os três tipos de medicamentos é o preço para o consumidor. De forma geral, os similares e genéricos possuem preços mais baratos, se comparados com os medicamentos de referência.**

Porém, nem sempre o consumidor poderá optar pela compra de um medicamento mais barato quando for prescrito por um médico. Algumas vezes, o farmacêutico pode dar opções para o consumidor escolher o medicamento e, para isso, ele precisa se basear em critérios. Para evitar problemas, os profissionais utilizam de uma lista da ANVISA e, a partir dela podem



apresentar os fármacos possíveis de substituição. Essa possível troca, de forma segura, entre compostos equivalentes é chamada intercambialidade. Na imagem a seguir (FIG. 5) podem ser vistas as possibilidades de intercambialidade.

**Figura 4 - Medicamentos que podem ser intercambiáveis**



Fonte: <http://medicamentogenerico.com.br/intercambialidade/>.

Como se vê na FIG. 5, é possível a intercambialidade entre medicamentos de referência e genéricos, mas ela não pode ocorrer entre genéricos e similares. Da mesma forma, não há intercambialidade entre dois similares. A Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 58/14, dispõe sobre a intercambialidade, relatando em quais situações pode ser realizada. Vale ressaltar, também, que medicamentos isentos de prescrições não são tratados nessa Resolução.

Para que ocorra a intercambialidade, é necessário que os produtos possuam bioequivalência, ou seja, para serem considerados como equivalentes, precisam ter os mesmos compostos ativos, com a mesma potência, concentração, apresentação e vias de administração. É necessária, ainda, uma biodisponibilidade semelhante. Para assegurar a biodisponibilidade são indispensáveis estudos que garantem que um princípio ativo atinja a circulação sanguínea, em um determinado tempo.

A biodisponibilidade se refere à quantidade do fármaco administrado e à quantidade desse fármaco que alcança a circulação sistêmica. Assim é possível dizer também que a biodisponibilidade tem relação com a absorção de fármacos de acordo com um determinado tempo.

Durante nosso texto, você pode ter notado que os medicamentos genéricos possuem uma tarja amarela, porém, há outros medicamentos que possuem tarjas vermelhas e outros, ainda, tarjas pretas. A seguir, estão duas explicações sobre essas tarjas.

**Tarja vermelha:** é utilizada para compostos intermediários, de efeitos adversos, prescritos por médicos, com retenção de receitas (controle especial) ou sem retenção de receitas pela farmácia. Assim, esses fármacos somente podem ser vendidos com receituário especial. Esses medicamentos têm contraindicações e podem provocar efeitos colaterais graves.

**Tarja preta:** é utilizada para compostos que precisam de um controle especial, pois podem levar a riscos mais graves para o paciente, podendo causar dependência e elevar o risco de morte. Nesses casos, somente podem ser vendidos sob retenção de receitas.

Os medicamentos que não possuem tarjas são chamados de isentos de prescrição (MIPs). É importante ressaltar que, nesse caso, mesmo que não sejam prescritos por médicos, eles não são isentos de **efeitos adversos** ou de causar malefícios aos seus usuários. Vale ressaltar, aqui, a importância do profissional farmacêutico na orientação no uso desses fármacos. Atualmente, o farmacêutico é um profissional que também pode realizar prescrição de medicamentos MIPs, sendo isso regulamentado pela Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 586, de 29 de agosto de 2013, além de poder ter seu consultório e realizar consultas farmacêuticas, conforme Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 585, de 29 de agosto de 2013.

## DESCOBERTA DE NOVOS FÁRMACOS

No passado, a descoberta de compostos utilizados com o objetivo de tratar doenças era realizado “ao acaso”, ou seja, através de experimentações que davam certo ou errado. Atualmente, para um novo fármaco ser comercializado, são necessários muitos anos de pesquisa e estudos. A tecnologia, hoje, proporciona experiências cada vez mais seguras e cada vez mais eficientes na produção de fármacos.

**Figura 6 - Produção de Medicamentos em Escala Industrial**



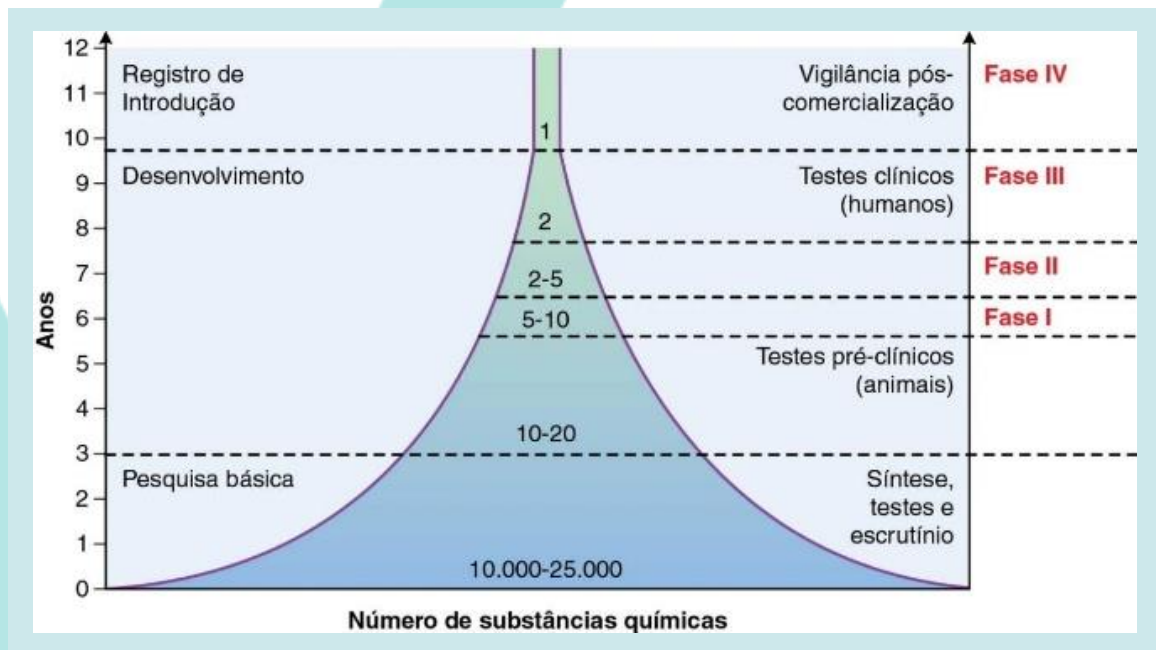
**Fonte:** [https://br.freepik.com/fotos-gratis/industria-farmaceutica-trabalhador-homem-em-protetor-roupa-operando-producao-de-tabuletas-em-esteril-condicoes-trabalho\\_26150846.htm#query=industria%20de%20medicamentos&position=1&from\\_view=search&track=ais](https://br.freepik.com/fotos-gratis/industria-farmaceutica-trabalhador-homem-em-protetor-roupa-operando-producao-de-tabuletas-em-esteril-condicoes-trabalho_26150846.htm#query=industria%20de%20medicamentos&position=1&from_view=search&track=ais).

Com a biotecnologia, é possível criar fármacos mais eficientes e com menos efeitos colaterais. Como exemplo, temos a insulina humana, que é produzida através de tecnologia de DNA recombinante, ou seja, utiliza-se de uma técnica para produção de um peptídeo de origem humana para ser comercializado. Atualmente, há bancos de dados informatizados, com numerosas estruturas químicas, onde pode-se estudar suas relações e afinidades com compostos bioquímicos humanos (alvos farmacológicos), facilitando, assim, mais assertividade no início de novas pesquisas.

De forma geral, quando um novo composto químico possui características para se tornar uma nova droga, inicia-se uma série de estudos, até que ele esteja apto a ser comercializado e utilizado pela população. As pesquisas básicas são muito importantes e requerem investimentos, para que se possa estudar muitos compostos, candidatos a se tornarem futuros fármacos.

Na **FIG. 7**, pode-se observar que, após o descarte de compostos químicos não viáveis para a formação de novos fármacos, aqueles restantes elegíveis passam para a fase de testes em animais, conhecida como fase pré-clínica, seguindo pelas fases I, II, III e IV. Os estudos em animais são importantes para garantir que não ocorra toxicidade aguda do composto estudado.

**Figura 7 - Quantidade de compostos químicos estudados ao decorrer dos anos para chegar a um novo medicamento no mercado;**



Fonte: Hilal-Dandan; Brunton, 2015. p.

As fases I, II e III têm o objetivo de garantir a segurança e a efetividade do fármaco. Após os testes em animais, iniciam-se os testes com seres humanos, na fase

Nessa fase, são utilizadas pessoas saudáveis, para verificar a segurança do composto, assim, realiza-se a pesquisa conhecida como “rótulo aberto”, ou seja, os participantes podem saber qual composto está sendo utilizado. Toxicidades previsíveis podem ser detectadas nessa fase.

Na fase II, são realizados estudos randomizados e controlados (testes utilizando placebo e testes cegos). Nessa fase, também se verifica a eficácia e a faixa de doses, ou seja, os participantes são pacientes. A fase III também poderá ser realizada em centenas ou milhares de pacientes com a patologia, com estudos randomizados, cegos e controlados (por placebo ou não). Observa-se, na FIG. 7, que, após cada fase, o número de compostos elegíveis vai reduzindo drasticamente. Cada uma dessas fases de estudos demora anos para serem concluídas.

A droga ser aprovada e autorizada para comercialização, a indústria farmacêutica inicia sua venda - sendo, nesse caso, um **produto inovador** - e inicia-se o período de patente.

Durante esse período, não podem ser comercializados, inicialmente, os medicamentos genéricos e similares. Após o início da comercialização do produto inovador, inicia-se também a fase IV. Nessa fase, qualquer novo evento adverso que possa ocorrer deverá ser comunicado para as agências reguladoras e para a indústria do novo medicamento.



## INDICAÇÃO DE VÍDEO

---

### Filme: “Uma Chance para Viver”.

O filme “Uma chance para Viver”, do diretor Dan Ireland e de autoria de Robert Bazell, conta a história de estudos clínicos de uma nova droga chamada de Herceptin, uma nova esperança no tratamento do câncer de mama. Nesse filme é possível identificar as dificuldades e algumas etapas da pesquisa clínica, recrutamento de pacientes e muito trabalho e esforço no dia a dia do pesquisador.

O filme, em 2023, está disponível no *Youtube*, *Apple TV* e *Google Play filmes e TV*.

---

Um detalhe importante: atualmente, há um medicamento utilizado no tratamento do Câncer de mama com o nome de Herceptin®. Você é capaz de identificar o seu princípio ativo? Para que um fármaco possa ter efeito, é necessário que ele atinja a **concentração eficaz mínima** (CEM) na corrente sanguínea e que possa manter essa concentração durante o tempo necessário para atingir os objetivos terapêuticos. Todos os fármacos possuem estudos que estimam sua **janela terapêutica**, nos quais se pode prever a concentração eficaz mínima e a concentração eficaz máxima. Assim, o ideal é que, durante o tempo de tratamento, a dosagem do fármaco se mantenha dentro da janela terapêutica.

Acima da **concentração eficaz máxima** ocorre a maior probabilidade de aparecimento de efeitos adversos e abaixo da concentração inibitória mínima não garante a efetividade terapêutica.

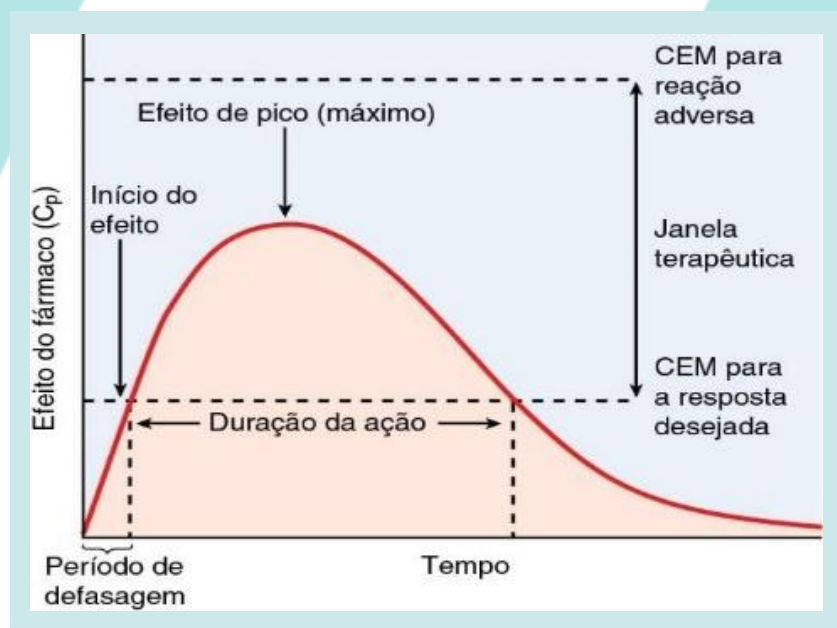


A digoxina é um fármaco da classe dos digitálicos, utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca. E é conhecido como uma droga muito perigosa. Isso se deve ao fato de sua janela terapêutica ser muito estreita. Ou seja, a concentração eficaz mínima e máxima são muito próximas.

A toxicidade da digoxina é um dos seus maiores problemas, seu uso deve ser realizado com cuidado, evitando doses altas e atentando-se à apresentação que apresenta uma insuficiência renal pelo paciente. Alguns efeitos causados por sua toxicidade são as arritmias, náuseas, cefaleia, fadiga, dentre outros.

Na imagem a seguir, é apresentado um gráfico, no qual se pode observar o efeito de um fármaco, de acordo com seu tempo.

**Figura 8 - Gráfico sobre o efeito do fármaco de acordo com o tempo. Concentração eficaz máxima e concentração eficaz mínima, estabelecendo a janela terapêutica.**



Fonte: Hilal-Dandan; Brunton, 2015, p. 66.

Observe na imagem que, após a administração do fármaco, ocorre um tempo até que ele consiga atingir ao seu alvo e, assim, inicia-se efeito. A absorção do medicamento vai aumentando de acordo com o tempo, até atingir uma concentração máxima e, conseqüentemente, seu efeito máximo. Se não forem administradas novas dosagens de fármacos, a tendência é a eliminação do fármaco do organismo e a redução de seu efeito farmacológico, progressivamente.




Em resumo, para que ocorra a efetividade terapêutica, é necessário que as concentrações do fármaco fiquem dentro da janela terapêutica, por um período necessário para finalizar o tratamento. Assim, é fundamental que o paciente siga corretamente as orientações prescritas pelo médico e evite tomar doses maiores ou menores que as prescritas. É importante ressaltar, também, que o paciente deve seguir os horários estabelecidos pelo médico.

## FARMACÊUTICAS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

O conjunto do princípio ativo e seus excipientes é ofertado nas diferentes formas farmacêuticas. Assim, as formas farmacêuticas são divididas em **sólidas, semissólidas, líquidas e gasosas**. Comprimidos, drágeas, pastilhas e supositórios são exemplos de formas sólidas. Pomadas, géis e cremes são exemplos de semissólidas. Xaropes, gotas, soluções, nasais, soluções oftálmicas e injetáveis são exemplos de formas líquidas. Sprays e aerossóis são exemplos de formas gasosas.



Figura 9 - Formas farmacêuticas e seus exemplos

Formas Farmacêuticas	Exemplos	
Sólidas	Comprimidos, drágeas, pastilhas e supositórios	
Semissólidas	Pomadas, géis e cremes	
Líquidas	Xaropes, gotas, soluções, Suspensões, nasais, soluções oftálmicas e injetáveis	
Gasosas	Sprays e aerossóis	

Fonte das imagens: <https://br.freepik.com/>.

As vias de administração de medicamentos são pontos importantes que devem ser considerados dentro do estudo da farmacologia. Para atingir os objetivos terapêuticos, é necessário que o fármaco entre no corpo humano, sendo as vias de administração de fármacos consideradas as portas de entrada. A seguir serão apresentadas as principais vias de administração de fármacos.

#### COMENTARIO DO AUTOR

Atualmente, muitas profissões (Biomedicina, Farmácia, Fisioterapia, Odontologia) estão realizando procedimentos estéticos, sendo fundamental o conhecimento de técnicas de aplicação de injetáveis e aplicação de produtos tópicos. Fique ligado nesse próximo assunto, pois será útil para, posteriormente, você pode aprofundar mais, caso queira exercer atividades na área de estética. Os farmacêuticos e enfermeiros são profissionais que, independentemente da estética, podem trabalhar diretamente com aplicação de injetáveis.

As **vias enterais** são divididas em **via oral** e **sublingual**. Uma das vias mais utilizadas é a **via oral**. Nessa via, a administração de fármacos ocorre de maneira bem simples, sendo uma via de fácil acesso e de baixo custo. Os fármacos utilizados por essa via possuem absorção no intestino ou no estômago. Um problema relacionado refere-se ao baixo pH do estômago, para o qual muitas formulações precisam ter características específicas, de modo a evitar a inatividade pela acidez desse local. Para superar esse problema, foram criadas as formulações revestidas, nas quais um comprimido apresenta um revestimento que impede sua desintegração no estômago, por onde ele passa intacto e se desintegra somente no intestino. Se o paciente estiver inconsciente, essa via não poderá ser utilizada.

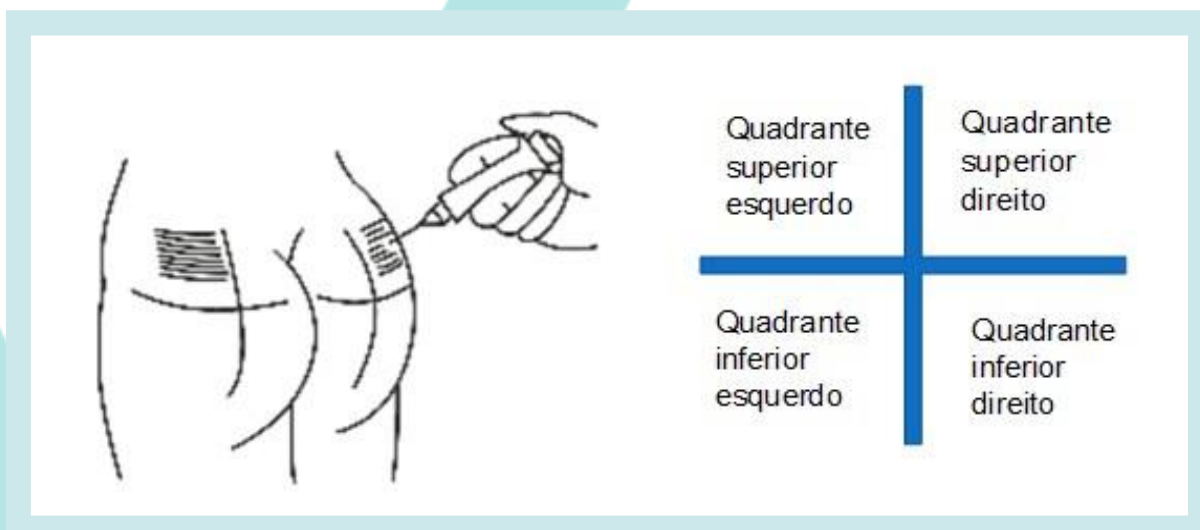
A **via sublingual** é uma ótima via quando o objetivo é encontrar um efeito mais rápido do medicamento. A absorção do fármaco ocorre na boca, em uma região altamente vascularizada. Nessa via não há problemas de inativação devido ao efeito do pH do estômago.

As **vias parenterais** são as **vias intravenosa, intramuscular e subcutânea**. São vias importantes para drogas que são pouco absorvidas por outras vias e para pacientes que não colaboram com o uso de medicamentos, ou quando há vômitos e diarreias. A principal desvantagem dessas vias é a necessidade de um profissional habilitado para fazer a administração, assim como sempre ocorre dor. Por serem procedimentos invasivos, são necessários cuidados assépticos, pois aumenta o risco de infecções, caso o procedimento não seja bem realizado.

A **via intravenosa** consiste na aplicação do fármaco diretamente na veia do paciente. Nessa via não há absorção e pode ser utilizando um grande volume de líquido, desde que aplicado lentamente, durante um longo período. Um exemplo é a aplicação de soro fisiológico em pacientes hospitalizados. Observe que o soro fisiológico não é uma droga, mas pode ser um meio para diluição e administração de fármacos.

Na **via intramuscular**, como o próprio nome diz, utiliza-se a aplicação do fármaco diretamente no músculo. Os principais locais de aplicação são os músculos deltoide, vasto lateral da coxa e glúteos. Nessa via, o fármaco vai se difundindo lentamente e chega à circulação sistêmica. A aplicação no glúteo requer uma atenção. Inicialmente, é preciso realizar uma cruz (mentalmente, não é necessário riscar), formando quatro quadrantes na região glútea onde se queira realizar a aplicação. A aplicação deve ser realizada no quadrante superior direito (FIG. 9), porque, nesse local, reduz-se o risco de lesões no nervo ciático.

Figura 9 - Local de aplicação de injetável no glúteo



Fonte: <https://consultaremedios.com.br/neotaren-injetavel/bula/posologia-como-usar>.

Na **via subcutânea** também ocorre uma absorção mais lenta, porém, com volume muito baixo de medicamento (máximo de 2mL). Aplica-se solução ou suspensão aquosa no tecido intersticial frouxo, podendo ser aplicado no antebraço, na região glútea, coxa e/ou abdome. A via subcutânea é diferente da **via intradérmica**, onde aplica-se volume de, aproximadamente, 0,1 mL na região dérmica da pele, para verificarreações de hipersensibilidades.

A **via tópica** é uma via onde se deseja ter um efeito farmacológico localmente, embora também possa ocorrer absorção através da pele. A **via intraocular** é utilizada para aplicação de colírios, diretamente na região ocular.

A aplicação de fármacos pela **via respiratória** geralmente ocorre devido à necessidade de ação nos pulmões, como nos casos de doenças pulmonares (asma, bronquite...). Os anestésicos gasosos são exemplos de fármacos que podem ser utilizados por essa via também. Alguns fármacos podem, ainda, serem aplicados nas **vias nasais** (nariz), **otológica** (orelha) e **via intraóssea** (diretamente no tecido ósseo -mais raro).

A **via retal** é uma via muito importante em casos de infecções nessa região, ou quando o paciente apresenta vômitos ou dificuldades de utilizar um fármaco por via oral, como ocorre, muitas vezes, com crianças pequenas. Além da ação local, ocorre também absorção sistêmica após absorção na mucosa retal. Os supositórios são exemplos de compostos com glicerina que facilitam a chegada do princípio ativo ao local. A **via intravaginal** é muito utilizada para aplicação de hormônios e tratamentos locais. Aplica-se o medicamento diretamente no canal vaginal.

No corpo humano existe uma barreira que protege o cérebro, conhecida como barreira hematoencefálica. Essa barreira dificulta a passagem de muitos fármacos. Um via que facilita a chegada de fármacos ao Sistema Nervoso Central (SNC) é a **via intratecal**. Nessa via, o fármaco é introduzido diretamente no líquido cefalorraquidiano e rapidamente atinge o SNC.

#### COMENTÁRIO DO AUTOR:

Em vários momentos, é possível encontrar um mesmo medicamento que pode ser aplicado por diferentes vias. Nesse caso, os excipientes podem variar de acordo com cada medicamento. Observe, também, que um mesmo medicamento pode ter mais de um uso clínico.

## EXEMPLOS DE FÁRMACOS E ALGUMAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Vias de administração	Exemplo de Fármacos
Oral	Ácido acetil salicílico
Sublingual	Dinitrato de isossorbida
Intravenosa	Soro fisiológico
Intramuscular	Ceftriaxona
Subcutânea	Insulina
Tópica	Clotrimazol
Intraocular	Cloridrato de Pilocarpina
Respiratória	Halotano
Nasal	Oximetazolina

Otológica	Hidrocortisona + Sulfato de neomicina + Sulfato de polimixinaB
Intraóssea	Heparina
Retal	Cloridrato de cinchocaína
Vaginal	Fentizol
Intratecal	Metrotextato

Fonte: Adaptado de Silva, 2010.

Na próxima unidade, vamos estudar a farmacocinética e os processos de metabolização de fármacos. Após a absorção pelo intestino, o fármaco passa pelo sistema porta e chega no fígado, principal órgão metabolizador. Uma das funções do fígado é alterar a estrutura química de compostos que chegam até ele, para facilitar sua eliminação pelo organismo. Muitos fármacos se inativam quando passam pelo fígado e perdem efetividade. Dessa forma, as vias orais levam fármacos que passam por esse sistema, enquanto as vias sublingual, retal, intravaginal e as outras estudadas aqui fogem desse sistema e, conseqüentemente, da inativação inicial. Neste momento, você deve estar se perguntando: se a via oral permite a passagem de fármacos pelo fígado, então todos os fármacos serão inativados? A resposta para essa pergunta será aprofundada na Unidade 2 da nossa disciplina.



## LEITURA COMPLEMENTAR

### Vias e sistemas de administração de drogas

Nesse capítulo 6 do livro de Farmacologia de Penildon Silva, é possível encontrar as vias de administração de medicamentos e várias características de cada uma. Também é possível aprofundar um pouco mais sobre o assunto, pois o capítulo traz diversos tipos de compostos que permitem a liberação prolongada de fármacos. Esse material se encontra na “Minha Biblioteca”, disponível no Portal do Aluno.

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8. ed. [s.l.]: Grupo GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85- 277-2034-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85- 277-2034-2/>. Acesso em: 03 jan. 2023.



## RESUMO DA UNIDADE

---

A Farmacologia é o estudo das drogas. Drogas são componentes químicos capazes de interagir com um organismo humano e produzirefeitos (benéficos ou maléficos). O princípio ativo é a droga capaz de promover efeitos benéficos ao organismo humano, porém, todos os medicamentos são passíveis de causar efeitos adversos e problemas ao seu usuário. Os remédios são compostos utilizados para um tratamento, podendo ser um chá, terapia e até mesmoum medicamento. Os medicamentos, por sua vez, além de seu princípio ativo, também possuem excipientes como componentes e são comercializados.

Qualquer medicamento com venda autorizada precisa passar por anos de pesquisas para garantia de sua segurança e eficácia. Após o lançamento nomercado, a empresa autorizada por órgão competente detém a patente do produto e, somente após esse período ou renúncia, outras empresas podem fabricar o mesmo produto, bem como que podem surgir os medicamentos genéricos e similares. Alguns desses medicamentos são intercambiáveis, ou seja, podem ser trocados, enquanto outros não são intercambiáveis.

Existem várias formas farmacêuticas que devem ser utilizadas para formulação dos medicamentos, para que possam ser administrados por diferentes vias. Cada via de

---

administração possui suas vantagens e desvantagens. É fundamental o conhecimento dessas vias e de suas características pelos profissionais da saúde. Esse foi um breve resumo desta unidade. Até o próximo assunto!





# **UNIDADE II**

## **FARMACOCINÉTICA**





## OBJETIVOS

---

**Compreender os fundamentos de farmacocinética, como a absorção dos fármacos, a distribuição pelos vários órgãos e sistemas; sua biotransformação e eliminação;**

**Conhecer os fatores físico-químicos que poderão interferir na farmacocinética dos medicamentos.**

**Compreender como ocorrem as interações medicamentosas.**

---

Durante o estudo desta unidade você conhecerá o que significa a farmacocinética.

Sabe quando alguém sugere que não pode tomar um determinado medicamento com a alimentação? Ou quando alguém diz que o medicamento “X”, se for tomado junto com o medicamento “Y”, perderá o efeito? Essas e outras curiosidades farmacológicas serão trabalhadas aqui nesta unidade de ensino.

Aqui trabalharemos a importância do correto funcionamento dos órgãos do corpo humano, pois, durante uma terapia farmacológica, são necessários ajustes de dosagens de medicamentos, caso o paciente apresente uma insuficiência renal ou algum problema hepático.

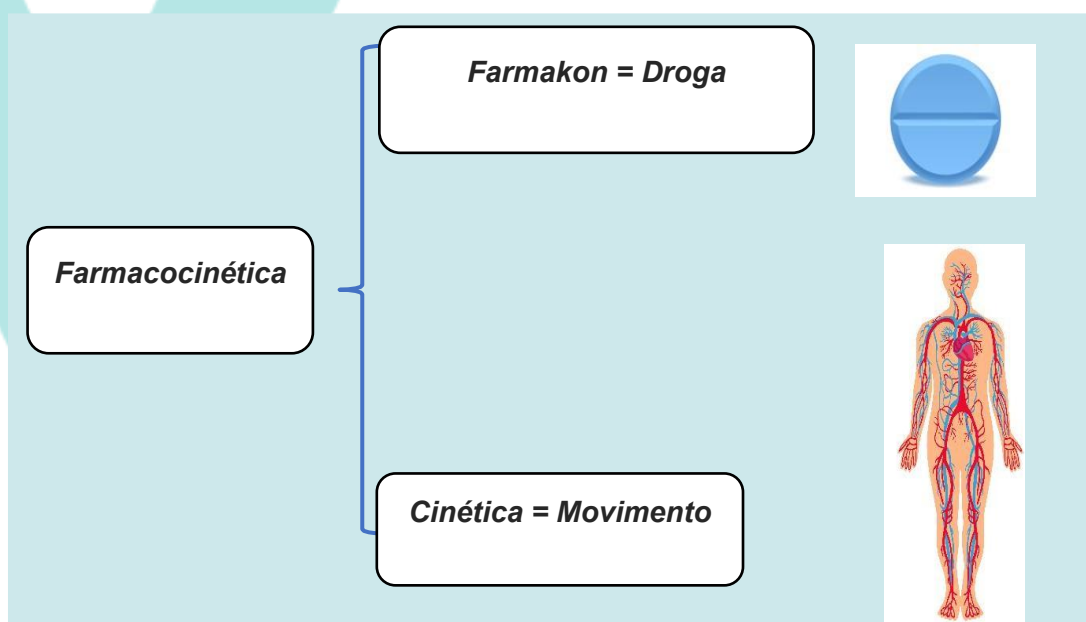
Há diversos fatores que podem interferir no resultado de uma terapia farmacológica e aqui serão abordados esses tópicos tão importantes para os profissionais da área da saúde.

**Sejam bem-vindos aos estudos da farmacocinética!**

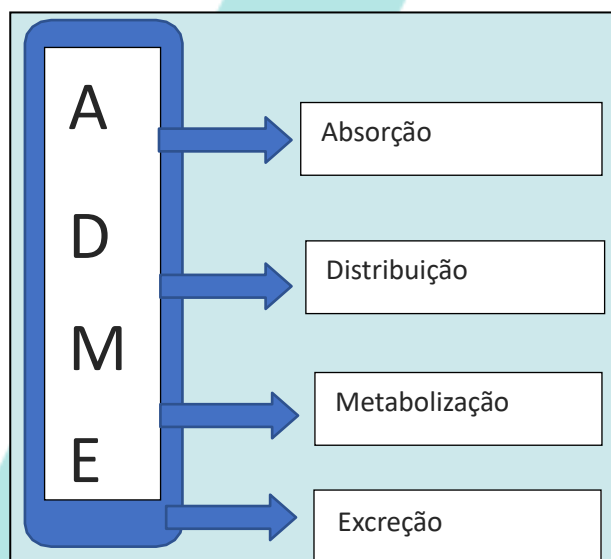
## Introdução

No estudo da Farmacologia, precisamos entender dois conceitos muito importantes: a farmacocinética e a farmacodinâmica. Nesta unidade, vamos trabalhar a farmacocinética e, na próxima, a farmacodinâmica.

A farmacocinética é o movimento dos fármacos (drogas) no organismo humano. Refere-se ao que o organismo faz com o fármaco, enquanto a farmacodinâmica está relacionada com o que o fármaco faz com o organismo.



A farmacocinética compreende as seguintes etapas: **Absorção**, **Distribuição**, **Metabolização** e **Excreção**. Para lembrar essas etapas da Farmacocinética é só memorizar a sigla: **ADME**.



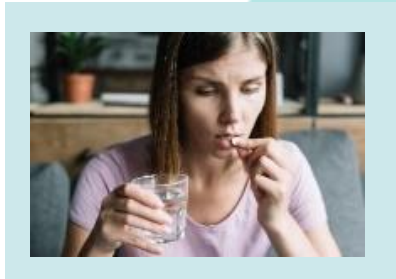
## Absorção e fatores físico-químicos

A absorção é a passagem do fármaco do meio externo para o plasma ou corrente sanguínea. Note que, nesse caso, é necessário que a droga ultrapasse uma ou mais barreiras celulares até chegar ao sangue. As vias de administração de fármacos são fundamentais para o início do processo terapêutico. Por exemplo: um fármaco utilizado por via oral poderá ter absorção no estômago ou no intestino.

Primeiro, imagine que, ao utilizar um medicamento (princípio ativo + excipientes) por via oral (FIG. 1), na forma de um comprimido, ele vai passar pela boca, seguindo pelo esôfago e depois vai chegar ao estômago e se desintegrar em pequenas partículas (podendo ser absorvido nesse local) e, caso não seja absorvido, finalmente chegar ao intestino (e pode ser absorvido nesse local) (FIG. 2). Essa absorção é a passagem da droga do meio externo para a corrente sanguínea, através de uma ou mais barreiras celulares.

Há vários fatores que podem contribuir ou reduzir os processos de absorção. No intestino, há microvilosidades ou vilosidades (FIGs. 3 e 4) que aumentam a superfície de contato desse órgão e facilitam a absorção de nutrientes e de medicamentos. Comparado com o estômago, o intestino possui uma região de maior absorção.

**Figura 3 - Administração de um comprimido por via oral**



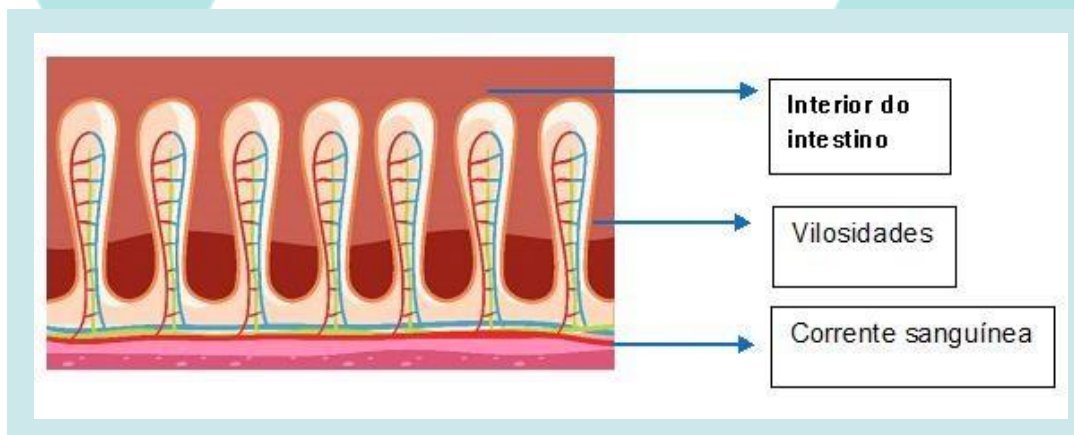
Fonte: <https://br.freepik.com/>.

**Figura 2 - Trato Gastrointestinal**



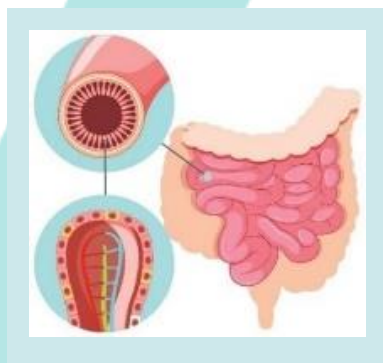
Fonte: <https://br.freepik.com/>.

**Figura 3 - Microvilosidades intestinais, aumentando a superfície de contato. Presença de vasossanguíneos que transportam os fármacos após a absorção**



Fonte: <https://br.freepik.com/>

Figura 2 - Trato Gastrointestinal e representação de microvilosidades



Fonte: <https://br.freepik.com/>

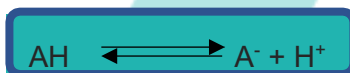
#### COMENTÁRIO DO AUTOR:

Volte à unidade I e revise as vias de administração de medicamentos, o conceito de fármacos, medicamentos e excipientes. Esses conceitos são importantes para o entendimento da absorção.

Assim como o aumento da superfície de contato do intestino facilita a absorção, há outros fatores que também interferem nesse processo, como o pH, a quantidade de sangue na região, solubilidade da droga, a presença de transportadores, o tamanho da molécula e o tempo de contato da droga no local de absorção.

O estômago possui um pH ácido, enquanto o intestino possui um pH alcalino (FIG. 5) e, dependendo da característica da droga, ela pode sofrer mais ou menos ionização. A maioria das drogas são ácidos fracos ou bases fracas. Ácidos fracos são aqueles capazes de doar prótons para o meio e bases fracas têm capacidade de receber prótons do meio.

Para um ácido fraco:



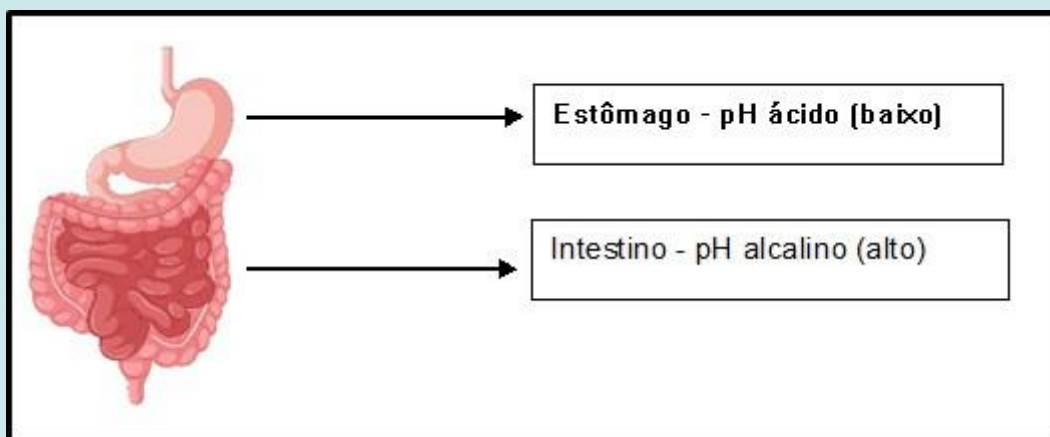
Imagine uma droga que seja um ácido fraco, aqui representado como um AH, ou seja, ela tem a capacidade de doar prótons ( $\text{H}^+$ ) e, assim, essa droga passa a ser ionizada  $\text{A}^-$ .

Para uma base fraca:



Observe que, nesse exemplo, temos um fármaco que é uma base fraca, ou seja, tem a capacidade de receber prótons ( $H^+$ ). Veja que ela não era ionizada (B) e, após receber prótons, passou a ser ionizada ( $BH^+$ ).

Figura 5 - Trato gastrointestinal e representação do pH de estômago e pH do intestino



Fonte: <https://br.freepik.com/>.



## PARA SABER

O pH é o potencial hidrogeniônico, com valores que podem variar de 0 a 14 em uma escala de prótons ( $H^+$ ). Abaixo de 7 são considerados valores ácidos e, acima de 7, valores alcalinos. Cada região do nosso corpo possui variações diferentes de pH. Como visto, as moléculas químicas de drogas ou moléculas fisiológicas, como proteínas, podem sofrer ionização de



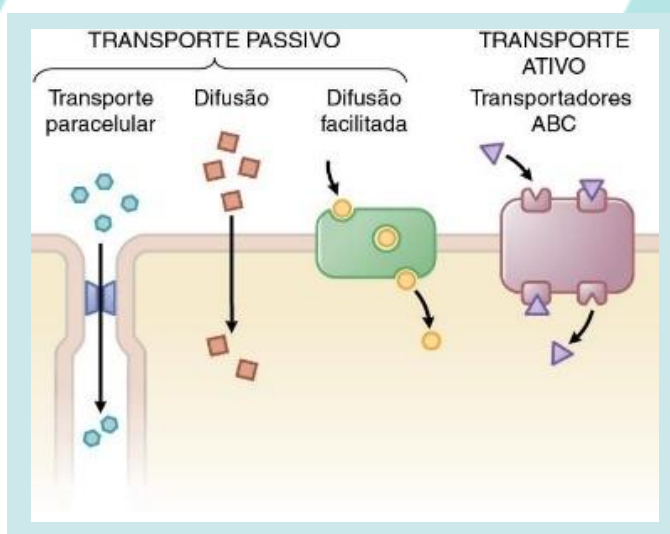
Além do pH do meio, cada droga tem um valor de pKa, que é uma constante de ionização, ou a capacidade dela de se ionizar mediante aos valores de pH de cada local. De forma geral, quanto mais ionizada for a molécula, mais difícil será sua absorção.

A quantidade de sangue que irriga a região é muito importante para melhorar a absorção. A via sublingual tem efeito farmacológico rápido, pois é uma região altamente vascularizada; assim; quanto mais vascularização no local, maior será a absorção de uma droga.

Os fármacos são drogas de estrutura química que podem ter características lipossolúveis (afinidade por lipídeos) ou hidrossolúveis (afinidade por água). Quanto mais lipossolúvel for a droga, melhor será sua absorção.

Para alguns compostos existem transportadores que podem ajudar a absorção de algumas drogas, o que chamamos de transporte ativo. Outras drogas conseguem passar através da membrana por transporte passivo, sendo por difusão simples, facilitada ou por transporte paracelular (FIG. 6).

**Figura 6 - Diferentes tipos de transporte através das membranas biológicas**



Fonte: Hilal-Dandan; Randa, 2015, p. 39.

Se a molécula tiver um tamanho pequeno ou um peso molecular pequeno será mais fácil a sua absorção, quando comparada com aquelas de tamanho e peso molecular maior.

Quanto maior o tempo da droga no local, maior será a chance de absorção. Nesse caso, imagine uma pessoa que, ao utilizar um medicamento, também esteja com diarreia: ela poderá

aumentar a motilidade no trato gastrointestinal e eliminar, mais rapidamente, a droga do organismo, reduzindo o tempo de contato.

#### COMENTÁRIO DO AUTOR:

Ainda sobre as vias de administração, vale lembrar que a via endovenosa não possui absorção, pois o fármaco cai diretamente na veia (corrente sanguínea) e não passa por barreiras. O fármaco administrado por via sublingual vai para a circulação sistêmica e o fármaco utilizado pela via oral, primeiramente, passa para a veia porta, chega ao fígado para depois atingir a circulação sistêmica. Na etapa de metabolização, essa informação será muito importante.



#### PARA SABER

Os transportes de fármacos entre membranas das células, como acontece na absorção, ocorrem através de transportadores específicos, difusão simples e difusão facilitada. Depois de atingir a corrente sanguínea, o fármaco também precisa chegar aos tecidos e, assim, utilizam novamente esses tipos de transportes.

#### DISTRIBUIÇÃO

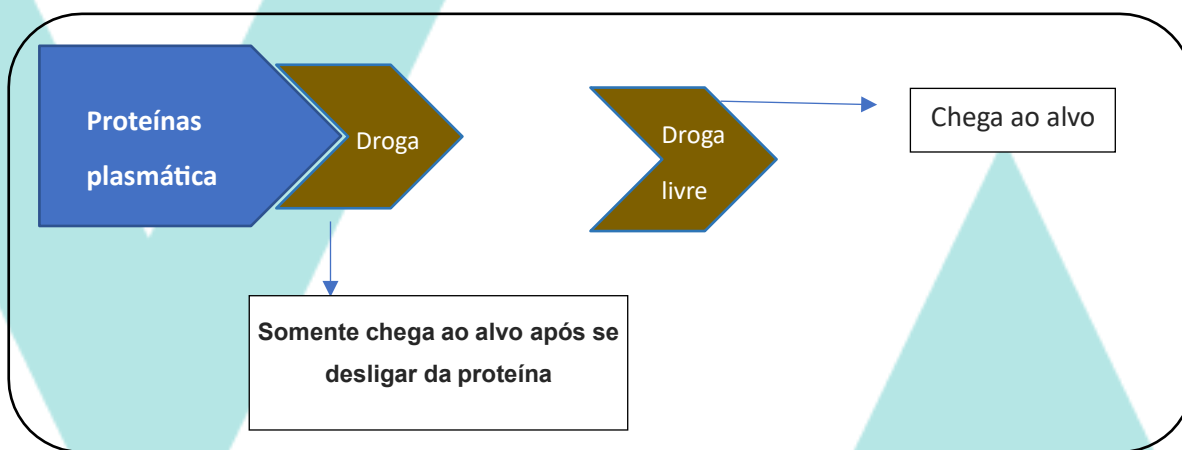
Após ser absorvido, o fármaco vai para a corrente sanguínea (plasma), para ser transportado para os tecidos do corpo humano. No plasma, ele pode ser transportado ligado a proteínas plasmáticas ou poderá ser transportado de forma livre na corrente sanguínea (FIG. 7).

O fluxo sanguíneo é um fator importante para o transporte de medicamentos. Alguns órgãos do corpo recebem irrigação sanguínea mais rápida como por exemplo, cérebro e rins que recebem mais medicamentos, inicialmente, quando comparados com o tecido adiposo.



Na corrente sanguínea, o fármaco poderá se ligar a proteínas plasmáticas e a albumina é a principal proteína que faz ligação as drogas. Essa ligação reduz a chegada do fármaco aos tecidos, ou seja, enquanto a droga estiver ligada às proteínas plasmáticas, ela não conseguirá atingir seu efeito farmacológico. Essa ligação é irreversível e, com o passar do tempo, a droga se desloca da proteína e consegue chegar ao sítio ativo. Dessa forma, pode-se dizer que a fração livre do fármaco é aquela que tem efeito farmacológico, pois consegue alcançar seus alvos nos tecidos.

**Figura 8 - Ligação de drogas nas proteínas plasmáticas**



**Elaboração própria, 2023**

A ligação do fármaco a proteínas plasmáticas também interfere nos processos de filtração e metabolismo. Somente a droga livre consegue passar para as membranas celulares.

Quando a droga chega ao tecido, ela procura seu alvo para se ligar e, conseqüentemente, atingir um efeito farmacológico esperado. Após essa interação, a droga volta para a corrente sanguínea, onde pode ser metabolizada e/ou eliminada através da excreção. Algumas drogas possuem maior afinidade por alguns tecidos e, assim, ficam mais tempo nesses locais.

Drogas muito lipofílicas tendem a se acumular no tecido adiposo e demoram a voltar para a corrente sanguínea. Dependendo da droga e do local, o efeito farmacológico poderá ser maior ou até causar toxicidade, por isso, são fundamentais muitos estudos e pesquisas para ter doses e intervalos farmacológicos e evitar esses danos.

A gentamicina é um fármaco que pode se acumular no tecido renal e causar toxicidade. O tiopental é um fármaco da classe dos barbitúricos, com alta afinidade pelo tecido adiposo. A tetraciclina é outro fármaco que possui afinidade pelo tecido ósseo, podendo se acumular nele. O chumbo é um metal pesado e tóxico que também se acumula no tecido ósseo e, após ser absorvido, esse metal segue na corrente sanguínea e chega aos ossos do corpo, podendo

ser um reservatório para esse material. Seus efeitos tóxicos podem persistir por muito tempo após cessar a exposição a ele.

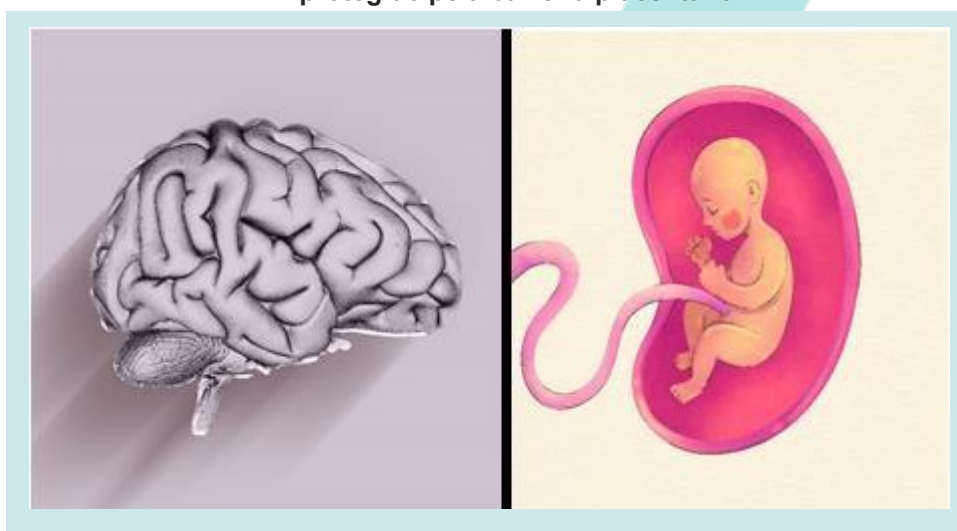
**Figura 9 - A tetraciclina possui afinidade para o tecido ósseo**



Fonte: <https://br.freepik.com/>.

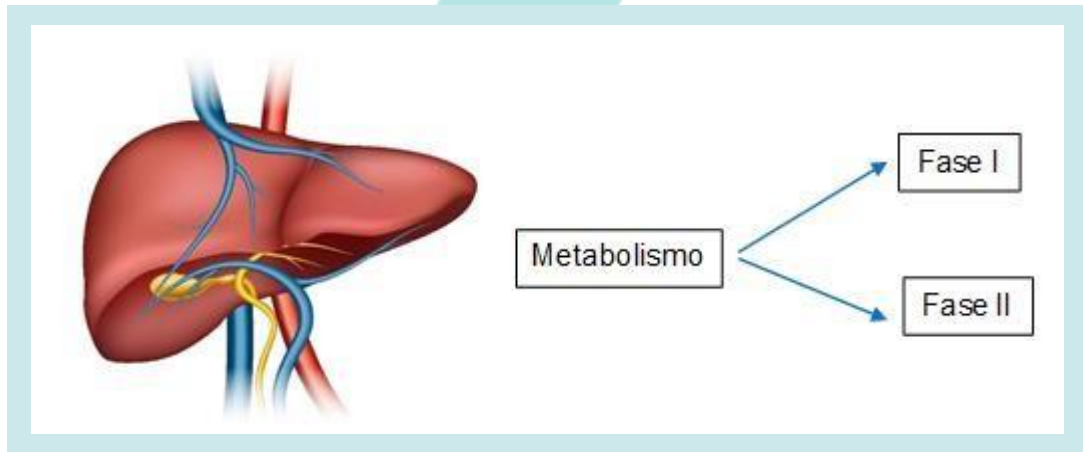
As barreiras hematoencefálicas (no Sistema Nervoso Central) e as placentárias (placenta) são ambientes que dificultam a chegada de fármacos a esses locais, após a distribuição sanguínea. Os fármacos que passam pela barreira placentária podem chegar ao feto e causar efeitos adversos e tóxicos, assim como fármacos que podem chegar ao Sistema Nervoso Central também podem causar efeitos maléficos. Nesses dois locais, há, ainda, transportadores que retiram compostos químicos e retornam para o sangue.

**Figura 10 - Sistema Nervoso Central é protegido pela barreira hematoencefálica e o feto é protegido pela barreira placentária**



Fonte: <https://br.freepik.com/>.

Figura 11 - Metabolismo hepático de fármacos



Fonte: <https://br.freepik.com/>.

## Metabolização

Quando o fármaco é lipofílico, ele facilita sua absorção pelas membranas biológicas e facilita sua chegada aos tecidos e órgãos. No entanto, para que esse fármaco possa ser excretado, há uma dificuldade, pois o principal local de eliminação é o sistema renal e, nesse sistema, a eliminação de drogas mais hidrofílicas ocorre com maior facilidade. Assim, a metabolização é etapa fundamental que precede a excreção de muitos fármacos.

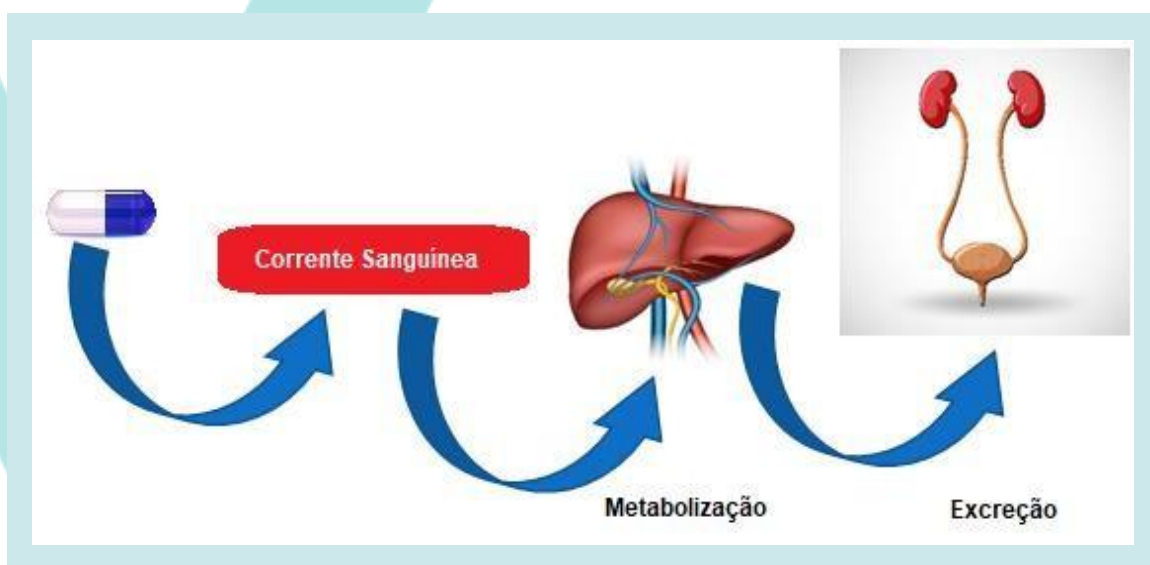
O principal órgão metabolizador é o fígado, porém a metabolização pode ocorrer no sistema renal, no intestino, pulmões e outros locais. A metabolização também é chamada de biotransformação, porque faz modificações na estrutura química de uma droga, podendo ser dividida em metabolização de fase I e metabolização de fase II.

O principal objetivo dessa metabolização é produzir metabólitos mais hidrofílicos. Após a metabolização, pode-se obter compostos ativos, inativos ou tóxicos. Alguns fármacos são inativados, enquanto outros se tornam ativos (pró-fármaco) e outros, ainda, podem causar toxicidade, como no caso do paracetamol, que produz um composto tóxico conhecido como N-acetil-p-benzoquinona imina, que causa hepatotoxicidade.



Como os fármacos são substâncias estranhas ao nosso corpo, o fígado faz reações, na tentativa de “inativar” ou facilitar a eliminação de drogas do nosso organismo. Assim, essas reações conferem maior hidrofília à molécula das drogas, ou seja, deixa a estrutura com mais afinidade pela água e, conseqüentemente, é capaz de facilitar sua eliminação por via renal. Os fármacos que são absorvidos no intestino passam pela veia porta e chegam ao fígado. Nesse momento, ocorre o metabolismo de primeira passagem, levando à metabolização da droga.

**Figura 12 - Metabolismo hepático e excreção de fármacos**



Fonte: Adaptado de <https://br.freepik.com>

A maioria das reações de metabolização no fígado ocorre devido ao conjunto de enzimas pertencentes ao Citocromo P450 ou CYP450. São dois tipos de reações chamadas de reações de fase I e reações de fase II. As reações de fase I incorporam à molécula do fármaco alguns elementos químicos mais polares, como  $-OH$  e  $-NH_2$ .

As reações de fase II são reações de conjugação, ou seja, são adicionados compostos maiores na molécula do fármaco. Esses compostos são hidrofílicos, para facilitar a excreção do fármaco. Após a fase I, o fármaco já pode ser excretado, mas, se não for suficientemente hidrofílico, ocorrerá a fase II. Os compostos endógenos adicionados geralmente são o ácido glicurônico, ácido acético, dentre outros. De forma geral, a metabolização provoca uma inativação farmacológica do fármaco, reduzindo sua eficácia terapêutica e, por isso, alguns fármacos não podem ser administrados por via oral, pois passarão primeiramente pelo fígado antes de chegarem à circulação sistêmica.

Os pró-fármacos são fármacos que foram desenvolvidos para evitar essa inativação farmacológica pelo fígado. Nesse caso, as drogas são administradas de forma inativa e, após receberem as reações de metabolização, vão se tornar ativas.



**Quadro 1** - Compostos utilizados na forma inativa (pró-fármacos) e seus metabólitos ativos

Composto inativo (pró-fármaco)	Metabólito ativo
Cortisona	Hidro cortisona
Enalapril	Enalaprilate
Prednisona	Prednisolona
Zidovudina	Trifosfato de ziovdina

Fonte: Rang; Dale, 2016, p. 307.

Assim, o **CYP450** é um conjunto de enzimas responsáveis pela metabolização. Há outras enzimas, além do CYP450, que também fazem metabolização. Alguns fatores externos podem aumentar ou reduzir essas reações de metabolização. Desse modo, temos os processos de indução enzimática (que aumenta o metabolismo farmacológico) e inibição enzimática (que reduz o metabolismo farmacológico).

A indução ocorre quando algum composto químico induz a expressão de genes produtores de enzimas, aumentando a quantidade dessas enzimas no organismo humano. Um bom exemplo é o fármaco Fenobarbital, o qual promove a indução de enzimas do CYP450.

Observe que, ao aumentar a quantidade das enzimas, mais metabolismo farmacológico acontecerá e reduzirá a quantidade do fármaco.

A inibição enzimática também ocorre com outros compostos químicos, porém, nesse caso ocorre um tipo de interação farmacocinética. Exemplo: quando uma pessoa utiliza duas drogas ao mesmo tempo e que podem ser metabolizadas por uma mesma enzima, ocorre uma competição por essa enzima, levando a uma redução do efeito enzimático. Outra forma de inibição ocorre quando um fármaco nem é metabolizado por uma enzima, mas é capaz de realizar uma inibição enzimática.



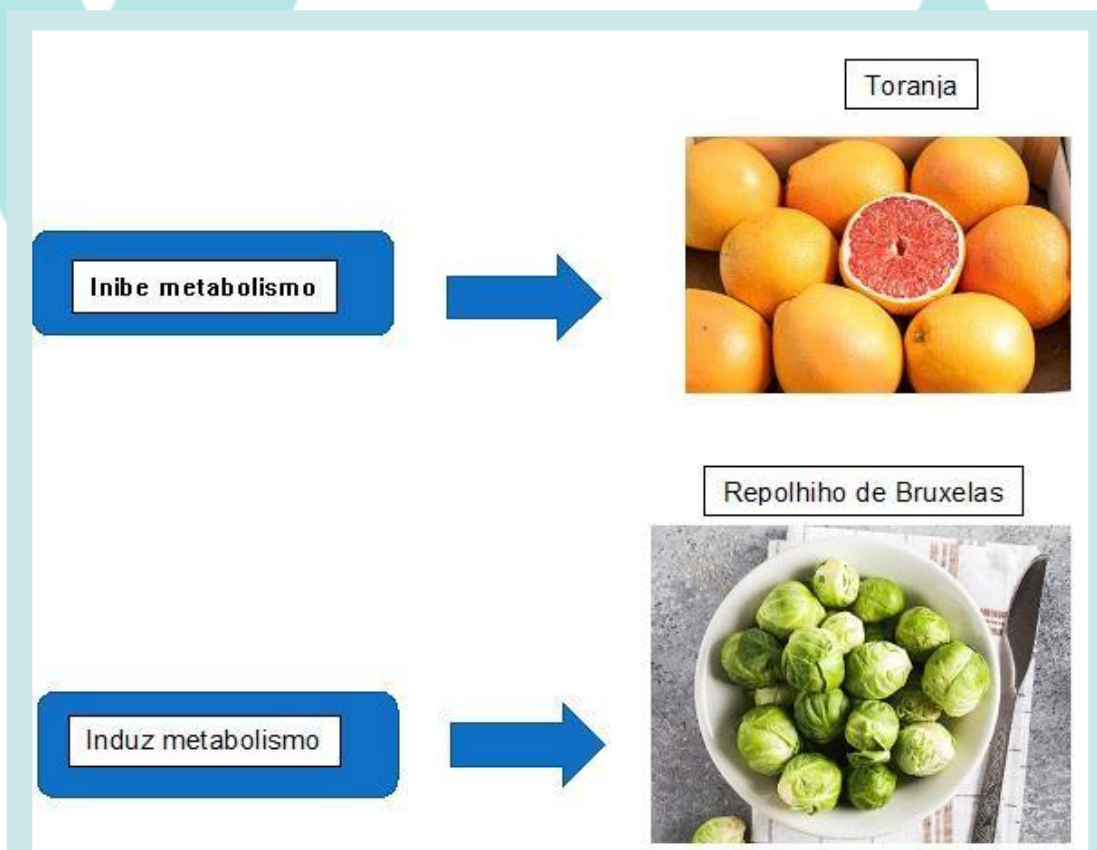
## PARA REFLETIR

### Indução e inibição enzimática

A toranja é um exemplo de inibidor de metabolismo de fármaco. Ao usar toranja e medicamentos no mesmo período, isso pode levar a efeitos mais tóxicos de fármacos.

Repolhinho de Bruxelas é um exemplo de indutor de metabolismo fármaco, podendo levar à redução das dosagens terapêuticas e à ineficiência farmacológica

Figura 13 - Processos de inibição e indução de metabolismo farmacológico



Fontes: [https://br.freepik.com/fotos-gratis/close-up-de-laranjas-frescas-e-toranjass\\_8994524.htm#query=toranja&position=2&from\\_view=search&track=sph](https://br.freepik.com/fotos-gratis/close-up-de-laranjas-frescas-e-toranjass_8994524.htm#query=toranja&position=2&from_view=search&track=sph)[https://br.freepik.com/fotosgratis/couve-de-bruxelas-repolho-fresco-organico-em-jarra-na-mesa-na-cozinha\\_5030115.htm#query=repolhinho%20de%20bruxelas&position=2&from\\_view=search&track=ais](https://br.freepik.com/fotosgratis/couve-de-bruxelas-repolho-fresco-organico-em-jarra-na-mesa-na-cozinha_5030115.htm#query=repolhinho%20de%20bruxelas&position=2&from_view=search&track=ais)

Durante o uso de fármacos, há um tempo conhecido como polifarmácia. Essa palavra significa que o paciente faz uso de quatro ou mais medicamentos concomitantemente e, quanto mais medicamentos a pessoa utiliza, maiores são as chances de interações medicamentosas. Nas interações, um composto pode impedir a ação de outro, levando a uma ineficácia terapêutica ou pode potencializar o efeito de outro composto, levando à toxicidade. Como visto no caso da toranja e do repolhinho de Bruxelas, os alimentos também podem provocar interferência nas terapias e, conseqüentemente, nas interações.

Então, não se pode  
usar medicamento  
com leite ou  
alimentação?

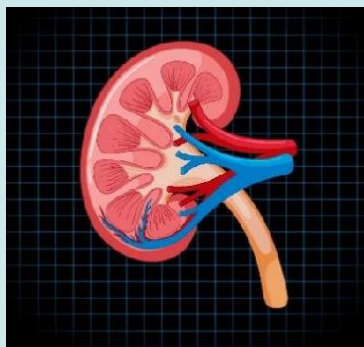


A resposta para essa pergunta é: **depende**. De forma geral, o mais recomendável é administrar medicamentos por via oral, junto com água. Você já deve ter ouvido falar a seguinte frase: “*se for tomar antibiótico, é bom tomar com leite, pois é muito forte e causa dor no estômago*”. **Cuidado**, pois a tetraciclina é um composto dessa classe e não pode ser ingerida com leite, pois ocorre interação entre o medicamento e o cálcio contido no leite, impedindo a absorção de ambos. Algumas vitaminas devem ser ingeridas junto com as alimentações, pois facilitam sua absorção. A levotiroxina, que é um fármaco utilizado no tratamento do hipotireoidismo, deve ser administrada alguns minutos antes do café da manhã. Assim, uma forma segura de saber como utilizar o medicamento é perguntando ao seu médico, farmacêutico ou recorrendo à sua bula.

## Excreção

A excreção é o momento em que o fármaco está deixando o organismo humano. Alguns fármacos são eliminados de forma intacta, enquanto outros precisam ser metabolizados para depois serem eliminados. Na imagem a seguir (FIG. 12) está representando um rim, principal local de excreção farmacológica. Lembre-se de que a urina é muito polar e formada por alta quantidade de água; assim, os fármacos mais hidrossolúveis são mais fáceis de serem excretados por esse órgão.

**Figura 14 - Rim humano, principal local de excreção de fármacos**



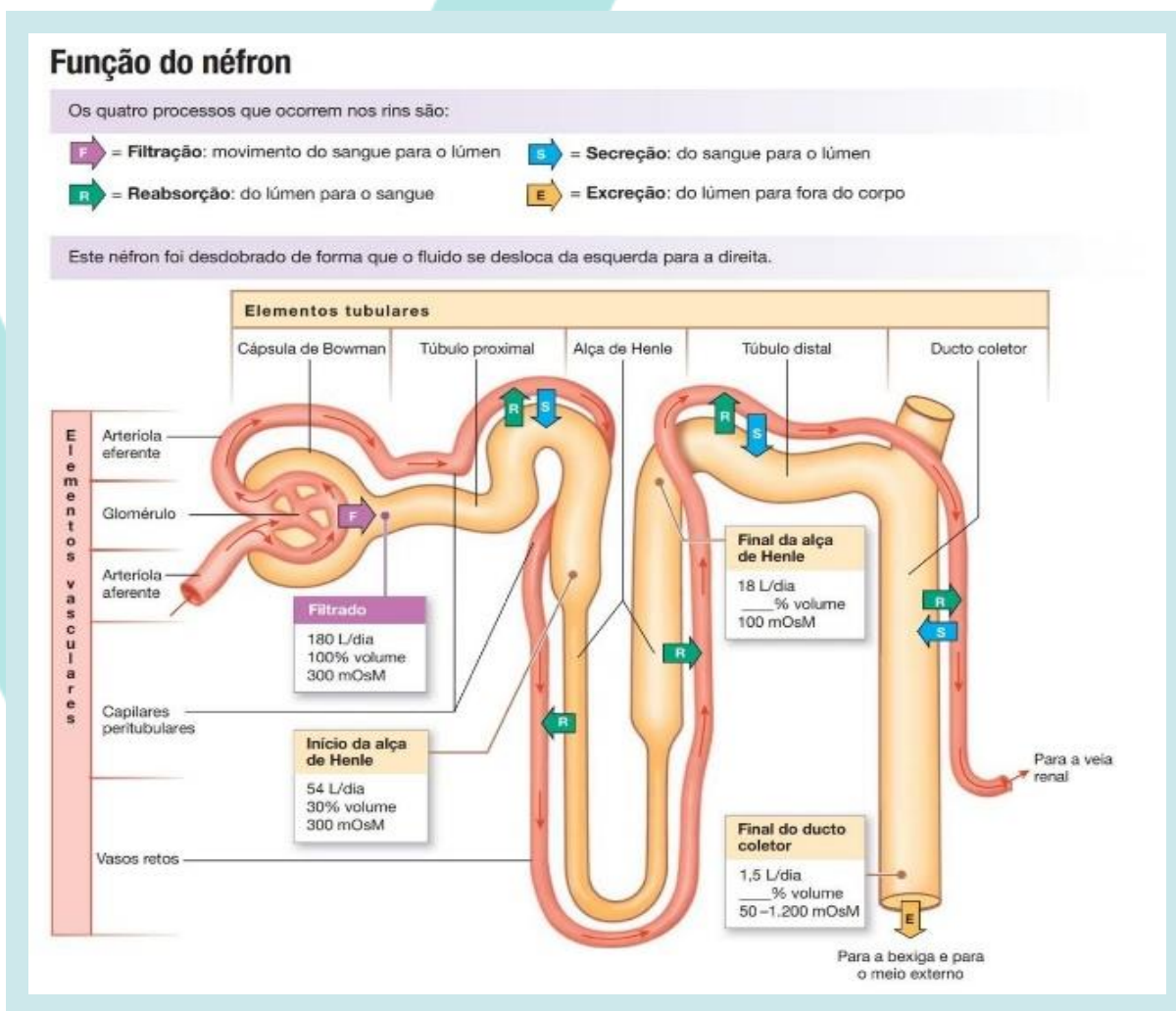
Fonte: <https://br.freepik.com/>.

O sistema renal é formado por dois rins, uma bexiga, dois ureteres e uma uretra. Em cada rim há uma unidade funcional chamada néfron. Na imagem a seguir (FIG. 13), há uma representação do néfron. Observe que a arteríola aferente chega até o glomérulo na cápsula de Bowman, trazendo o sangue do corpo. Assim, ocorrerá uma filtração do sangue, em que compostos menores passam para o túbulo proximal e compostos maiores, como proteínas e células, permanecem na corrente sanguínea.

Durante a passagem do composto filtrado no túbulo proximal, sempre ocorrerão processos de reabsorção, ou seja, compostos já filtrados voltam para o sangue. O restante continua seguindo na alça de Henle, depois no túbulo distal e prossegue para o ducto coletor.

Durante todo esse processo, ocorre reabsorção de compostos que voltam para o sangue e secreção de compostos do sangue que vão para o néfron.

Figura 15 - Funções do Néfron



Fonte: Silverthorn, [s.d], p. 595.

As drogas podem deixar nosso organismo principalmente através da eliminação pela urina, no sistema renal. Outros locais de eliminação são bile, fezes, suores e ar expirado. Para uma droga ser eliminada pelo sistema renal, é necessário que ela seja bastante polar, caso contrário, será eliminada pela bile.

A eliminação de fármacos por via respiratória ocorre de forma exclusiva para fármacos voláteis, como alguns anestésicos (halotano). Sobre o leite materno, vale ressaltar o cuidado especial ao usar medicamentos pela mãe que esteja amamentando, pois essa também é uma das vias de eliminação farmacológica.

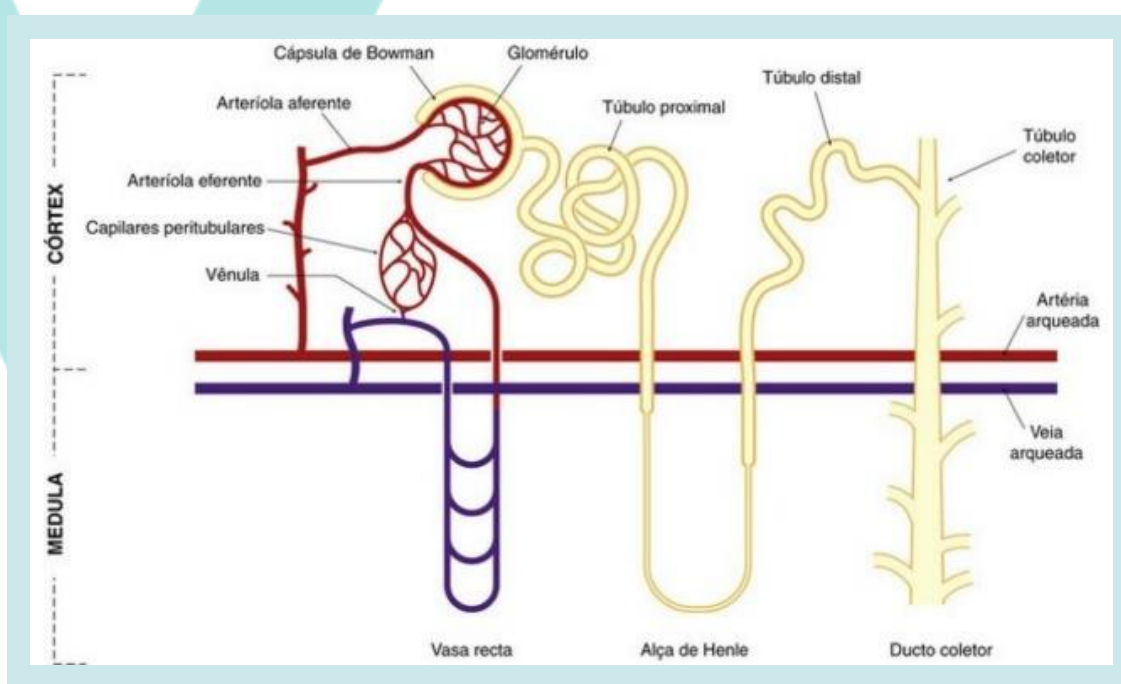
O sistema renal é o principal local de eliminação de fármacos. No corpo humano há dois rins que contêm milhões de néfrons. Um néfron é a unidade funcional do rim e é composto por numerosas células. O sangue chega até o néfron pelas arteríolas aferentes e, na capsula de Bowman, ocorre o processo de filtração. Pequenas moléculas de fármacos podem passar por



um filtro e atingir o túbulo proximal; nesse caso, para conseguir passar, o fármaco precisa estar livre e não ligado à proteína plasmática.

Aqueles fármacos que não conseguirem passar pelo filtro podem ser secretados nos túbulos proximais. A secreção é o processo de saída do fármaco ou de outros compostos químicos do sangue para o túbulo renal. Há muitas proteínas transportadoras que favorecem a passagem desses fármacos. Após chegar ao túbulo proximal, o fármaco será transportado, junto ao filtrado, até sua saída do néfron e chegada ao ducto coletor e, posteriormente, à bexiga, onde será eliminado na urina.

**Figura 16 - Néfrons e suas divisões**



**Fonte: Rang; Dale, 2016, p. 845.**

Dois pontos importantes: se um paciente possuir uma doença hepática grave ou uma insuficiência renal, as dosagens e esquemas terapêuticos precisam de ajustes, pois esses órgãos não funcionarão corretamente.

A idade também é um fator muito importante, pois os extremos de idade (crianças e idosos) podem possuir deficiências em algumas etapas da farmacocinética. Geralmente, nos primeiros meses e anos de vida, há uma imaturidade de alguns órgãos e tecidos que ainda estão em desenvolvimento e, no caso dos idosos, há uma perda gradual de função em alguns órgãos.

Nesses casos, o uso de fármacos deve ser realizado com muita cautela, para evitar danos à saúde dos pacientes.



### COMENTÁRIO DO AUTOR:

Observe a importância da farmacocinética: para que um fármaco seja liberado para consumo pela população, são necessários muitos estudos farmacocinéticos. Veja a importância do conhecimento de doenças renais, hepáticas e intestinais que podem interferir no processo farmacocinético. Observe também os diferentes tipos de interações entre medicamentos e alimentos que podem potencializar efeitos farmacológicos ou reduzi-los



### INDICAÇÃO DE VÍDEO

---

“Interações medicamentosas” – Dráuzio Varella

Nesse pequeno vídeo do Dr. Dráuzio Varella, podemos perceber, de maneira simples e clara, a visão médica sobre as interações medicamentosas.

Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=Nubq945IZ3I>.



### LEITURA COMPLEMENTAR

---

Farmacocinética: A dinâmica da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos.

Nesse capítulo 2 do livro de Farmacologia “Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman e Gilman”, você poderá ver, de forma mais aprofundada, a farmacocinética e seus aspectos farmacológicos. Esse material se encontra na “MinhaBiblioteca”, disponível no portal do aluno.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2015. E-book. ISBN 9788580555066. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>. Acesso em: 21 jan. 2023. Acesso em: 21 jan. 2023.



## RESUMO DA UNIDADE

---

A farmacocinética pode ser lembrada através da sigla: ADME, ou seja, Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção.

Para que um fármaco tenha um sucesso terapêutico, é fundamental que ele passe por esses processos e chegue até o seu alvo. Logo após realizar seus efeitos, é importante que o fármaco possa sair do organismo. Pode-se dizer que a farmacocinética é o que o organismo faz com o fármaco.

A absorção é a passagem do fármaco do meio externo para a corrente sanguínea e varia de acordo com local, lembrando que a via intravenosa não possui absorção, pois o fármaco já vai direto para a corrente sanguínea.

A distribuição ocorre através do plasma, levando o fármaco para os tecidos do corpo humano. O fármaco pode estar na forma livre ou ligado às proteínas plasmáticas, lembrando que somente o fármaco livre consegue passar pelas barreiras e ter seu efeito.

A metabolização ocorre, principalmente, no fígado e podemos ter metabolismo de fase I e metabolismo de fase II. O objetivo dessa etapa é produzir compostos que sejam mais hidrofílicos e, conseqüentemente, mais fáceis de serem eliminados pelo corpo humano.

Por fim, temos a excreção, que é o momento no qual o fármaco deixa o corpo humano e é eliminado. O principal órgão que realiza essa função é o rim.

Assim, a farmacocinética é o caminho que o fármaco percorre no organismo humano até encontrar um alvo e poder agir.

**Esse foi um breve resumo desta unidade. Até o próximo assunto!**



# UNIDADE III

## FARMACODINÂMICA



## OBJETIVOS

Compreender os grupos farmacológicos aos quais pertencem os princípios ativos;

Compreender a interação fármaco-receptor;

Compreender os mecanismos de ação farmacológica sobre órgãos, aparelhos e sistemas do organismo, sua utilização na terapêutica e efeitos colaterais.

---

## META DA UNIDADE

Durante o estudo desta unidade, você encontrará o local de ação dos fármacos no corpo humano.

Já ouviu aquela pergunta: "Como o remédio sabe onde está a dor?"? Nesta unidade, você saberá responder a essa pergunta no contexto farmacológico. O corpo humano é formado por células que, por sua vez, possuem várias proteínas que podem ter funções de receptores ou enzimáticas. Assim, os medicamentos vão atuar sobre essas moléculas celulares realizando interações.

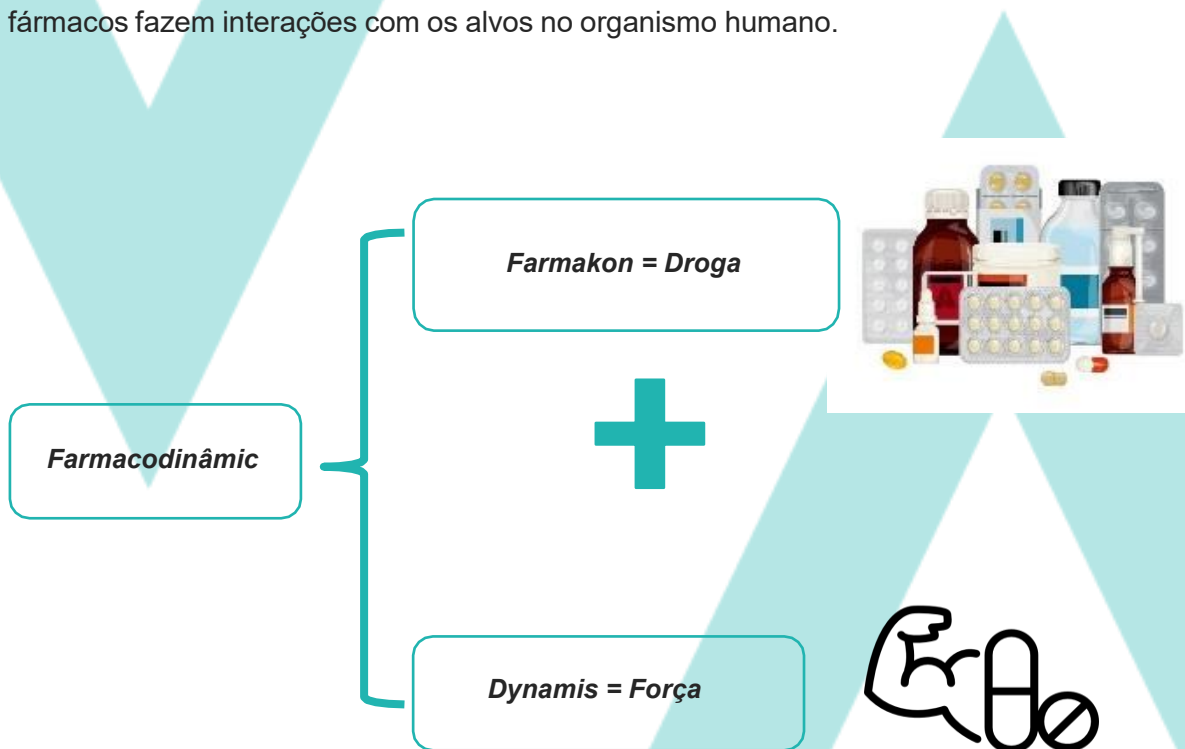
Sem a farmacodinâmica, o medicamento apenas percorreria o corpo humano e sairia sem fazer efeito. A farmacodinâmica aprofunda o estudo das drogas e suas relações com o corpo humano. Nesta unidade, você será apresentado à farmacodinâmica e sua importância no contexto farmacológico. No final da unidade, há um resumo sobre esse assunto e questões para verificar seu aprendizado.

**Bons Estudos!**

## INTRODUÇÃO

Como visto nas unidades anteriores, a farmacologia é o estudo dos fármacos e, dentro desse assunto, temos a farmacocinética e a farmacodinâmica. Nesta unidade, vamos trabalhar a farmacodinâmica.

Enquanto a farmacocinética se refere ao que o organismo faz com o fármaco, a farmacodinâmica se refere ao que o fármaco faz com o organismo. Trata-se da interação da droga em seu alvo farmacológico. A palavra farmacodinâmica é composta por "farmakon", que significa droga, e "dinâmica", que vem de "dynamis", do grego, e significa força. A farmacodinâmica estuda os mecanismos de ação farmacológica, ou seja, o local em que os fármacos fazem interações com os alvos no organismo humano.



## FUNDAMENTOS DE FARMACODINÂMICA E FATORES QUE INTERFEREM NA AÇÃO FARMACOLÓGICA

Durante uma terapia, é necessária a ação da farmacocinética e, posteriormente, a ação da farmacodinâmica. Na farmacodinâmica, a molécula química da droga atua diretamente sobre um alvo farmacológico disponível no corpo humano. Assim, estudamos o que chamamos de

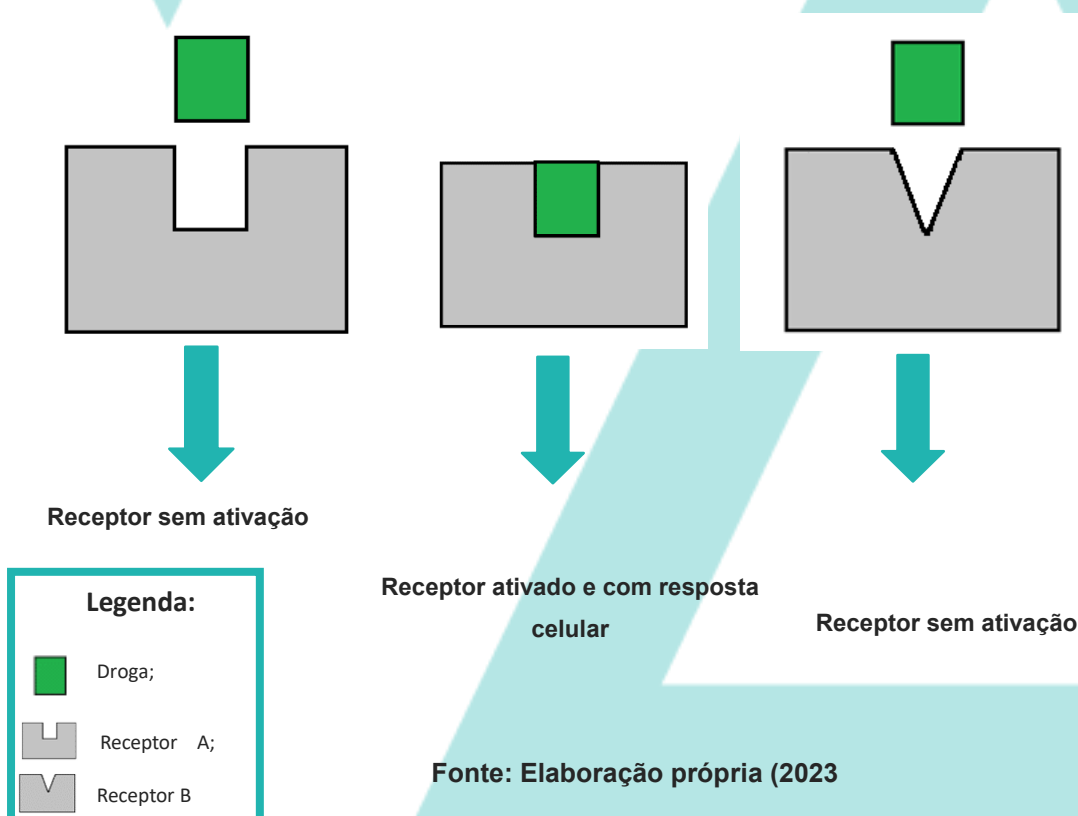
mecanismo de ação farmacológica. Em princípio, para que um fármaco tenha efeito, é necessário que chamamos de mecanismo de ação farmacológica. Em princípio, para que um fármaco tenha efeito, é necessário que ele interaja com moléculas fisiológicas.

### COMENTÁRIO DO AUTOR

Alguns compostos químicos são utilizados com efeito farmacológico, mas não se ligam a alvos específicos. Os antiácidos são exemplos disso, pois não se ligam a alvos no corpo humano e apenas alteram o pH local. Outra exceção é o manitol, utilizado como diurético osmótico. Ele não se liga a alvos específicos, mas promove efeito diurético por osmose, eliminando água do organismo.

Observe a imagem a seguir. O quadrado verde representa um fármaco. Note que ele se encaixa na figura de cor cinza que, neste caso, representa um alvo farmacológico. Geralmente, esse alvo farmacológico é uma proteína a qual, por sua vez, possui um sítio ativo, ou um local de ação, que é exatamente onde a droga se encaixa.

Figura 1 – Receptores e ações de drogas no sítio ativo



Fonte: Elaboração própria (2023)



Observe que, na imagem anterior, há dois tipos de receptores, um "Receptor A" e um "Receptor B". Note que a droga (representada como um quadrado verde) só é capaz de interagir com um deles. Podemos dizer que há afinidade dessa droga com o receptor "A", mas não há afinidade com o receptor "B". Assim, somente ocorrerá algum tipo de efeito entre a droga e o receptor "A", pois, se não houver interação, não haverá efeito.

No corpo humano, há inúmeros alvos em que as drogas podem interagir. Na imagem anterior, note que o receptor "B" não possui um encaixe perfeito com a droga (representada por um quadrado verde), portanto, não haverá interação. Quanto mais específica for a interação entre alvo e fármaco, menor será a chance de essa droga seligar a lugares indevidos.

#### EXEMPLO – Adrenalina

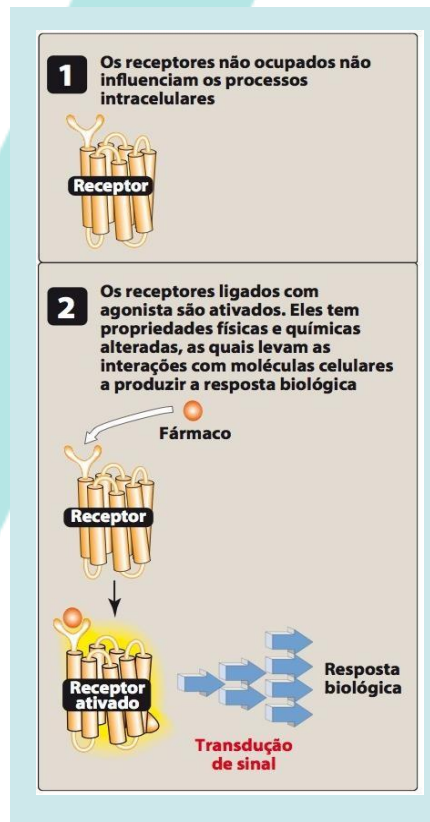
A adrenalina é um composto fisiológico, mas também é utilizada como droga. Dentro do organismo humano, ela pode atuar em cinco tipos de receptores diferentes ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 3$ ), ou seja, ela não é muito específica. Temos receptores  $\beta 1$  no coração,  $\beta 2$  nos pulmões,  $\beta 3$  no tecido adiposo,  $\alpha 1$  nos vasos sanguíneos e  $\alpha 2$  no SNC. Note que esses locais são apenas exemplos, pois encontramos receptores adrenérgicos em vários outros locais.

Até o momento, estamos representando o alvo e as drogas por meio de desenhos. No entanto, é importante lembrar que as drogas possuem uma estrutura química conhecida e são capazes de interagir com o organismo humano. Os alvos farmacológicos, geralmente, são proteínas que possuem uma estrutura tridimensional e são formadas por unidades básicas conhecidas como aminoácidos.

Na FIG. 2, é possível observar que, em "1", o receptor proteico está sem nenhum ligante, o que significa que ele está na forma inativa e não apresenta ação. É importante lembrar que, como o receptor é um tipo de proteína, ele possui uma estrutura tridimensional, formada por aminoácidos e, nesse caso, está localizado na membrana das células humanas. Em "2", temos a ligação de um fármaco no sítio ativo do receptor, promovendo efeitos celulares. Nos próximos parágrafos, você encontrará informações sobre os tipos de classificação das drogas.

No caso da FIG. 2, a droga é um agonista, pois consegue ter afinidade pelo receptor, ativá-lo e desencadear uma resposta biológica

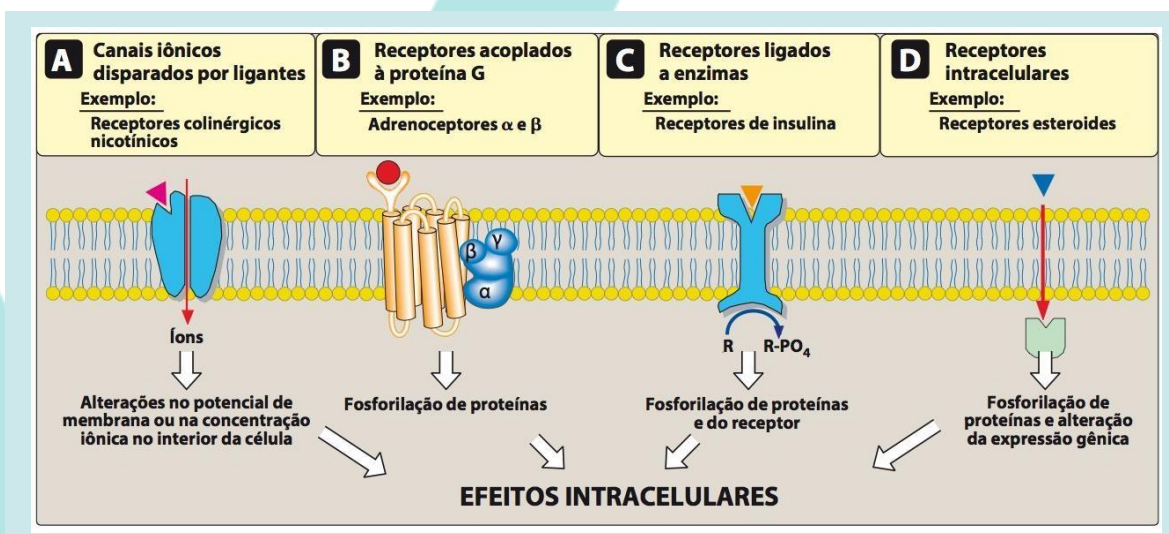
Figura 2: Receptor e ação de uma droga agonista



Fonte: Whalen, Finkell e PanaveliIM (2016, p. 25).

Podemos dizer que existem quatro tipos de alvos proteicos para interações entre drogas com o corpo humano e são eles: receptor, enzimas, canais iônicos e moléculas transportadoras.

Figura 3 – Mecanismo de sinalização e tipos de receptores



Fonte: Whalen, Finkell e Panavelil (2016, p. 26).

Na FIG. 3, podemos notar que, em “A”, temos um exemplo de canal iônico, em que um composto se liga e o canal se abre, permitindo a passagem de íons. Em “B”, temos um exemplo de um receptor acoplado a uma proteína G, também conhecido como receptor metabotrópico. Em “C”, temos os receptores ligados a enzimas, em que, após a ativação de um agonista, ocorrerá um efeito enzimático no interior da célula. Em “D”, temos um exemplo de receptor intracelular, ou receptor nuclear.

A seguir, vamos aprofundar um pouco mais sobre esses tipos de interações entre fármacos e alvos proteicos.

## ALVOS PROTÉICOS PARA DROGAS

Em relação aos alvos proteicos para ação de drogas, cabe lembrar que a interação entre eles ocorre devido a ligações químicas existentes entre a droga e seu alvo.

## RECEPTORES

Os receptores podem ser classificados em:

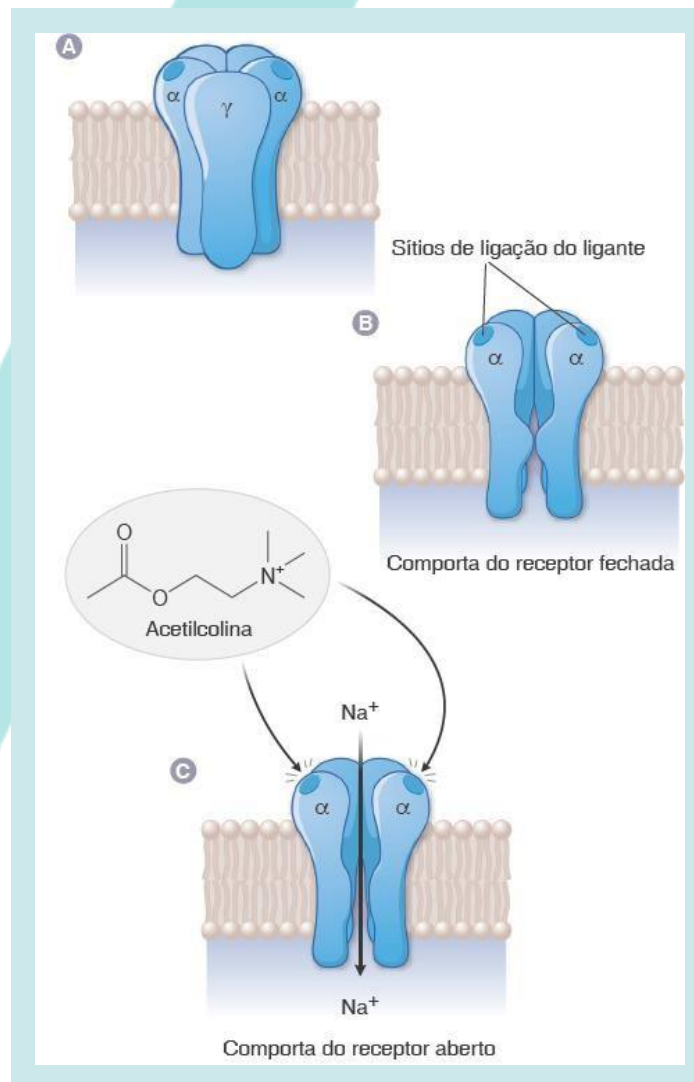
Receptores ionotrópicos;  
Receptores metabotrópicos;  
Receptores tirosinoquinases;  
Receptores nucleares (intracelulares).

## **RECEPTOR IONOTRÓPICO**

Vamos iniciar nossa abordagem sobre os receptores ionotrópicos. Eles são canais iônicos presentes na membrana das células e, quando ativados, abrem um poro e permitem a passagem de íons. Esses canais iônicos são proteínas que atravessam a membrana e possuem um sítio ativo de ligação do fármaco. Quando o fármaco se liga, ocorre a abertura desse canal que, inicialmente, estava fechado e passa para o estado aberto.

Existem canais iônicos que também são ativados por voltagem, ou seja, quando ocorre uma despolarização celular e geração de voltagem, permite que esse canal se abra e ocorra a passagem de íons. Na unidade sobre os medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central, esse assunto será abordado novamente.

Figura 4 - Receptor nicotínico de acetilcolina



Fonte: Golan (2014, p. 8).

Na FIG. 4, temos um exemplo de um canal iônico, que também é um receptor ionotrópico. Observe que a proteína atravessa a membrana e possui cinco subunidades, formando um poro central. Nesse receptor, de forma específica, há dois locais de atuação da Acetilcolina (ACh), sendo necessária a associação desta com os dois sítios ativos para que o poro se abra e passe íons sódio ( $\text{Na}^+$ ).

### EXEMPLO – Fármacos e receptores

Os anestésicos locais atuam em receptores ionotrópicos.

A insulina atua em receptores tirosinoquinases.

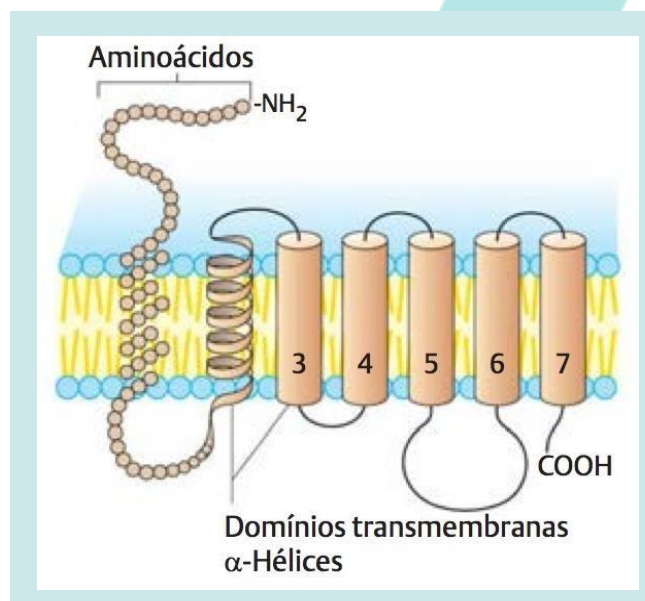
A adrenalina atua em receptores metabotrópicos.

A fluoxetina atua impedindo o transporte de serotonina para o interior da célula.

## RECEPTOR METABOTRÓPICO

Os receptores metabotrópicos são conhecidos por estarem associados a uma proteína G. O efeito farmacológico ocorre após uma série de eventos celulares que acontecem após sua ativação. O receptor metabotrópico atravessa a membrana plasmática sete vezes, como pode ser visto na Figura 5.

Figura 5 - Exemplo de um receptor metabotrópico (trata-se de uma proteína que atravessa a membrana sete vezes)

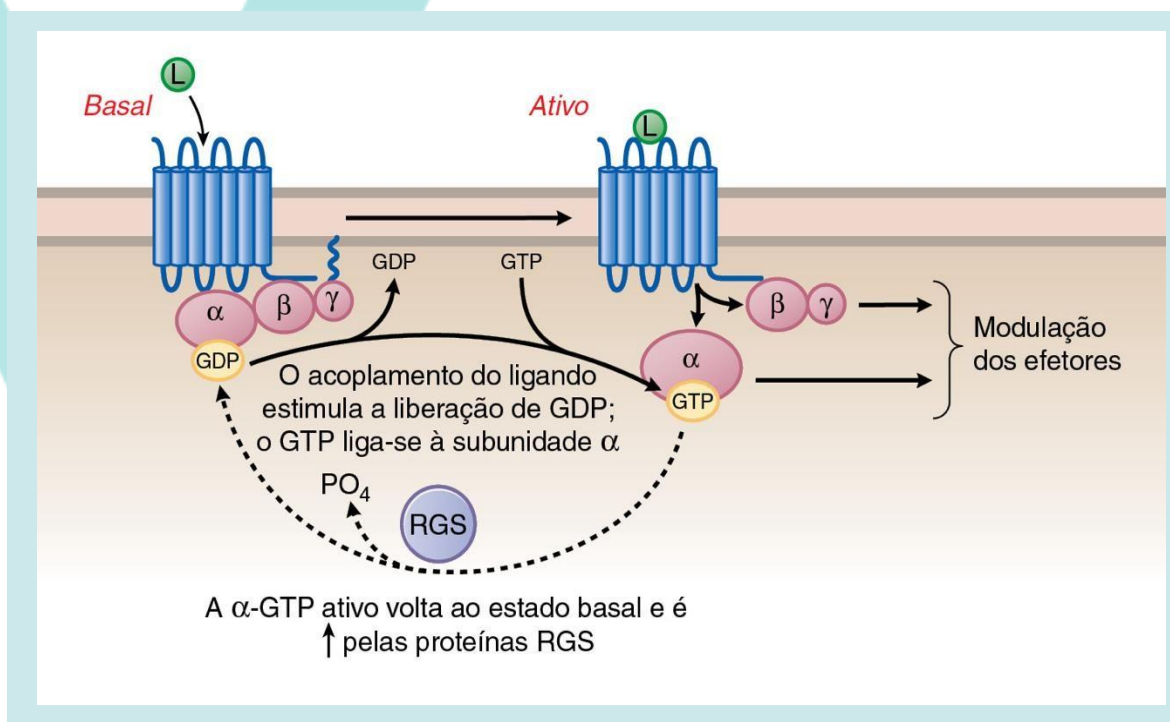


Fonte: Lüllmann; Mohr; Hein (2017, p. 83, adaptado)



Na FIG. 6, observe que o receptor metabotrópico está na forma inativa (basal) na membrana celular e, quando o fármaco ou agonista (círculo verde com a letra "L") se aproxima do sítio ativo, promove uma interação, fazendo com que o receptor seja ativado. Após essa ativação, o receptor irá ativar uma proteína G, na qual ocorre a troca do GDP por GTP e a separação das subunidades  $\alpha$  -  $\beta\gamma$ , conseqüentemente ativando outros processos internos, como uma ativação enzimática. Depois, o GTP perde um grupo fosfato ( $PO_4$ ) e volta ao estado inativo.

**Figura 6 – Exemplo de um receptor metabotrópico ativo**



Fonte: Hilal-Dandan e Brunton (2015, p. 90).

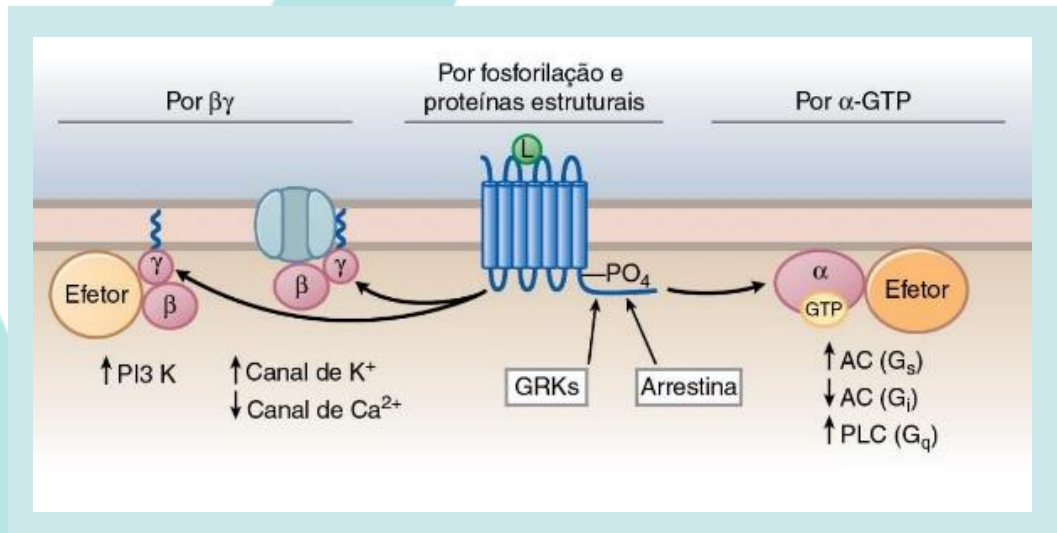
No exemplo anterior, foi mostrada apenas a ativação da proteína G. Uma característica dos receptores metabotrópicos é a ativação de moléculas chamadas de segundos mensageiros. Basicamente, essas moléculas são responsáveis por levar uma mensagem a novas reações no interior da célula.

Quando um receptor metabotrópico é ativado, ele ativa a proteína G que, por sua vez, ativa segundos mensageiros responsáveis por intermediar uma resposta celular. Os segundos mensageiros são conhecidos como AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), diacilglicerol, trifosfato de inositol, cálcio e monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Na imagem a seguir, após a ativação de um receptor metabotrópico por um agonista, ocorre a ativação da proteína G e a separação das subunidades  $\alpha$  -  $\beta\gamma$ . A subunidade  $\alpha$  ativa um efetor, que pode ser a enzima adenilil ciclase (AC) ou fosfolipaseC (PLC) a qual, por sua vez, ativa

outras vias na célula. A subunidade  $\beta\gamma$  também vai ativar outros processos celulares, promovendo efeitos nas células, como modulação de canais de cálcio e potássio.

Figura 7 – Exemplo de um receptor metabotrópico e ativação de segundos mensageiros

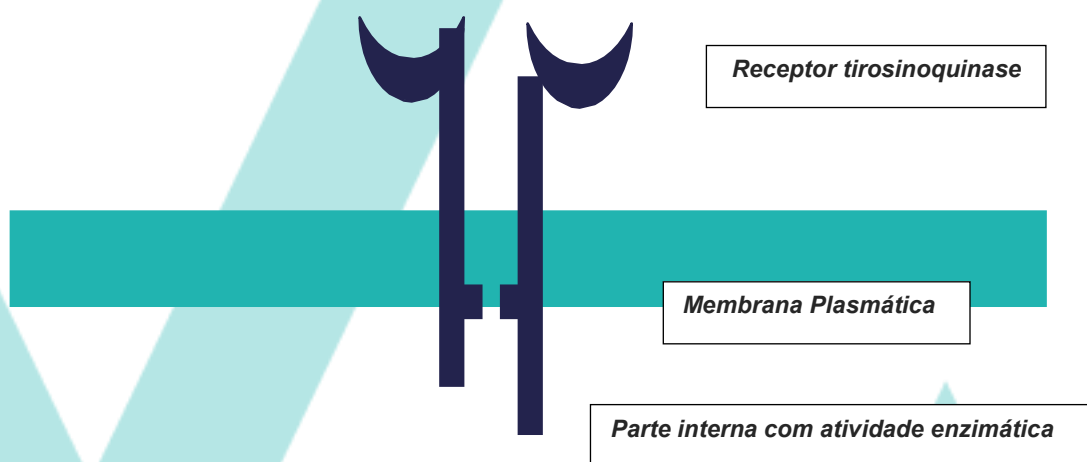


Fonte: Hilal-Dandan e Brunton (2015, p. 90).

## RECEPTOR TIROSINOQUINASE

Os receptores tirosinoquinases são receptores que possuem uma parte extracelular e outra parte no interior da célula. No interior desses receptores ocorre a ação enzimática (conforme mostrado na FIG. 8). Um exemplo de receptor tirosinoquinase são os receptores de insulina.

Figura 8 – Modelo de receptor tirosinoquinase

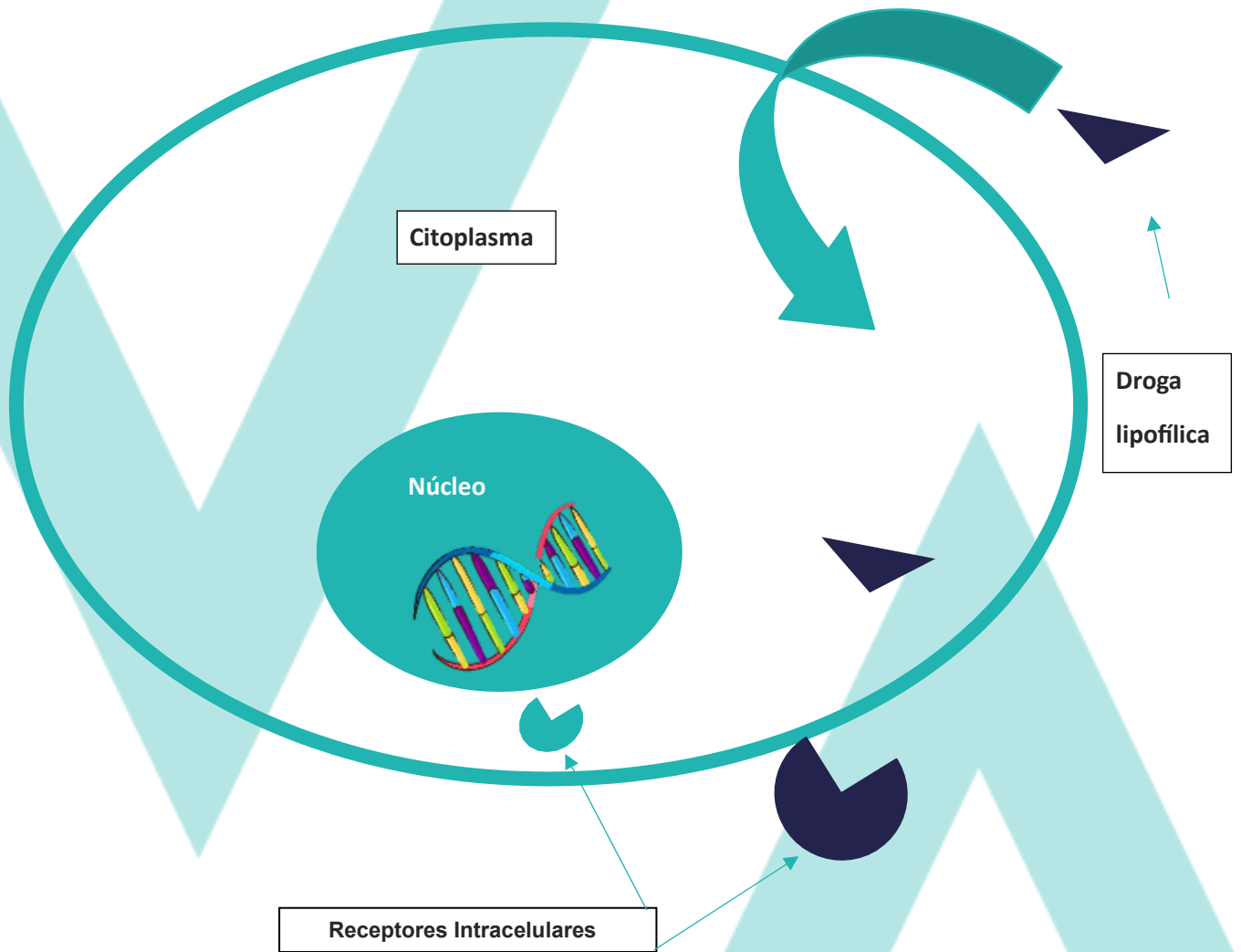


Fonte: Elaboração própria (2023).

## RECEPTORES NUCLEARES (INTRACELULARES)

Os receptores nucleares são encontrados no núcleo e no citoplasma das células. Para que um fármaco atinja esse alvo, é necessário que ele atravesse a membrana celular. Nesse caso, geralmente, esses fármacos são lipossolúveis (FIG. 9).

Figura 9 – Modelo de receptor intracelular



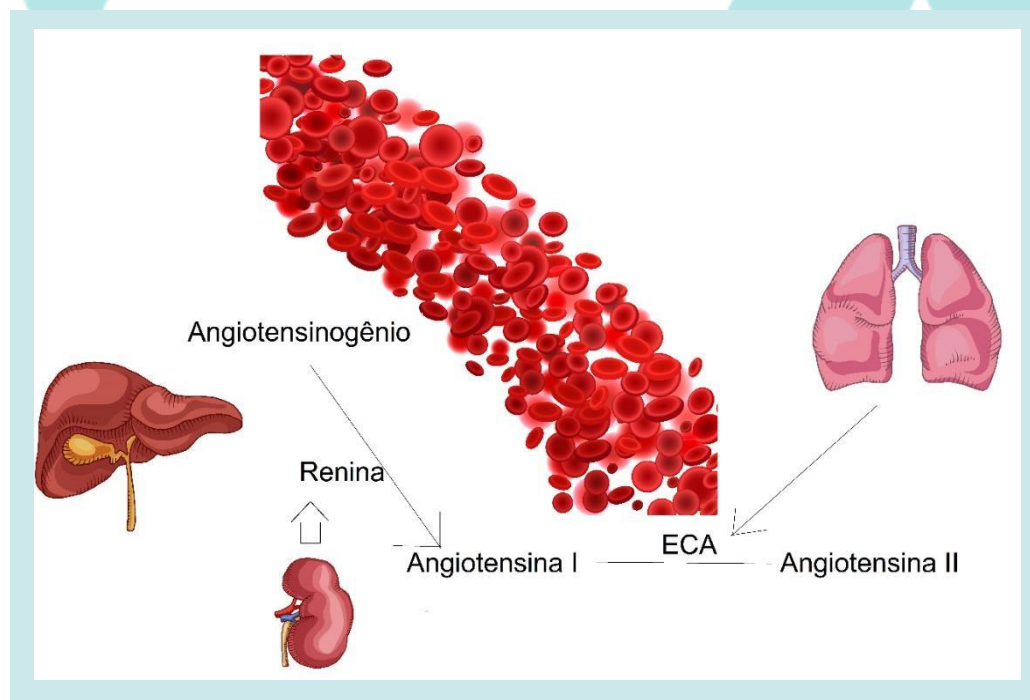
Fonte: Elaboração própria (2023).

## ENZIMAS

As enzimas são, geralmente, estruturas proteicas (embora atualmente existem RNAs com características enzimáticas que não são proteínas). Elas são fundamentais para as reações químicas que ocorrem em nosso organismo, reduzindo a energia de ativação e permitindo que a reação ocorra mais rapidamente. Normalmente, as enzimas não são consumidas durante a reação.

As enzimas são bons alvos para a farmacologia, já que as drogas podem inibir a atividade enzimática e interferir com processos fisiológicos ou patológicos. Possuem sítios catalíticos, nos quais ocorrem principalmente as interações com as drogas. Na imagem a seguir, temos um exemplo de um processo fisiológico de controle da pressão arterial: os rins liberam renina, que tem uma função enzimática e converte o angiotensinogênio, proveniente do fígado, em angiotensina I. Uma outra enzima liberada pelos pulmões, conhecida como ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), quebra a angiotensina I e forma a Angiotensina II. A Angiotensina II, por sua vez, aumenta a aldosterona, que atua nos rins aumentando a retenção de sódio e água na corrente sanguínea, consequentemente aumentando a pressão arterial (FIG. 10).

Figura 10 – Modelo de ação enzimática



Fonte: Elaboração própria (2023)

Uma forma de tratamento da pressão arterial é inibir a enzima ECA, pois, assim, haverá menor formação de Angiotensina II e, conseqüentemente, menos aldosterona e maior eliminação de sódio e água. Um fármaco que atua sobre essa enzima, inibindo-a, é conhecido como Captopril.

## MOLÉCULAS TRANSPORTADORAS

Fisiologicamente, existem muitos transportadores no corpo humano, e muitos deles são alvos de fármacos. De forma geral, os fármacos são inibidores desses transportadores ou são falsos substratos. Um exemplo de transporte importante é o da serotonina, um neurotransmissor do sistema nervoso central que, após ser liberado de um neurônio e atuar nas sinapses, retorna para o neurônio através de um transportador.

### EXEMPLO – Serotonina

Em casos de depressão, os níveis de serotonina ficam mais baixos, o que torna necessário manter mais serotonina na fenda sináptica. Alguns fármacos, como a fluoxetina, agem inibindo a recaptação da serotonina de volta para dentro do neurônio, mantendo-a por mais tempo na fenda sináptica.

## AGONISMO E ANTAGONISMO

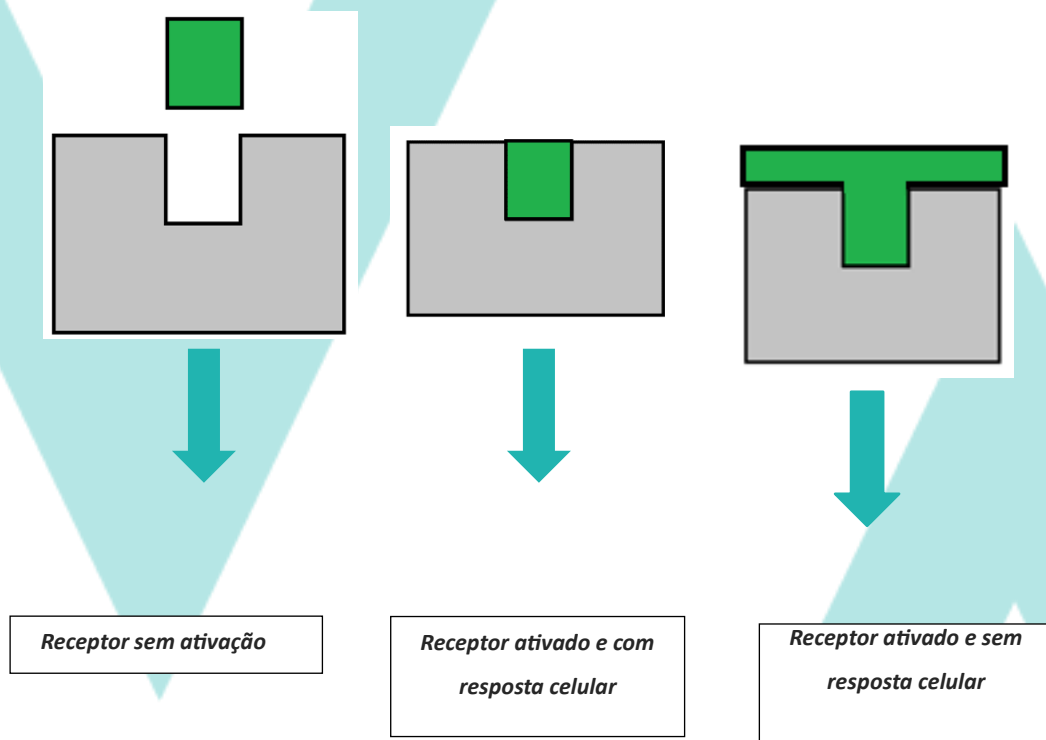
Quando uma droga interage com o seu receptor e possui afinidade suficiente para se ligar, produzindo um efeito celular, dizemos que essa droga é um agonista. Se uma droga possui afinidade com o seu receptor e consegue se ligar a ele, mas não produz um efeito celular após a interação, dizemos que é um antagonista.

Tanto o agonista quanto o antagonista são capazes de se ligar ao receptor, mas a diferença está no efeito celular produzido. É importante notar que, geralmente, um antagonista impede que um agonista se ligue ao receptor.



Nas imagens a seguir observe que a droga agonista (■) se liga ao receptor e produz um efeito celular, enquanto a droga antagonista (T) não produz uma resposta celular.

Figura 11 – Modelo de receptor, agonista e antagonista



Fonte: Elaboração própria (2023)

Neste caso, quem é o melhor? Agonista ou Antagonista?



Neste momento, é comum comparar agonistas e antagonistas. Uma vez que os agonistas ativam receptores e geram respostas celulares, é fácil notar sua eficácia. Por outro lado, os antagonistas não são muito eficientes, uma vez que não desencadeiam respostas celulares. Diante disso, surge a pergunta: qual é melhor, agonista ou antagonista?

Na verdade, tanto os agonistas quanto os antagonistas são importantes. Em algumas situações, desejamos que um agonista produza um efeito celular, enquanto em outras situações, não queremos que ocorra um efeito e, portanto, utilizamos um antagonista.

### EXEMPLO – Uso de agonista e antagonista

Vamos imaginar duas situações envolvendo dois pacientes diferentes. No primeiro paciente, durante os procedimentos de uma parada cardíaca, é utilizada a adrenalina, que é um composto com ação agonista. Isso ajudará a aumentar a contração e a frequência dos batimentos cardíacos, atuando sobre um receptor conhecido como  $\beta_1$  adrenérgico.

No segundo paciente, que é hipertenso e está em uso do fármaco propranolol, um antagonista  $\beta_1$  adrenérgico é utilizado para reduzir a frequência cardíaca. Isso ocorre porque um coração com aumento de frequência pode aumentar a pressão arterial. Observe, também, que, no caso de a adrenalina ser fisiológica, quando chegar para ativar o receptor  $\beta_1$ , ela não conseguirá, pois esse já estará ocupado pelo antagonista. Nesse caso, o objetivo foi utilizar um antagonista para impedir o efeito celular (aumento do batimento cardíaco). Portanto, não é possível dizer que um é melhor do que o outro quando se compara agonistas com antagonistas, pois ambos têm sua importância e são utilizados de acordo com o objetivo terapêutico.

## CURIOSIDADE- Dessensibilização

Provavelmente, você já ouviu alguém dizer que, durante o uso de um fármaco, o efeito foi reduzido. Isso pode acontecer devido à dessensibilização, que ocorre quando uma exposição contínua a um fármaco pode reduzir seu efeito. Isso pode ocorrer devido à redução do número de receptores celulares, perda de alguns receptores, aumento da degradação da droga, entre outros fatores.

Observe que, para ter um efeito, é necessário que haja a ligação ao alvo, salvo algumas exceções já apresentadas, e, quanto menos receptores estiverem disponíveis, menor será o efeito previsto. No entanto, é importante destacar que o termo "resistência" é utilizado apenas para fármacos da classe dos antimicrobianos.

Mas como o medicamento sabe onde está a dor?



### COMENTÁRIO DO AUTOR:

Agora é possível responder à pergunta. Quando a droga entra no organismo, ela é distribuída através da farmacocinética e usa a farmacodinâmica para se ligar ao seu alvo, que é um tipo de receptor o qual possui afinidade com aquela droga.

### IMPORTANTE: Uso de anti-inflamatórios e analgésicos:

Quando uma pessoa está com dor devido a uma inflamação, os anti-inflamatórios são muito eficazes. Durante o processo inflamatório, ocorre a produção de uma enzima conhecida como COX-2. Alguns anti-inflamatórios são usados para inibir essa enzima e reduzir a dor e a inflamação. O fármaco pode passar por vários lugares do corpo, mas somente terá afinidade onde essa enzima estiver presente.



### INDICAÇÃO DE VÍDEO

---

**Filme: "Uma Chance para Viver".**

O filme "Uma Chance para Viver", dirigido por Dan Ireland e escrito por Robert Bazell, conta a história dos estudos clínicos de uma nova droga chamada Herceptin, que traz uma nova esperança no tratamento do câncer de mama. O filme mostra as dificuldades e etapas da pesquisa clínica, incluindo o recrutamento de pacientes e o árduo trabalho diário dos pesquisadores.

Atualmente, o filme está disponível em plataformas como YouTube, Apple TV e Google Play Filmes e TV. É importante destacar que existe um medicamento utilizado no tratamento do câncer de mama, com o nome de Herceptin®, mas você seria capaz de identificar o seu princípio ativo?



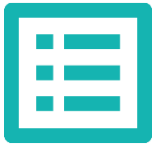
## LEITURA COMPLEMENTAR

---

### **Interações fármaco-receptor e farmacodinâmica**

Neste capítulo 2 do livro "Farmacologia Ilustrada", é possível encontrar as relações entre fármacos e receptores, assim como o aprofundamento de alguns pontos. Trata-se de uma leitura com uma escrita mais simples, dentro da complexidade deste tema. Esse material encontra-se na plataforma "Minha Biblioteca", disponível no portal do aluno <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788582713235>





## RESUMO DA UNIDADE

---

A farmacodinâmica estuda a relação entre as drogas e seus efeitos no alvo farmacológico. Pode-se dizer que ela estuda o que o fármaco faz no organismo humano. Sem a farmacodinâmica, um fármaco apenas entraria no corpo humano e sairia sem causar efeito.

Existem alvos proteicos em nosso corpo que interagem com moléculas orgânicas e são esses alvos com os quais dos fármacos também podem interagir. Para que uma droga consiga alcançar seus efeitos, é necessário que ela tenha afinidade por um alvo e consiga interagir com ele por meio de interações químicas.

Os alvos proteicos são canais iônicos, receptores, moléculas transportadoras e enzimas. Os receptores são classificados em ionotrópicos, metabotrópicos, intracelulares (nucleares) e tirosinaquinases.

Alguns fármacos, após terem afinidade por um receptor e interagirem com ele, poderão provocar uma resposta celular ou não causar nenhuma resposta. Quando ocorre uma resposta, dizemos que o fármaco é um agonista e quando não induz a uma resposta, dizemos que ele é um antagonista. Nesta unidade, vimos que ambos os tipos de fármacos são úteis terapêuticamente.

**Este foi um breve resumo da unidade. Até o próximo assunto!**

A person wearing a white lab coat, a white surgical cap, and a white face mask is working in a laboratory. They are wearing white gloves and are focused on a task on a table. The background is a blue-tinted laboratory setting with various pieces of equipment. The text is overlaid on the right side of the image.

# **UNIDADE IV**

**SISTEMA NERVOSO**

**AUTÔNOMO**



## OBJETIVOS

---

**Conhecer as divisões do sistema nervoso autônomo: simpático e parassimpático, para o entendimento da aplicação terapêutica das drogas que atuam no sistema nervoso autônomo;**

**Conhecer as principais drogas colinérgicas de ação direta ou indireta;**

**Conhecer os fármacos inibidores da acetilcolinesterase.**

---

## META DA UNIDADE

Durante o estudo desta unidade você encontrará uma abordagem inicial sobre o Sistema Nervoso Autônomo Simpático e Parassimpático. O foco maior desta unidade será o estudo do Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático e sua farmacologia.

Nesta unidade, serão apresentadas as ações da acetilcolina, sua formação, liberação e atuação nos receptores farmacológicos colinérgicos. Você encontrará exemplos de fármacos agonistas colinérgicos, antagonistas colinérgicos, suas principais ações farmacológicas e efeitos adversos.

Durante o estudo deste material, você perceberá que os inibidores da acetilcolinesterase podem ser utilizados de forma terapêutica, porém existem outros componentes químicos desse mesmo grupo que podem causar danos irreversíveis e até a morte de pessoas. Na história mundial, é possível observar exemplos de terrorismo que utilizam alguns compostos dessa classe.

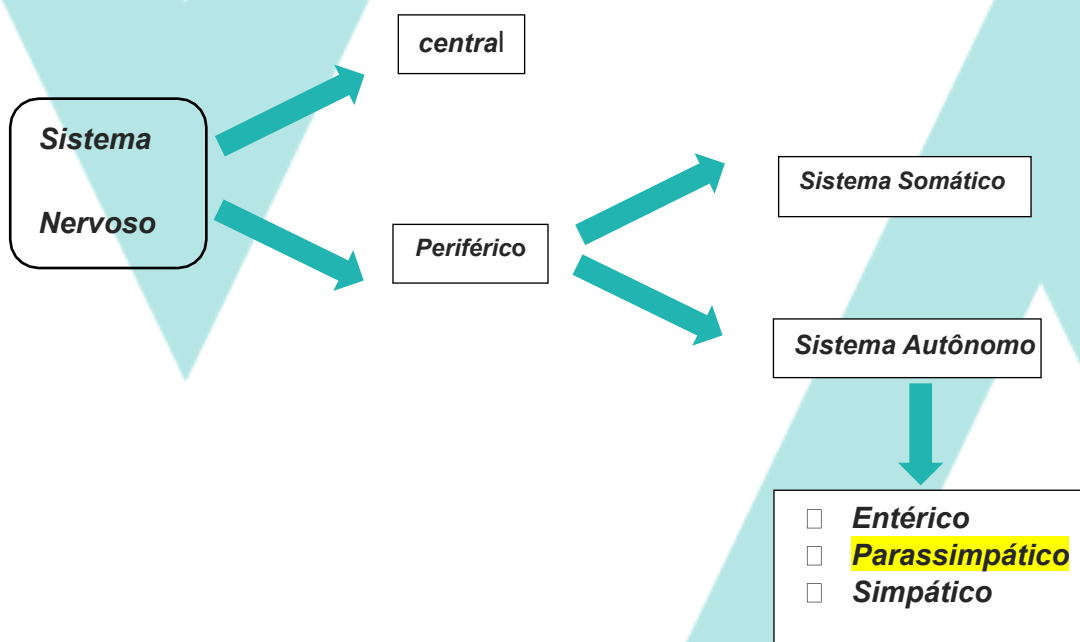
Ao final da unidade há um resumo sobre esse assunto e questões para você verificar seu aprendizado.

**Bons estudos!**

## INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso é dividido em Sistema Nervoso Periférico e Sistema Nervoso Central. Nesta unidade, vamos trabalhar o Sistema Nervoso periférico que, por sua vez, é dividido em **Sistema Nervoso Autônomo e Somático**. No contexto farmacológico, vamos dar ênfase à farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e Parassimpático.

Existem duas vias de comunicação entre o Sistema Nervoso Central com o periférico: as vias **aferentes** e as vias **eferentes**. As vias aferentes levam informações da periferia para o Sistema Nervoso Central, enquanto as vias eferentes levam informações do Sistema Nervoso Central para a periferia. A imagem a seguir apresenta, de forma didática, a divisão do Sistema Nervoso, com destaque no assunto desta unidade.

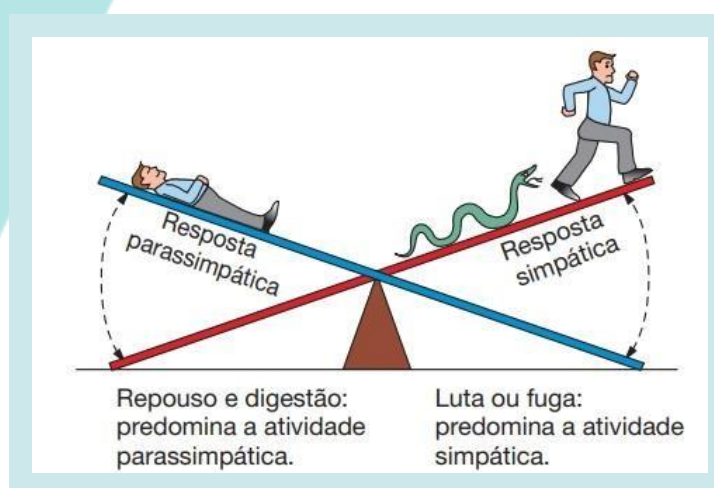


Algumas ações em nosso organismo, como andar ou correr, falar, fechar e abriros olhos, podem ser controladas, enquanto outras ações não se permitem controlar diretamente. Essas ações são realizadas pelo Sistema Nervoso Autônomo. As ações que envolvem a musculatura esquelética e que podemos controlar estão relacionadas com o sistema somático. O Sistema Nervoso Autônomo é dividido em Simpático e Parassimpático e possui algumas características importantes de destacar no contexto fisiológico, antes de introduzir as ações dos fármacos.

Em algumas literaturas, é comum encontrar que o Sistema Simpático possui atividades contrárias ao Parassimpático, porém, nem sempre os efeitos de um sistema são o contrário do outro sistema.

De forma geral, dizemos que o Sistema Nervoso Autônomo Simpático está relacionado com a luta ou fuga, enquanto o Sistema Nervoso Parassimpático está relacionado com a fase mais parada, de repouso ou descanso. Para garantir a homeostase do organismo, é importante o equilíbrio entre os dois sistemas.

**Figura 1 – Equilíbrio entre o Sistema Nervoso Autônomo**

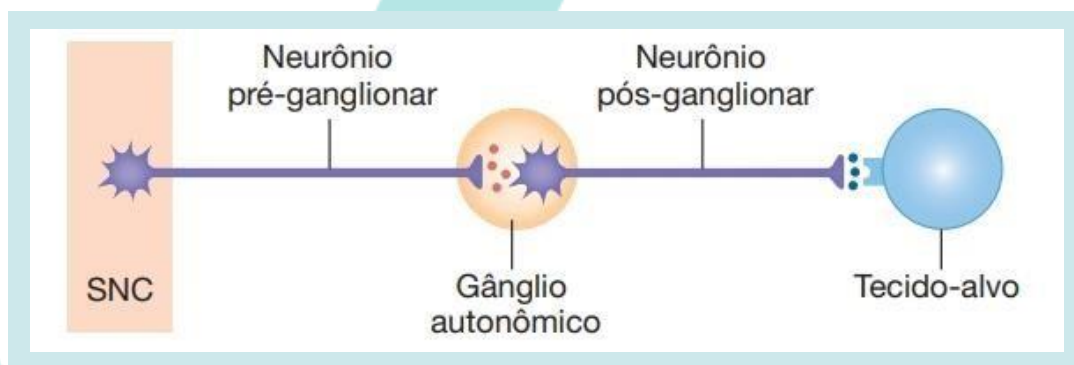


**Fonte: Silverthorn, 2017, p. 360.**

No Sistema Nervoso Autônomo, na maioria dos casos, ocorre uma comunicação do Sistema Nervoso Central com o periférico mediante ação de dois neurônios. Um neurônio é chamado de pré-ganglionar e o outro é chamado de pós-ganglionar, sendo esse último o que vai liberar um neurotransmissor para o tecido-alvo.



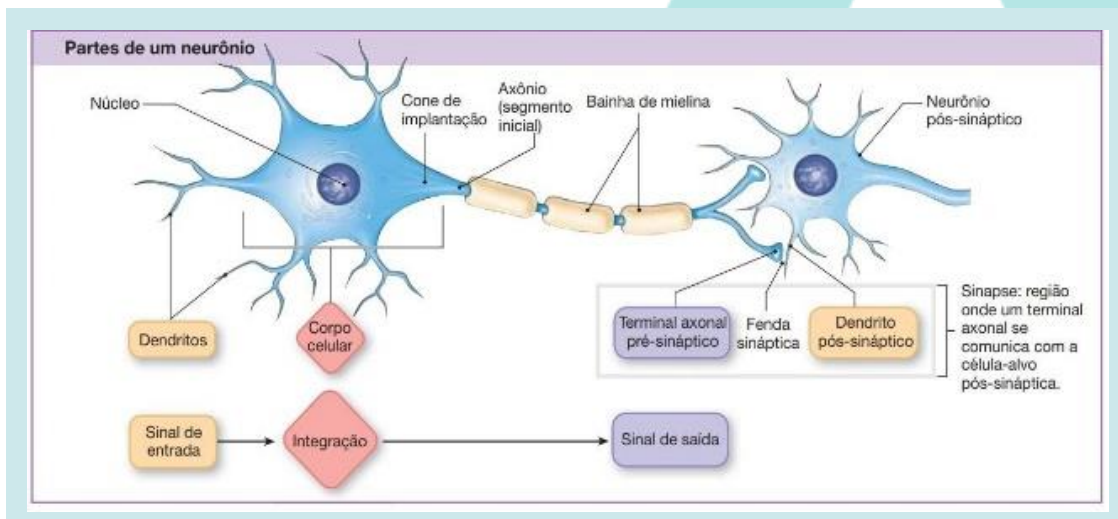
Figura 2 – Neurônio pré e pós-ganglionar do Sistema Nervoso Autônomo



Fonte: Silverthorn, 2017, p. 361.

Quando um neurônio pré ganglionar se encontra com um neurônio pós-ganglionar ocorre a formação de uma sinapse. Observe que um neurônio não encosta no outro, a comunicação entre eles ocorre apenas com a liberação de um neurotransmissor que vai ativar um receptor no outro neurônio. Na imagem anterior há um gânglio autônomo. Um gânglio é o local onde se encontra um conjunto de corpos celulares neuronais fora do Sistema Nervoso Central. Vamos relembrar a estrutura de um neurônio: observe a FIG. 3.

Figura 3 – Partes de um neurônio



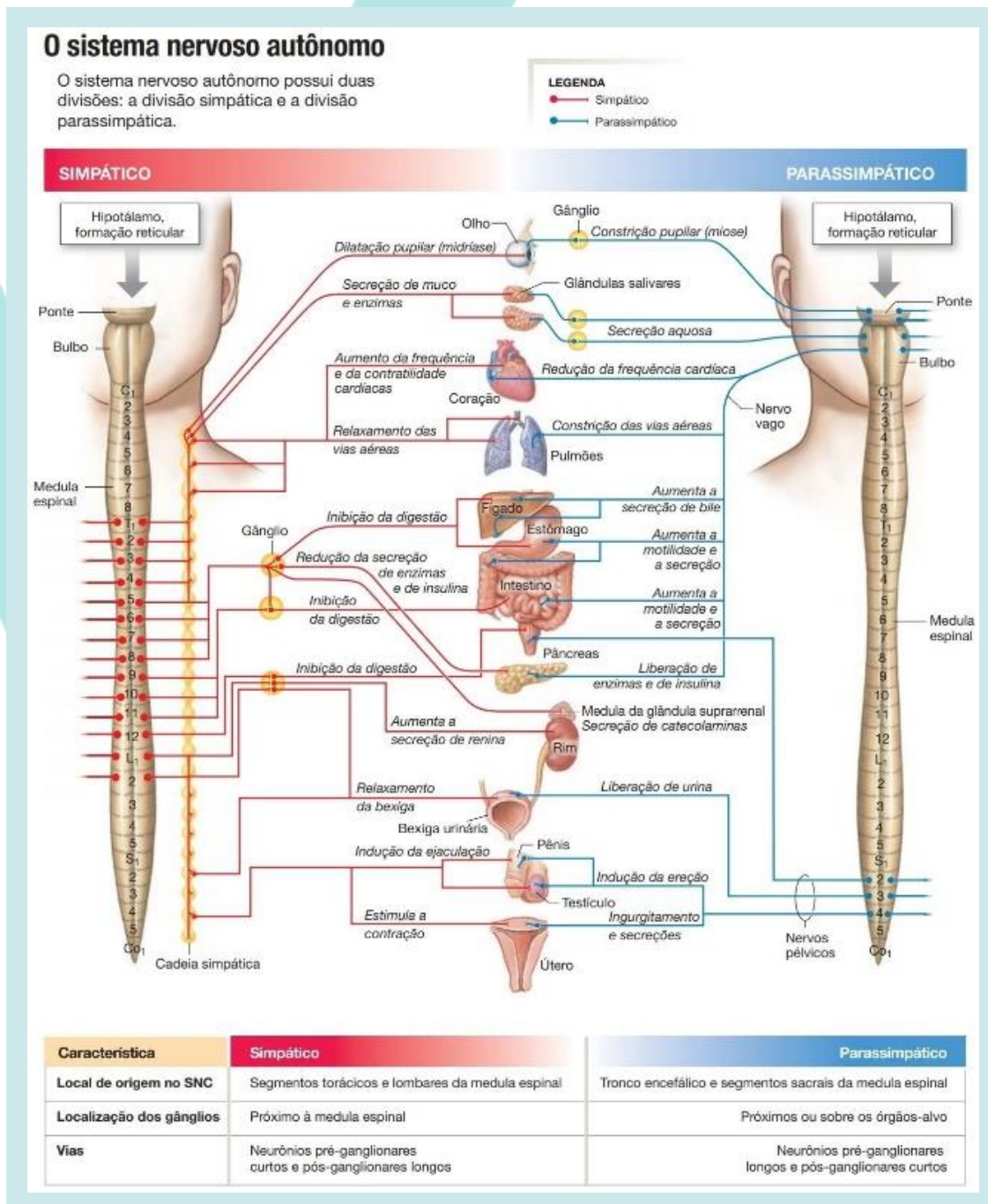
Fonte: Silverthorn, 2017, p. 362.



O neurônio é uma célula formada por um corpo celular com um núcleo e dendritos. Saindo do corpo celular tem uma parte chamada de axônio, coberta por bainha de mielina. O impulso neuronal sai do corpo celular e caminha sentido ao axônio, onde na sua parte final libera um neurotransmissor para ativar um receptor neuronal pós-sináptico ou um receptor em um tecido de algum órgão.

Na FIG. 4 podemos observar uma representação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e Parassimpático. Observe que, didaticamente, a parte vermelha está representada pelo Sistema Nervoso Simpático e a parte azul, para o Parassimpático. Observe também que há uma saída de um neurônio pré-ganglionar da T1 (torácica), que se comunica com o neurônio pós-ganglionar na região representada por **cadeia simpática**. O neurônio pós-ganglionar vai até o olho e sua estimulação provoca dilatação da pupila (midríase). Esse é um caso em que o Sistema Nervoso Autônomo Simpático e o Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático possuem ações contrárias. Veja a inervação parassimpática (lado azul), na qual ocorre a saída de um neurônio pré-ganglionar, que possui um gânglio próximo ao olho, onde ativa um neurônio pós-ganglionar e provoca constrição (miose).

Figura 4 - Divisões do Sistema Nervoso Autônomo



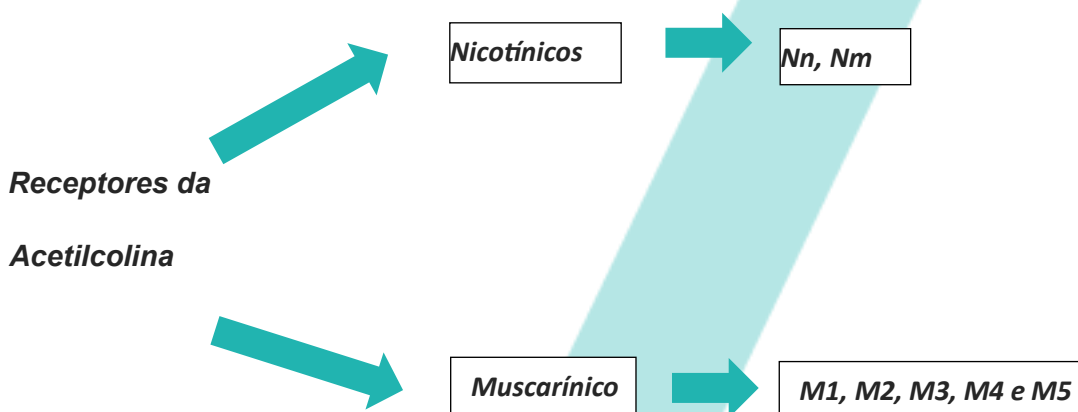
Fonte: Silverthorn, 2017, p. 361.

O entendimento dessas diferenças facilita o estudo dos fármacos. Quando um agonista adrenérgico é ativado, provoca efeitos simpáticos e, quando atua, provoca efeitos parassimpáticos. Cada sistema possui uma classe de receptores específicos. Nesta unidade e na próxima serão abordados os fármacos adrenérgicos e os colinérgicos. Vale a pena lembrar a anatomia e a fisiologia do Sistema Nervoso Autônomo.

## SISTEMA NERVOSO PARASSIMPÁTICO

O Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático possui, de forma geral, dois neurônios, um pré-ganglionar e um pós-ganglionar. Os dois neurônios liberam um neurotransmissor conhecido como acetilcolina. A acetilcolina também está presente no Sistema Nervoso Central, porém, o foco desta unidade é trabalhar a farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo.

A acetilcolina ativa dois grupos de receptores conhecidos como receptores nicotínicos e receptores muscarínicos. Os receptores nicotínicos são do tipo inotrópicos, enquanto os muscarínicos são metabotrópicos.



Há dois tipos de receptores nicotínicos (Nm e Nn) e há cinco tipos de receptores muscarínicos (M1, M2, M3, M4 e M5). No quadro a seguir está representada a localização dos receptores.

**Quadro 1** - Localização dos Receptores colinérgicos e principais respostas.

Receptor	Localização	Resposta
M1	Gânglios autônomos	Potencial pós-sináptico excitatório tardio
M2	Coração	Redução da velocidade de condução e redução de contração cardíaca
M3	Músculo liso	Contração
M4	SNC	-
M5	SNC	-
Nm	Junção neuromuscular	Contração do músculo esquelético
Nn	Gânglios autônomos	Despolarização e disparo do neurônio pós-ganglionar

Fonte: Golan, 2014, p. 117.

Existem muitos outros lugares em que esses receptores estão presentes. Aqui nos limitamos a apenas alguns exemplos. Dessa forma, a acetilcolina poderá ativar esses receptores e alterar respostas fisiológicas no corpo humano. Os medicamentos podem ser agonistas ou antagonistas de alguns desses receptores e serão exemplificados posteriormente.

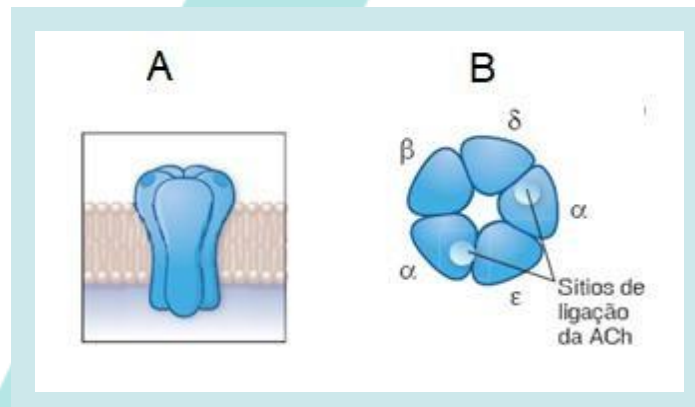
### **CURIOSIDADE- A descoberta dos receptores nicotínicos e muscarínicos**

Por volta de 1914, um cientista, Dale, descobriu que, ao aplicar uma injeção de muscarina (princípio ativo do cogumelo *Amanita muscaria*) em uma cobaia, ela apresentava efeitos parassimpáticos e, quando era utilizada nicotina, também obtinham-se efeitos parassimpáticos. Ao usar a atropina (um bloqueador muscarínico), ainda assim obtinham-se alguns efeitos parassimpáticos. Assim, pode-se observar que havia dois tipos de receptores diferentes ativados pela acetilcolina, chamados, por isso, de nicotínicos, devido à nicotina e muscarínicos, devido ao cogumelo.

Como foi visto na unidade anterior, os receptores metabotrópicos são associados a uma proteína G, possuem um mecanismo um pouco mais complexo após sua ativação. Os receptores ionotrópicos são um pouco mais simples e, quando ativados, permitem a passagem de íons. Os receptores da acetilcolina, ou receptores colinérgicos, são do tipo ionotrópico (nicotínicos) e metabotrópico (muscarínicos).

Na FIG. 5 está apresentados um receptor nicotínico em “A” e “B”. Em “A”, ele está atravessando a membrana plasmática e está sendo visto de lado. Esse receptor é um canal iônico e possui cinco subunidades proteicas, formando um poro central. Em “B”, é uma visão por cima: observe as cinco subunidades proteicas e a formação do poro de forma mais visível. “B” também está apresentando os dois sítios de ligação da acetilcolina. Quando duas moléculas de acetilcolina se ligam nesses sítios, ocorre o distanciamento das cinco subunidades e aumenta-se a abertura do poro, permitindo a passagem de íons  $\text{Na}^+$ .

Figura 5 – Receptores nicotínicos da acetilcolina, visão lateral e visão superior

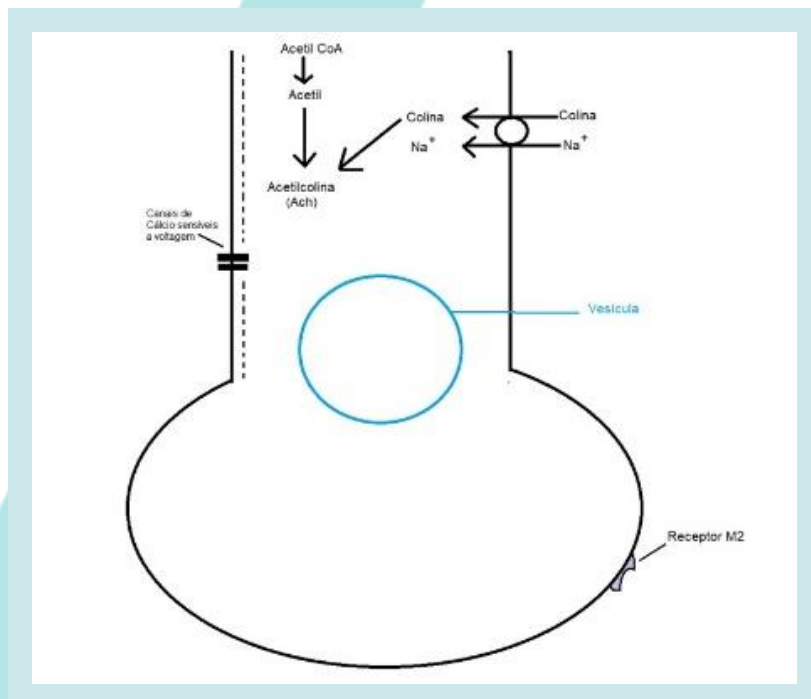


Fonte: Golan, 2014, p. 118

Agora que estudamos os receptores de acetilcolina, vamos trabalhar como ocorre a formação, liberação e controle pós-liberação da acetilcolina. Na imagem a seguir, FIG. 6, ocorre a síntese de acetilcolina. Primeiramente, um composto chamado **colina** entra no neurônio, junto com o íon  $\text{Na}^+$ . Essa molécula, colina, recebe um grupo acetil que veio da Acetil Coenzima A (Acetil CoA). Essa junção de Colina+ acetil, ocorre sobre a ação de uma enzima a colina acetiltransferase.



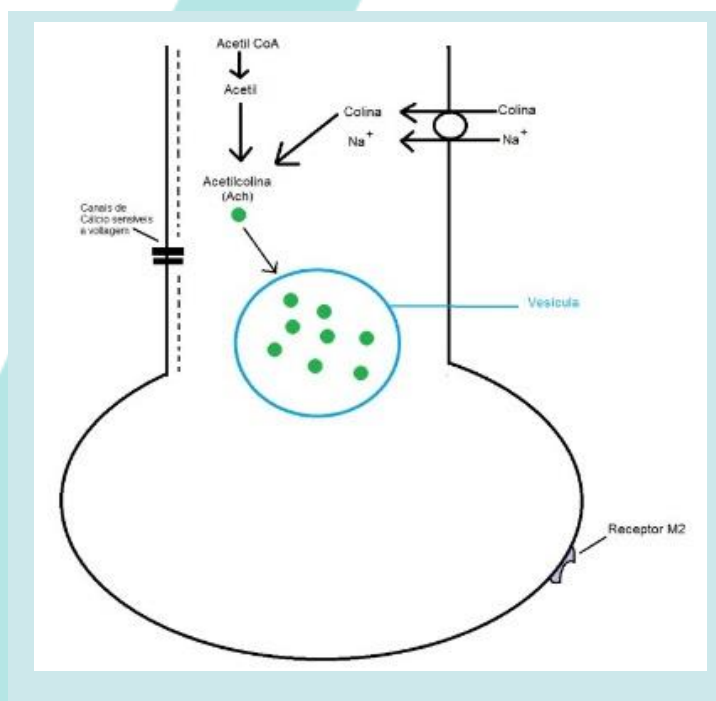
**Figura 6 – Formação da acetilcolina**



**Fonte: Proposta pelo autor**

Após a formação da acetilcolina (círculo verde), ela fica armazenada dentro de uma vesícula sináptica, protegida de degradação, e aguardando o momento de ser liberada (FIG. 7).

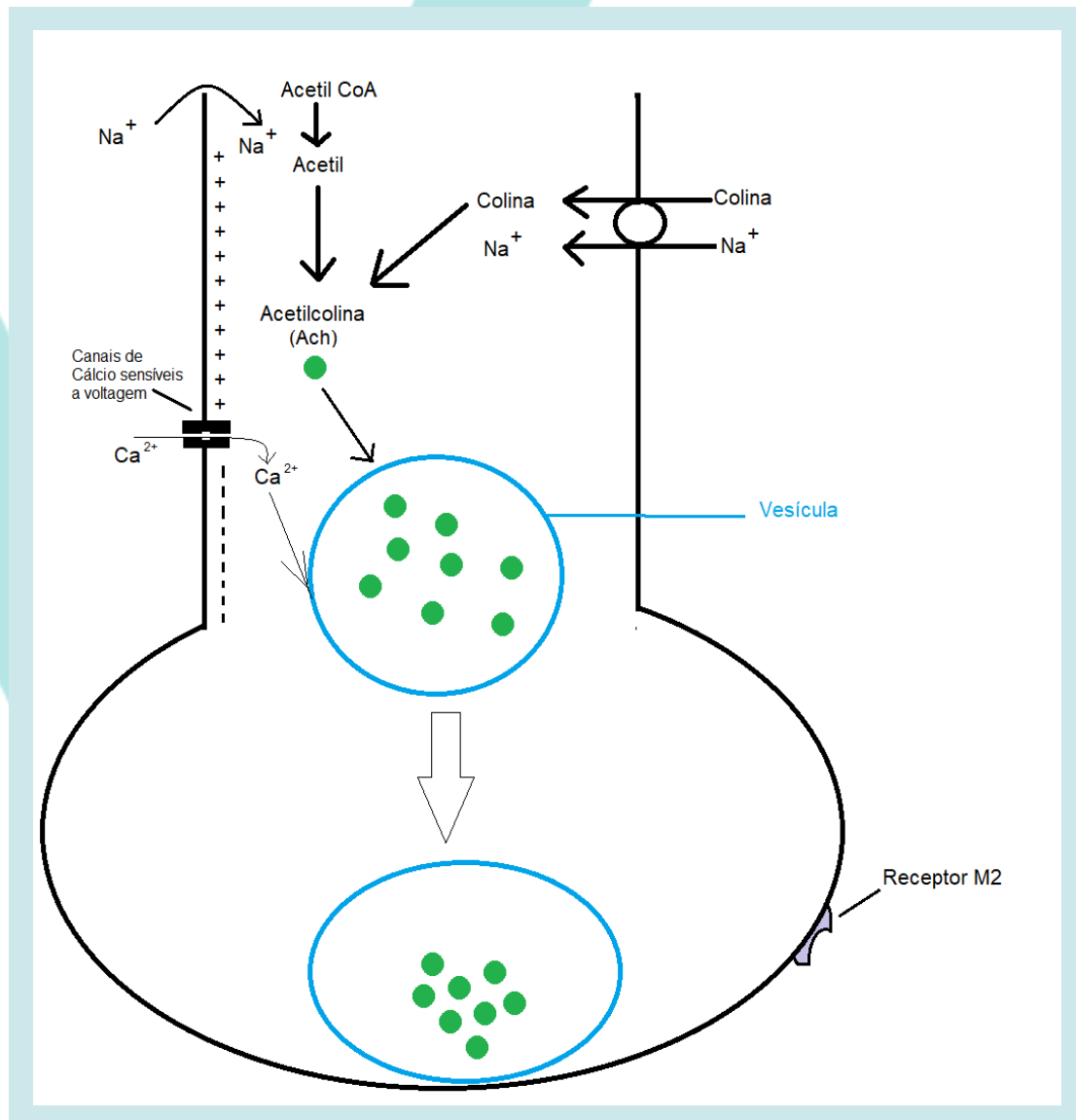
Figura 7 – Armazenamento de acetilcolina na vesícula sináptica



Fonte: Proposta pelo autor

Na liberação da acetilcolina (FIG. 8) é necessário que ocorra uma despolarização celular. Observe que, no interior da célula, é eletronegativo, ou seja, a somatória das cargas é negativa. Quando entram íons como sódio ( $\text{Na}^+$ ), ocorrem voltagem e abertura de canais de cálcio sensíveis à voltagem que, por sua vez, leva à entrada de cálcio no interior da célula. O cálcio associa-se com a vesícula, por um processo complexo, e promove a liberação da vesícula e da acetilcolina na fenda sináptica. Observe a imagem a seguir.

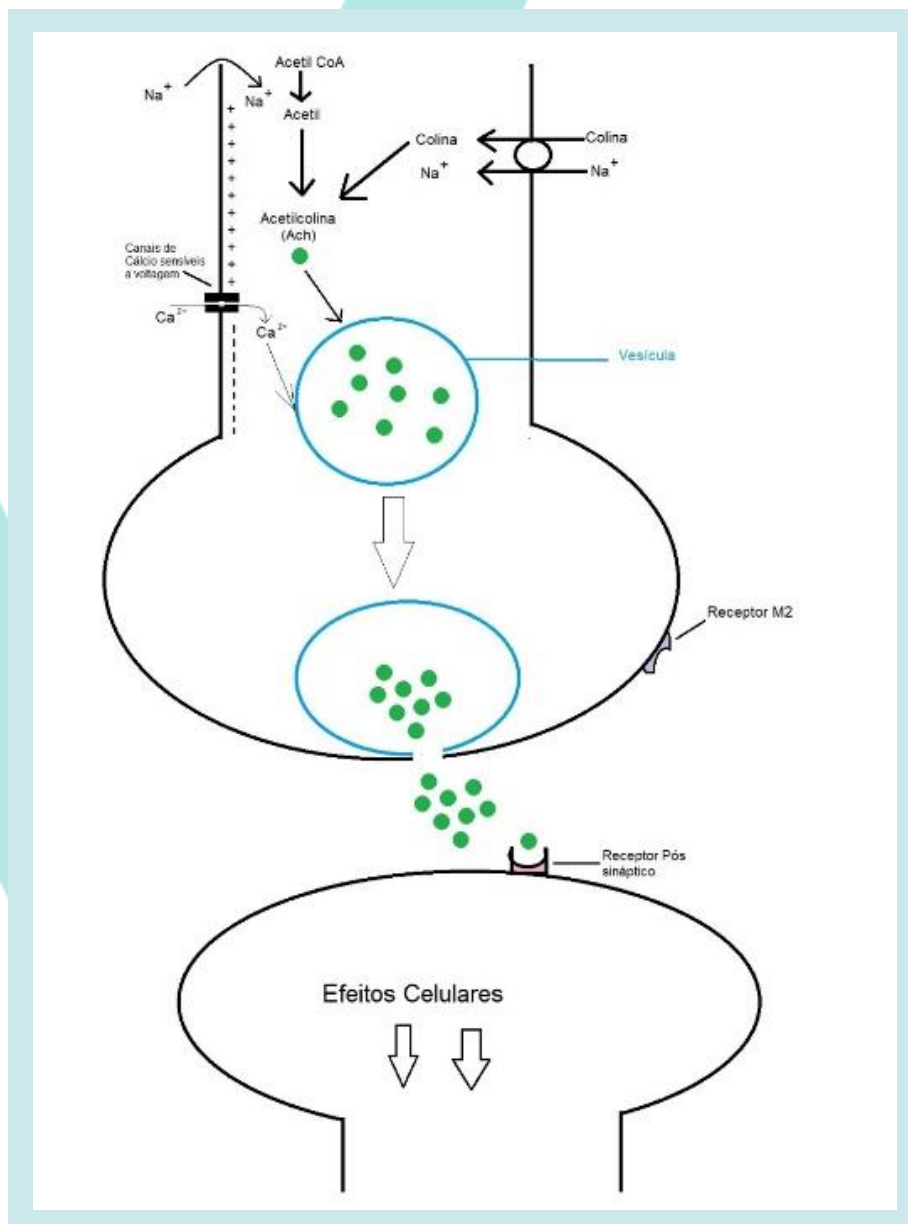
Figura 8 – Liberação da acetilcolina



Fonte: Proposta pelo autor

Após a acetilcolina ser liberada (FIG. 9), ocorrerá a ativação de receptores pós-sinápticos que, dependendo do local, podem ser nicotínicos ou muscarínicos. Quando esses receptores são ativados, são capazes de desencadear uma resposta celular onde estão localizados.

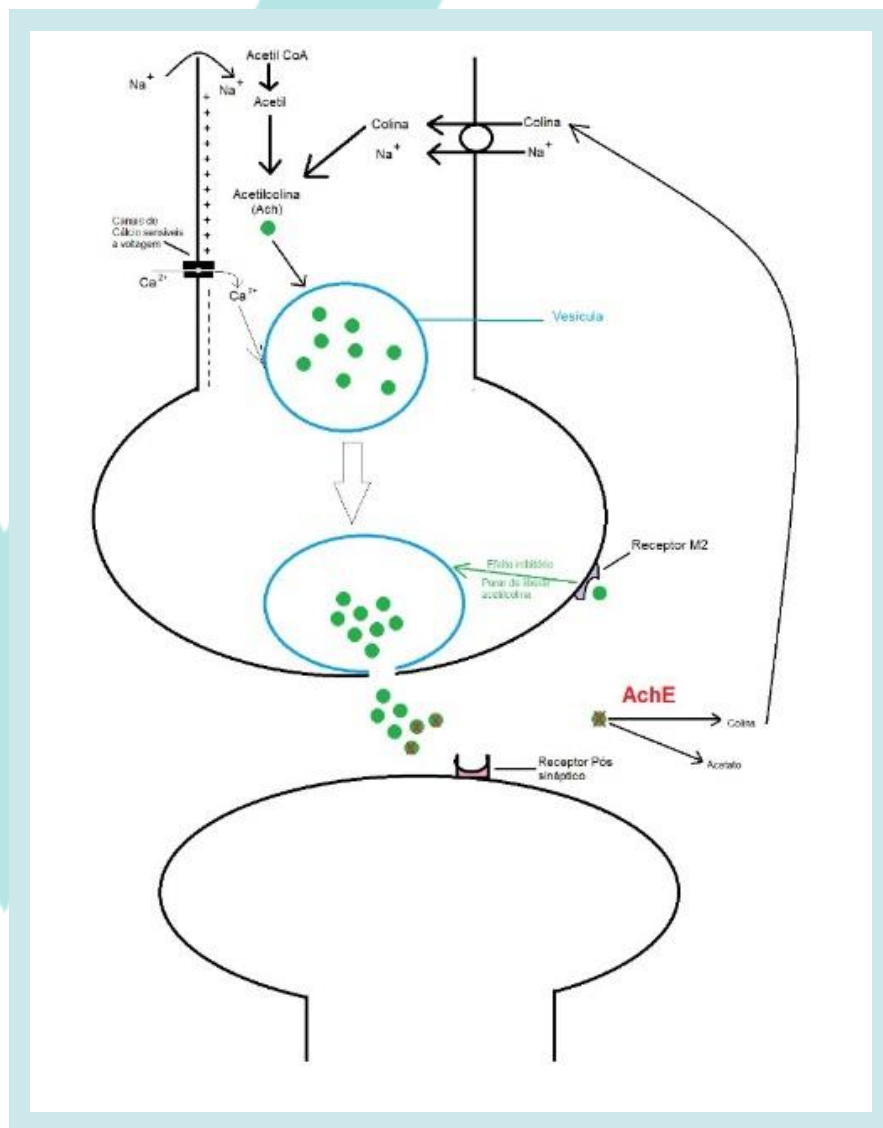
Figura 9 – Acetilcolina na fenda sináptica e ativação de receptor



Fonte: Proposta pelo autor.

Após a ativação do receptor, a acetilcolina precisa ser inativada (FIG. 10) e ter sua ação controlada e isso ocorre de duas formas. A primeira ocorre devido a uma enzima conhecida como acetilcolinesterase. Essa enzima quebrará novamente a acetilcolina em colina + acetato. Assim, a colina volta para dentro do neurônio e recebe acetil, renovando o ciclo. A segunda forma de controle ocorre quando a acetilcolina ativa receptores pré-sinápticos M2 contidos no neurônio que está liberando a acetilcolina. Essa ativação é um sinal de “PARE”, fazendo com que o neurônio não libere mais acetilcolina.

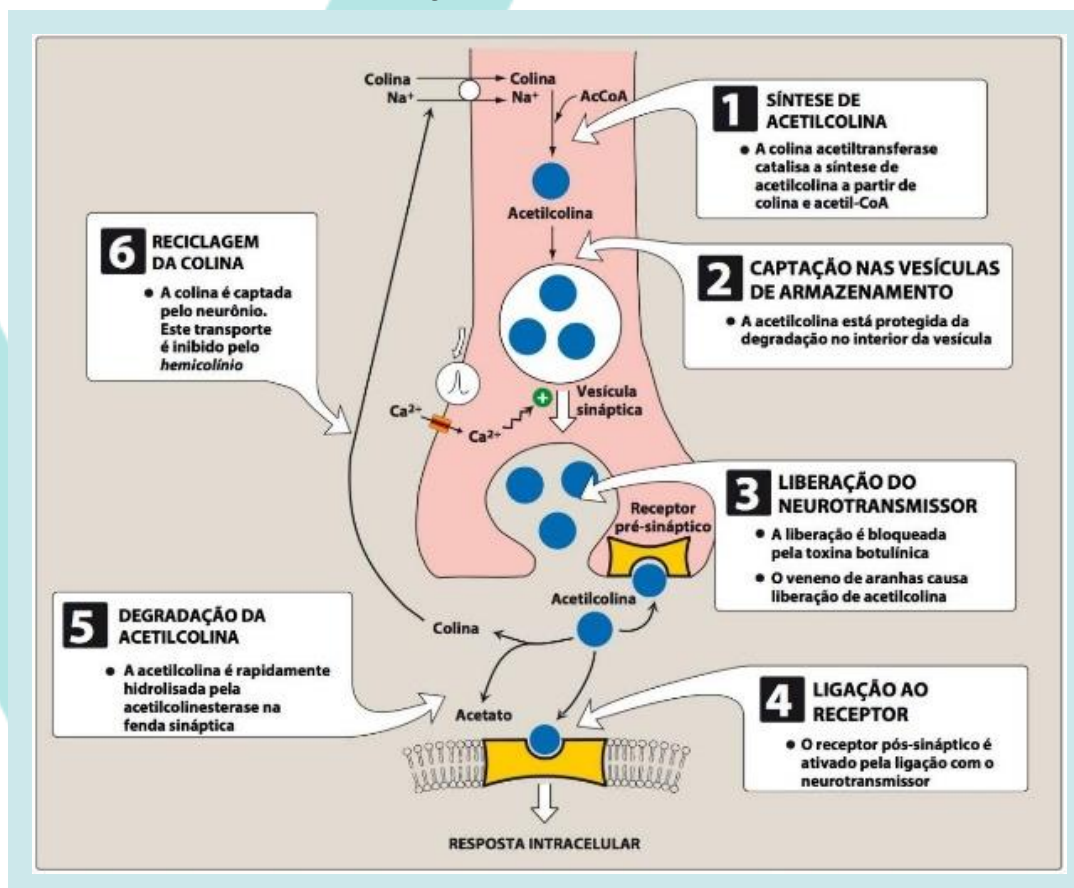
Figura 10 – Finalização da atividade da acetilcolina por ação da acetilcolinesterase e ativação de auto receptores



Fonte: Proposta pelo autor

Na imagem a seguir estão os passos apresentados de forma resumida:

**Figura 11 – Síntese dos processos de formação, armazenamento, liberação e finalização dos efeitos da acetilcolina**



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 53

Quando o Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático é ativado de forma fisiológica, ocorrem várias ações no corpo humano. No trato gastrointestinal acontece aumento do peristaltismo gástrico, aumento do peristaltismo intestinal e relaxamento do esfíncter esofágico. Nas glândulas ocorre um efeito de aumentar a salivação e provocação de micção. No sistema respiratório ocorre contração da musculatura brônquica e aumento da produção de muco. No Sistema cardiovascular acontece redução da frequência e dos batimentos cardíacos. Esses efeitos cardíacos, junto com a vasodilatação, provocam uma redução da pressão arterial. Na musculatura esquelética ocorre contração muscular. Todos esses efeitos são mediados pela acetilcolina, que ativa seus receptores colinérgicos.

Após o estudo de algumas características do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e Parassimpático, como o estudo dos receptores colinérgicos, formação da acetilcolina, armazenamento da acetilcolina, liberação da acetilcolina, controle após liberação da

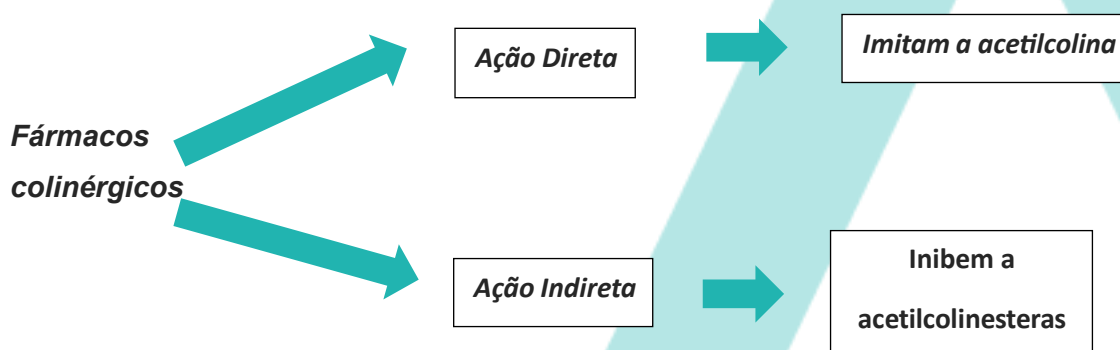


acetilcolina, estudo dos efeitos fisiológicos do parasimático, então chegou hora de estudar os fármacos que atuam nesse sistema.

## **Fármacos colinérgicos de ação direta (agonistas muscarínicos) e indireta (anticolinesterásicos)**

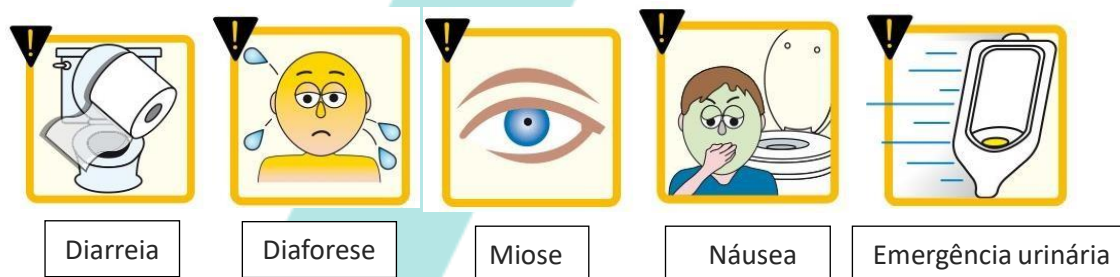
Até o momento, não existe um fármaco chamado acetilcolina disponível para comercialização. A acetilcolina é uma molécula fisiológica e diferente da adrenalina, não é utilizada na forma de medicamento. Na corrente sanguínea, temos uma enzima, a butirilcolinesterase, que provoca a inativação da acetilcolina de forma rápida, por isso a dificuldade de produzir um composto idêntico à acetilcolina para efeitos terapêuticos. No entanto, a indústria farmacêutica conseguiu sintetizar estruturas químicas semelhantes à acetilcolina, que vão ter ações diretas nos receptores colinérgicos como agonistas. Esses fármacos são chamados de **ação direta** ou **fármacos parasimpaticomiméticos** (imita ações do Parasimpático).

Outra forma de produzir fármacos que aumentem a ação da acetilcolina é produzir inibidores da acetilcolinesterase, ou seja, essa ação vai promover maior concentração da acetilcolina nos receptores colinérgicos. Esses fármacos são chamados de **ação indireta**.



O **betanecol** é um fármaco agonista colinérgico de ação direta, atuando nos receptores muscarínicos. Esse fármaco atua aumentando a motilidade intestinal, tônus intestinal e aumento de micção. Dessa forma, seu uso clínico é para estimular a micção em casos de retenção urinária, principalmente pós-operatória, e no megacolo do intestino. Como principais efeitos adversos temos: diarreia, sudoração (diaforese), miose, náuseas, salivação, emergências urinárias, rubor, diminuição da pressão arterial, dor abdominal e broncoespasmo.

Figura 12 – Alguns efeitos adversos do fármaco betanecol



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 56

O **carbacol** possui ações agonistas muscarínicas e nicotínicas, sendo pouco utilizado farmacologicamente. Seu uso ocorre nos casos de tratamento do glaucoma e também provocando miose em cirurgias oftálmicas. Se for usado diretamente no olho como um fármaco oftalmológico, há pouca absorção sistêmica e poucos efeitos adversos. Se ocorrer entrada na circulação sistêmica, poderão ocorrer efeitos cardiovasculares e intestinais. Deve ser evitado em pacientes com coronariopatias e pacientes com asma.

A **pilocarpina** é outro fármaco dessa classe. Ela é extraída do jaborandi, também possui indicação oftalmológica e possui atividade muscarínica. A pilocarpina aplicada no olho provoca miose e é utilizada no tratamento do glaucoma. No tratamento do glaucoma ocorre ativação de receptores muscarínicos do músculo ciliar do olho, realizando uma contração, fazendo uma modificação do cristalino e, conseqüentemente, permitindo a passagem do humor aquoso, reduzindo a pressão ocular. O uso desse fármaco ocorre em concentrações pequenas (até 4%), apenas para uso oftalmológico, de forma a evitar efeitos adversos. Ele também produz sudorese, salivação, estimula a secreção lacrimal, porém somente tem uso terapêutico em casos de xerostomia (boca seca). A pilocarpina poderá causar visão turva, dor na testa e cegueira noturna.

## COMENTÁRIO DO AUTOR

A boca seca pode ocorrer em casos de doenças autoimunes, Síndrome de Sjögren, radioterapia, quimioterapia, desidratação, tabagismo e outros fármacos.

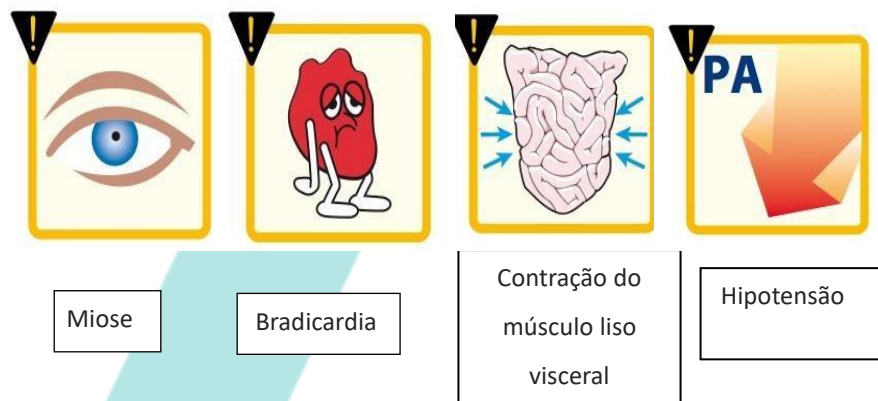
A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune na qual anticorpos atacam células produtoras de saliva e lágrimas.

É importante para o estudante conhecer os processos fisiológicos e patológicos, pois assim conseguirá entender como os fármacos atuam no organismo humano.

Os parassimpaticomiméticos de ação indireta, ou anticolinesterásicos, vão inibir a enzima acetilcolinesterase e, conseqüentemente, manter por mais tempo as ações da acetilcolina. Um fármaco representante dessa classe é o edrofônio. Esse fármaco possui um tempo de ação muito rápido, por isso não está sendo muito útil terapêuticamente. Atualmente, ele é utilizado para o diagnóstico de *miastenia gravis*, uma doença autoimune que provoca fraqueza muscular. O uso de edrofônio faz com que ocorra um rápido aumento da força muscular, porém o efeito passa dentro de poucos minutos. Esse fármaco também não pode ser utilizado de forma contínua, pois uma superdosagem pode provocar uma crise colinérgica.

A fisostigmina é outro fármaco importante que atua fazendo uma inibição irreversível à acetilcolinesterase. A duração de ação da fisostigmina ocorre dentro de 30 minutos a duas horas. Clinicamente, ela aumenta a motilidade do intestino e da bexiga. A fisostigmina pode entrar no Sistema Nervoso Central e, por isso, pode causar convulsões quando for administrada em altas dosagens.

Figura 13 – Efeitos adversos da fisotigmina



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 56

A neostigmina é um fármaco semelhante à fisostigmina e tem duração entre 30 minutos a duas horas. Tem baixa absorção no intestino e não entra no Sistema Nervoso Central. Isso se deve à hidrossolubilidade de sua estrutura. É utilizada para estimular a bexiga, o trato gastrointestinal e para tratamento sintomático da *miastenia gravis*.

A piridostigmina também é um inibidor da colinesterase usado no tratamento da *miastenia gravis*, a duração de ação ocorre entre 3 e 6 horas. Tanto a neostigmina quanto a piridostigmina podem causar como efeitos adversos a redução da pressão arterial, dor abdominal, rubor, salivação, náusea, diarreia dentre outros.

#### PARA SABER: Inibidores da acetilcolinesterase de forma irreversível

Alguns compostos químicos são capazes de se ligar à acetilcolinesterase de forma irreversível. Com esse resultado, a acetilcolina fica mais tempo na fenda sináptica, causando efeitos tóxicos. Compostos da classe dos organosfosforados ligam-se à acetilcolinesterase, inativando-a de forma permanente. Porém, há um antídoto, a pralidoxima, que, se for utilizada rapidamente após a intoxicação, fará reativação da acetilcolinesterase. Muitos inseticidas utilizados em lavouras são produzidos à base dos organosfosforados.

Armas químicas também já foram utilizadas à base de organosfosforados em situações de terrorismo. Exemplo disso foi o ataque a Matsumoto e Tóquio, em 1994 e 1995, onde foi utilizado o gás sarin (um organofosforado) com atividade inibitória da acetilcolinesterase. Foram 19 mortos e 6.000 feridos. Dentre os feridos e salvos, ocorreram vários efeitos adversos, alterações de muitos exames laboratoriais e traumas psicológicos. Alguns dos efeitos da intoxicação por esses grupos químicos são: dificuldades de respirar, sudorese, miose, hipotensão, bradicardia, vômitos e convulsões. N. Yanagisawa, H. Morita, T. Nakajima.

Sarin experiences in Japan: Acute toxicity and long-term effects. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 249, Issue 1, 2006. Pages 76-85, ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X06002917>  
Acesso em 27/01/2023.



Figura 14 – Aplicação de inseticidas



Fonte: <https://br.freepik.com/>

No tratamento do Alzheimer há um grupo de fármacos inibidores da acetilcolinesterase, porém esse assunto será abordado na última unidade desta disciplina.





## FARMACOS ANTICOLINÉRGICOS

Os fármacos anticolinérgicos são conhecidos como antagonistas colinérgicos ou também chamados de parassimpaticolíticos.

A atropina é um antagonista muscarínico e provoca midríase (dilatação) no olho. A atropina pode ser utilizada como antiespasmódico para relaxamento do TGI. Em doses baixas provoca reduções da frequência cardíaca (bloqueio de M1) e em dosagens mais altas provoca aumento de frequência cardíaca (bloqueio de M2). Assim, a atropina é utilizada no tratamento de arritmias, em casos de intoxicações por organofosforados e em casos de altas doses de inibidores da acetilolinesterase, como a fisostigmina. A atropina pode causar retenção urinária, xerostomia, alucinações, visão turva, confusão, taquicardia, delírios, constipação, colapso dos Sistemas Circulatório e Respiratório e até morte.

Figura 15 – Ações da atropina e pilocarpina no olho



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 57.

A escopolamina é outro composto que tem efeitos semelhantes à atropina, porém com maiores efeitos no Sistema Nervoso Central em dosagens terapêuticas e por mais tempo, comparado a atropina. É usada no tratamento da cinetose, náuseas pós cirúrgicas.

Ipatróprio e tiotrópio são dois fármacos que atuam como broncodilatadores no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). O ipatróprio também é usado no broncoespasmo e no tratamento da asma.

Tropicamida e ciclopentolato são anticolinérgicos utilizados como soluções oftalmológicas para midríase e ciclopegia.

Os antagonistas nicotínicos ganglionares são pouco utilizados clinicamente. De forma geral, os receptores nicotínicos estão presentes nos gânglios e, quando são inibidos, podem promover efeitos tanto simpáticos quanto parassimpáticos.

Outro grupo farmacológico são os bloqueadores neuromusculares, que provocam o bloqueio de receptor nicotínico na junção neuromuscular. Esses medicamentos são utilizados para causar relaxamento muscular, principalmente em casos de endoscopias e intubações endotraqueais.

Alguns compostos também atuam no sistema colinérgico e alguns desses são destacados na FIG. 16. O vesamicol é um composto que não tem função clínica, mas é utilizado em pesquisas. Essa droga impede a entrada da acetilcolina na vesícula, após sua formação.

O hemicolínio é outro composto que impede a entrada de colina na célula neuronal. Sem a colina, não ocorrerá a produção devida de acetilcolina.

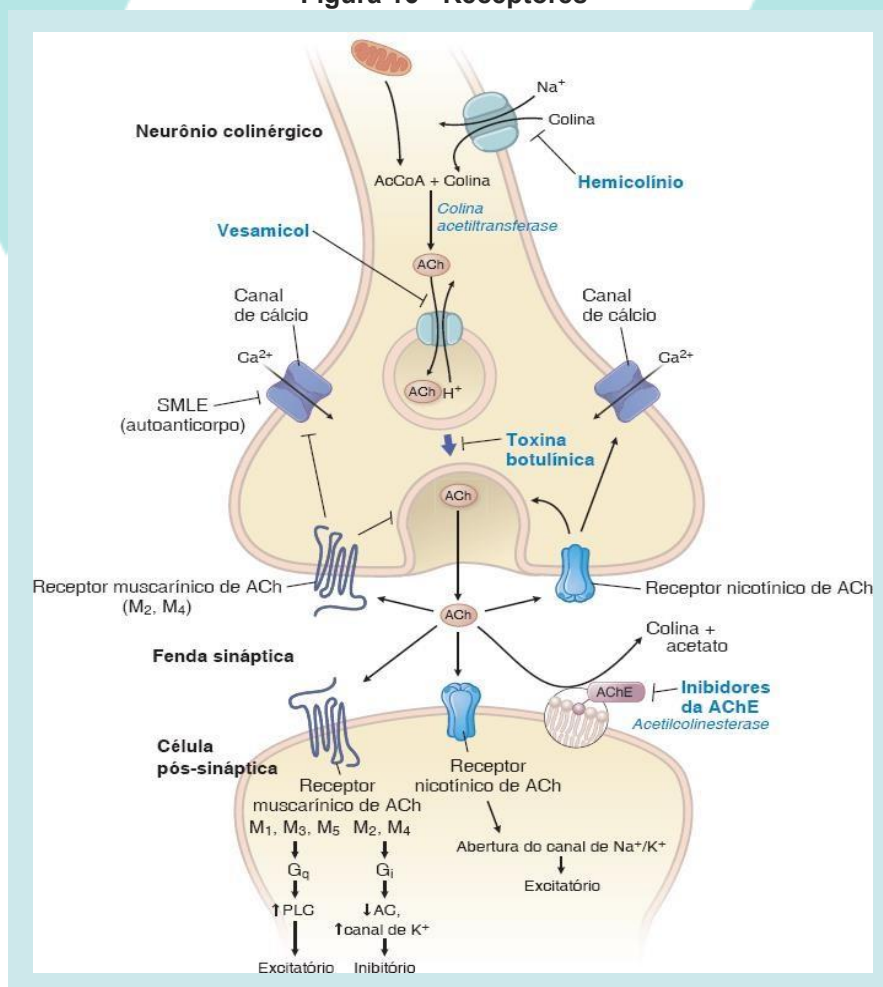
A toxina botulínica, popularmente conhecida como botox, impede a saída da acetilcolina da fenda sináptica. O resultado desse efeito é uma paralisação da musculatura.

Então aqui temos mecanismo de ação do botox que o pessoal usa?



Isso mesmo, o botox tem como mecanismo de ação impedir a liberação de acetilcolina.

Figura 16 - Receptores



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 58.



## LEITURA COMPLEMENTAR

---

### Capítulo 9 – Farmacologia Colinérgica

Nesse capítulo do livro “Princípios de Farmacologia – A base Fisiopatológica da Farmacologia”, é possível aprofundar sobre os fármacos colinérgicos tanto de ação direta quanto de ação indireta. Durante o capítulo, é possível encontrar também aplicações clínicas. Esse material encontra-se na “Minha Biblioteca”, disponível no portal do aluno.

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/54%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter09%5D!/4/256/3:2%5B%2C%20a%20%5D>

GOLAN, David E. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia, 3ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 978-85-277- 2600-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277- 2600-9/>. Acesso em: 27 jan. 2023.



## RESUMO DA UNIDADE

---

Durante esta unidade estudamos algumas diferenças entre o Sistema Nervoso Autônomo Simpático e Parassimpático. Pode-se observar que, em algumas situações, eles apresentam efeitos fisiológicos contrários e, em outras, apresentam efeitos fisiológicos semelhantes.

A acetilcolina é a molécula química fundamental no Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático. Ela é formada a partir da colina, que entra no neurônio e junta-se com uma molécula de acetil, vindo da acetil Coenzima A, formando a acetilcolina. Após a formação, a acetilcolina fica armazenada em vesícula e, quando ocorre uma despolarização celular, ela é liberada.

Após a liberação, a acetilcolina ativa receptores pós-sinápticos. Esses receptores podem ser nicotínicos ou muscarínicos. Os nicotínicos são inotrópicos e são subdivididos em Nm e Nm. Já os muscarínicos são subdivididos em M1, M2, M3, M4 e M5 e todos eles são metabotrópicos. Pode-se notar que, durante o texto, há exemplos e locais onde esses receptores se encontram.

Os fármacos representantes dessa classe são chamados de agonistas diretos ou agonistas indiretos e fármacos antagonistas. Os fármacos agonistas diretos possuem semelhanças estruturais com a acetilcolina e mimetizam a ação dela, de forma agonista. Os fármacos agonistas de ação indireta inibem a enzima acetilcolinesterase, que degrada a acetilcolina. A inibição da acetilcolinesterase promove uma maior oferta de acetilcolina, aumentando, assim, os efeitos parassimpáticos.

Algumas drogas inibidoras da acetilcolinesterase são tóxicas ao organismo humano, podem ser encontradas nos agrotóxicos e, historicamente, já foram utilizadas como armas químicas. A pralidoxima é um antídoto para os inibidores da acetilcolinesterase, mas deve ser usado o mais breve possível para reverter a toxicidade desses fármacos.

Os antagonistas colinérgicos possuem atividades semelhantes ao Sistema Nervoso Autônomo Simpático. O ipatrópio é um fármaco exemplo dessa classe, utilizado no tratamento de asma. Outros compostos, como o botox, foram apresentados brevemente ao final desta unidade.

**Este foi um breve resumo da unidade. Até o próximo assunto!**



A person wearing a white lab coat, a white surgical cap, and a white face mask is working at a computer in a laboratory setting. The person is looking at the screen and has their hands on the keyboard. The background is a blue-tinted laboratory environment with various pieces of equipment.

# **UNIDADE V**

## **SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO**





## OBJETIVOS

---

**Conhecer as características do Sistema Nervoso Autônomo Simpático;**

**Conhecer os fármacos adrenérgicos de ação direta, ação indireta e de ação mista;**

**Conhecer os fármacos antiadrenérgicos.**

---

## META DA UNIDADE

Durante o estudo desta unidade você encontrará uma abordagem inicial sobre a fisiologia do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e poderá entender por que ele é chamado de luta ou fuga.

Para entender as ações farmacológicas, primeiro você verá uma breve introdução do Sistema Simpático e, posteriormente, poderá estudar os transmissores e os receptores desse sistema.

Os fármacos relacionados ao Sistema Simpático podem ser agonistas ou antagonistas e aqui você encontrará esses fármacos com suas principais ações.

Você já ouviu dizer que pessoas asmáticas, ao utilizarem alguns medicamentos, podem apresentar tremores? E que alguns tipos de medicamentos anti-hipertensivos não podem ser usados por pessoas hipertensas com asma?

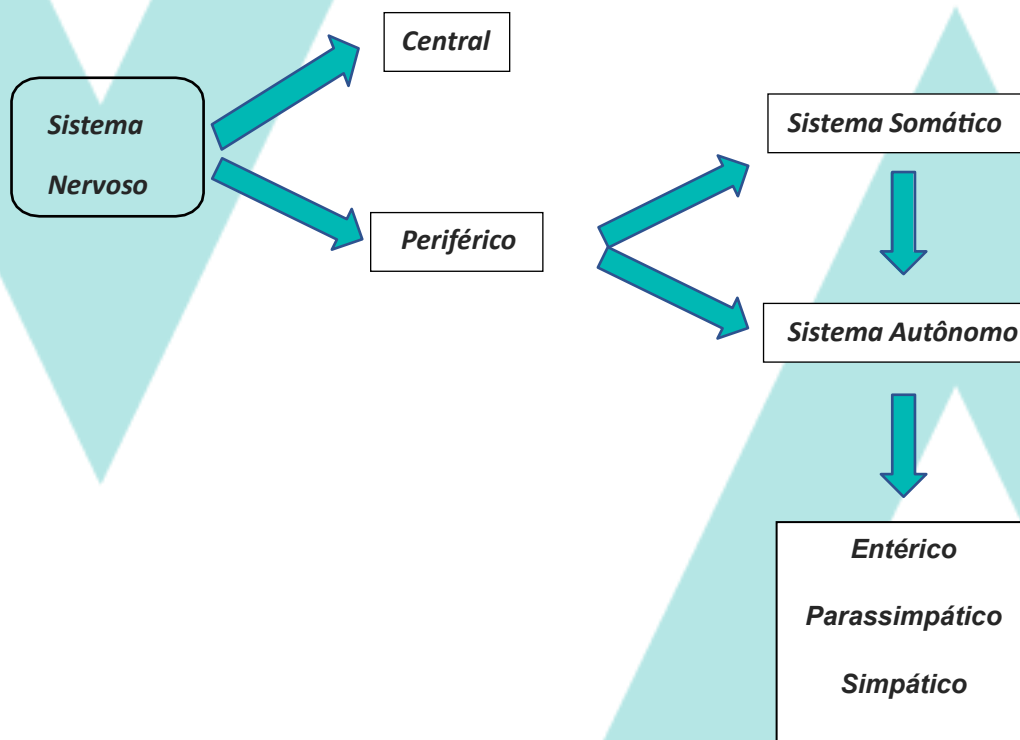
Nesta unidade, você encontrará as respostas para essas questões.

Ao final da unidade há um resumo sobre esse assunto e questões para você verificar seu aprendizado.

**Bons estudos!**

# INTRODUÇÃO AO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO

Na unidade anterior, fizemos uma breve introdução ao Sistema Nervoso Autônomo e trabalhamos a farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático. Nesta unidade, vamos abordar o Sistema Nervoso Autônomo Simpático e sua farmacologia. Vale lembrar a imagem a seguir, na qual está destacado o assunto desta unidade.

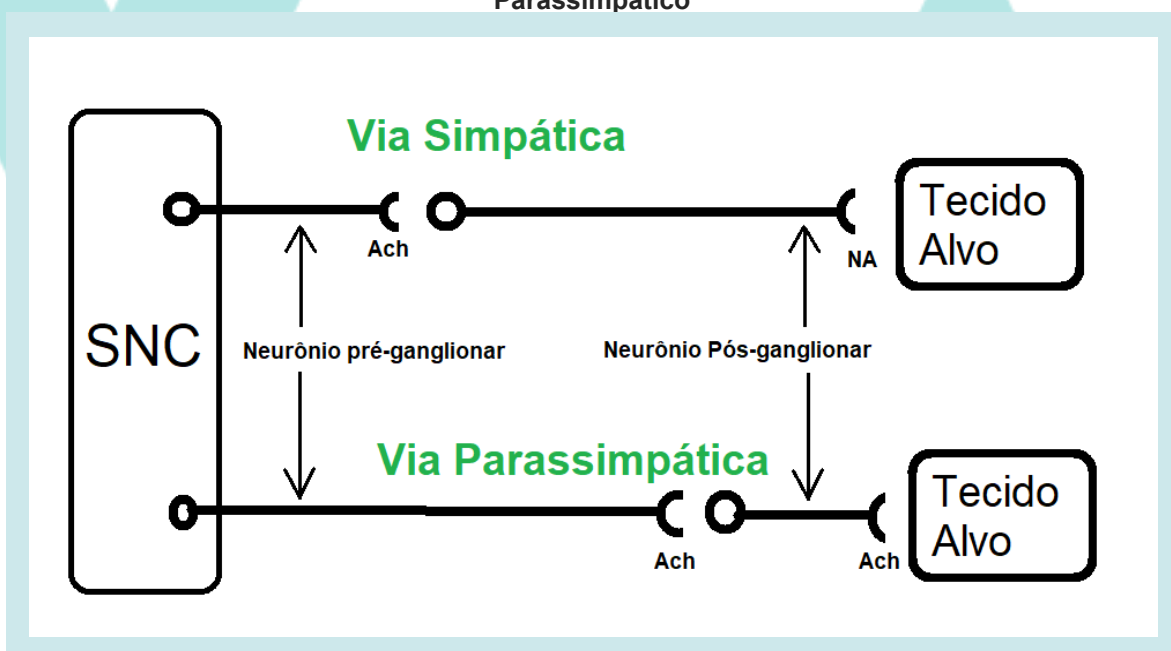


O Sistema Nervoso Autônomo Simpático é conhecido como luta ou fuga. Quando é ativado, gera reações no corpo humano, diretamente preparando para ações de fugir ou lutar contra algo que seja perigoso. Os neurônios adrenérgicos liberam a noradrenalina, sendo esse o neurotransmissor primário.

Os Sistema Nervoso Autônomo Simpático são formados por dois neurônios, assim como o Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático, e uma diferença importante está no neurônio pós-ganglionar. Tanto no Parassimpático quanto no Simpático, o neurônio pré-ganglionar libera acetilcolina e vai atuar em receptores nicotínicos. O neurônio pós-ganglionar do Sistema Nervoso Autônomo Simpático libera noradrenalina, enquanto que o Parassimpático libera acetilcolina.

De forma geral, o Sistema Nervoso Autônomo Simpático possui o neurônio pré- ganglionar menor do que o pós-ganglionar, enquanto, no Sistema Parassimpático, o neurônio pré-ganglionar é maior que o pós-ganglionar. A FIG. 1 apresenta, de forma didática, a relação de tamanho dos neurônios e os seus transmissores.

**Figura 1 - Divisão didática do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e do Parassimpático**

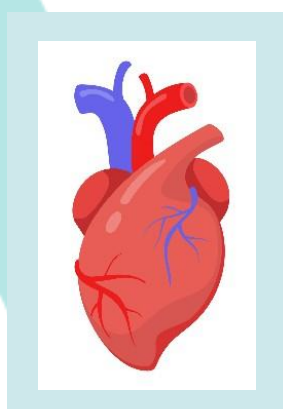


Legenda: SNC- Sistema nervoso central; Ach- acetilcolina; NA- noradrenalina.

Fonte: Proposta pelo autor.

As catecolaminas do Sistema Nervoso Autônomo atuam em vários órgãos, preparando o corpo humano para agir. No coração, elas aumentam o batimento e a frequência cardíaca. Nos vasos sanguíneos, provocam uma vasoconstrição, conforme pode ser observado na FIG. 2. Assim, esses efeitos cardiovasculares levam ao aumentada pressão arterial. No sistema pulmonar, realizam uma broncodilatação.

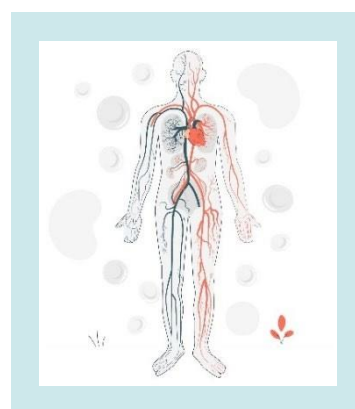
**Figura 2 - Efeitos do Sistema Nervoso Autônomo Simpático em alguns órgãos esistemas do corpo humano**



**Frequência e  
contração cardíaca**



**Broncodilatação**



**Vasoconstrição**

Fonte: Proposta pelo autor.

O Quadro 1 apresenta mais alguns efeitos e localização de receptores adrenérgicos.

### QUADRO 1 – LOCALIZAÇÃO E PRINCIPAIS EFEITOS APÓS ATIVAÇÃO DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Tipo de receptor	Efeitos	Localização
$\alpha 1$	Vasoconstrição, aumento de pressão arterial, midríase, fechamento do esfíncter interno da bexiga	Vasos sanguíneos, olho, bexiga, músculo liso intestinal, próstata, fígado
$\alpha 2$	Inibição a liberação de noradrenalina, inibição da liberação de insulina	Neurônio pré-sináptico, células beta-pancreáticas
$\beta 1$	Aumento da frequência e batimentos cardíacos, aumento da lipólise, aumento da liberação de renina	Principalmente no coração, sistema renal
$\beta 2$	Vasodilatação, broncodilatação, relaxamento da musculatura uterina, aumento da glicogenólise hepática e muscular	Pulmões, fígado, músculo liso e músculo esquelético
$\beta 3$	Lipólise	Tecido adiposo, veícula biliar

A noradrenalina é formada a partir de entrada de um aminoácido, conhecido como tirosina, na célula neuronal. A entrada desse aminoácido ocorre junto com uma molécula de sódio. A tirosina sofre ação de uma enzima - a tirosina hidroxilase – e, após essa reação, obtém-se a Di-hidroxfenilalanina (L-Dopa). Essa é uma etapa limitante do processo, pois, quando ocorre um excesso de noradrenalina, essa enzima é inibida e reduz essa via de produção. Em sequência, a L-Dopa transforma-se em dopamina, que entra na vesícula, onde sofre uma reação de hidroxilação e transforma-se em Noradrenalina (FIG. 3).

A noradrenalina fica armazenada em vesículas e, após despolarização celular, geração de voltagem e abertura de canais de cálcio ocorre a liberação da noradrenalina, a qual poderá ativar os receptores adrenérgicos. Além dos neurônios, a suprarrenal também libera catecolaminas. Ela é uma glândula e está localizada acima dos rins e recebe um neurônio colinérgico, que sai do Sistema Nervoso Central, estimulando a suprarrenal para liberar as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina).

Os receptores adrenérgicos são classificados em alfa e beta adrenérgicos. Os receptores alfas são divididos em  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ , enquanto os receptores betas são divididos em  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 3$ . Todos os

receptores adrenérgicos são do tipo metabotrópicos, ou seja, são receptores acoplados à proteína.

## RECEPTORES

## NORADRENÉRGICOS

Alfa ( $\alpha$ )



$\alpha$  1 e  $\alpha$ 2

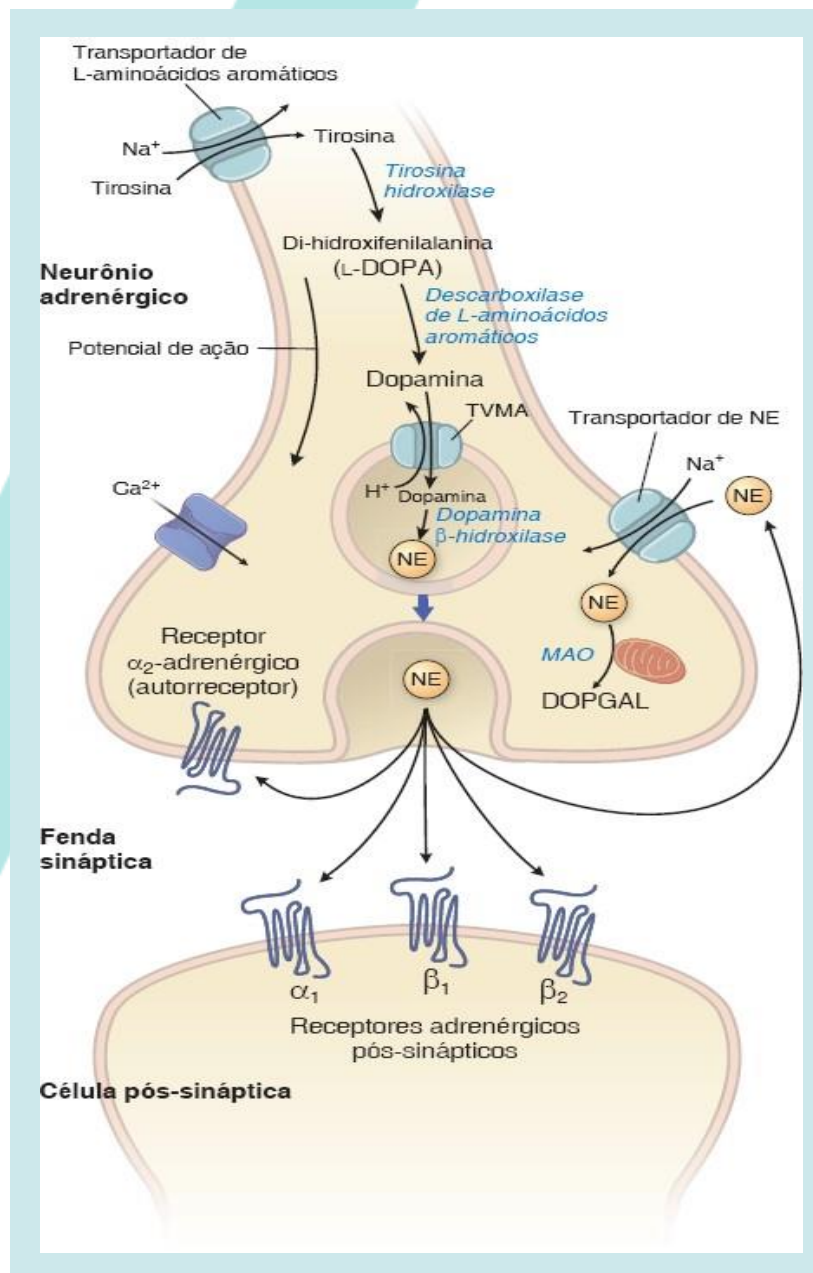
Beta ( $\beta$ )



$\beta$ 1,  $\beta$ 2 e  $\beta$ 3.



Figura 3 – Formação e Liberação Da Noradrenalina



Fonte: Golan, 2014, p. 137.

A FIG. 3 mostra a formação da noradrenalina, seu armazenamento e sua liberação. Após a liberação, a noradrenalina ativa receptores adrenérgicos, porém ela precisa ser regulada e controlada, assim como ocorre com a acetilcolina.

Uma das formas de controle está relacionada com a ativação de receptores pré-sinápticos do tipo alfa 2 ( $\alpha_2$ ). Assim, quando ocorre a liberação de noradrenalina, esse receptor será ativado no local de liberação da catecolamina e, após essa ativação, envia um sinal para "parar" a liberação de noradrenalina.

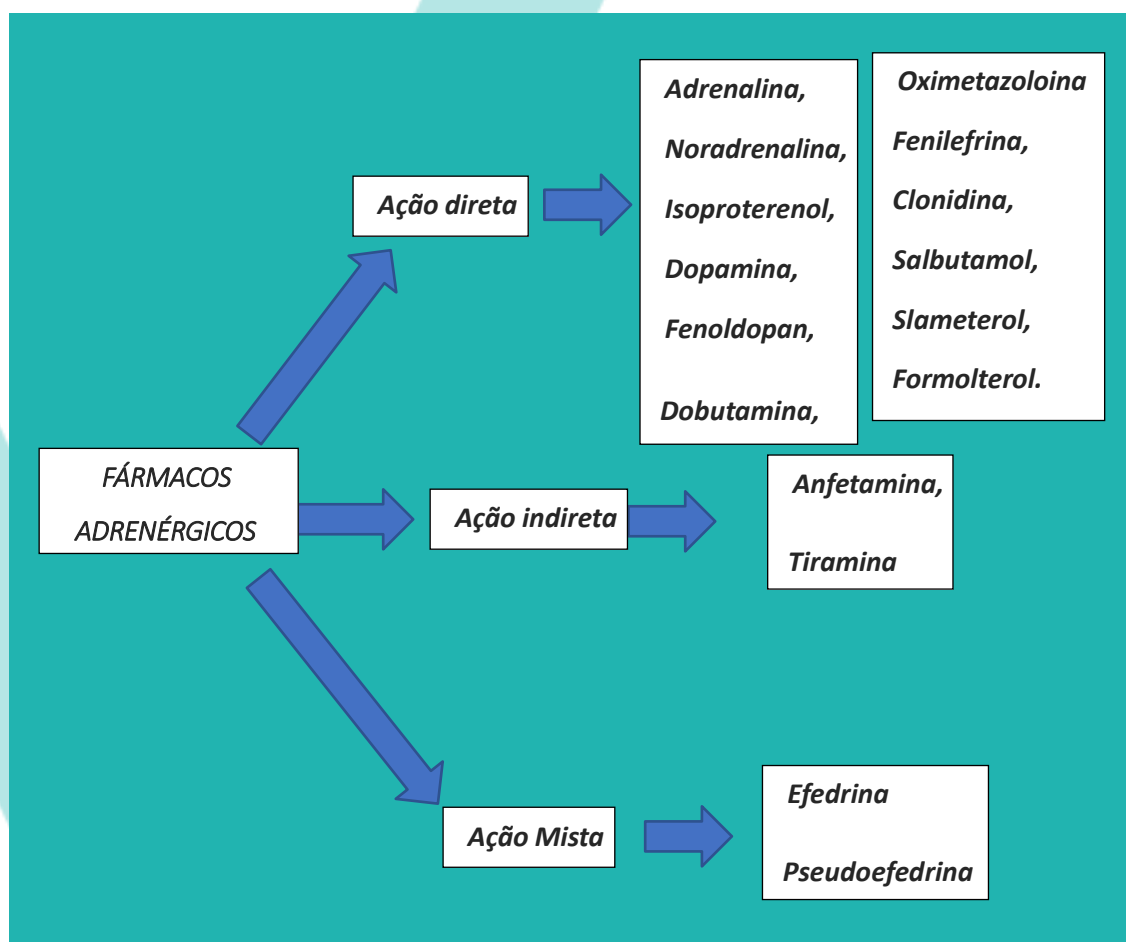
Outra forma é a recaptura da noradrenalina para dentro do neurônio, através de um transportador de noradrenalina. A entrada da noradrenalina no receptor ocorre junto com um íon sódio. Existem também duas enzimas que fazem a "degradação" das catecolaminas. São as enzimas conhecidas como MAO (monoamino oxidase) e COMT (Catecol-O-metil transferase). Dessa forma, após a liberação das catecolaminas, o processo é controlado e impede a exaustão do organismo por excesso de ativação dos receptores adrenérgicos. Observe também a semelhança do controle do Sistema Nervoso Autônomo Simpático com o Parassimpático, com exceção da recaptura da noradrenalina.

#### COMENTÁRIO DO AUTOR

Em muitos livros ou artigos, você poderá encontrar alguns termos, como norepinefrina e epinefrina. Esses são dois termos traduzidos para o português e são a mesma coisa que noradrenalina e adrenalina, respectivamente

## FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO DIRETA

Os fármacos agonistas adrenérgicos de ação direta são aqueles que vão produzir efeitos semelhantes na estimulação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático. A adrenalina é um composto fisiológico, mas também pode ser encontrada com um fármaco, sendo ela o principal exemplo dessa classe.



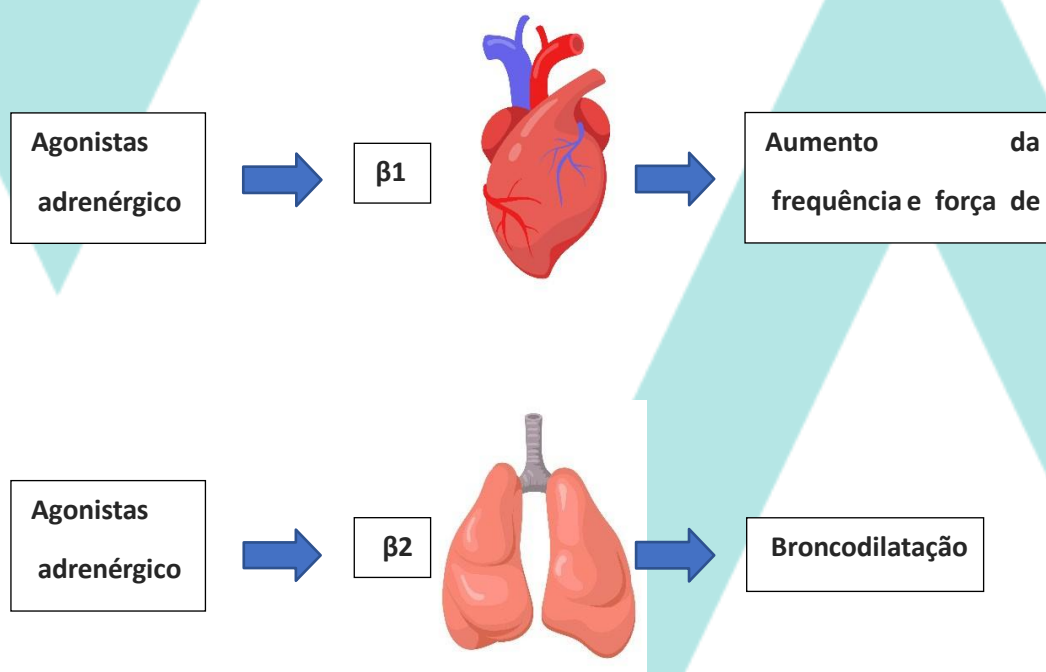
Fisiologicamente, a **adrenalina** é liberada pelas células da suprarrenal e possui atuação tanto em receptores  $\alpha$ -adrenérgicos quanto em receptores  $\beta$ -adrenérgicos. A adrenalina aumenta a frequência (cronotropismo positivo) e a força de contração cardíaca (inotropismo positivo), tanto fisiologicamente como quando utilizada farmacologicamente. Nesse caso, o efeito da adrenalina sobre o tecido cardíaco provoca aumento da demanda de oxigênio pelo coração. No sistema pulmonar, a adrenalina provoca broncodilatação após ativação de receptores  $\beta_2$ . Por aumentar a glicogenólise hepática e reduzir a insulina, a adrenalina provoca uma hiperglicemia.

Terapeuticamente, a adrenalina pode ser utilizada em casos de broncoespasmo e choque anafilático. Raramente é utilizada no tratamento de asma, pois existem outros fármacos disponíveis e, como a adrenalina não é muito seletiva, há muitos efeitos no organismo humano. Outro uso mais comum da adrenalina está relacionado a casos de paradas cardíacas e choques anafiláticos. Alguns anestésicos locais são utilizados junto com adrenalina e o objetivo, nesse caso, refere-se à capacidade vasoconstritora da adrenalina, mantendo localmente o anestésico e, conseqüentemente, aumentando seu tempo de ação.

A **Noradrenalina**, quando utilizada terapeuticamente, atua principalmente nos receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos e  $\beta$ 1-adrenérgicos. Assim, ela provoca vasoconstrição mais acentuada do que a adrenalina. O uso da noradrenalina provoca aumento da pressão e consequente ativação de barorreceptores e estimulação vagal. O resultado é uma bradicardia reflexa (redução dos batimentos cardíacos). Terapeuticamente, a noradrenalina é utilizada em casos de choque, aumentando a pressão arterial.

O **Isoproterenol** possui ação em receptores  $\beta$ 1 e  $\beta$ 2, não sendo muito seletivo para eles. Aumenta a frequência e força de contração cardíaca e provoca broncodilatação. Pode ser utilizado no tratamento da asma, porém, devido à baixa seletividade, é pouco utilizado e causa muitos efeitos indesejáveis, principalmente palpitações cardíacas.

**Figura 4 – efeitos dos agonistas adrenérgicos ao ativar receptores  $\beta$ 1 no coração e  $\beta$ 2 nos pulmões**



Fonte: Proposta pelo autor

A **Dopamina** ativa receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos e seus efeitos são dependentes das dosagens utilizadas. Em doses mais baixas, ocorre maior efeito em receptores  $\beta_1$  adrenérgicos (inotrópico positivo) e, em doses mais elevadas, ocorre maior efeito em receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, causando vasoconstrição. A dopamina também atua em receptores dopaminérgicos D1 e D2, presentes, de forma fisiológica, nos rins e Sistema Nervoso Central, porém, o fármaco não consegue atravessar a barreira hematoencefálica. Em casos de choque cardiogênico e choque séptico, a dopamina é utilizada, provocando aumento de pressão e aumento de perfusão dos rins e áreas esplâncnicas.



## PARA REFLETIR

A sepsé é uma condição patológica na qual o organismo humano apresenta a invasão de um microrganismo que se dissemina pelo corpo. O risco de mortalidade é alto e os pacientes imunodeprimidos são mais susceptíveis à sepsé.

O choque séptico ocorre com uma grave hipotensão, que leva a uma hipofusão de sangue nos tecidos e deve ser tratado com urgência.

Além do uso de antimicrobianos, reposição líquida, por muitas vezes, é fundamental o uso de vasopressores, como a noradrenalina e a dopamina.

**Figura 5 – Paciente em isolamento em ambiente hospitalar controlado**



Fonte: <https://br.freepik.com/>



A Oximetazolina atua nos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e é utilizada como descongestionante nasal e em alguns colírios. A Fenilefrina é um vasoconstritor que atua em receptores  $\alpha_1$ , usada tanto em casos de hipotensão quanto como descongestionante nasal, além de possuir uso oftálmico, provocando midríase. É importante tomar cuidado e não abusar do uso desses medicamentos, pois podem provocar lesão da mucosa nasal.

A Clonidina é um agonista  $\alpha_2$  utilizado em casos de hipertensão e para aliviar sintomas de retiradas de algumas drogas como os opiáceos, álcool e benzodiazepínicos.

A Dobutamina é um fármaco agonista de receptor  $\beta_1$ , utilizada em casos de insuficiência cardíaca, aumentando o débito cardíaco, sem ampliar a demanda de oxigênio do miocárdio, diferentemente da adrenalina.

Salbutamol é um agonista  $\beta_2$  adrenérgicos e causa efeitos broncodilatadores. O salbutamol tem ação curta, sendo utilizado no tratamento asmático. Salmeterol e formoterol são agonistas de longa ação (cerca de 12 horas) seletivos para receptores  $\beta_2$ . Embora sejam seletivos, podem causar tremores no musculo esquelético e taquicardia.

## FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO INDIRETA

Os fármacos adrenérgicos de ação indireta não atuam diretamente no receptor, mas vão promover a maior liberação dos agonistas fisiológicos, atuando nos receptores adrenérgicos.

A **Anfetamina** possui não só ação central, mas também em receptores  $\alpha_1$  nos vasos sanguíneos e  $\beta_1$  cardíaco. As anfetaminas liberam dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos.

A **Tiramina** é um composto químico encontrado em alguns alimentos, como queijos envelhecidos, e é oxidada pela MAO (Monoaminoxidase), no intestino. Ela não atua como fármaco, porém, quando um paciente está usando fármacos da classe dos inibidores da MAO, ocorre inibição dessa enzima no intestino e, com isso, absorção desse composto, que possui a característica de deslocar a noradrenalina, causando atividade vasopressora grave, sendo esse um tipo de interação entre alimentos e fármacos.



Figura 6 – Exemplo De Interação Entre Alimentos E Medicamentos Inibidores Da Mão

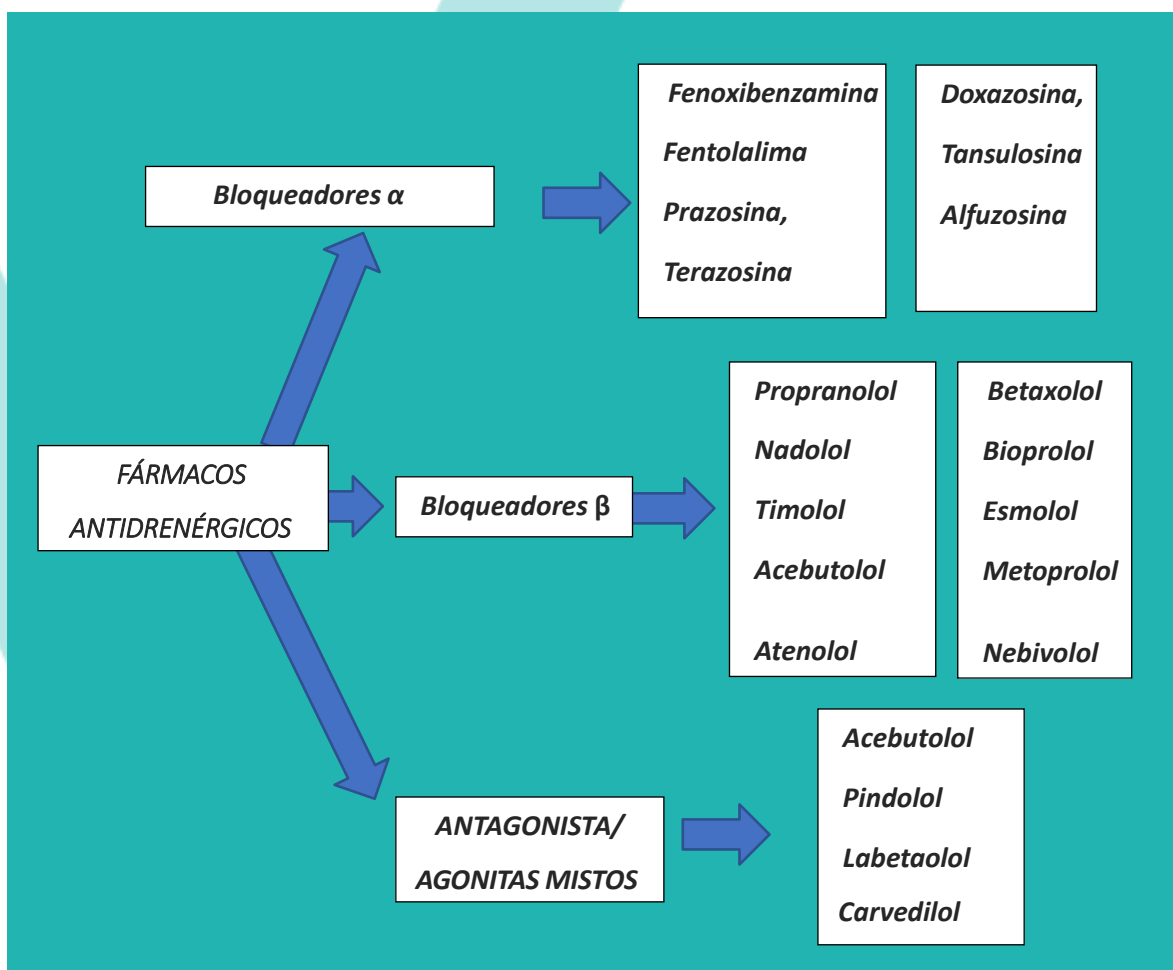


Fonte: Proposta pelo autor.

## FÁRMACOS ADRENÉRGICOS DE AÇÃO MISTA

A **Efedrina** e a **Pseudoefedrina** são drogas que liberam as catecolaminas, mas também podem ativar receptores adrenérgicos. A efedrina pode ser utilizada no tratamento da hipotensão, provocando vasoconstrição e estimulação cardíaca. Por provocar broncodilatação, ela já foi utilizada no tratamento da asma, porém, atualmente, já existem fármacos mais eficientes. A efedrina possui atividade estimulatória no Sistema Nervoso Central, aumentando o estado de alerta. A pseudoefedrina é utilizada em casos de congestão nasal, mas, hoje em dia, seu uso vem sendo substituído por outros fármacos, uma vez que ela estava sendo utilizada para produzir metanfetamina.

## FÁRMACOS ANTIADRENÉRGICOS



Os fármacos antiadrenérgicos, também conhecidos como bloqueadores adrenérgicos ou fármacos simpaticolíticos, são uma classe farmacológica de uso terapêutico importante.

A fenoxibenzamina é um fármaco antagonista adrenérgico que faz bloqueio irreversível em receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  e, somente quando o corpo produz novos receptores, é que renova a atividade normal. A fenoxibenzamina já foi utilizada no tratamento da hipertensão e da hiperplasia prostática benigna, porém, devido a muitos efeitos adversos, seu uso ficou muito limitado. A fenoxibenzamina é utilizada no tratamento de feocromocitoma, geralmente antes da remoção cirúrgica do tumor. Outro uso clínico está na doença de Raynaud. Os efeitos da fenoxibenzamina ocorrem bloqueando os receptores  $\alpha$  e impedindo a vasoconstrição causada pelas catecolaminas fisiológicas.

A fentolalima produz bloqueio reversível de receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , ou seja, não é seletiva e provoca hipotensão postural. É utilizada em casos de crises hipertensivas e no manejo pré-operatório em pacientes com feocromocitoma.

Prazosina, terazosina, doxazosina, tansulosina e alfuzosina são fármacos antagonistas mais seletivos de receptores  $\alpha_1$  quando comparados com receptores  $\alpha_2$ . Eles atuam diminuindo a resistência vascular periférica e, conseqüentemente, a pressão arterial. São fármacos utilizados em casos de hipertensão arterial muito alta. Muitos pacientes, ao utilizarem a primeira dose, podem ter hipotensão ortostática e queda de pressão.



## PARA SABER

---

**Feocromocitoma** é uma doença rara, em que um dos principais sintomas é uma alta hipertensão arterial sistêmica. Trata-se de um tumor da suprarrenal, que requer um diagnóstico, um tratamento medicamentoso e comumente cirúrgico. O tumor estimula a liberação de catecolaminas pela suprarrenal, provocando ações simpáticas no corpo humano. Se não for tratado, a mortalidade é alta, podendo causar infarto, arritmia e acidente vascular cerebral.

Antagonistas adrenérgicos, como a prazosina e doxazosina, são utilizados dias antes da cirurgia. Fenoxibenzamina e fentoalina também são fármacos utilizados no tratamento dessa doença.

**MORAES, Fernanda Macedo; FALAVIGNA, Giovanna Fernando Pereira; SILVA, João Francisco Maranhão; SILVA, Lorena Coelho Neves; MATTIELLO, Luiza Rodrigues; OUZA, Areta Agostinho Rodrigues de Souza. Braz. J. Hea. ver., Curitiba, v. 3, n. 6, p.16242-16259.nov./dez. 2020. ISSN 2595-6825.**

[https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/19885/15939?\\_\\_cf\\_chl\\_tk=DN7rqpnUxCdQodW\\_I4dfPoj5qVSUshP1RSHILvMGDBI-1675002996-0-gaNycGzNCWU](https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/19885/15939?__cf_chl_tk=DN7rqpnUxCdQodW_I4dfPoj5qVSUshP1RSHILvMGDBI-1675002996-0-gaNycGzNCWU)

---

Os receptores betas adrenérgicos fazem bloqueio das ações cronotrópicas e inotrópicas e podem ser seletivos ou não seletivos. Os principais seletivos atuam em receptores  $\beta_1$  adrenérgicos. Os bloqueadores adrenérgicos provocam redução da pressão arterial, mas não causam hipotensão postural, pois somente atuam em receptores beta e não em receptores alfa.

**Figura 7 – aferição de pressão arterial**



**Fonte:** <https://br.freepik.com/>

O **propranolol** é um antagonista beta adrenérgico não seletivo, ou seja, ele atua tanto em receptores  $\beta_1$  adrenérgicos quanto em receptores  $\beta_2$  adrenérgicos. O propranolol é utilizado em casos de hipertensão sistêmica através da redução do débito cardíaco e redução da liberação de renina pelos rins. O tratamento da hipertensão, muitas vezes, é acompanhado de um diurético. O propranolol também pode ser utilizado em casos de angina estável, fazendo redução do consumo de oxigênio do miocárdio.

#### **Então pessoas asmáticas e hipertensas devem evitar o propranolol?**

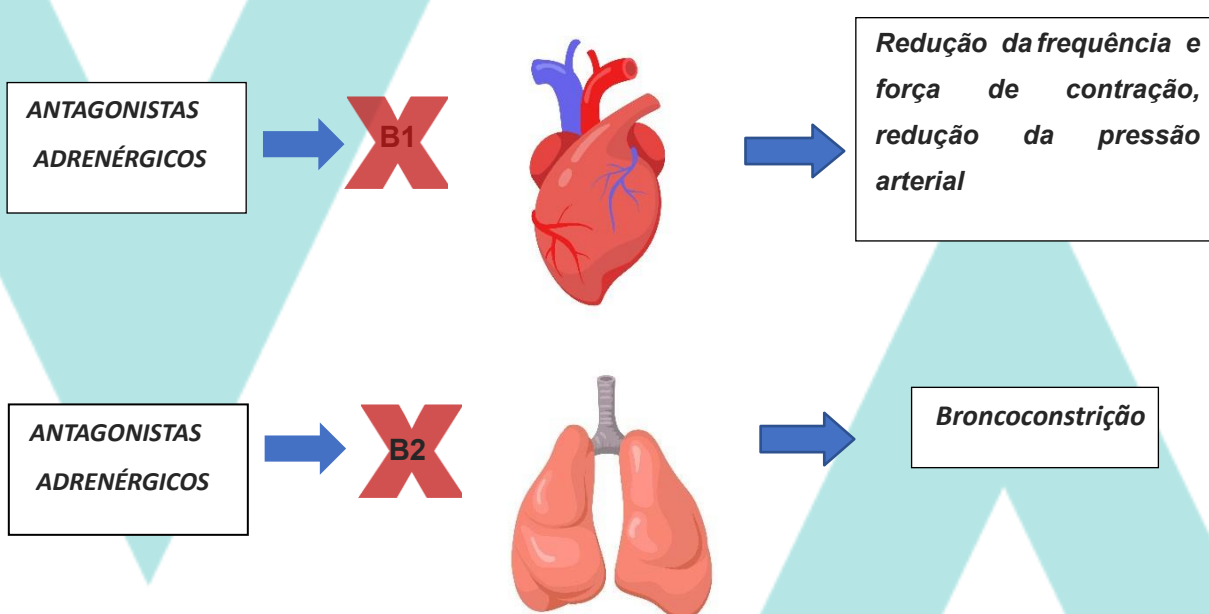
Exatamente! Um dos maiores problemas na terapia com propranolol está relacionado com os efeitos de broncoconstrição, devido a não seletividade entre os receptores beta. Sendo assim, pacientes com doenças pulmonares como asma não devem utilizar esse fármaco.

Outros dois fármacos antagonistas beta adrenérgicos não seletivos são o **nadolol e o timolol**. O nadolol possui uso clínico na prevenção de sangramento de varizes esofágica em pessoas com cirrose. O timolol pode ser utilizado de forma tópica para redução da pressão intraocular no glaucoma.

**Acebutolol, atenolol, betaxolol, bioprolol, esmolol, metoprolol e nebivolol** são fármacos antagonistas beta adrenérgicos seletivos (antagonista  $\beta_1$ ). Acebutolol, atenolol e metoprolol

são fármacos seletivos para receptores  $\beta_1$  adrenérgicos. Na verdade, eles até conseguem bloquear receptores  $\beta_2$ , porém, a maior parte de efeito significativo vai para os receptores  $\beta_1$  e, em casos de superdosagem, mais receptores  $\beta_2$  podem sofrer ação dos bloqueadores. O nebivolol, além do seu efeito betabloqueador, provoca também vasodilatação, através do mecanismo de liberação de óxido nítrico.

**Figura 8 – ação de fármacos antagonistas adrenérgicos em receptores  $\beta_1$  no coração e receptores  $\beta_2$  nos pulmões**



Fonte: Proposta pelo autor. Imagens: <https://br.freepik.com/>

**Acebutolol e pindolol** são fármacos conhecidos como antagonistas, com atividades agonistas parciais, sendo utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Além do efeito bloqueador, eles também podem atuar como agonistas fracos de receptores beta adrenérgicos. Assim, os seus efeitos não são tão eficazes quanto os dos antagonistas e também não permitem que os agonistas mais potentes estimulem muito os receptores. O pindolol é agonista parcial dos receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  e é antagonista  $\beta_1$ . O acebutolol é um agonista parcial  $\beta_1$  seletivo e é um  $\beta_1$  bloqueador.

**Labetalol e carvedilol** são fármacos antagonistas de receptores beta adrenérgicos ( $\beta_1$  e  $\beta_2$ ), mas também causam efeitos bloqueadores de receptores alfa adrenérgicos ( $\alpha_1$ ). Como fazem bloqueio de  $\alpha_1$ , ocorre redução da resistência periférica e seu efeito antagonista  $\beta_1$

provoca redução dos batimentos cardíacos. Devido a esses efeitos, são fármacos utilizados em casos de hipertensão e de insuficiência cardíaca.

#### Comentário do Autor

Para facilitar a memorização dos fármacos beta bloqueadores, basta lembrar que é uma classe com representantes que seus nomes terminam com - LOL.

Propranolol, atenolol, pindolol, metoprolol....



## LEITURA COMPLEMENTAR

### Capítulo 10 – Farmacologia adrenérgica

No capítulo 10 do livro “Princípios de Farmacologia – A base Fisiopatológica da Farmacologia”, é possível aprofundar os conhecimentos sobre os fármacos adrenérgicos agonistas e antagonistas. Durante o capítulo, você encontra, também, aplicações clínicas. No início, há um caso clínico no qual sua resposta é apresentada durante o capítulo. Esse material encontra-se na “Minha Biblioteca”, disponível no portald do aluno.

[https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/56%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter10%5D!/4/74/17:124%5Bam%20%2Cna%20%5D)

[9/epubcfi/6/56%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter10%5D!/4/74/17:124%5Bam%20%2Cna%20%5D](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2600-9/epubcfi/6/56%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter10%5D!/4/74/17:124%5Bam%20%2Cna%20%5D)

GOLAN, David E. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia, 3ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2014. *E-book*. ISBN 978-85-277-2600-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>. Acesso em: 27 jan. 2023.





## RESUMO DA UNIDADE

---

Durante esta unidade, estudamos os fármacos adrenérgicos e fizemos breve introdução sobre o Sistema Nervoso Autônomo Simpático. Esse sistema é conhecido como luta ou fuga. São ações que o corpo promove, preparando-se para uma situação estressante, para lutar ou fugir.

O Sistema Simpático é responsável por aumentar os batimentos cardíacos, aumentar a pressão arterial e promover broncodilatação. Assim, fármacos que são agonistas adrenérgicos promovem efeitos semelhantes a esses, enquanto fármacos antagonistas adrenérgicos promovem efeitos contrários. O resultado desses efeitos vai depender de com quais receptores os fármacos possuem afinidades.

Há cinco receptores adrenérgicos, que são:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Esses receptores se distribuem pelo corpo e estão localizados em vários locais. No coração, destacam-se os receptores  $\beta_1$  e, nos pulmões, destacam-se os receptores  $\beta_2$ . Os receptores  $\beta_3$  estão presentes no tecido adiposo. Os receptores  $\alpha_1$  estão presentes em vasos sanguíneos e os receptores  $\alpha_2$  estão presentes em receptores pré-sinápticos. Todos esses receptores são metabotrópicos, ou seja, são associados à proteína G.

Nas ações farmacológicas foi identificado que alguns são mais seletivos enquanto outros não possuem muita seletividade. Quando é utilizado um fármaco antagonista  $\beta_1$ , por exemplo, no tratamento da hipertensão, se ele não for seletivo, irá atuar bloqueando receptores  $\beta_2$  presentes nos pulmões e poderá causar uma broncoconstrição. Esse fato é um problema quando consideramos o uso desse fármaco, o qual não deve ser administrado em pacientes hipertensos que tenham asma.

**Esse foi um breve resumo desta unidade! Até o próximo assunto.**

A person wearing a white surgical cap, a white face mask, and white gloves is working at a computer workstation in a clinical setting. The person is looking at the monitor and has their hands on the keyboard. The background is a blurred clinical environment. The image has a blue overlay with geometric shapes.

# **UNIDADE VI**

## **SISTEMA NERVOSO CENTRAL**



## OBJETIVOS

---

Conhecer os principais neurotransmissores que atuam no Sistema Nervoso Central, bem como os seus processos de síntese e degradação;

Conhecer o mecanismo de ação, as indicações de uso clínico, os efeitos farmacológicos, as reações adversas e contraindicações dos principais fármacos utilizados na Depressão, Fobia, Ansiedade, Insônia, Epilepsia, Psicose, Esquizofrenia, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer.

---

## META DA UNIDADE

Durante o estudo desta unidade você encontrará uma breve introdução sobre mecanismos fisiológicos do Sistema Nervoso Central (SNC). Você encontrará processos fisiopatológicos de algumas doenças do SNC e, em seguida, serão apresentados mecanismo de ação farmacológica.

Você também encontrará uma breve abordagem sobre depressão, ansiedade, insônia, psicose, esquizofrenia, epilepsia, Alzheimer e Parkinson. O processo fisiopatológico e alguns sintomas sobre esse grupo de patologias que envolve o SNC serão brevemente abordados, seguidos por grupos de medicamentos utilizados.

O SNC é muito complexo e, atualmente, depressão e ansiedade são problemas rotineiros na vida das pessoas. Durante esta unidade, você será convidado a assistir dois filmes que ilustram as doenças de Alzheimer e a esquizofrenia.

Ao final, há um resumo sobre esses assuntos e questões para você verificar seu aprendizado.

**Bons estudos!**

## INTRODUÇÃO À FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DOS TRANSTORNOS MENTAIS

Após os estudos do Sistema Nervoso Autônomo Simpático e Parassimpático, chegou o momento de estudar um pouco sobre o Sistema Nervoso Central e sua farmacologia. Diferentemente do Autônomo, o Sistema Nervoso Central possui uma maior complexidade de redes neuronais e intercomunicações entre eles, formando inúmeras sinapses. No Sistema Nervoso Autônomo ocorre em quase todos os momentos a atividade de dois neurônios, um pré-ganglionar e outro pós-ganglionar, o que não é possível no Sistema Nervoso Central, onde há bilhões de neurônios.

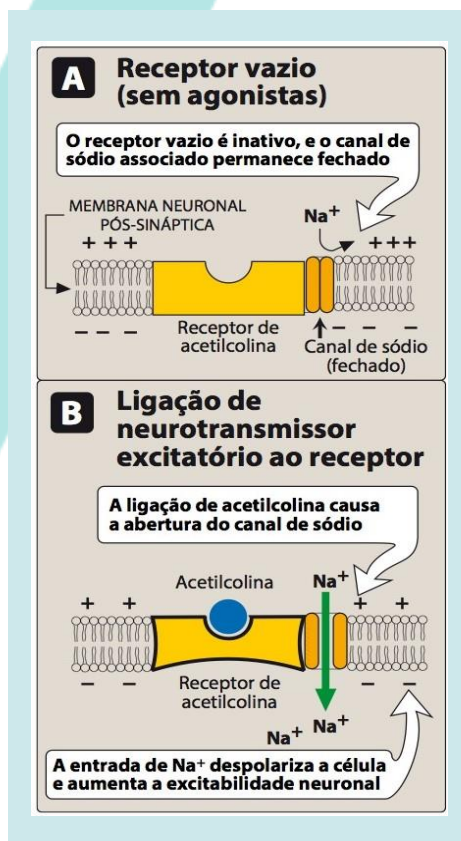
Alguns neurotransmissores são os mesmos do Sistema Nervoso Autônomo, porém há neurotransmissores que atuam de forma mais específico no Sistema Nervoso Central. Há alguns processos muito semelhantes com o Autônomo, como a formação de neurotransmissores, processo de finalização, recaptura e liberação de neurotransmissores.

No SNC temos vias de neurônios excitatórios e vias de neurônios inibitórios.

Na imagem abaixo há apresentado um exemplo de via excitatória. Em “A” temos um receptor de acetilcolina do Sistema Nervoso Central vazio e, dessa forma, *está* inativo. Observe que, na parte inferior da membrana neuronal, está representando a parte interna celular com cargas negativas.

Em “B” ocorre a ligação de um neurotransmissor que, nesse caso, é a acetilcolina. Ao ativar esse receptor ocorre a entrada de íons sódio para o interior da célula, levando a um processo de entrada de cargas positivas vindas do sódio ( $\text{Na}^+$ ). Quanto mais sódio ou cargas positivas (+) entram na célula, tem-se uma voltagem e liberação de mais neurotransmissores por essa via.

Figura 1 – Ação farmacológica em receptores colinérgicos do tipo ionotrópicos



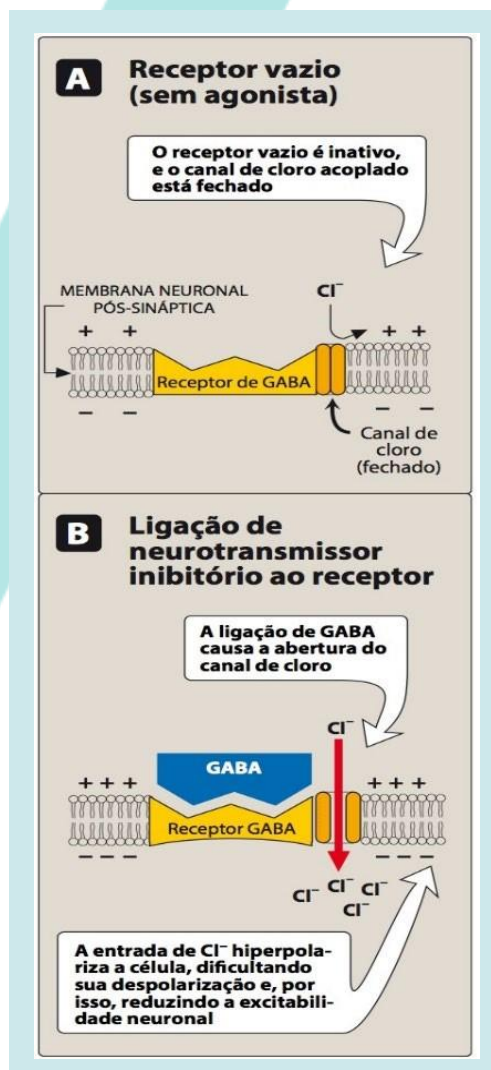
Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 108.

Aqui estamos apresentando um receptor colinérgico do Sistema Nervoso Central do tipo ionotrópico, semelhante ao Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático.

As vias inibitórias, quando ativadas, permitem a entrada de íons negativos no interior da célula. Dois principais neurotransmissores que participam dessa via são o ácido gama aminobutírico, mais conhecido como GABA e a glicina.



Figura 2 – Ação Após Ativação De Um Receptor Gabaérgico



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 109

Quando GABA ou glicina ativam receptores, ocorre a entrada de **íons cloro ( $\text{Cl}^-$ )** ou saída de íons potássio ( $\text{K}^+$ ). Assim, ao invés de ocorrer uma despolarização, acontece uma hiperpolarização, gerando redução de liberação de neurotransmissores. A maioria dos neurônios do SNC recebem potenciais pós-sinápticos inibitórios ou excitatórios e esses efeitos são dependentes do tipo de receptores que serão ativados.

Na imagem acima está apresentada uma via inibitória, na qual em “A” temos um receptor de GABA vazio e sem a ação do agonista. Note que o interior da célula é mais eletronegativo. Ao ligar uma molécula de GABA nesse receptor ocorre ativação, abertura de canal iônico e entrada de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) para a célula. Assim, pode-se observar uma hiperpolarização, em que a quantidade de íons negativo no interior da célula aumenta.

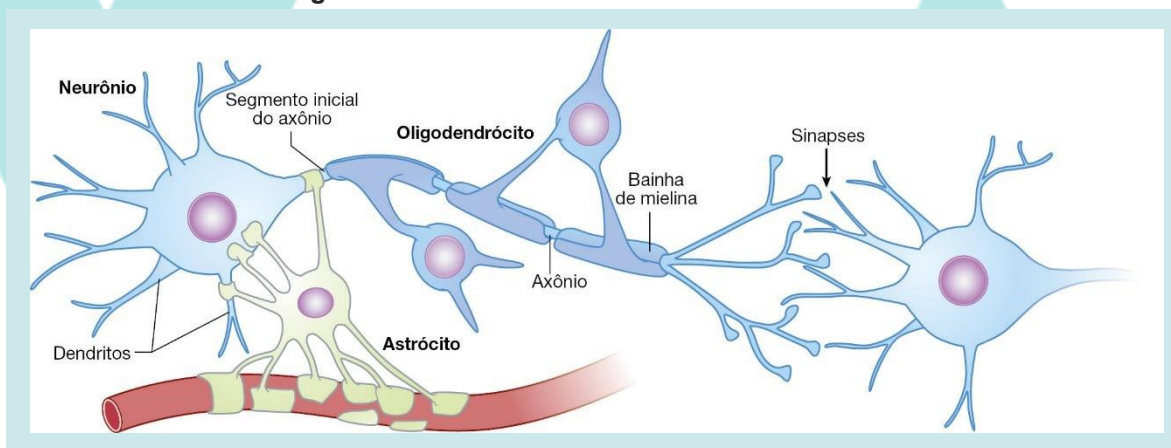


As vias inibitórias e excitatórias são duas vias importantes na farmacologia, em que ocorre o mecanismo de várias drogas no tratamento de muitas doenças relacionada ao Sistema Nervoso Central.

No SNC os receptores podem ser do tipo ionotrópicos e também são encontrados receptores metabotrópicos. A FIG. 3 apresenta, de forma resumida, tipos de interações neuronais. O corpo celular, dendritos e axônio são semelhantes ao Sistema Autônomo. No SNC, há a presença de astrócitos que são um tipo celular que confere sustentação homeostática, como fornecimento de nutrientes, remoção e reciclagem de neurotransmissores.

Os oligodendrócitos são outras células que recobrem o axônio, formando a bainha de mielina. A bainha de mielina é muito importante para propagação do impulso, aumentando sua velocidade.

**Figura 3 – Neurônio Do Sistema Nervoso Central**



**Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 110.**

A seguir, será apresentada, de forma mais específica, a fisiopatologia e o tratamento de algumas doenças no SNC. De forma geral, quando há perdas neuronais começa o aparecimento de doenças no Sistema Nervoso Central, como ocorre nas perdas de neurônios no hipocampo que podem levar à doença de Alzheimer. Um excesso de liberação de alguns neurotransmissores, como a dopamina, leva ao aparecimento de esquizofrenia ou, quando há desregulação dessas vias inibitórias e excitatórias, ocorre desorganização e aparecimento de doenças como a epilepsia. Um excesso de excitação neuronal pode levar à morte dos neurônios, assim como toxinas e drogas que chegam ao SNC podem levar à destruição dessas células.

Muitos medicamentos não conseguem passar pela barreira hematoencefálica, sendo esse um dos problemas no desenvolvimento de fármacos para essa região. Devido à complexidade neuronal e ao grande número de interconexões, um fármaco pode levar a efeitos em outros locais no SNC.

## FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA DEPRESSÃO

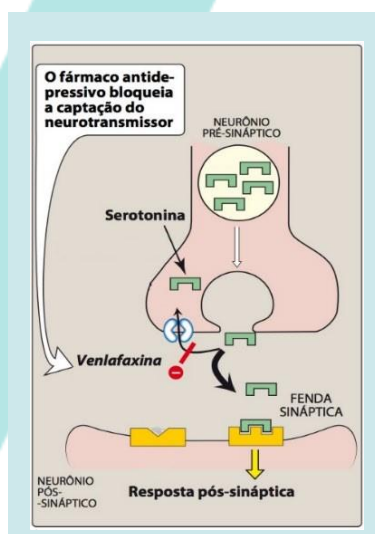
A depressão é uma doença muito séria, que vem afetando muitas pessoas na atualidade. Os sintomas mais comuns são tristeza, perda de prazer em atividades que anteriormente faziam bem, perda de sono, perda de apetite, embora, em alguns casos associados com ansiedade, possa aumentar a quantidade de ingestão de alimentos, perda de libido, pensamentos negativos e suicidas.

No SNC ocorre um desequilíbrio de alguns neurotransmissores, sendo que algumas teorias propõem o déficit de monoaminas, como a serotonina, noradrenalina e dopamina. Existem também teorias endócrinas e uma hipótese neurotrófica associada à depressão. Basicamente, na hipótese neurotrófica, há evidências de que fatores de crescimento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), são importantes na regulação da plasticidade neural e neurogênese. Uma redução de BDNF pode estar associada ao aparecimento de sintomas depressivos. Vale ressaltar também que o estresse e a dor podem reduzir quantidades de BDNF.

Na teoria hormonal, é importante destacar no contexto de regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). A depressão está relacionada com o aumento de cortisol e alterações do hormônio adrenocorticotrópico e outros hormônios. Para o estudo dessa parte farmacológica, vamos atentar para os fármacos associado ao SNC.

A primeira classe farmacológica são os inibidores seletivos da captação de serotonina (ISRS) (FIG. 4). A serotonina é um neurotransmissor que, após ser liberado, ativa o receptor 5-HT no neurônio pós-sináptico, provocando uma resposta neuronal. Na depressão ocorre uma baixa de serotonina, assim os fármacos da classe dos ISRS vão bloquear a volta da serotonina para o neurônio, aumentando a quantidade de serotonina na fenda sináptica.

Figura 4 – Ação Do Fármaco Serotonina



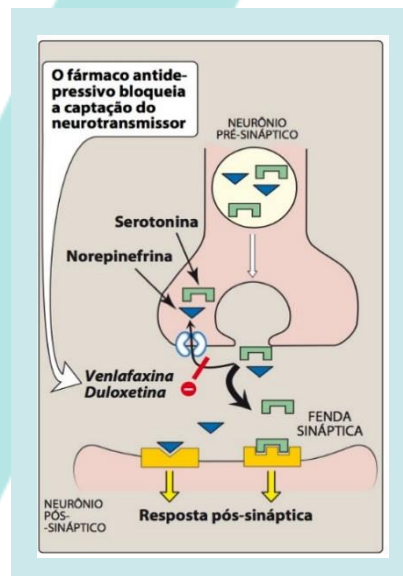
Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 138. (Modificada)

Os representantes da classe dos ISRS são o **Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina**. Após o início do tratamento, são necessárias, no mínimo, duas semanas para início da melhoria do humor. Além da depressão, essa classe também pode ser utilizada em casos de ansiedade, pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, bulimia nervosa, dentre outros.

Como efeitos adversos podem ocorrer ansiedade, dor de cabeça, diarreia, sudoreação, agitação, náuseas, êmese, fraqueza, cansaço, disfunções sexuais e distúrbios do sono.

Outro grupo farmacológico semelhante aos ISRS são os fármacos inibidores da captação de serotonina e noradrenalina (ICSN). Esses medicamentos, como pode ser visto na FIG. 5, promovem o impedimento do retorno de serotonina e noradrenalina, fazendo com que aumente a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica.

Figura 5 – Ação Dos Fármacos Icsn



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 138.

Os representantes dessa classe são a **Desvenlafaxina, Duloxetina, Levomilnaciprana e Venlafaxina**. Quando os ISRS não são eficazes, essa classe é utilizada. Durante a depressão, muitas vezes o paciente apresenta dores lombares, onde essa classe também é eficiente, tratando a depressão e reduzindo as dores. Os ICSN podem ser utilizados também em casos de dor associada à neuropatia diabética e fibromialgia.

A depressão possui tratamento com uma outra classe conhecida como **antidepressivos atípicos**, representados por Bupropiona, Mirtazapina, Nefazodona, Trazodona, Vilazodona e Vortioxetina. São fármacos inibidores da captação de dopamina e noradrenalina. No Quadro 1 são apresentados os principais efeitos adversos desses fármacos.

## Quadro 1 – Fármacos Antidepressivos Tricíclicos E Seus Principais Efeitos Adversos

FÁRMACOS	Prin PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Bupropiona	Sudoração, boca seca, tremores. A disfunção sexual é baixa.
Mirtazapina	Sedação, aumento do apetite.
Nefazodona	Sedação, priapismo, tonturas.
Trazodona	Sedação, hepatotoxicidade, tonturas.
Vilazodona	Síndrome de descontinuação.
Vortioxetina	Náuseas, êmese e constipação.

Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 138-139.

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são outra classe que bloqueia a captação de noradrenalina e serotonina e são fármacos mais antigos, não considerados fármacos do grupo dos ICSN. Possuem em sua estrutura um anel iminodibenzil (tricíclico). Outra ação desses fármacos ocorre no bloqueio de receptores serotoninérgicos, adrenergicos, histamínicos e muscarínicos. Não se sabe se esses bloqueios trazem benefícios terapêuticos, mas são importantes para os efeitos adversos. Os principais representantes são: Imipramina, Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Desipramina e Nortriptilina, Protriptilina.

Os ADTs são utilizados em casos de depressão moderada e grave. Alguns pacientes com enxaqueca podem ter benefício no uso dos fármacos dessa classe e alguns pacientes com síndrome do pânico também possuem benefícios ao utilizar esses medicamentos. Os principais efeitos adversos são xerostomia, taquicardia, visão turva, constipação, retenção urinária, sonolência, ganho de peso, dentre outros (FIG. 6). Os ADTs também possuem muitas interações medicamentosas, sendo necessário evitar concomitantemente o uso com fármacos adrenérgicos de ação direta e indireta, inibidores da MAO, dentre outros. O paciente não deve fazer uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.



Figura 6 – Principais Efeitos Adversos Dos Fármacos Adts



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 140.

Anteriormente, vimos que a MAO é uma enzima que degrada as catecolaminas; sendo assim, há uma classe farmacológica que inibe essa enzima e permite maior quantidade de catecolaminas na fenda sináptica. Os fármacos dessa classe são chamados de inibidores da MAO (IMAO). Os fármacos IMAO são a Fenelzina, Tranilcipromina, Isocarboxazida e Selegilina.

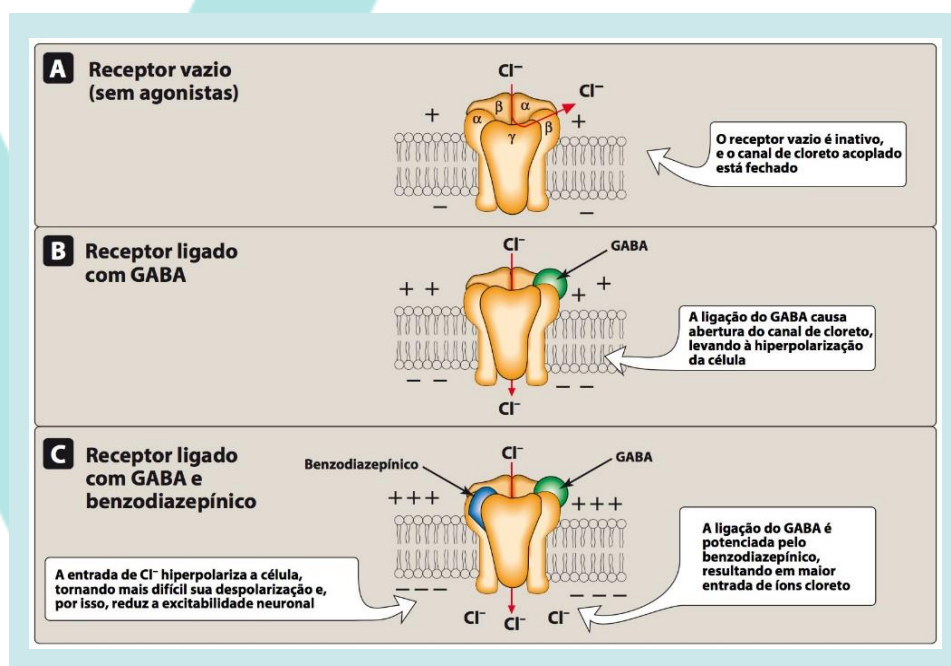
## FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA ANSIEDADE E DA INSÔNIA

Pessoas com ansiedade geralmente também possuem insônia e, durante o estudo deste tópico, serão apresentados muitos fármacos que trazem dois benefícios no tratamento para o paciente. Outro ponto importante refere-se ao fato de que muitos fármacos para tratar a ansiedade também causam sedação. Ansiedade é considerado algo normal do ser humano, porém, quando começa a ficar exagerada e a atrapalhar as rotinas diárias de uma pessoa, requer tratamento. O tratamento pode ser medicamentoso e/ou com psicoterapia. Nesse caso, mudanças na rotina também podem contribuir, como realização de atividade física e alimentação balanceada. É necessário ressaltar a importância de identificar o que causa a ansiedade e tratar essa causa.



Os benzodiazepínicos (BZP) são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da ansiedade. Esses fármacos atuam nos receptores do GABA<sub>A</sub>, que são ativados por um neurotransmissor GABA (fisiológico) com atividade inibitória. Na imagem a seguir, em “A”, o receptor está vazio e, em “B”, o GABA está ativando o receptor e ocorre entrada de íons Cl<sup>-</sup>; e em “C”, um BZP está ativando um sítio alostérico, permitindo entrada de maior quantidade de Cl<sup>-</sup> e levando à hiperpolarização.

**Figura 7 – Ação Dos Fármacos Benzodiazepínicos Em Receptores Gabaergicos**



*Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 122.*

Os BZP podem ser utilizados para tratamento da ansiedade e da insônia, possuem efeito anticonvulsivante e produzem relaxamento muscular. Os fármacos dessa classe podem causar dependência física e psicológica e seus usuários não devem parar o tratamento de forma abrupta, sendo necessária a redução progressiva de doses. Os efeitos adversos mais comuns são sedação, confusão mental, comprometimento cognitivo e, em altas doses, pode ocorrer ataxia e dificuldade de operar máquinas e dirigir veículos.

Os principais benzodiazepínicos são: Diazepam, Flurazepam, Quazepam, Clordiazepóxido, Clorazepato, Alprazolam, Estazolam, Lorazepam, Temazepam, Oxazepam e Triazolam.



## PARA SABER

---

### Flumazenil

O fármaco Flumazenil é antagonista de receptor GABA, ou seja, ele reduz a entrada de íons  $Cl^-$  na célula. A ação desse fármaco ocorre por competição com os benzodiazepínicos; sendo assim, seu uso clínico está relacionado a casos de superdosagem por benzodiazepínico, funcionando com um “antídoto”. O paciente poderá apresentar agitações, uma vez que um receptor inibitório foi bloqueado.

---

Os barbitúricos são medicamentos mais antigos que causam tolerância, dependência e abstinência grave. Também atuam no GABA, em um sítio alostérico diferente do local de ação dos BZP. Os fármacos dessa classe aumentam a entrada de  $Cl^-$ , aumentam o tempo de abertura do canal e podem bloquear receptores excitatórios como o glutamato. São fármacos muito potentes e dosagens altas levam à depressão respiratória e morte. Além do tratamento da ansiedade e insônia, podem ser utilizados para indução de anestesia ou como anticonvulsivantes. Causam sonolência, dificuldade de concentração, náuseas e tonturas. São bons indutores do CYP450 e seus usuários devem evitar bebidas alcoólicas.

O Zolpidem é um fármaco com alto poder hipnótico (indução do sono) muito utilizado atualmente. Ele atua no local dos receptores dos BZP, porém em um subtipo diferente (BZ1). Diferentemente dos BZP, não tem efeito de relaxamento muscular e não apresenta características anticonvulsivantes. Como efeitos adversos principais podem-se destacar pesadelos, amnésia, cefaleia, agitação, sonolência diurna e distúrbios gastrointestinais. Zaleplona e Eszopiclona são dois outros hipnóticos semelhantes ao Zolpidem, atuando no mesmo local. A Zaleplona possui menos efeitos adversos do que o Zolpidem. Os efeitos adversos da Eszopiclona são ansiedade, edema, sonolência, xerostomia e gosto desagradável.

## FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA EPILEPSIA

A epilepsia ocorre devido a uma descarga elétrica neuronal em regiões no SNC. Várias condições anormais podem desencadear uma crise epilética em pessoas predispostas. Traumas encefálicos, traumatismos, drogas, tumores, hipoglicemia, alterações de pH sanguíneo, álcool, estresse, privação de sono, dentre outros, podem desencadear uma crise epilética.

O tratamento ocorre de acordo com as crises, sendo importante a sua classificação.

Na FIG. 8 é possível identificar a classificação das crises.

Figura 8 – Classificação Das Crises Epiléticas



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 152.

As crises focais envolvem apenas uma região do cérebro, podendo acometer somente um hemisfério cerebral e as crises generalizadas envolvem descargas elétricas nos dois hemisférios.

As crises simples não acarretam perda de consciência e pode ocorrer atividade anormal em um dos membros ou grupos musculares. As crises parciais complexas podem acarretar alucinações, perda de consciência, diarreia e/ou micção, podendo evoluir para uma convulsão generalizada.

Nas crises generalizadas do tipo tônico-clônicas ocorre perda de consciência, seguida de contração contínua (fase tônica) e contração e relaxamento rápidos (clônica). As crises de ausência ocorrem com uma perda rápida da consciência, mais comum em crianças, em que a pessoa fica com olhar fixo e pisca rapidamente, com duração de 3 a 5 segundos. As crises mioclônicas são episódios curtos de contração muscular, que podem ocorrer por vários minutos.

As crises clônicas desencadeiam episódios curtos de contração, semelhantes às crises mioclônicas, porém com maior comprometimento da consciência. Nas crises tônicas acontece aumento do tônus nos músculos extensores, com duração inferior a um minuto. As crises atônicas caracterizam-se por perda súbita de tônus muscular. Há também crises de origens desconhecidas.

Vários fatores devem ser levados em consideração na escolha dos fármacos para tratamento das crises epiléticas. Alguns desses fármacos são de primeira escolha para cada um dos tipos de crises e, em caso de não se obter eficácia nos resultados, deve-se trocar por outro fármaco. A maioria desses fármacos podem ter muitas interações medicamentosas e devem-se observar todos os tipos de interações possíveis. Quanto menos medicamentos um paciente usar, maior tende ser a sua adesão ao tratamento. Outro ponto importante refere-se às condições financeiras do paciente. Os BZP também podem ser utilizados no tratamento das crises epiléticas, sendo mais uma terapia adicional.

**Quadro 2 – Fármacos Antiepiléticos, Mecanismo De Ação, Tipos De Crises Tratadas E Principais Efeitos Adversos**

Nome do Farmaco	Mecanismo de ação	Tipos de crises	Principais efeitos adversos
Carbamazepina	Bloqueio de canais de Na <sup>+</sup>	Parcial simples e complexa	Hiponatremia, fadiga, sonolência, tonturas.
Divalproex	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa; Generalizada, ausência, mioclônica.	Ganho de peso, náuseas, tremores, queda de pelos, lesão hepática, sedação.
Etossuximida	Bloqueio de canais de Ca <sup>++</sup>	Crise Generalizada e crise de ausência.	Sonolência, náuseas, distúrbios do TGI, ganho de peso, hiperatividade.
Fenitoína	Bloqueio de canais de Na <sup>+</sup>	Parcial simples e complexa	Hiperplasia gengival, confusão, fala enrolada, visão dupla, hirsutismo.
Gabapentina	Desconhecido	Parcial simples e complexa	Leve sonolência, tonturas, ataxia, ganho de peso e diarreia.
Lacosamida	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa	Tonturas, fadiga e cefaleia.
Lamotrigina	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa; Generalizada, ausência, mioclônica, Tônico-clônica.	Náuseas, tonturas, sonolência, cefaleia e diplopia.
Levetiracetam	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa. Generalizada, mioclônica, Tônico-clônica.	Sedação, cefaleia, fadiga, tonturas, anorexia.
Oxarbezepina	Bloqueio de canais de Na <sup>+</sup>	Parcial simples e complexa.	Náuseas, urticárias, hiponatremia, cefaleia, sedação, tonturas, vertigens, ataxia e diplopia.

Pregabalina	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa	Ganho de peso, sonolência, tonturas, cefaleia, diplopia e ataxia.
Tiagabina	Receptor de GABA	Parcial simples e complexa.	Sedação, ganho de peso, fadiga, cefaleia, tremor, tonturas e anorexia.
Topiramato	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa. Generalizada mioclônica, Tônico-clônica.	Parestesia, perda de peso, nervosismo, depressão, anorexia, ansiedade, tremores, cefaleia.
Zonisamida	Mecanismo múltiplo	Parcial simples e complexa.	Náuseas, anorexia, ataxia, confusão, dificuldade de concentração, sedação, parestesia.

## FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DA PSICOSE E DA ESQUIZOFRENIA

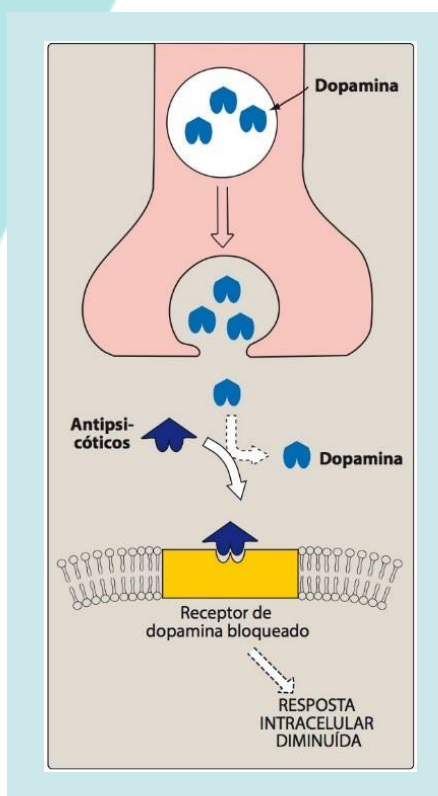
A psicose é um conjunto de transtornos mentais relacionados com a perda da capacidade de fazer distinção do que é real do imaginário. A esquizofrenia é um tipo de psicose crônica na qual o indivíduo apresenta alucinações e ouve vozes. As causas que levam à esquizofrenia estão relacionadas com toxinas, drogas e características genéticas. No Sistema Nervoso Central encontram-se altas quantidades de dopamina nas vias dopaminérgicas em casos de psicose e de esquizofrenia.

Os fármacos que atuam no tratamento procuram reduzir a quantidade de dopamina e são chamados de antipsicóticos de primeira e segunda geração. A FIG. 9 representa, de forma simplificada, o mecanismo de ação dos antipsicóticos. Uma vez que a dopamina foi liberada, ela não consegue ativar os receptores dopaminérgicos, pois estão bloqueados pelos antipsicóticos.



Os antipsicóticos de primeira geração são chamados também de antipsicóticos típicos e atuam bloqueando receptores D2 de dopamina, como podem atuar em outros receptores. Os antipsicóticos de primeira geração causam transtornos de movimento chamados de sintomas extrapiramidais. Os fármacos representantes da primeira geração são Clorpromazina, Flufenazina e Haloperidol.

**Figura 9 – Classificação Das Crises Epiléticas**



**Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 148.**

Os antipsicóticos de segunda geração são também chamados de antipsicóticos atípicos, possuem menor risco de apresentar sintomas extrapiramidais, mas apresentam maior risco de diabetes, hipercolesterolemia e ganho de peso. Os fármacos antipsicóticos de segunda geração são Aripiprazol, Asenapina, Clozapina, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona. Os antipsicóticos de segunda geração, além de bloquearem receptores de dopamina, também bloqueiam receptores de serotonina.



## INDICAÇÃO DE VÍDEO

---

O filme “Uma mente brilhante” é baseado na história real de John Nash, um gênio da matemática que estava cursando uma pós-graduação na Universidade de Princeton. Durante seus estudos, ele foi diagnosticado com esquizofrenia. Nesse filme ficam muito evidenciados os sintomas da esquizofrenia e a perda de contato com a realidade.

Vale a pena cada minuto, tanto pela apresentação da patologia quanto pelo brilhantismo de John Nash.

A título de curiosidade, John Nash morreu de acidente, mas que não foi causado pela esquizofrenia.

Atualmente, o filme encontra-se para alugar no Amazon Prime Video, Google Play, Youtube e Apple TV.

## FISIOPATOLOGIA E TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: PARKINSON E ALZHEIMER

Duas doenças neurodegenerativas muito importantes são o Parkinson e o Alzheimer. O Parkinson é caracterizado por perda de neurônios dopaminérgicos na região nigroestriatal e o Alzheimer ocorre por perda de neurônios colinérgicos na região do hipocampo e do córtex pré-frontal. Devido ao avanço da idade, é mais comum de encontrar pessoas idosas com essas doenças.

Os sintomas do Parkinson são caracterizados por tremores involuntários, rigidez muscular, tronco elevando para frente, marcha arrastada e dificuldade de iniciar e parar a marcha.

A Levodopa é um composto químico que vai se transformar em dopamina, aumentando a produção desse neurotransmissor. A doença de Parkinson ocorre pela perda de neurônios dopaminérgicos; assim, a Levodopa é eficiente enquanto tiver número suficiente de neurônios para transformá-la em dopamina. Junto com a

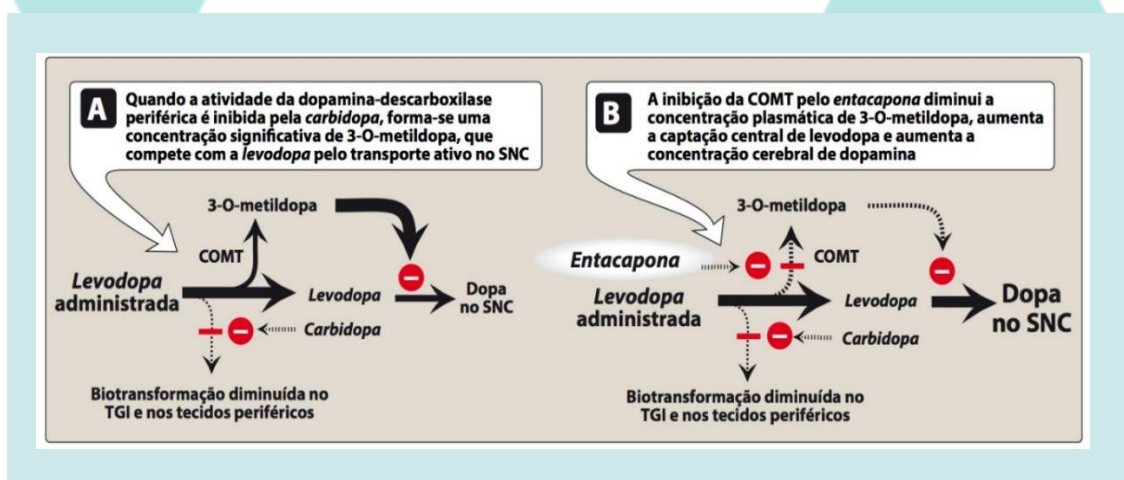
Levodopa, é administrada a Carbidopa, para aumentar suas taxas de absorção. A Carbidopa é um inibidor da dopamina-descarboxilase, uma enzima que diminui a quantidade de Levodopa. Após o início de tratamento com esses fármacos, podem-se observar melhoras dos sintomas do paciente, porém, com o passar do tempo, os sintomas voltam a aparecer.

Os principais efeitos adversos da Levodopa são anorexia, midríase, náuseas, taquicardia, hipotensão, saliva e urina de cor amarronzada e problemas psiquiátricos, como alucinações semelhantes à psicose.

Selegilina e Rasagilina são fármacos inibidores da MAO do tipo B, uma enzima que metaboliza a dopamina. A Selegilina pode ser utilizada junto com a Levodopa para potencializar o efeito terapêutico. Após o metabolismo da Selegilina ocorre formação de compostos que causam insônia; por isso, seu uso não é recomendado na parte da tarde.

Os fármacos Entacapona e Tolcapona são inibidores da catecol – O-metiltransferase (COMT), uma enzima que metaboliza a Levodopa. Na figurFIG.a 10, observe em “A” que, ao utilizar a Levodopa, parte dela é metabolizada pela COMT em 3-O-metildopa. Ao utilizar os inibidores da COMT, ocorrerá menor formação de 3-O-metildopa e maior quantidade de Levodopa será formada, podendo chegar ao SNC para se transformar em dopamina. Os principais efeitos adversos dos inibidores da COMT são náusea, diarreia, alucinações, hipotensão postural e distúrbios do sono.

Figura 10 – Ação Da Levodopa E Da Carbidoa



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 113.

Os agonistas de receptores de dopamina são Bromocriptina, Ropirinol, Pramipexol, Rotigotina e Apormofrina. São compostos de ação mais longa quando comparados com a Levodopa. Durante o tratamento com Levodopa é muito comum o aparecimento de flutuações, sendo esses efeitos reduzidos com essa classe farmacológica. Alguns efeitos adversos dos agonistas de dopamina são sedação, alucinações, confusão, náusea e hipotensão (FIG. 11).

Figura 11 – efeitos adversos dos agonistas de dopamina



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 114.

A Amantadina é um fármaco antiviral que promove maior liberação de dopamina, bloqueio de receptores colinérgicos e inibição do receptor de glutamato (receptor de NMDA), que também traz benefício ao tratamento do Parkinson. Os fármacos antimuscarínicos provocam efeitos semelhantes ao aumento de dopamina e podem ser utilizados de forma auxiliar no tratamento do Parkinson.

Os sintomas do Alzheimer são perdas de memória recente que vão aumentando progressivamente com a gravidade da doença. A perda de neurônios colinérgicos é a principal causa desses sintomas. Depósito de proteínas errantes, como a  $\beta$ -amiloide, leva à morte de neurônios, incluindo um aumento excitatório dessas células, ocasionado por ampliação de estímulos dos receptores NMDA.

A principal classe farmacológica são os inibidores da acetilcolinesterase, uma enzima que degrada a acetilcolina após sua ação na fenda sináptica. Dessa forma, inibindo quimicamente essa enzima, ocorre aumento da quantidade de acetilcolina disponível.

Os representantes dessa classe são Galantamina, Donezepila e Rivastigamina. A FIG.

12 apresenta os principais efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase.

Os antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) são fármacos que reduzem os efeitos excitatórios no SNC. Canais de NMDA são ativados por aminoácidos excitatórios e o excesso de ativação leva a comprometimento neuronal. A Memantina é um representante dessa classe farmacológica e pode ser utilizada no tratamento do Alzheimer.

Figura 12 – principais efeitos adversos dos inibidores da Acetilcolinesterase



Fonte: Whalen; Finkell; Panavelil, 2016, p. 116.



## INDICAÇÃO DE VÍDEO

O filme “Para sempre Alice” traz a história de uma professora que desenvolveu uma forma precoce de Alzheimer. Durante o filme, é possível perceber as etapas progressivas da doença. Inicialmente, são pequenos esquecimentos diários até o momento em que são necessários cuidados por outras pessoas. Embora o Alzheimer seja mais comum em idosos, ainda existe possibilidade de ocorrer em pessoas mais jovens.

Atualmente, o filme encontra-se para alugar no Amazon Prime Video, Google Play, Youtube e Apple TV. O filme está disponível na assinatura da HBO Max.



## LEITURA COMPLEMENTAR

### CAPÍTULO 12 – FARMACOLOGIA ADRENÉRGICA

Neste capítulo do livro *Princípios de Farmacologia – A base Fisiopatológica da Farmacologia*, é possível aprofundar os conhecimentos sobre a transmissão de GABA e glutamato no SNC. Durante o capítulo, encontram-se também aplicações clínicas. No início, há um caso clínico no qual sua resposta é apresentada durante o capítulo. Esse material encontra-se na “Minha Biblioteca”, disponível no portal do aluno. Caso queira aprofundar mais sobre os assuntos aqui trabalhados, pode estudar os capítulos seguintes (cap. 13;14 e 15).

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-26009/epubcfi/6/62%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter12%5D!/4/80/1:358%5B%C3%B3ri%2Co.%5DGOLAN, David E. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da>



*Farmacologia, 3ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 978-85-277-2600-9.*

*Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2600-9/>. Acesso em: 27 jan. 2023.*



## RESUMO DA UNIDADE

---

Durante esta unidade, tivemos uma breve introdução ao SNC e pode-se perceber que existem algumas semelhanças com o Sistema Nervoso Autônomo, porém a complexidade é muito maior. São bilhões de neurônios fazendo interconexões, liberando neurotransmissores e ativando vias excitatórias e inibitórias no SNC.

Depressão, ansiedade e insônia são doenças que vêm crescendo diariamente. Os medicamentos compõem uma forma de tratamento, mas a psicoterapia é fundamental em muitos desses casos. Geralmente, pessoas ansiosas possuem dificuldades para dormir e muitos medicamentos utilizados para tratar a ansiedade também possuem benefícios no tratamento da insônia.

Nesta unidade estudamos, ainda, os fármacos benzodiazepínicos que aumentam atividades inibitórias no SNC, como os barbitúricos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, que são fármacos importantes no tratamento de depressão, ansiedade e insônia.

A epilepsia é desencadeada por uma descarga elétrica e um conjunto de disparos em vias excitatórias no SNC. São vários os fármacos utilizados no tratamento dessa patologia. A psicose e a esquizofrenia estão relacionadas com um aumento de dopamina e, nesse tópico, foram estudados os fármacos antagonistas dopaminérgicos.

Finalizando a unidade, estudamos brevemente das doenças de Alzheimer e Parkinson, as quais se caracterizam por perdas neuronais em regiões específicas do cérebro, desencadeando os sintomas. Foram abordados os medicamentos utilizados na terapia e suas particularidades.

***Este foi um breve resumo desta unidade!***

***Finalizamos aqui nosso curso de Farmacologia.***





## REFERÊNCIAS

BRUNTON, Laurence L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13.ed. AMGH, 2019. 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 05jan. 2023.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5.ed. Grupo GEN, 2017. 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 05jan. 2023.

KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan; TREVOR, Anthony. Farmacologia básica e clínica. 13.ed. Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05jan. 2023.

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2034-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2034-2/>. Acesso em: 04 jan. 2023

Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Resolução – RDC/ANVISA nº 58, de 10 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. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058\\_10\\_10\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf) Acesso em 04/01/2023.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9787.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.787%2C%20DE%2010%20DE%20FEVEREIRO%20DE%201999.&text=Alterar%20a%20Lei%20no.farmac%C3%AAuticos%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.787%2C%20DE%2010%20DE%20FEVEREIRO%20DE%201999.&text=Alterar%20a%20Lei%20no.farmac%C3%AAuticos%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs). Acesso em 04/01/2023.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Resolução CFF** nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 set. Disponível em:

<https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> Acesso em 04/01/2023.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Resolução CFF** n° 586, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 set. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586\\_13.p\\_df](https://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.p_df) Acesso em 04/01/2023.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. **Resolução CFF** n° 586, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 set. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586\\_13.p\\_df](https://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolu%C3%A7%C3%A3o586_13.p_df) Acesso em 04/01/2023.

BRUNTON, Laurence L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13.ed. AMGH, 2019. 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5.ed.

Grupo GEN, 2017. 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan; TREVOR, Anthony. Farmacologia básica e clínica. 13.ed. Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

Nossa capa: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]. 2009, v. 45, n. 5 [Acessado 3 Janeiro 2023], pp. I. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000500001>>. Epub 19 Jan 2010. ISSN 1678-4774.

<https://doi.org/10.1590/S1676-24442009000500001>.

Paracetamol. [Bula]. Hortolândia – São Paulo. SEM. Disponível em: [https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\\_paracetamol\\_10162\\_131\\_8.pdf](https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_paracetamol_10162_131_8.pdf). Acesso em 04/01/2023.

RANG, H.P; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Farmacologia. 8ª Edição. Rio de Janeiro. Elsevier, 2016.

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8ª edição. [Digite o Local da Editora]: GrupoGEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2034-2. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2034-2/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. Farmacologia Ilustrada. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582713235. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713235/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

BRUNTON, Laurence L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. AMGH, 2019. 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5.ed. Grupo GEN, 2017. 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan; TREVOR, Anthony. Farmacologia básica e clínica. 13.ed. Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2034-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2034-2/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. Farmacologia Ilustrada. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582713235. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713235/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

BRUNTON, Laurence L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13.ed. AMGH, 2019. 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5.ed. Grupo GEN, 2017. 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

N. Yanagisawa, H. Morita, T. Nakajima. Sarin experiences in Japan: Acute toxicity and long-term effects. Journal of the Neurological Sciences, Volume 249, Issue 1, 2006. Pages 76-85. ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.007>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X06002917> Acesso em 27/01/2023.

KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan; TREVOR, Anthony. Farmacologia básica eclínica. 13.ed. Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2034-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2034-2/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. Farmacologia Ilustrada. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582713235. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713235/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

BRUNTON, Laurence L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13.ed. AMGH, 2019. 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5.ed.

Grupo GEN, 2017. 9788527731324. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan; TREVOR, Anthony. Farmacologia básica e clínica. 13.ed. Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

MORAES, Fernanda Macedo; FALAVIGNA, Giovanna Fernando Pereira; SILVA, João Francisco Maranhão; SILVA, Lorena Coelho Neves; MATTIELLO, Luiza Rodrigues; OUZA, Areta Agostinho Rodrigues de Souza. Braz. J. Hea. Rev, Curitiba, v. 3, n. 6, p.16242-16259. nov./dez. 2020. ISSN 2595-6825.

[https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/19885/15939?cf\\_chl\\_tk=DN7rqpnUxCdQodW\\_I4dfPoj5qVSUshP1RSHILvMGDBI-1675002996-0-gaNycGzNCWU](https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/19885/15939?cf_chl_tk=DN7rqpnUxCdQodW_I4dfPoj5qVSUshP1RSHILvMGDBI-1675002996-0-gaNycGzNCWU)

N. Yanagisawa, H. Morita, T. Nakajima. Sarin experiences in Japan: Acute toxicity and long-term effects. Journal of the Neurological Sciences, Volume 249, Issue 1, 2006. Pages 76-85. ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X06002917> Acesso em 27/01/2023.

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo



GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2034-2. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2034-2/>. Acesso

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. Farmacologia Ilustrada. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582713235. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713235/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

BRUNTON, Laurence L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13.ed. AMGH, 2019. 9788580556155. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia clínica e terapêutica. 5.ed.

Grupo GEN, 2017. 9788527731324. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527731324/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

KATZUNG, Bertram; MASTERS, Susan; TREVOR, Anthony. Farmacologia básica e clínica. 13.ed. Grupo A, 2017. 9788580555974. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>. Acesso em: 05 jan. 2023.

MORAES, Fernanda Macedo; FALAVIGNA, Giovanna Fernando Pereira; SILVA, João Francisco Maranhão; SILVA, Lorena Coelho Neves; MATTIELLO, Luiza Rodrigues; OUZA, Areta Agostinho Rodrigues de Souza. Braz. J. Hea.

Rev, Curitiba, v. 3, n. 6, p.16242-16259. nov./dez. 2020. ISSN 2595-6825. [https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/19885/1](https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/download/19885/15939?__cf_chl_tk=DN7rqpnUxCdQodW_I4dfPoj5qVSUshP1RSHILvMGDBI-1675002996-0-gaNycGzNCWU)

5939?\_\_cf\_chl\_tk=DN7rqpnUxCdQodW\_I4dfPoj5qVSUshP1RSHILvMGDBI-1675002996-0-gaNycGzNCWU

SILVA, Penildon. Farmacologia, 8ª edição. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2010. E-book. ISBN 978-85-277-2034-2. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2034-2/>. Acesso em: 04 jan. 2023.

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. Farmacologia Ilustrada. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2016. E-book. ISBN 9788582713235. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713235/>. Acesso em: 04 jan. 2023.